

Vitamina E y selenio: la lucha contra el estrés oxidativo

I. Prieto / M. Ramírez / G. Arechaga / A. B. Segura / E. Sabino / J. M. de Gandarias

Vitamina E

Introducción y antecedentes históricos

En la década de los años 20 del pasado siglo, comenzó a observarse en los criaderos de los laboratorios una correlación entre la esterilidad de las ratas y algunas carencias dietéticas (Evans y Bishop, 1922). Estos autores se dieron cuenta que ciertos tipos de aceites, particularmente el de germen de trigo, contenían algún tipo de sustancia capaz de evitar tales alteraciones en la fertilidad. A dichas sustancias, Evans y Burr en 1927, le dieron indistintamente el nombre de factor de fertilidad o vitamina antiestéril. Ya en 1936 otro autor, Evans, identificó un agente de naturaleza alcohólica al que dio dos denominaciones: tocoferol (del griego *tokos* = parto y *pherein* = llevar) y vitamina E. En

En la siguiente revisión presentamos la interacción de dos micronutrientes: la vitamina E y el selenio, sin olvidar la acción conjunta que con ellos ejercen los mercaptoaminoácidos (cisteína y metionina). Todos ellos cooperan como antioxidantes protegiendo, principalmente a las membranas celulares, del deterioro oxidativo.

Su efecto es conjunto ya que entran a formar parte de un sistema enzimático común, el de la glutatión peroxidasa, enzima que contiene cuatro átomos de selenio por molécula y un resto de cisteína, mientras que la vitamina E actúa como su coenzima. Por otro lado, el glutatión (que también interviene en esta reacción), contiene un resto de selenocisteína.

La glutatión peroxidasa, junto con la catalasa y la superóxido dismutasa, constituye una barrera defensiva muy eficaz que protege al organismo de las moléculas hiperoxidantes como los peróxidos, superóxidos y otros radicales libres.

ese mismo año, Karrer aisló del germen de trigo dos variantes de tocoferol, α y β , ambas con actividad de vitamina E. Poco después, 1937-38, Fernholz asignó una fórmula segura al primer tocoferol encontrado en la naturaleza. En 1938 Karrer sintetizó el α -tocopherol, demostrando que la fórmula química asignada previamente por Fernholz a este compuesto era correcta. Posterior-

mente se fueron aislando nuevos tocoferoles a los que se denominaron con las siguientes letras del alfabeto griego (γ , δ ...). Ya en los años sesenta se identificaron unos derivados de los tocoferoles, llamados tocotrienoles, que tienen tres enlaces dobles en su cadena lateral. Pero tuvieron que transcurrir nada más y nada menos que tres décadas hasta que la Comisión de alimentos y nutrición («Food and Nutrition Board») consagrara a

Palabras clave: Estrés oxidativo, glutatión peroxidasa, vitamina E, selenio.

Fecha de recepción: Enero 2002.

Seminario Médico

Año 2002. Volumen 54, N.º 3. Págs. 13-34

la vitamina E como un nutriente indispensable en la dieta, aún cuando hasta el momento, sus efectos sobre la fertilidad humana son más que discutibles. Durante este período de tiempo, muchos científicos han polemizado sobre las virtudes biológicas que se le atribuían a estos compuestos, y se había descrito la acción antioxidante de la vitamina E sobre los ácidos grasos insaturados, reconociéndosele su papel protector sobre importantes componentes de las membranas celulares y nutrientes.

Química de los tocoferoles y tocotrienoles

Las distintas formas químicas con actividad de vitamina E reciben el nombre de vitámeros, y tal y como aparecen en la naturaleza, comprenden 4 tipos de tocoferoles y 4 de tocotrienoles. Por el término «vitamina E» nosotros entenderemos cualquier mezcla de tocoferoles o tocotrienoles biológicamente activa (1) (Figura 1).

Tocoferoles

Todas las moléculas de tocoferoles tienen en común dentro de su estructura química el anillo insaturado 6-hidroxicromano o

cromanol (esqueleto estructural del tocol o 2-metil, 2-(trimetil-tridecenil)-6-hidroxicromano) al que se unen uno o más grupos metilos y una cadena alifática saturada de 13 átomos de carbono con tres grupos metilo (2). Se distinguen cuatro tocoferoles designados, como decíamos anteriormente, por letras del alfabeto griego (α , β , γ , δ) cuyas estructuras serían las siguientes:

α -tocoferol ó 5, 7, 8 trimetiltocol

β -tocoferol ó 5, 8 dimetiltocol

γ -tocoferol ó 7, 8 dimetiltocol

δ -tocoferol u 8 metiltocol

La actividad biológica de estas moléculas guarda relación tanto con el número de grupos metilos que poseen como con la posición de los mismos dentro del anillo, siendo el más activo el α -tocoferol, seguido por el β -tocoferol (50% de la actividad), el γ -tocoferol (25% de actividad) y el δ -tocoferol (10% de la actividad).

Con referencia a sus propiedades físico-químicas, los tocoferoles son aceites de color amarillo, solubles en grasa y en disolventes orgánicos (alcohol, éter, cloroformo...) y bastante termostables (soportan temperaturas superiores a 200°C sin perder

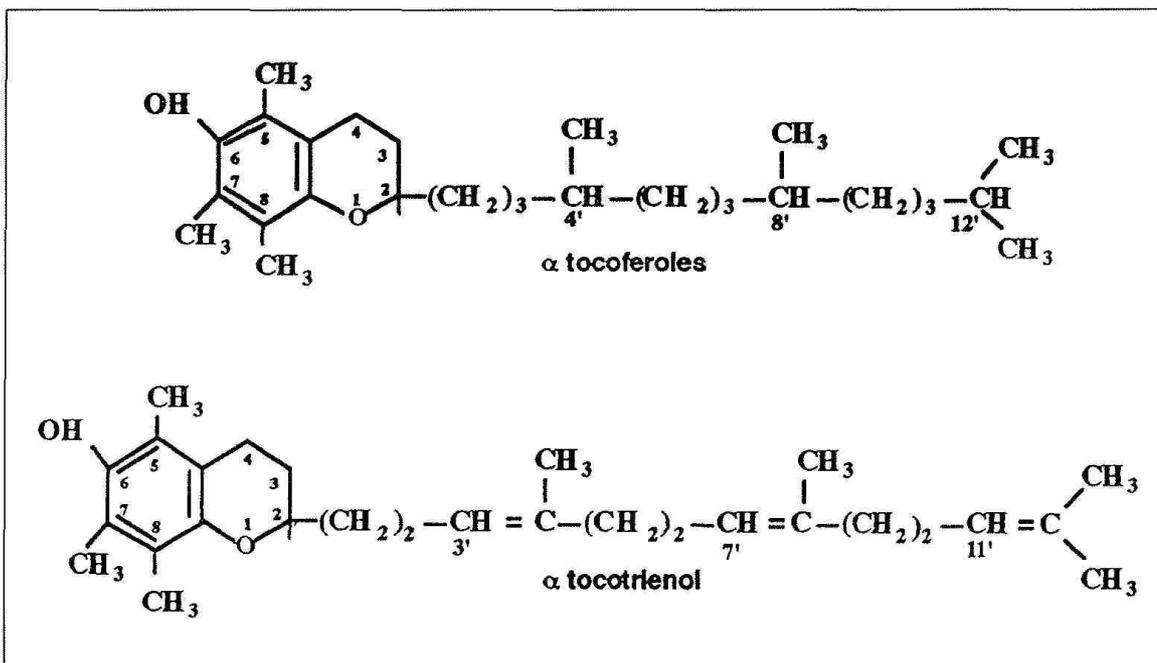


Figura 1.—Estructura química del α -tocoferol y el α -tocotrienol.

su actividad), salvo que se encuentren dentro de un medio básico, en cuyo caso son termolábiles. También son bastante sensibles a la oxidación (3).

El grupo -OH del anillo es capaz de reaccionar con ácidos dando origen a ésteres de la vitamina E, que son las formas de administración y suplementación normalmente utilizadas ya que poseen mayor estabilidad y potencia biológica. Dentro de estos ésteres, el más común es el α -tocoferil acetato racémico (all-rac), que se considera como factor de referencia de la unidad internacional (UI) (2), basándose su grado de actividad según resultado de pruebas biológicas detectoras de gestación-reabsorción en ratas.

UI = 1 mg de all-rac- α -tocoferilacetato =
1,1 mg de all-rac α -tocoferol =
1,49 mg de d-- α -tocoferol

Tocotrienoles

El segundo tipo de moléculas que, según hemos dicho presentan actividad de vita-

mina E, son los tocotrienoles. Éstos cuentan con la misma estructura basada en el anillo del cromanol, pero en este caso la cadena lateral isoprenoide de 13 carbonos además de tener los tres grupos metilos, cuenta con tres enlaces dobles. Según la disposición de los grupos metilos, al igual que los tocoferoles, reciben la denominación de α , β , γ y δ . Su actividad es, en todo caso, inferior a la del tocoferol correspondiente, y el descenso sigue el mismo orden (3).

Fuentes

La principal fuente de vitamina E la constituyen los aceites vegetales y ciertos frutos secos como las almendras y las avellanas. Las fuentes más ricas de vitamina E son, en orden decreciente, los aceites vegetales de germen de trigo, semilla de girasol, semilla de algodón, pepita de cártamo, palma y colza (1) (Tabla 1).

