

# VITAMINA A

Montoya de Bayona, Luz Stella

## RESUMEN

Se hace una revisión bioquímica, estructural, metabólica y funcional de la vitamina A, lípido dietético soluble, factor esencial para el correcto desarrollo de la vida, involucrado en el crecimiento y función de importantes órganos tales como los ojos, la piel y las gónadas.

Tiene tres formas moleculares cada una de ellas de gran importancia fisiológica: El retinol, el retinal y el ácido retinoico; dependiendo de cada una de estas variedades bioquímicas variará la mayor absorción y el rápido metabolismo intracelular. La vitamina A, actuando sobre el DNA, genera diferenciación y crecimiento celular.

La vitamina A tiene grandes atributos terapéuticos, tanto que a partir de ella se han sintetizado sustancias de potentes efectos y cada día se perfeccionan más; son los retinoides, con anillos químicos trimetil-ciclo-exenil, solubles en agua y cada vez menos tóxicos: Etretinato, isotretinoína, arotenoide, acitretin.

**Palabras Clave:** Vitamina A, Retinoides.

## INTRODUCCION

Definida la vitamina A en este siglo como un factor dietético lípido, soluble, esencial para el crecimiento y desarrollo del organismo. Está involucrada en el normal funcionamiento de los ojos, las gónadas y la piel.

La primera aplicación fue en el tratamiento de la xeroftalmia y la prevención de la ceguera nocturna. En 1930 fue definida químicamente y se empezó a usar en el manejo de la psoriasis, otros desórdenes de la queratinización y en el acné, pensando que estas entidades estaban determinadas por deficiencia en la dieta de vitamina A. Treinta años después se sintetizaron nuevos análogos de la vitamina A, los retinoides aromáticos, con el fin de aprovechar las cualidades terapéuticas de sus principales metabolitos como son el retinol y el ácido retinoico.<sup>1,2</sup>

## GENERALIDADES

La vitamina A tiene tres formas moleculares de gran importancia fisiológica (Figuras Nos. 1 y 2): El retinol, es el alcohol; el retinal es un aldehído muy importante para la visión.

Luz Stella Montoya MD, Dermatóloga  
Fundación Carlos Ardila Lulle  
Bucaramanga, Santander  
Colombia

Y el ácido retinoico, formado *in vivo* por una oxidación del retinol, que es el metabolito más importante, más activo y menos tóxico de la vitamina A; su acción principal se centra sobre el DNA, para hacer la promoción, la diferenciación y el crecimiento celular<sup>1,2</sup>.

La vitamina A en la dieta se adquiere básicamente de dos fuentes: la animal que provee el retinil y la vegetal los beta-carotenos; dos moléculas de beta-caroteno forman una de retinal.

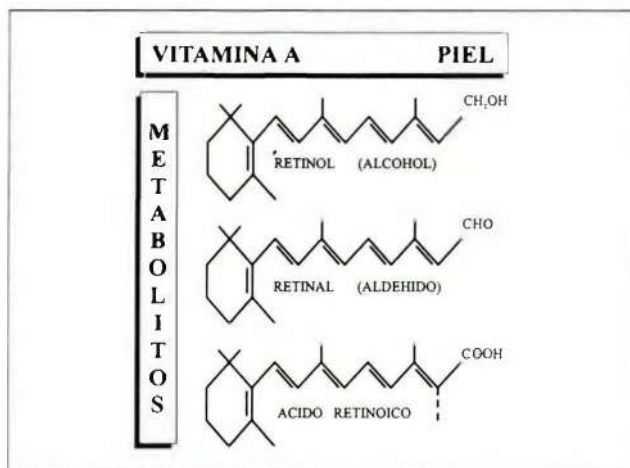


Fig. No. 1. La vitamina A y sus metabolitos naturales.

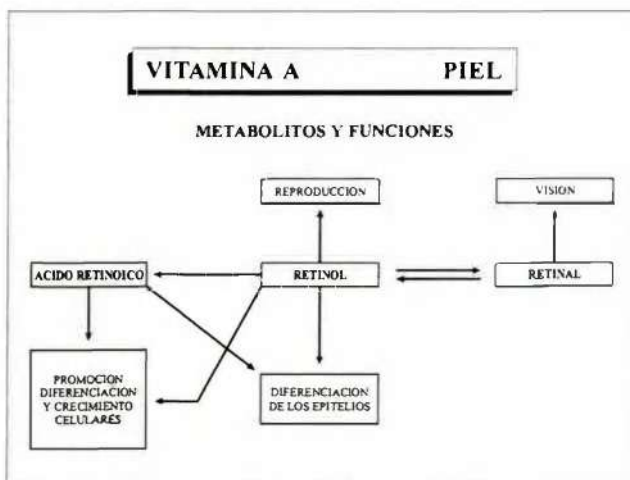


Fig. No. 2. Sus metabolitos y sus funciones.