El α -tocoferol es prácticamente el único tocoferol existente tanto en las plantas verdes como en los productos animales, siendo su contenido relativamente alto en las plantas

Tabla 1. Contenido en α -tocoferol (μ g/g) de algunos alimentos

Alimento de origen animal	α -T	Alimento de origen vegetal	α -T	Aceites vegetales	α -T
Vaca	6	Almendra	270	Coco	11
Cerdo	5	Nuez de brasil	65	Maíz	159
Pollo	3	Avellana	210	Algodón	440
Bacalao	2	Cacahuete	72	Oliva	100
Camarón	9	Nuez	5	Cacahuete	189
Leche (primavera)	0,2	Grano de maíz	10	Colza	236
(otoño)	1,1	Harina de avena	7	Cártamo	396
Mantequilla	24	Semilla de amapola	18	Soja	79
Manteca de cerdo	12	Arroz (pardo)	7	Girasol	487
Huevo	11	(blanco)	1	Germen de trigo	1194
		Grano de centeno	10	Margarina (blanda)	139
		Grano de trigo	11	(dura)	108
		Germen de trigo	117		
		Pan de trigo (blanco)	0,9		
		(integral)	5		

Datos recopilados del Hayaishi y Mino por Machlin.

Tabla 2. Tocoferoles totales y α -tocoferol en varios alimentos (mg/Kg ms)

Alimento	Tocoferol total	a-tocoferol
Varios forrajes verdes	200-400	220-400
Harina de alfalfa	190-250	180-240
Grano de trigo	30-35	15-18
Grano de maíz	4-10	0,5-3,0
Harina de soja	3-6	1
Harina de pescado	21	21
Aceite de germen de trigo	1700-5000	800-1200
Aceite de cártamo	500	350
Aceite de soja	1000	100
Alpechín de soja	1000	100

Nutrición Animal. A. A. Bondi, 1988.

verdes y bajo en los alimentos de origen animal (4) (Tabla 2).

Requerimientos y recomendaciones

En condiciones normales, con la dieta o ración diaria (siempre que ésta sea equilibrada) se van a cubrir las necesidades de vitamina E. En el caso de los humanos, éstas giran alrededor de los 10 mg/día para un adulto normal. No obstante, muchos autores actualmente aumentan las recomendaciones basándose en las propiedades antioxidantes de la vitamina E, que actuaría como factor preventivo de afecciones, al parecer, ligadas al estrés oxidativo (ej. enfermedades cardiovasculares, cáncer, catarata, maculopatía...) (5, 6, 7).

En general, proponer recomendaciones de nutrientes ofrece muchas dificultades, y en el caso de las vitaminas éstas son aún más marcadas. Según Wretlind (8), las recomendaciones dadas por la FAO/OMS y dis-

tintas naciones europeas difieren en los siguientes aspectos:

1.-Ingesta diaria recomendada del nutriente.

2.-Contenido del nutriente en la dieta expresado como:

a) Porcentaje de la energía total (densidad de nutrientes)

b) Cantidad de nutriente en relación con las unidades de energía (peso/1000 Kcal).

En algunos países se dan recomendaciones oficiales muy detalladas, mientras que en otros éstas ni tan siquiera existen. Siempre debemos de tener presente que cuando hablamos de raciones dietéticas recomendadas (RDA) nos estamos refiriendo a la cantidad de ingesta diaria que se considera adecuada para cubrir las necesidades nutricionales de la mayoría de las personas sanas dentro de un grupo de población, y éstas no tienen porqué corresponderse con el requerimiento fisiológico exacto (Tabla 3).

Tabla 3. Requerimientos diarios de vitamina E (éster de α -tocoferil) según edad y sexo en humanos (mg/día)

Lactantes	1-6 años	6-10 años	11-14 años		Adultos (15-50 años)	
			Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
3-4	6-7	7-9	10	8-9	10	9-10

Food and Nutrition Board, National Academy of Sciences, National Research Council. Revisión, 1989.

Tabla 4. Recomendaciones diarias de vitamina E (mg) para la población española

Categoría	Edad (años)	mg/día de Vit. E
Niños y niñas	0,0-0,5	6
	0,5-1	6
	1-3	6
	4-5	7
	6-9	8
Hombres	10-12	10
	13-15	11
	16-19	12
	20-39	12
	40-49	12
	50-59	12
	60-69	12
70+	12	
Mujeres	10-12	10
	13-15	11
	16-19	12
	20-39	12
	40-49	12
	50-59	12
	60-69	12
70+	12	
Gestación		+3
Lactación		+5

Las recomendaciones dadas por el Instituto de nutrición del CSIC para la población española son las que aparecen en la Tabla 4. En las especies domésticas explotadas con fines ganaderos las raciones normalmente suministradas van a cubrir también de forma general las necesidades de estos animales (Tabla 5). Sin embargo, hay casos en los que se recurre a la suplementación con acetato de α -tocoferil, por ejemplo, en las raciones de las aves reproductoras y en crecimiento. Hay dos hechos comprobados que apoyan la conveniencia, en determinadas circunstancias, de dicha suplementación con fines productivos:

1.-La adición de tocoferol a las raciones de los broilers, pavos y terneros mejora el sabor de la carne, ya que el tocoferol depositado en los tejidos inhibe la oxidación de los ácidos grasos insaturados (9).

2.-La vitamina E disminuye el sabor a óxido en la leche (10).

Las necesidades de vitamina E no sólo dependen de la especie, género, edad y situación fisiológica; sino que también hay factores de la composición de la dieta decisivos. Así, las grasas ricas en ácidos poliinsaturados aumentan las necesidades de esta vitamina (11). Tanto en humanos

Tabla 5. Requerimientos diarios de vitamina E en algunas especies de animales domésticos

Aves	Pollos en crecimiento	10 UI/Kg de alimento
	Gallinas ponedoras	5 UI/Kg de alimento
Ganado vacuno	Terneros	15-60 UI/Kg de alimento
	Vacas lecheras	300 UI/Kg de alimento
Ganado ovino		15-20 UI/Kg de alimento
Ganado porcino		10-25 UI/Kg de alimento
Cánidos		20-25 UI/Kg de alimento
Ratas		30 UI
Équidos	Potros	230 UI/Kg de peso del animal

como en animales de experimentación se ha observado la dependencia de las necesidades de vitamina E de los ácidos grasos insaturados. Por ejemplo, las necesidades diarias de tocoferoles, que son de unos 5 mg/Kg de ms (materia seca) para las terneras alimentadas con leche, pueden aumentar hasta 10-15 mg cuando se incluyen aceites vegetales en los sustitutivos lácteos.

Homeostasis de la vitamina E:

Uso digestivo y metabólico

Absorción

La vitamina E (todos los vitámeros libres o esterificados), los ácidos grasos no esterificados, los monoglicéridos, esteroides (colesterol) y otras vitaminas liposolubles, junto con las sales biliares constituyen al llegar al intestino delgado las micelas (12). Dado que tanto los ácidos biliares como el jugo pancreático (esterasas) son fundamentales para la formación de las micelas, cuando existe una obstrucción biliar (intra o extrahepática) o una insuficiencia pancreática, se limita la absorción de vitamina E (13).

La absorción de la vitamina E es máxima en el yeyuno medio, y no se absorbe en el colon (14). Dicha absorción es incompleta, de tal manera que sólo entre el 20-30% del tocoferol isotópicamente marcado puede encontrarse en el conducto torácico, mientras que hasta el 50% se encuentra en las heces. Además, la cantidad de vitamina absorbida depende del tipo y cantidad de grasa de la dieta: los triglicéridos de cadena media aumentan su absorción, mientras que los ácidos grasos poliinsaturados la disminuyen (15).

El proceso de absorción de la vitamina E, como el de cualquier nutriente o sustancia en general, no se considera completo hasta que éste no se ha incorporado al líquido interno (1), sea al líquido intersticial o a la sangre; por tanto distinguiremos distintas fases en este proceso (Figura 2):

1.-Paso desde la luz intestinal hasta el citoplasma del enterocito atravesando la

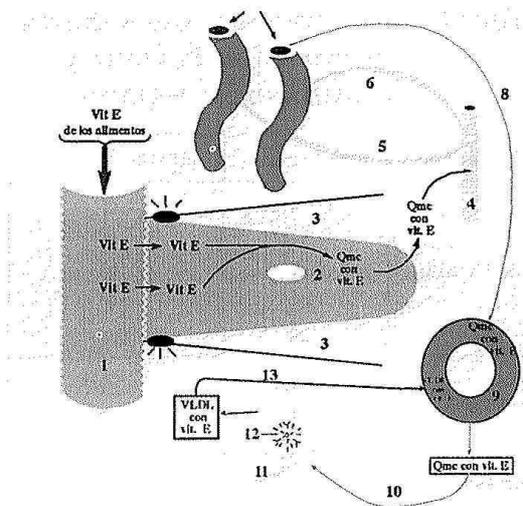


Figura 2.—Absorción de la vitamina E.

membrana apical con ribete en cepillo. Seguidamente, y debido a su carácter graso, la vitamina E se une en el citoplasma a una proteína transportadora específica (TBP o «tocoferol binding protein») que garantiza su estabilidad y movilidad en un medio hostil como el citosólico, hasta su englobamiento en unas lipoproteínas llamadas quilomicrones. El interior del enterocito, sea el citosol o el retículo endoplasmático, es un medio acuoso, por lo que las sustancias lipídicas, poco o nada solubles en agua, precisan de un mecanismo que impida su acúmulo como gotas de grasa metabólicamente inutilizables. Es por ello que dichos lípidos se van a rodear de una apoproteína que los envuelve para formar los quilomicrones, estructuras con un núcleo lipófilo, donde se encuentran los triglicéridos, fosfolípidos, colesterol y las vitaminas liposolubles.

2.—La vitamina E, integrada en el núcleo del quilomicrón, pasa desde el enterocito hasta el líquido intersticial; etapa en la que se inicia la verdadera absorción de la vitamina, la cual se completa al pasar a la sangre.

3.—Desde el líquido intersticial ingresa en los vasos quilíferos, circulando los quilomicrones en la linfa a lo largo de los conductos torácico y linfático.

Tabla 6. Concentraciones plasmáticas de α -tocoferol en humanos

Grupo	α -Tocoferol (mg/dL)
Lactantes	0,22 \pm 0,10
Prematuros	0,15 \pm 0,05
Niños (2-12 años)	0,72 \pm 0,02
Madres postparto	1,33 \pm 0,40
Adultos sanos	0,85 \pm 0,03
Atrésicos biliares	0,10 \pm 0,10
Fibroquísticos	0,15 \pm 0,15

Según Gordon et al. (1958).

4.-Transvase de los quilomicrones a la sangre, con lo que finaliza el proceso de absorción de la vitamina E.

Circulación

La vitamina E, como acabamos de ver, ingresa en el plasma dentro de los quilomicrones, en cuyo seno viaja hasta el hígado, donde buena parte se descarga en los hepatocitos y se incorpora en gran proporción a las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), de las que derivan las lipoproteínas de baja densidad (LDL) (16) Por lo tanto, vamos a encontrar a la vitamina E en el plasma en los quilomicrones, las VLDL y las LDL (Tabla 6). A diferencia de las vitaminas A y D, no viaja unida a un transportador, ni se deposita mayoritariamente en el hígado, sino que se distribuye ampliamente por distintos tejidos (17) (Tabla 7).

Las concentraciones plasmáticas de los distintos tipos de tocoferoles se ajustan a las siguientes proporciones:

85% α , 10-12% β y 3-5% γ

Los niveles de α -tocoferol plasmático corren paralelos a los de colesterol y lípidos totales (18), así:

1.-En sujetos hiperlipidémicos (hipercolesterolemicos, diabéticos, hipotiroideos) hay concentraciones elevadas.

Tabla 7. Concentración de α -tocoferol en diversos medios humanos

Tejidos	α -tocoferol	
	$\mu\text{g/g}$ de tejido	$\mu\text{g/g}$ de lípidos
Plasma	9,5	1,4
Eritrocitos	2,3	0,5
Plaquetas	30,0	1,3
Tejido adiposo	150,0	2,0
Músculo	19,0	0,4
Hígado	13,0	0,3
Riñón	13,0	0,3
Suprarrenales	132,0	0,7
Testículo	40,0	1,0
Ovario	11,0	0,6
Hipófisis	40,0	1,2

L.J. Machlin (1984).

2.-En sujetos hipolipidémicos (abetalipoproteinémicos, malnutridos, afectados de fibrosis quística) las concentraciones plasmáticas son bajas.

Se consideran suficientes, y por tanto avalan un estado nutricional normal con respecto a la vitamina E, las concentraciones plasmáticas de α -tocoferol en sujetos sanos que alcancen o superen los 0,85 mg/dL (19).

Las concentraciones de vitamina E en las células sanguíneas son muy inferiores a las del plasma. Como veremos más tarde, para que se pueda llevar a cabo la agregación plaquetaria, así como para que se mantenga la integridad de la membrana de los eritrocitos, es fundamental contar con una reserva normal de vitamina E que neutralice los radicales libres (20).

Distribución y almacenamiento

Como decíamos, la vitamina E se distribuye por todo el organismo. La mayor concentración la encontramos en el tejido adiposo y en las suprarrenales, muy por encima del

hígado. Por otro lado, el almacenamiento no tiene un tope definido, sino que va a ser proporcional, y por lo tanto un reflejo, de la ingesta.

La vitamina E viaja en el plasma en las LDL fundamentalmente (21). La apo BB de estas lipoproteínas se fija a receptores específicos de la membrana celular incorporándose la vitamina al citoplasma celular por difusión directa o conjuntamente con otros lípidos. Aún se desconoce el mecanismo de incorporación de la vitamina E transportada por los quilomicrones y las VLDL.

La forma de almacenamiento es distinta según nos encontremos en un adipocito o en otro tipo de célula:

1.—En los adipocitos la vitamina E se almacena predominantemente en la fase lipídica líquida endocelular (22), donde constituye un fondo de reserva prácticamente fijo, que sólo se utiliza en situaciones fisiológicas de gran demanda, como puede ser tras una cuantiosa ingesta de ácidos grasos poliinsaturados, o durante un ejercicio físico muy intenso (esto es especialmente marcado en roedores, por ejemplo, las ratas bien nutridas son capaces de procrear varias camadas sucesivas que, a pesar de estar sometidas a dietas carentes de tocoferoles, no agotan sus reservas de vitamina E).

2.—En las células no adiposas la vitamina E se sitúa casi exclusivamente en las membranas (23), en una relación 1/850 con los ácidos grasos poliinsaturados. Este depósito de vitamina E tiene un carácter doble:

- Fondo lábil (de renovación rápida): en hepatocitos, riñón y miocardio.
- Fondo fijo (de renovación lenta): en otras células.

Excreción

La mayor parte de los tocoferoles son absorbidos y transportados en la sangre sin modificación química alguna. Ahora bien, una vez realicen su acción antioxidante el tocoferol se transforma en tocoferilquinona, molécula sin actividad vitamínica. La reducción de esta molécula origina la tocofe-

rilhidroquinona, que puede conjugarse con el ácido glucurónico (1). Esta es la principal forma de excreción de la vitamina E por la bilis, y posteriormente por las heces. Sólo una pequeña parte de la vitamina E (1%) se elimina con la orina (24).

El estrés oxidativo

La idea más inmediata que surge en nuestra mente cuando oímos la palabra «oxígeno» es que se trata de un elemento esencial para la vida (al menos, para aquel tipo de vida que a nosotros, como humanos, nos resulta más cercana). Sin embargo, aunque el oxígeno es un elemento esencial para la vida, también puede ser muy nocivo. De ahí que haya sido comparado con el Dios Jano, que tenía dos caras opuestas: «El oxígeno muestra dos caras: una benigna, la otra maligna. Esta dualidad funcional se manifiesta en las formas de vida aerobia, en donde el oxígeno es esencial; pero tanto su presencia excesiva como un metabolismo inadecuado del mismo ocasiona efectos tóxicos en el organismo».

Podríamos decir que existen moléculas, llamémoslas «buenas» de oxígeno, aquellas que tienen apareados sus electrones. Pero si una molécula de oxígeno pierde o gana un electrón se torna inestable, convirtiéndose en un radical libre de oxígeno.

La mayoría de los efectos perjudiciales del oxígeno provienen de los radicales libres, debido al obstinado afán que muestran por unirse a otro electrón para conseguir su estabilidad, la pérdida de este electrón puede desestabilizar a otra molécula (lípidos, DNA, etc.). Se establece entonces una reacción en cadena donde cada molécula reacciona buscando su propia estabilidad (es como la caída de una fila de fichas de dominó).

Afortunadamente, el organismo consta de sistemas de protección basados en los antioxidantes, que actúan frenando esta propagación. Según Gaby et al., el organismo dispone de distintos mecanismos protectores naturales para contener el estrés oxidativo:

1.-Nutrientes antioxidantes: vitamina E, vitamina C, riboflavina, β -caroteno, selenio...

2.-Otras moléculas con propiedades antioxidantes: glutatión y ácido úrico

3.-Enzimas:

Superóxido dismutasa (SD)



Glutatión peroxidasa (GP)



Catalasa



De esta forma se consigue preservar la organización morfofuncional de las células y del organismo: la estructura de las membranas, los ácidos grasos poliinsaturados, DNA, fosfolípidos, etc.

Entre todos los sistemas antioxidantes descritos destaca el sistema asociado vitamina E-selenio, uno de cuyos efectos biológicos mejor conocidos se centra en prevenir o retrasar la oxidación de los ácidos grasos insaturados. Una deficiencia dentro de este sistema tiene como consecuencia un aumento en los niveles de O_2^\bullet y H_2O_2 , que deterioran por peroxidación macromoléculas esenciales de las membranas, debido a una reacción llamada de Harber Weiss, en la que se originan radicales hidroxilo (OH^\bullet).

Mecanismo de acción de la vitamina E

Desde hace tiempo es conocida la relación entre la vitamina E, el selenio y los mercaptoaminoácidos (cisteína y metionina). Tanto la vitamina E como el selenio actúan en el organismo como antioxidantes, efecto que ejercen mediante la actividad glutatión peroxidasa, enzima que contiene cuatro átomos de selenio y una molécula de cisteína y en cuyo complejo enzimático actúa la vitamina E como coenzima (25) (Figura 3). El α -tocoferol, que como dijimos es el principal vitámero, cuenta en su anillo cromanol con un grupo OH fenólico en posición C-6 capaz de ceder su H^+ al radical libre del ácido graso poliinsaturado para estabilizar al electrón desapareado. En esta reacción el α -tocoferol se convierte en α -tocoferoxilo.

El α -tocoferoxilo es muy inestable y capaz de reaccionar con un segundo radical libre para transformarse en α -tocoferilquinona por ruptura del anillo.