**Ingestión y Metabolismo**

La vitamina A es ingerida como retinil y como betacarotenos. El retinil es hidrolizado a retinol en el intestino y en esta forma penetra la célula intestinal vellosa; los betacarotenos entran como tales a la célula. Ya en la célula, el retinol es captado por una proteína intracelular que lo transporta a través de todo el citoplasma y por medio de la acetil coenzima A llega a circulación, donde lo están esperando la proteína transportadora sérica de retinol, (que capta el 90% del retinol circulante) y la prealbúmina trans-retin, la cual transporta especialmente los retinoides.

Este complejo circulante formado por retinol-proteína lleva el retinol al hígado, donde se deposita, convirtiendo este importante órgano en el principal almacén de vitamina A; la vitamina A almacenada en el hígado se libera por medio de un control homeostático de retroalimentación: Si hay deficiencia en la dieta, el hígado libera retinol con su proteína transportadora, para ser absorbida por los tejidos efectores. Si hay abundancia de vitamina A dietética, el hígado sólo liberará grandes cantidades de proteína transportadora: albúmina, la que se liga al retinol en abundancia a partir de la dieta para formar el complejo transportador y almacenarlo en el hígado. Si los depósitos son saturados por extrema abundancia, a las doce horas se presenta un síndrome de hipervitaminosis A: somnolencia, dolor abdominal, náuseas, cefalea, vértigo, diarrea y descamación de la piel; esto es lo que sucede después de comer hígado de oso polar o de foca, puesto que 500 gramos de tal hígado tienen 13'000.000 de unidades de vitamina A. Sólo cuando hay toxicidad por vitamina A, ésta se deposita fuera del hígado<sup>3,4</sup>.

El retinol que sale del hígado ligado a la proteína transportadora, o el que no se almacenó, sigue viajando a través de la circulación hasta llegar al tejido efector, que lo capta por medio del receptor de proteína transportadora, presente en la superficie celular; el retinol entra en la célula y continúa su metabolismo intracelular, y la proteína transportadora se va a excretar por el riñón. (Figura No. 3).

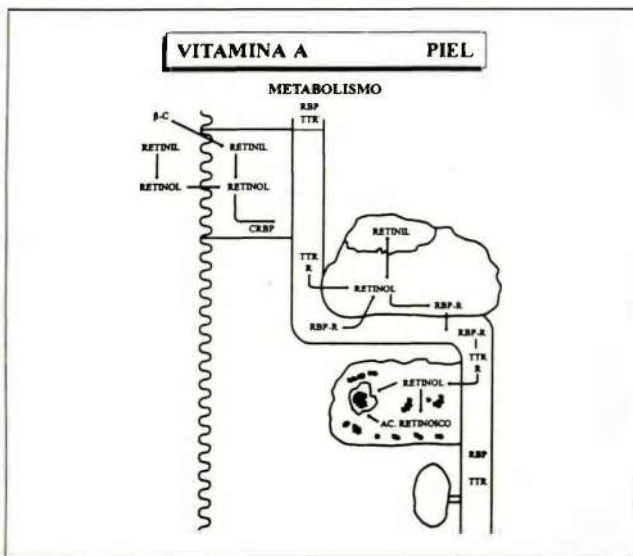


Fig. No. 3. Ingestión y metabolismo de la Vitamina A.