Gracias a esto se consigue detener la reacción de oxidación en cadena. Este tipo de actividad actúa preferentemente protegiendo los ácidos grasos insaturados esenciales de las membranas celulares (linoleico (ω -6), linolénico (ω -3)) y sus derivados

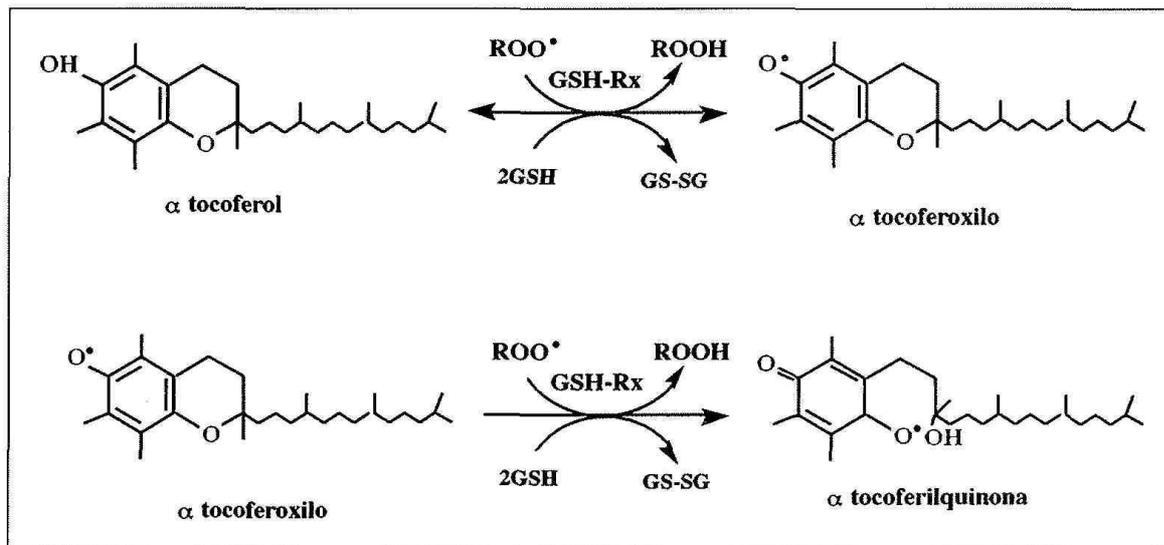


Figura 3.-Mecanismo de acción de la vitamina E.

(araquidónico, eicosapentaenoico y doco-hexaenoico) (26).

Los principales efectos beneficiosos de esta actividad antioxidante son:

- 1.-Protección de las moléculas oxidables, como el retinol y el β -caroteno.
- 2.-Estabilidad morfofuncional de las membranas.
- 3.-Continuidad de los procesos enzimáticos.
- 4.-Protección del funcionamiento de las mitocondrias y el endoplasma (incluido el sarcoplasma) en células de distintos tejidos (neuronas, enterocitos, fibras del miocardio....).

Y otros efectos biológicos son:

- 1.-Protección de la actividad fagocítica de leucocitos y macrófagos.
- 2.-Incremento de la respuesta inmunitaria humoral en ratas.
- 3.-Preservación de órganos después de un trasplante.
- 4.-Prevención frente a hemólisis crónica por excesiva fragilidad de las membranas de los eritrocitos.
- 5.-Prevención de hemorragias en prematuros.
- 6.-Tratamiento y prevención de la distrofia muscular hereditaria.
- 7.-Retención placentaria en vacas.
- 8.-Desbloqueo del agarrotamiento articular en extremidades de équidos.

Toxicidad de la vitamina E

La intoxicación por altas dosis de vitamina E es rara. Puede decirse que es la menos tóxica de todas las vitaminas liposolubles. Cuando se administran dosis excesivas, pueden aparecer síntomas pasajeros, como náuseas y flatulencia.

Deficiencia en vitamina E

Es importante señalar que la deficiencia en vitamina E varía según la especie animal en la que se esté estudiando la carencia (27, 28). De hecho, la vitamina E constituye un paradigma del riesgo de extrapolar al ser humano los resultados obtenidos en animales de experimentación. Efectivamente, en la rata, el ratón y otras especies, la ca-

rencia en vitamina E afecta a la reproducción, con una alteración del epitelio germinal que conduce a la esterilidad. En la hembra, al ser fecundada, se produce aborto; y en el macho esterilidad (29).

Estos hechos hicieron que en un principio se asociara esta vitamina con la capacidad reproductora, por lo que se la denominó «factor antiesterilidad» o «tocoferol». Sin embargo, aunque la vitamina E se ha llegado a proponer como tratamiento para la esterilidad en el hombre, los resultados hasta la actualidad han sido negativos.

En términos generales, podemos decir que la aparición de una deficiencia en vitamina E puede tener varias causas:

1.-Causas directas

- a) Aporte deficiente.
- b) Defectos en la absorción.

2.-Causas indirectas

- a) Consumo elevado de ácidos grasos poliinsaturados.
- b) Escaso aporte de selenio y/o mercaptanoácidos.

Como rasgos comunes, las alteraciones que caracterizan a esta deficiencia afectan fundamentalmente al sistema vascular (diátesis exudativa), neuromuscular (distrofias) y reproductor (interrupción de la gestación en hembras y degeneración testicular irreversible en machos) (30).

A continuación vamos a realizar un rápido repaso por las alteraciones más características: asociadas a la falta de esta vitamina en distintas especies animales explotadas con fines ganaderos, para concluir con la especie humana.

Deficiencia en rumiantes

Una enfermedad muy característica de los rumiantes jóvenes (terneros, corderos o cabritos) es la llamada «enfermedad blanca muscular», un tipo de distrofia muscular que se asociaba a una carencia de selenio, pero que hoy se sabe es debida a una deficiencia mixta de selenio y vitamina E. Los síntomas son: una debilidad muscular muy marcada, cojera, rigidez en las extremidades (dificultad para mantenerse en pie), incluso

se afecta la musculatura de la lengua, lo que impide que estos lactantes puedan mamar y desencadena una pérdida de peso, anemia y detención del crecimiento (31).

No parece que la deficiencia en vitamina E afecte al aparato reproductor de los rumiantes, ni hembras ni machos.

Deficiencia en el ganado porcino

Se trata de un cuadro desencadenado por la carencia mixta de vitamina E y selenio, con sintomatología muy diversa: ictericia con coloración amarillenta, incluso en el tejido adiposo (pigmentación ceroides debida a la oxidación *in vivo* de los lípidos); necrosis hepática, miocardosis; distrofia muscular estriada (enfermedad blanca muscular) fundamentalmente en la zona dorsotroncal, pelvis, y parte alta de las extremidades, dificultades en la locomoción, cianosis localizada (orejas y cuello), esofagitis ulcerada, nefrosis con hemoglobinuria y una gran cantidad de decesos (29).

Deficiencia en aves

Son típicos dos cuadros clínicos: encefalomalacia y diátesis exudativa.

1.-Encefalomalacia: También es conocida como enfermedad del pollo loco. Cursa con edema y hemorragias en el cerebelo, lo que perturba la coordinación motora, que se refleja en ataxia y movimientos grotescos de la cabeza y las extremidades. Esta enfermedad responde al tratamiento con vitamina E, pero no con selenio ni mercaptoaminoácidos.

2.-Diátesis exudativa: Tiene como origen una exagerada permeabilidad capilar (edematización y aspecto negruzco de las zonas afectadas) junto con una acusada distrofia muscular. Se trata del mejor ejemplo de una etiología debida a la carencia triple de vitamina E, selenio y mercaptoaminoácidos. En las aves también aparece distrofia muscular nutricional por falta de vitamina E, que afecta principalmente a la musculatura de la pechuga y los muslos.

Por otro lado, la deficiencia vitamínica E afecta a la reproducción de las aves: muerte

de los embriones durante los primeros días de incubación y esterilidad irreversible en los machos (30).

Deficiencia en humanos

Como venimos indicando en reiteradas ocasiones, desde su descubrimiento la vitamina E se asoció con la capacidad reproductora, lo que condujo a proponer esta vitamina como tratamiento de la esterilidad en el hombre, pero los resultados fueron negativos. Aún en 1976, Bieri describía a la vitamina E como «una vitamina en busca de una enfermedad».

Realmente, en los humanos la deficiencia en vitamina E es muy rara (32). Desde un punto de vista fisiopatológico, aparece fundamentalmente en tres circunstancias (33):

1.-Síndrome de malaabsorción (34).

2.-Trastornos sanguíneos genéticos: deficiencia de glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa y deficiencia en glutatión sintetasa (35).

3.-Prematuridad: anemia hemolítica con ictericia.

Los principales síntomas son:

a) Hematológicos.

b) Neurológicos: alteraciones de la motilidad ocular y ataxia cerebelosa.

c) Musculares: debilidad muscular (miopatía).

d) Oftalmológicos: lesiones de la retina (retinopatía pigmentaria).

El diagnóstico de la carencia suele realizarse mediante el análisis directo de la cantidad de vitamina en sangre, o por medio de pruebas funcionales. Normalmente los niveles plasmáticos de α -tocoferol se consideran como una adecuada valoración diagnóstica.

La prevención de estas deficiencias normalmente se realiza cubriendo diariamente las necesidades con una alimentación equilibrada, pero existen determinadas circunstancias (síndromes de malaabsorción o niños prematuros) que justifican una suplementación con 10-20 mg/Kg/día (36).

Hoy en día, cuando ya hemos superado, en buena parte, en los países civilizados el período de prevención de carencias (avitami-

nosis), la vitaminología ha entrado en una nueva etapa en la que se persigue la prevención de ciertas enfermedades crónicas degenerativas. Actualmente existen evidencias de que algunas enfermedades comunes como la aterosclerosis, la catarata y ciertos procesos relacionados con el envejecimiento están posiblemente asociados a fenómenos de oxidación celular por radicales libres. Sabemos que las vitaminas E, C y los carotenoides son antioxidantes que impiden la propagación en cadena de la reacción iniciada por los radicales libres (37). Además de sus propiedades antioxidantes también son inmunomoduladores (38), y que la ingesta superior a las recomendaciones diarias (RDA) podrían jugar un papel muy importante en la prevención del riesgo de las enfermedades que parecen estar ligadas al estrés oxidativo. Algunos ejemplo son los siguientes:

1.-**Cáncer:** Estudios experimentales y epidemiológicos han tratado de demostrar que los micronutrientes antioxidantes en general, y la vitamina E en particular, pueden tener un efecto protector frente a ciertas formas de cáncer epitelial (carcinoma). Sin embargo, no tendremos una confirmación definitiva de estos resultados hasta que no se hayan realizados más estudios epidemiológicos en los países industrializados (7).

2.-**Aterogénesis:** Es muy probable que la vitamina E juegue un importante papel protector contra la aterogénesis y sus secuelas (39). Ahora bien, todavía no está definida la ingesta ni las concentraciones sanguíneas óptimas de dicha vitamina, y si sería conveniente acudir a la interacción de distintos antioxidantes, basándonos en el fenómeno de la sinergia. De todas formas, no debemos olvidar que la aterosclerosis es una afección compleja y multifactorial, donde no sólo juegan un papel muy importante la hiperlipemia y la oxidación de las LDL (40), sino también otros factores (herencia, tabaquismo, edad, sexo, hipertensión, diabetes, obesidad, etc.)

3.-**Patologías oculares:** dos enfermedades oculares muy ligadas al proceso de enveje-

cimiento (catarata y degeneración macular) también parecen estar relacionadas con el estrés oxidativo. Se piensa que su aparición podría, si no prevenirse sí retrasarse, con el empleo de nutrientes antioxidantes.

4.-**Enfermedades neurológicas.**

5.-**Ejercicio físico:** ciertas situaciones fisiológicas que aumentan la tasa metabólica, como el ejercicio físico intenso, también incrementan el consumo de oxígeno y la consecuente formación de radicales libres. Es por ello que algunos autores han indicado la idoneidad de la suplementación con vitamina E con vistas a mejorar el rendimiento físico (41); sin embargo, estas son valoraciones que aún están por comprobar.

Selenio

Introducción y antecedentes históricos

El selenio fue descubierto en 1817 por el químico sueco J.J. Berzelius, y durante muchos años fue considerado como un elemento tóxico tanto para el hombre como para los animales. Desde el último tercio del siglo XIX se tenían noticias de una enfermedad que atacaba a los caballos y al ganado vacuno que pastaba en suelos con alta concentración salina, a la que se denominaba «enfermedad alcalina» y cuyos síntomas eran: pérdida de pelo en la crin y la cola, cojera por corrosión de los cascos y ceguera. La causa de esta intoxicación, a menudo mortal, no se estableció hasta la década de los treinta del pasado siglo, cuando se demostró que el factor etiológico era el alto contenido en selenio de los pastos y piensos que consumían dichos animales. Sorprendentemente, en 1957 Schawarz y Foltz describieron la falta de este mismo elemento químico como la causa de una nueva patología, no menos severa, que afectaba al crecimiento y la fertilidad de los animales consumidores de dietas pobres en selenio. Este fue el primer paso para demostrar, no sólo su toxicidad, sino también su esencialidad para los mamíferos.

En 1973 Rotruck et al demostraron que el selenio era un componente del enzima glu-

tación peroxidasa, presente en los eritrocitos, y el 1975 el grupo de Awatshki obtenía resultados similares para la especie humana. Estos descubrimientos ligaban al selenio con la vitamina E y los mercaptoaminoácidos en las funciones de defensa del organismo frente al estrés oxidativo. Y en 1979 se demostraba definitivamente la necesidad de este elemento traza en el hombre, cuando investigadores chinos pusieron de manifiesto su efecto preventivo en la enfermedad de Keshan. En 1989 la RDA estableció oficialmente las recomendaciones dietéticas de selenio para la especie humana.

Descubrimientos relativamente recientes (42) han venido a acrecentar el interés sobre este elemento, al demostrarse su presencia en una nueva actividad enzimática, la 5-desyodasa, que cataliza la conversión de T4 a T3, hormona del tiroides con verdadera actividad biológica.

La dualidad elemento tóxico-elemento esencial del selenio tiene especial interés por varias razones:

1.-Los niveles de este elemento que pueden causar intoxicación o carencia están relativamente cercanos. El nivel beneficioso para los animales suele ser inferior a 0,1 ppm de la ms, pero cantidades de 3-5 ppm ya resultan tóxicas.

2.-En la geografía mundial hay a cual mayor abundancia de terrenos ricos y pobres en selenio.

Características químicas

El selenio se sitúa en la tabla periódica entre el oxígeno y el azufre, con el que tiene una gran similitud, hasta el punto de ser intercambiables. Pertenece al grupo de los metaloides, al igual que el arsénico, y su posición es especial entre los metales y los no metales (43).

Existe en varios estados de oxidación:

1. -2: se presenta en una gran variedad de complejos insolubles junto con metales pesados o con hidrógeno (H_2Se , gas tóxico a temperatura ambiente).

2. 0: es el selenio elemental, que podemos encontrar en dos formas:

a) Cristalina: estable y altamente insoluble.
b) Amorfa.

3. +2: único estado que no es común en la naturaleza.

4. +4: en solución ácida forma ácido selenioso, mientras que en medio alcalino y presencia de O_2 se oxida lentamente a selenato (+6).

5. +6.

Como formas orgánicas lo encontramos generalmente formando parte de selenoproteínas (44):

a) Selenocisteína. Es la forma más abundante en los tejidos animales, y se deriva de la serina en una reacción catalizada por la selenocisteína sintasa.

b) Selenometionina.

Las formas inorgánicas más corrientes del selenio son los selenatos (SeO_4^{2-}) y selenitos (SeO_3^{2-}).

El selenio es un componente de los magmas y gases volcánicos, y se distribuye en la corteza terrestre en distintas formas químicas y proporciones. Se aplica ampliamente en diversos procesos industriales: células fotoeléctricas, fotografía, industria del vidrio y la cerámica, aparatos de televisión y radio, productos químicos y medicamentos (43).

Fuentes y biodisponibilidad

Lógicamente, el primer escalón en la cadena alimenticia del selenio es el suelo. Como decíamos, existen suelos tanto ricos como pobres en selenio, pero no siempre existe una relación directa entre este valor y los niveles de selenio en sangre de los animales y humanos que pueblan dichas zonas. Esto es debido principalmente a dos razones:

1.-El pH de los suelos: los ácidos son menos porosos, y por tanto la biodisponibilidad es menor.

2.-El tipo de plantas: las plantas, según si acumulan o no selenio, se pueden dividir en:

a) Indicadoras primarias de selenio: acumulan hasta niveles de 100-10 000 mg/kg.

b) Acumuladoras secundarias de selenio: entre 50-500 mg/Kg.

Tampoco podemos olvidar que la tasa en la que las plantas absorben el selenio dependerá de la forma en la que éste se encuentre en el suelo: se absorbe mejor como selenato que como selenito (43).

De forma global, los suelos deficientes en selenio se encuentran en Nueva Zelanda, Escocia, Finlandia, Suecia, Dinamarca, Alemania, Turquía, Grecia, China y Canadá. Hay países, como EE.UU, China o Australia que poseen suelos con niveles tanto altos como bajos de selenio.

En general, las principales fuentes de este elemento mineral van a ser las carnes, los pescados y productos de pesca y los cereales (45). Fuentes pobres son las frutas y legumbres (excepto los champiñones y ajos) y la leche y derivados. En cuanto al agua, sus concentraciones no tienen significación desde un punto de vista nutricional, y menos (en condiciones normales) va a ser la vía de una posible intoxicación. Las formas inorgánicas son menos utilizables que las orgánicas (Tabla 8).

a) Cereales y vegetales: El contenido en selenio de los productos vegetales suele ser bajo, sin embargo, algunos granos cereales

y derivados contribuyen significativamente a la ingesta. Los vegetales suelen incorporar el selenio a las proteínas, generalmente en forma de selenometionina. Por lógica, los vegetales más pobres en proteína lo serán también en selenio.

Más importante que el contenido en selenio (como de cualquier otro nutriente) de un alimento es su biodisponibilidad. Podríamos definir la biodisponibilidad como «la proporción de selenio ingerido que después de ser absorbido es incorporado en una forma biológicamente activa». En los vegetales la biodisponibilidad del selenio es muy alta: entre el 85-100%.

b) Carnes y derivados: Al igual que en los vegetales, la mayor parte del selenio en los tejidos animales se encuentra como selenometionina. Lógicamente, tanto la concentración como la forma química en la que se encuentre este elemento en los productos animales dependerá de la concentración y la forma química en los productos vegetales que consumieron dichos animales. No obstante, la concentración de selenio es más constante en los productos animales que en los vegetales, ya que los primeros son capaces de conservarlo en condiciones de falta de aporte y de excretarlo en grandes canti-

Tabla 8. Contenido en selenio de diversos productos

Contenido en selenio > 50µg/100 g de porción comestible				
<u>Crustáceos*</u>	<u>Moluscos*</u>	<u>Peces**</u>	<u>Vísceras</u>	<u>Vegetales</u>
Bogavante	Almejas	Arenque	Hígado de aves	Anacardo
Cigalas	Calamares	Atún	Hígado de ovino	Arroz
Gambas	Caracoles	Caballa	Hígado de porcino***	Germen de trigo
Langosta	Ostras	Carpa	Hígado de vacuno	Harina
	Pulpo	Lubina		Salvado
	Vieiras	Lucio		Levadura
		Rodaballo		Heno curado al sol***
		Salmón		
		Sardinas		

* Son los que contienen mayor cantidad de selenio y con ellos se preparan harinas que se utilizan como suplementos para el ganado.