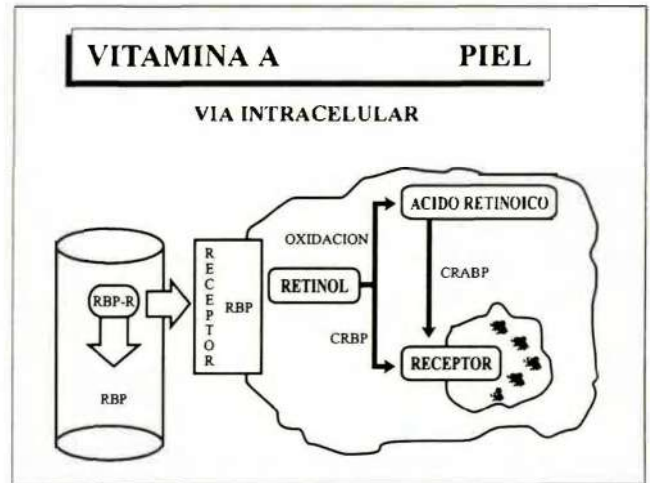


Fig. No. 4. Metabolismo intracelular de la vitamina A.

**METABOLISMO INTRACELULAR**

Las células de los tejidos efectores tienen receptores en sus membranas para la vitamina A; la cantidad de ellos varía según el tipo de tejido. A más receptores en cada célula, más sensible será el tejido a la vitamina A; uno de los tejidos "blancos" de la vitamina A es el epitelio mucoso, donde hay más receptores y por supuesto, más avidez por vitamina A que en los epitelios queratinizados. Existen abundantes receptores en los hepatocitos, en células testiculares, en los ovarios y en la piel, donde la célula "blanco" es el queratinocito de los estratos superiores de la epidermis. El grado de queratinización o de hiperplasia mucoide en cada tejido efector varía según la cantidad de vitamina A que se incorpore a cada célula.

Ya intracelularmente, el retinol se oxida a ácido retinoico y, tanto retinol como ácido retinoico, son transportados a través del citoplasma por medio de una proteína transportadora que los lleva hasta el núcleo celular, y allí se acoplan con receptores en sitios específicos en la cromatina nuclear, donde actúan regulando muchas actividades internas de la célula. (Figura No. 4).

La epidermis humana está mapeada, según la mayor captación de vitamina A y la cantidad de vitamina A captada en cada tejido depende de:

- a. Nivel de vitamina A circulante, lo que depende de la dieta.
- b. Correcto transporte de la vitamina A, que puede ser alterado por enfermedad hepática.
- c. Grado de captación. En cada tejido, dependiendo del número de receptores.
- d. Correcto metabolismo intracelular por la vitamina A.

Las técnicas de inmunofluorescencia permiten captar la cantidad de vitamina A en la epidermis humana (Figura No. 5); abunda en la capa basal y en los estratos superiores de la epidermis. Ya intracelularmente, el retinol sigue su íntimo metabolismo y se convierte en sustancias más activas como es el ácido retinoico, luego de una oxidación irreversible; puede tomar la vía de la completa inactivación formando vitamina A<sup>1</sup>, o se puede conjugar por medio del acetil coenzima A y la retinol transferasa a vitamina A<sup>2</sup>, que es el hidroretinol, encontrado en grandes cantidades en algunos animales anfibios de piel acorazada. Se le ha detectado en grandes cantidades

en placas de piel psoriática y en piel con trastornos de la queratinización. Este tipo de hallazgos son de importancia fisiológica para hallar el tratamiento de dichas entidades, en las que sería fundamental suprimir algunos pasos intercelulares de la vitamina A.

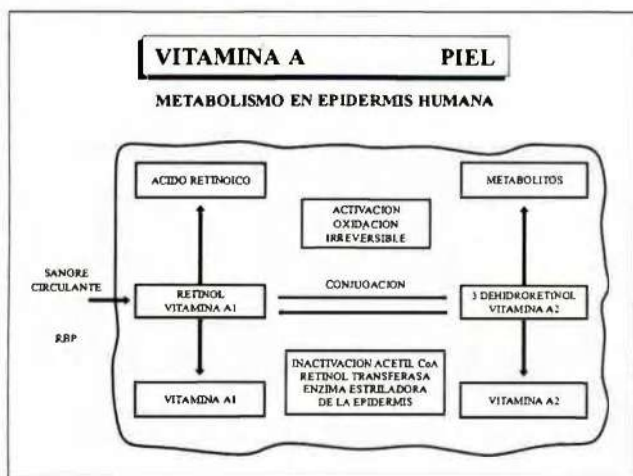


Fig. No. 5. Metabolismo en epidermis humana.



Fig. No. 6. Acción de vitamina A en la cascada de nucleótidos cíclicos.

El ácido retinoico y el retinol, unidos a la cromatina nuclear regulan actividades celulares íntimas como: la cascada de los nucleótidos cíclicos (Figura No. 6), aumentando el AMP cíclico, al aumentar la enzima adenil ciclasa; el AMP cíclico es un importante modulador del crecimiento y la diferenciación celular, puesto que él activa la proteinacinasa y esta enzima activada estimula los efectos fisiológicos de duplicación y crecimiento celular<sup>3,4,5</sup>. Los retinoides estimulan la actividad de la proteinacinasa aún en ausencia del acil-glicerol importante catalizador, pero inhibe la actividad de la proteinacinasa en presencia del acil-glicerol, lo que indica una competencia por la enzima (Figuras Nos. 7 y 8).

Así se explica que los retinoides intensifican la unión del factor de crecimiento epidérmico al receptor de membrana celular y aumenta el número de receptores en la membrana.



Fig. No. 7. Acción de la vitamina A en la regulación intracelular.

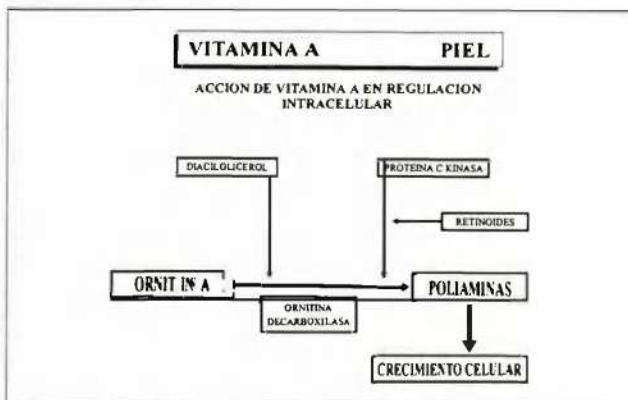


Fig. No. 8.

El sistema de las cinasas activadas puede cambiar la transmisión del RNA mensajero. La vitamina A incide directamente en la formación de proteínas intracelulares, como las trasglutamasas, las poliamidas y las glucoproteínas, involucradas en las poliamidas y las glucoproteínas, involucradas en la formación de receptores y en su estimulación el número (Figura No. 9) y funcionalidad en la membrana plasmática.

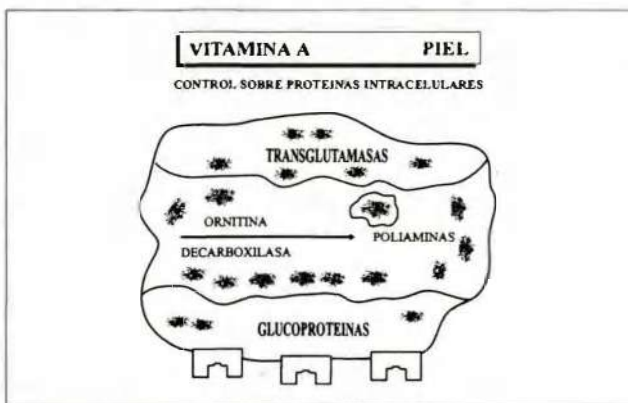


Fig. No. 9. Acción de la Vitamina A sobre proteínas intracelulares.

Las trasglutamasas son enzimas de polipéptidos llamadas: involucrina, lisyna y queratolina, todas ellas intervienen en la formación de los queratinocitos; se encuentran abundantemente en el estrato granuloso, e influyen directamente en la cornificación, descamación, y en el cambio de patrón de diferenciación de los queratinocitos por síntesis o degradación

del RNA mensajero, lo que altera la diferenciación terminal del queratinocito, el cual produce, bajo el influjo de la vitamina A, queratina de bajo peso molecular, aumentándose el espesor de la capa granulosa e incrementando la descamación de la piel y reduciendo el tapón córneo. Si hay disminución de vitamina A, el epitelio mucoso se cornifica, como sucede en la tráquea con metaplasia escamosa queratinizante del epitelio mucociliar, patología más distintiva de hipovitaminosis A originada desde las células basales. Si hay excelente suplencia de vitamina A, este efecto se revierte y las células queratinizantes son reemplazadas por células mucosas y por cilios.

Las poliamidas, proteínas que estimulan la división y el crecimiento de las células, son moduladas por la vitamina A; las más importantes son la putrescina, la espermidina y la espermina, las que se encuentran aumentadas en la piel con placas psoriáticas y en los tumores cutáneos. La vitamina A disminuye los niveles de poliamidas en la piel de los pacientes psoriáticos.