** El hígado de estos animales es también una excelente fuente.

*** Tanto el hígado de cerdo fresco como el heno secado al sol son utilizados en ganadería como fuentes de selenio.

dades cuando la ingesta es excesiva (mecanismo homeostático). En general, las carnes son buenas fuentes de selenio, aunque su biodisponibilidad es mucho menor que en los vegetales (sobre un 15%).

c) Productos de la pesca: Normalmente contienen más selenio que las carnes, y además su biodisponibilidad es mayor (entre el 20-25%).

Las formas más comunes de administración de selenio a los animales deficientes son:

a) Inyección o administración oral de sales de selenio.

b) Proporcionar correctores minerales o bloques de sales que contengan pequeñas cantidades de selenio.

c) Emplear alimentos obtenidos en zonas ricas en selenio.

Requerimientos y recomendaciones

Los requerimientos dietéticos de un determinado nutriente se definen como «la cantidad mínima incorporada a la dieta necesaria para mantener la estructura normal y las funciones fisiológicas en una determinada situación».

En el caso de la especie humana, aunque se han realizado diversos estudios de balance, éstos no parecen ser muy adecuados, ya que los mecanismos homeostáticos son capaces de mantener el balance dentro de una amplia gama de ingestas (46) (Tabla 9). El consumo de selenio en España es bastante alto, por encima de las recomendaciones (221 µg/día). Las regiones con el consumo más alto son las del norte (Cantabria, País Vasco, Navarra, la Rioja y Castilla León) mientras que los mínimos se encuentran en Andalucía y Canarias. Estas diferencias regionales parecen deberse a las diferencias en las proporciones de tipos de alimentos ingeridos (45).

En las distintas especies animales, las necesidades nutritivas de selenio varían según la forma en la que éste se ingiere, el criterio empleado para considerar la suficiencia, y también dependen del resto de componentes de la ración, especialmente de las cantidades de vitamina E. En la mayoría

Tabla 9. Recomendaciones de consumo diario de selenio para la especie humana

Requerimientos diarios de selenio (µg/día)	
0-6 meses	15-25
6-12 meses	20-30
1-10 años	35-45
Adolescentes	45-55
Jóvenes > 15 años	100
Hombres	100
Mujeres	60
Embarazo	+10
Lactancia	+20

Food and Nutrition Recommended Board.

de las especies las recomendaciones diarias son alrededor de 0,1 ppm (Tabla 10).

Homeostasis del selenio

Absorción

Este proceso no cuenta con demasiada significación dentro de los mecanismos de homeostasis del selenio. La locación de los niveles máximos de absorción dependen de la especie (47).

En el hombre tiene lugar en el intestino delgado, con su punto más alto en el duodeno. Se trata de un mecanismo de transporte activo aún no bien conocido (Figura 4). Del



Tabla 10. Requerimientos diarios de selenio en distintos animales (mg/Kg de materia seca comestible)

Ganado vacuno	0,20	Pollos	0,15
Ganado ovino	0,15	Gallinas	0,10
Ganado porcino	0,20	Pavos	0,20
Équidos	0,10	Ratas	0,10
Cánidos (perros)	0,10	Cobayas	0,10
Gatos	0,10	Hámster	0,10
Carpa	0,25	Visón	0,10

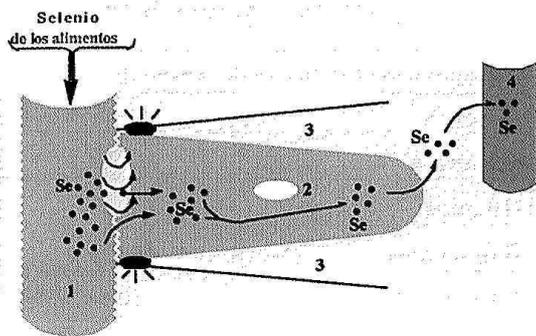


Figura 4.—Absorción del selenio.

selenio ingerido se absorbe entre el 50-100%, sobretodo el que aparece en forma de selenometionina (orgánico). Se absorben peor las formas inorgánicas.

Parece que los selenoaminoácidos (selenometionina y selenocisteína) se absorben utilizando un transporte activo dependiente de Na^+ , al igual que sus análogos con azufre (48).

Algunos factores de la dieta cambian los niveles de absorción:

- 1.—La favorecen los aminoácidos y los polipéptidos.
- 2.—La antagonizan diversos metales (Ag, Cd, Cu, Hg y sulfatos).

Algunas de las variaciones interespecíficas son:

- a) Menor absorción en los rumiantes que en los monogástricos.
- b) En el ganado ovino se absorbe mayoritariamente en el duodeno y el ciego.
- c) En el ganado porcino la absorción máxima es en el íleon, ciego y colon.

Circulación y depósito

El selenio circula en sangre unido a proteínas ricas en selenocisteína, como la glutatión peroxidasa glicosilada o la selenoproteína P (que es la forma más abundante en el plasma de la rata) (49). Las concentraciones en sangre (humanos) oscilan entre 10-35 $\mu\text{g/dL}$ en plasma y 1,5-2 $\mu\text{g/dL}$ en suero.

En función del contenido en selenio plasmático, la población mundial se ha dividido en tres áreas:

- 1.—Zonas con bajo contenido en selenio (20-50 $\mu\text{g/L}$): algunas zonas de China, Nueva Zelanda, Finlandia, Dinamarca....
- 2.—Zonas de contenido intermedio (60-80 $\mu\text{g/L}$): Alemania, Bélgica, Francia, Polonia...
- 3.—Zonas con alto contenido (100-120 $\mu\text{g/L}$): Venezuela, EEUU, algunas zonas de Canadá, algunas zonas de China...).

Estos cambios se deben a diferencias en el contenido en selenio del suelo y los alimentos, y a su biodisponibilidad. También cambian dependiendo del estado fisiológico (los valores más bajos se dan en el embarazo y la vejez). Actualmente, a la población europea se le recomienda un contenido plasmático en selenio entre 100-150 $\mu\text{g/L}$.

El selenio se acumula en los tejidos asociado al glutatión y a la cisteína, y las mayores concentraciones se encuentran en el pelo, hígado, riñón, músculo, testículo, ovario y pulmón (49). Este micronutriente es capaz de atravesar la barrera placentaria (mejor en forma orgánica), y así mismo, pasa al lactante a través de la leche materna (50).

Excreción

Tiene lugar en su mayoría por el sudor, en menor cantidad por orina y apenas por heces.

Mecanismo de acción y funciones fisiológicas

1.—*Actividad antioxidante*: La principal función del selenio dentro de organismo, junto con la vitamina E, es la antioxidante. Este efecto se ejerce mayoritariamente a través del enzima Glutatión peroxidasa, que contiene cuatro átomos de selenio en su molécula, y que se encarga de proteger las membranas celulares del ataque de los peróxidos (51). En estas reacciones, dos unidades de glutatión (glutamil-cisteinil-glicina) reducido se transforman en glutatión oxidado. La actividad de la glutatión pero-

xidasa depende mucho del estado de selenio del organismo.

2.—*Funciones de detoxicación:* Se sabe que la deficiencia en selenio aumenta la toxicidad de algunas drogas, insecticidas o hidrocarburos halogenados. El selenio del organismo interacciona con una gran cantidad de minerales tóxicos (Cd, Hg, Cu y Pb) (52), modificando o previniendo sus efectos tóxicos. Para ello se han propuesto distintos mecanismos:

a) Reacción directa del selenio inorgánico con el metal para originar formas biológicamente inactivas.

b) El selenio podría reaccionar con grupos tioles de algunas moléculas para formar selenosulfidos (R-S-Se-S-R) que tienen una gran afinidad por los metales.

c) El selenio desviaría la unión de estos metales a proteínas de bajo peso molecular (cruciales en el metabolismo) hacia proteínas de alto peso molecular (menos críticas). Por otro lado, es indiscutible la relación del selenio con el glutatión a través de la glutatión peroxidasa. Dicho glutatión, en su forma reducida y por acción de la glutatión-S-transferasa, desempeña un importante papel detoxicante frente a múltiples compuestos (aflatoxina, drogas cancerígenas, hidrocarburos policíclicos, etc) (53).

3.—*Modulación de la respuesta inmune e inflamatoria:* se sabe que algunas de las propiedades de las células fagocíticas (quimiotaxis, migración, ingestión y actividad fungicida) dependen de sus niveles de selenio. Así, un déficit en selenio causaría una respuesta inmune disminuida (54).

4.—*Papel en la espermatogénesis:* en algunas especies se ha establecido la necesidad de selenio para la espermatogénesis normal, función en la que podría no estar implicada la glutatión peroxidasa (53, 55).

5.—*Relación con el tiroides:* los últimos descubrimientos han establecido la relación entre el selenio y el tiroides, al observarse que la deficiencia en este nutriente tiene múltiples consecuencias sobre el metabolismo de yodo. De hecho, se sabe que forma parte de la desiodasa (56).

6.—El selenio también interviene en la *formación de leucotrienos* derivados del ácido araquidónico y eicosapentaenoico, y en otras operaciones de síntesis (54).

7.—El selenio es necesario para la *integridad y el funcionamiento normal del páncreas* (57). Por lo tanto, debido a su efecto sobre la producción de lipasa pancreática, el selenio participa en la absorción normal de los lípidos, entre ellos la vitamina E. Este hecho vuelve a resaltar la interacción y el efecto ahorrador recíproco entre estos dos nutrientes. Por su parte, la vitamina E mantiene en su forma activa al selenio del organismo y atenúa sus pérdidas.

Toxicidad

La intoxicación por selenio, o seleniosis, es más conocida como enfermedad alcalina. Aparece en el hombre cuando la ingesta diaria supera los 400-500 µg diarios (58), y en los animales cuando ésta es superior a 4-5 µg/g de peso en el alimento consumido.

La seleniosis es mucho más frecuente en otras especies animales que en la humana, sin embargo, se han descrito algunos casos producidos por alimentos cultivados en áreas seleníferas, incluso hay territorios, como la provincia de Hubei en China, con seleniosis endémica en su población. En el resto de las áreas, la mayoría de las intoxicaciones humanas son debidas a la industria. Los síntomas son: caída del pelo, deterioro de las uñas, calambres, vómitos y retortijones, diarreas, fatiga e irritabilidad. Algunos de ellos (alopecia y malformaciones en las uñas) relacionados con trastornos del tejido conjuntivo, podrían deberse a una degradación del colágeno por la masiva conversión de la cisteína y la metionina en sus respectivos seleno-aminoácidos. Curiosamente, un signo característico de esta intoxicación es el fuerte olor a ajos del aliento por la excreción pulmonar de dimetil selenio (52).

En el ganado, la enfermedad alcalina aparece en aquellos animales que consumen forrajes o piensos con un contenido en se-

lenio superior a 5 µg/g (59). Esto es particularmente frecuente cuando pastan plantas acumuladoras de selenio, como el *Astragalus racemosus*, que contiene hasta 10 000 ppm de selenio (59). El cuadro clínico, muy grave, se ha descrito según los siguientes síntomas:

- espasmos
- disnea
- vómitos
- apnea.

Una variedad de selenosis es la ceguera titubeante, en la que a los síntomas anteriores se le unen:

- ceguera
- rechinar de dientes
- cojera y dolor de cascos
- fallo de la musculatura respiratoria (mortal).

Deficiencia

Más que referirnos a una deficiencia pura en selenio, debemos hablar de una carencia mixta de selenio y vitamina E. De hecho, la deficiencia pura en selenio en animales de experimentación no aparece sino después de varias generaciones sometidas a dietas pobres en este mineral. Sin embargo, sí que se observa, ya en la primera generación, una sensibilidad superior a la acción tóxica de distintos agentes químicos (mercurio, cadmio, nitrofurantóina, etc.) y a diversos tipos de estrés (60).

La patología y sintomatología debida a la deficiencia en selenio depende de la especie animal, pero en general, lo más característico es la aparición de una distrofia muscular, tanto del músculo esquelético como del cardíaco, cuya evolución desemboca en la aparición de una fibrosis y la consecuente pérdida funcional. Normalmente, esta patología responde a la suplementación mixta con vitamina E y selenio.

Deficiencia en rumiantes

Origina una distrofia muscular conocida como «enfermedad blanca muscular» (EBM). La degradación de la musculatura

esquelética y del miocardio se manifiesta a través de los siguientes síntomas:

- Dificultad postural.
- Incapacidad para mamar.
- Hipocontractilidad del corazón.
- Disminución de la presión arterial.

Se conocen dos variantes de esta enfermedad:

- 1.-Congénita: afecta a los corderos y terneros a los pocos días de nacer.
- 2.-Retardada: aparece en corderos de pocas semanas y en terneros de varios meses.

En cualquier caso, la enfermedad es grave y suele concluir con la muerte del animal. No obstante, en los casos menos graves el tratamiento con selenio y vitamina E tiene buenos resultados (59).

Deficiencia en ganado porcino

Los síntomas son muy variados, ya que las lesiones afectan a distintos órganos y aparatos:

- Necrosis hepática e ictericia.
- Distrofia músculo-esquelética y dificultad locomotora.
- Degeneración miocárdica y pulso filiforme.
- Nefrosis.
- Ulceración esófago-gastroduodenal.
- Hematuria y hemoglobinuria.
- Anemia.
- Cianosis.
- Disnea.

La enfermedad suele ser fatal, especialmente en los lechones recién nacidos.

Deficiencia en aves

Nos aparecen tres cuadros clínicos diferenciados tanto por la sintomatología como por la respuesta a la suplementación con selenio sólo o de forma conjunta con vitamina E.

- 1.-Diátesis exudativa: Es muy característica la coloración verde-azulada que aparece en el cuerpo del animal debida a un aumento de la permeabilidad capilar y a la aparición del consiguiente edema subcutáneo, fundamentalmente en pecho y abdomen. También aparecen pequeñas he-

morragias tisulares (petequias). Se puede prevenir con suplementación tanto de selenio como de vitamina E (30).

2.-Distrofia muscular: El indicador en este caso es la aparición, sobre todo en la zona pectoral, de estriaciones blanquecinas perceptibles bajo la piel. Éstas son debidas a la fibrosis y degeneración de las fibras musculares esqueléticas. El tratamiento se basa en la suplementación conjunta con selenio vitamina E y mercaptoaminoácidos (29).

3.-Atrofia pancreática exocrina: Aparece una desnutrición severa del animal. La causa es fibrosis de las células de los acinos pancreáticos elaboradoras de los enzimas de la secreción encargados de buena parte de la digestión química del alimento. En este caso, se ha visto que el tratamiento con selenio es mucho más adecuado que el basado en la vitamina E (30).

Deficiencia en équidos

Al igual que los rumiantes, se ven afectados por la enfermedad muscular blanca (EMB). Aunque el cuadro es similar puede resultar, si cabe, más grave. Responde bien al aporte conjunto de vitamina E y selenio.

Deficiencia en humanos

Están descritas dos enfermedades endémicas asociadas a la deficiencia en selenio:

1.-Enfermedad de Keshan: afecta a la población de una extensa zona montañosa de China caracterizada por su escaso contenido en selenio en el agua y suelo. Se trata de una cardiopatía severa que afecta sobretudo a niños y mujeres jóvenes (61). Se atribuye a una deficiente actividad de la

glutación peroxidasa, lo que permitiría que los radicales libres afectaran a las mitocondrias de las fibras cardíacas, que en tales circunstancias no serían capaces de satisfacer la alta demanda metabólica necesaria para el funcionamiento del corazón. Como consecuencia de este proceso, aparecen numerosos focos de necrosis en el corazón que evolucionan a fibrosis, dando origen a una insuficiencia cardíaca que puede llegar a ser muy grave (62). En realidad, se sabe que esta enfermedad no sólo es debida a la baja ingesta de selenio (<30µg diarios), sino también a la infección por un virus cardiotoxico.

La profilaxis, muy efectiva, se basa en la distribución entre la población infantil de suplementos semanales de selenio (1000 µg). Sin embargo, esta administración no tiene efecto sobre las lesiones ya aparecidas.

2.-Enfermedad de Kaschin-Beck: es una osteoartrosis degenerativa también de naturaleza endémica. Afecta mayoritariamente a los niños produciendo enanismo y degeneración articular, al parecer debidas a la necrosis de los condrocitos. Al igual que en el caso anterior, la carencia de selenio no es la única causa, también hay otros factores implicados (contaminantes de las aguas, micotoxinas, etc). ◀

Isabel Prieto, Manuel Ramírez, Garbiñe Arechaga, Ana Belén Segarra: Área de Fisiología. Departamento de Ciencias de la Salud. Universidad de Jaén.

Euclides Sabino, Juan Manuel de Gandarias: Departamento de Fisiología y Bioquímica. Universidad del País Vasco.

Referencias bibliográficas

1. COHN, W.: «Bioavailability of vitamin E». *European Journal of Clinical Nutrition*. 1997. 51(1): S80-S85.
2. TRABER, MG.; ARAI, H.: «Molecular mechanisms of vitamin E transport». *Annual Review of Nutrition*. 1999. 19: 343-355.
3. ROJAS HIDALGO, E.: *Vitaminas. Consideraciones bioquímicas, nutricionales y terapéuticas*. Universidad Nacional de Educación a Distancia. 1998.
4. KLINK, G.; BUCHS, A.; GÜLACAR, FO.: «Tocopherol esters from». *Nymphaea alba* and *Nuphar luteum*. *Phytochemistry*. 1994. 36: 813-14.
5. GRUNDMAN, M.: «Vitamin E and Alzheimer disease: the basis for additional clinical trials». *American Journal of Clinical Nutrition*. 2000. 71: 630S-636S.
6. HAN, SN.; MEYDANI, SN.: «Vitamin E and infectious diseases in the aged». *Proceedings of the Nutrition Society*. 1999. 58: 697-705.
7. RÖSEN, P.; TOELLER, M.: «Vitamin E in diabetes. Increased oxidative stress and its prevention as a strategy to prevent vascular complications?». *International Journal of Vitamin Nutrition Research*. 1999. 69(3): 206-212.
8. WRETTLIND, A.: «Standards for nutritional adequacy of the diet: European and WHO/FAO viewpoints». *American Journal of Clinical Nutrition*. 1982. 36(2):366-75.
9. ARNOLD, RN.; SCHELLER, KK.; ARR, SC.; WILLIAMS, SN.; BUEGE, DR.; SCHAEFER, DM.: «Effect of long-or short-term feeding of α -tocopherol acetate to Holstein and crossbred beef steers on performance, carcass characteristics and beef color stability». *Journal of Animal Science*. 1992. 70: 3055-3060.
10. LARRY-SMITH, K.; HOGAN, JS.; WEISS, WP.: «Dietary vitamin E and selenium affect mastitis and milk quality». *Journal of Animal Science*. 1997. 75: 1659-1665.
11. BJORNEBOE, A.; BJORNEBOE, GEA.; DREVON, CA.: «Absorption, transport and distribution of vitamin E». *Journal of Nutrition*. 1990. 120: 233-42.
12. THOMSON, BR.; DRETSCH, JM.: «Intestinal lipid absorption: Major extracellular and intracellular events». *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. 1981. 2: 1147-1220.
13. TRABER, MG.; SIES, H.: «Vitamin E in humans: demand and delivery». *Annual Review of Nutrition*. 1996. 16: 321-347.
14. GALLO-TORRES, HE.: *Absorption. In: Vitamin E: A comprehensive treatise*. Marcel Dekker Inc.: New York. 1980, págs. 170-192.
15. TRABER, MG.: «Utilisation of vitamin E». *Biofactors*. 1999. 10: 115-120.
16. COHN, W.; GROSS, P.; GRUN, H.; LOECHLEITER, E.; MULLER, DP.; ZULAUF, M.: «Tocopherol transport and absorption». *Proceeding Nutrition Society*. 1992. 51(2):179-88.
17. TRABER, MG.: «Molecular mechanisms of vitamin E transport». *Annual Review of Nutrition*. 1999. 19: 343-355.
18. DAVIES, T.; KELLEHER, J.; LOSOWSKY, M.: «Interrelation of serum lipoprotein and tocopherol levels». *Clinica Chimica Acta*. 1969. 21: 431-36.
19. VATASSERY, GT.: «Determination of tocopherols and tocopherolquinone in human red blood cell and platelet samples». *Methods in Enzymology*. 1994. 234: 327-331.
20. WANG, X.; QUINN, PJ.: «The location and function of vitamin E in membranes (review)». *Molecular Membrane Biology*. 2000. 17: 143-156.
21. NOGUCHI, N.; NIKI, E.: «Dynamics of vitamin E action against LDL oxidation». *Free Radical Research*. 1998. 28: 561-572.
22. KUHLENKAMP, J.; RONK, M.; YUSIN, M.; STOLZ, A.; KAPLOWITZ, N.: «Identification and purification of a human liver cytosolic tocopherol bindingprotein». *Protein Expression and Purification*. 1993. 4(5):382-9.
23. GIRNDT, M.; KAUL, H.; LENGLER, S.; SESTER, U.; SESTER, M.; KÖHLER, H.: *Immunological biocompatibility characterisation of a vitamin E-bonded membrane. Contribution*. Nephrology. Basel, Karger. 1999. 127: 226-242.
24. SCHULTZ, M.; LEIST, M.; PETRIKA, M.; GASSMANN, B.; BRIGELIUS-FLOHE, R.: «Novel urinary metabolite of alpha-tocopherol, 2, 5, 7, 8-tetramethyl-2(2'-carboxyethyl)-6-hydroxychroman, as an indicator of inadequate vitamin E supply?». *American Journal of Clinical Nutrition*. 1995. 62(6):1527S-1534S.
25. BURTON, GW.: «Vitamin E: molecular and biological functions». *Proceeding Nutrition Society*. 1994. 53: 251-62.
26. WITTING, PK.; UPSTON, JM.; STOCKER, R.: «The molecular action of α -tocopherol in lipoprotein lipid peroxidation. Pro- and antioxidant activity of vitamin E in complex heterogeneous lipid emulsions». *Subcellular Biochemistry*. 1998. 30: 345-390.

27. SCOTT, ML.: «Vitamin E». In: *The fat soluble vitamins*. Plenum Press. New York. 1978 págs. 133-210.
28. DIPLOCK, AT.: «Vitamin E». In: *Fat-soluble vitamins*. Tachnomic Publishing Co. Lancaster, Pennsylvania. 1985 págs. 154-224.
29. BONDI, A.A.: *Nutrición Animal*. Ed. Acribia. 1989.
30. McDONALD, P.; EDWARDS, R.; GREENHALGH, J.F.D.; MORGAN, CA.: *Nutrición animal*. Ed. Acribia. 1999.
31. MERTZ, W.: *Trace elements in human and animal nutrition*. Ed. Acade. Press. 1986.
32. LEMONE, P.: Vitamins and minerals. JOGNN. 1999. 28(5): 520-533.
33. SARDESAI, V.: *Introduction to clinical nutrition*. New York. Marcel Dekker Inc. 1998.
34. MULLER, DPR.: «Vitamin E and other antioxidants in neurological function and disease». In: *Natural antioxidants in human health and disease*. Academic Press. San Diego and London. 1994. págs. 535-65.
35. TRABER, MG.; RAMAKRISHNAN, R.; KAYDEN, HJ.: «Human plasma vitamin E kinetics demonstrate rapid recycling of plasma RRR- α -tocopherol». *Proceeding Natural Academy of Science*. 1994. 91: 10005-8.
36. TURKOSKI, BB.; LANCE, BR.; JANOSIK, JE.: *Brig information handbook for nursing*. Hudson. OH: Lexicomp. 1998.
37. CHARLEUX, JL.: «Beta-Carotene, vitamin C, and vitamin E: the protective micronutrients». *Nutrition Reviews*. 1996. 54(11): S109-S114.
38. MEYDANI, SN.; BEHARKA, AA.: «Recent developments in vitamin E and immune response». *Nutrition Reviews*. 1999. 56(1): S49-S58.
39. CHAN, AC.: «Vitamin E and atherosclerosis». *Journal of Nutrition*. 1998. 128: 1593-1596.
40. NOGUCHI, N.; GOTOH, N.; ETSUO, N.: «Action of vitamin E as antioxidant against oxidative modification of low density lipoprotein». *BioFactors*. 1998. 7: 41-50.
41. TAKANAMI, Y.; IWANE, H.; SHIMOMITSU, T.: «Vitamin E supplementation and endurance exercise». *Sport Medical*. 2000. 29(2): 73-83.
42. BERRY, MJ.; BANU, L.; LARSEN, PR.: «Type I iodothyronine deiodinase is a selenocysteine-containing enzyme». *Nature*. 1991. 349 (6308):438-40.
43. BARCELOUX, DG.: «Selenium». *Clinical Toxicology*. 1999. 37(2): 145-172.
44. ALLAN, CB.; LACOURCHIERE, GM.; STADTAN, TC.: «Responsiveness of selenoproteins to dietary selenium». *Annual Review of Nutrition*. 1999. 19: 1-16.
45. ORTUÑO, J.; ROS, G.; PERIAGO, MJ.; MARTÍNEZ, C.; LÓPEZ, G.; RODRIGO, J.: «Importancia nutricional del selenio». *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*. 1997. 47(1): 6-13.
46. LEVANDER, OA.: «Selenium requirements as discussed in the 1996 joint FAO/IAEA/WHO expert consultation on trace elements in human nutrition». *Biomedical and Environmental Sciences*. 1997. 10: 214-219.
47. DANIELS, LA.: *Selenium metabolism and bioavailability*. Biological Trace Element Research. 1996. 54: 185-199.
48. FAIRWEATHER-TAIT, SJ.: «Bioavailability of selenium». *European Journal of Clinical Nutrition*. 1997. 51(suppl. 1): S20-S23.
49. HOLBEN, DH.; SMITH, AM.: «The diverse role of selenium within selenoproteins: a review». *Journal of the American Dietetic Association*. 1999. 99(7): 836-843.
50. NÈVE, J.: «Human selenium supplementation as assessed by changes in blood selenium concentration and glutathione peroxidase activity». *Journal. Trace Elements*. 1995. 9: 65-73.
51. BJÖRNSTEDT, M.; KUMAR, S.; BJORKHEM, L.; SPYROU, G.; HOLMGREN, A.: «Selenium and the thioredoxin and glutaredoxin systems». *Biomedical and Environmental Science*. 1997. 10: 271-279.
52. WHANGER, P.; VENDELAND, S.; PARK, YC.; XIA, Y.: «Metabolism of subtoxic levels of selenium in animals and humans». *Annals of Clinical and Laboratory Science*. 1996. 26(2): 99-113.
53. CLARK, LC.; DALKIN, B.; KRONGRAD, A.; COMBS, GF.; TURNBULL, BW.; SLATE, EH.; WITHERINGTON, R.; HERLONG, JH.; JANOSKO, E.; CARPENTER, D.; BOROSSO, C.; FALK, S.; ROUNDER, J.: «Decreased incidence of prostate cancer with selenium supplementation: results of a double-blind cancer prevention trial». *British Journal of Urology*. 1998. 81: 730-734.
54. NÈVE, J.: «Selenium as a risk factor for cardiovascular diseases». *Journal of Cardiovascular Risk*. 1996. 3: 42-47.
55. NELSON, MA.; PORTERFIELD, BW.; JACOBS, ET.; CLARK, LC.: «Selenium and prostate cancer prevention». *Seminars in Urologic Oncology*. 1999. 17(2): 91-96.
56. KÖHRLE, J.: «The trace element selenium and the thyroid gland». *Biochimie*. 1999. 81: 527-533.
57. BOWREY, DJ.; MORRIS-STIFF, GJ.; PUNTIS, MCA.: «Selenium deficiency and chronic pancreatitis: disease mechanism and potential for therapy». *HPB Surgery*. 1999. 11: 207-216.

58. SEKO, Y.; IMURA, N.: «Active oxygen generation as a possible mechanism of selenium toxicity». *Biomedical and Environmental Sciences*. 1997. 10: 333-339.
59. OLDFIELD, J.E.: «Observations on the efficacy of various forms of selenium for livestock: a review». *Biomedical and Environmental Sciences*. 1997. 10: 280-291.
60. COMBS, G.E.; GRAY, W.P.: «Chemopreventive agents: selenium». *Pharmacology Therapy*. 1998. 79(3): 179-192.
61. BECK, M.A.: «Selenium and host defence towards viruses». *Proceedings of the Nutrition Society*. 1999. 58: 707-711.
62. LEVANDER, O.A.; BECK, M.A.: «Interacting nutritional and infectious etiologies of Keshan disease. Insights from coxsackie virus B-induced myocarditis in mice deficient in selenium or vitamin E». *Biological Trace Element Research*. 1997. 56: 5-21.