En la dermis, la vitamina A induce vasodilatación y angiogénesis, modifica la síntesis del colágeno reduciendo la actividad de la colagenasa y cambia la diferenciación de los fibroblastos, todo esto por tener un efecto modulador sobre la enzima adenosin-monofosfato, factor importante en la diferenciación y crecimiento celular<sup>5,6,7</sup>.

**Acción de la Vitamina A en Proteínas Extracelulares**

Estimula la secreción de mucina y glucosamino-glicanos hacia el espacio intercelular, elevando el ácido hialurónico extracelular. Aumenta el tamaño e induce formación de uniones intercelulares, lo que incrementa la comunicación entre célula y célula; reduce el tamaño de los desmosomas y la densidad de los tonofilamentos, influyendo de esta manera en la comunicación íntima entre epidermis y dermis. (Figura No. 10).

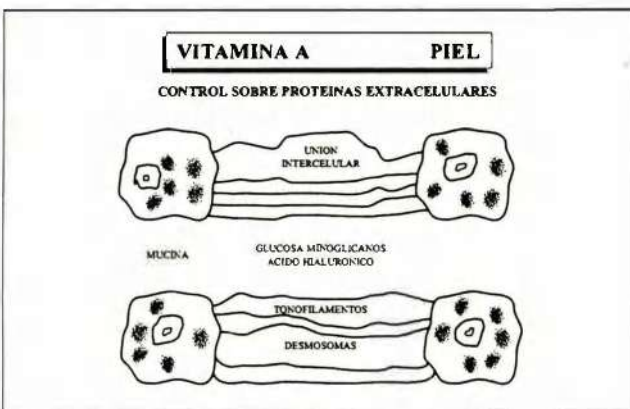


Fig. No. 10. Acción de la vitamina A en las proteínas extracelulares.

**Acción de la Vitamina A en el Sistema Inmune**

Produce cambios en la transcripción genética, lo que modifica la síntesis de proteínas, como lo hemos visto anteriormente; de esta manera modula la expresión de los receptores FC de los anticuerpos; al alterar la síntesis de glicoproteínas, sensi-

biliza la membrana celular y las organelas intracelulares de los macrófagos. Incrementa la producción de linfocitos T. Al aumentar la comunicación intercelular crece la capacidad citotóxica, efecto aprovechado en la terapia del cáncer como quimiopreventivo y anticáncer: *in vivo* e *in vitro* suprime la carcinogénesis. (Figura No. 11).

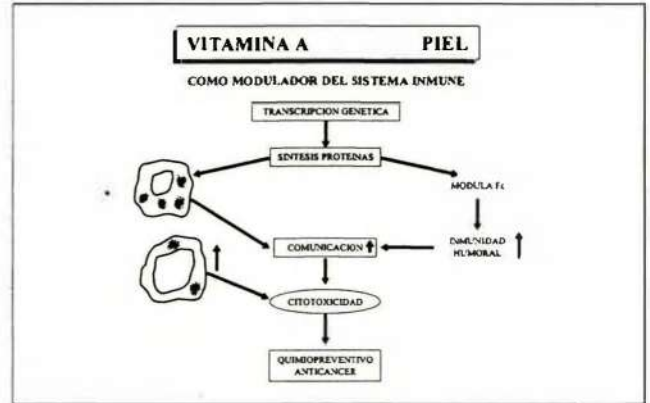


Fig. No. 11. Acción de la vitamina A en el sistema inmune.

Suprime la proliferación terminal de las células neoplásicas de la línea ectodérmica y mesenquimal. En los procesos hiperproliferativos benignos o malignos hay inhibición del crecimiento celular, entonces existe una relación inversa entre la rata de proliferación y el grado de diferenciación. En los tejidos sanos sucede una rápida síntesis de DNA, y un aumento en la proliferación celular, lo que estimula la rata de descamación<sup>7</sup>. (Figura No. 12).



Fig. No. 12. Vitamina A como anti-cáncer.



Fig. No. 13.

## Acción Local de la Vitamina A

Al aplicar ácido retinoico el metabolito más activo y menos tóxico de la vitamina A tópicamente, y en virtud a su propiedad de unirse al DNA nuclear, induce cambios celulares en la piel con daños actínicos: reversa la atrofia epidérmica y la displasia celular, modifica la diferenciación terminal del queratinocito, hay proliferación epidérmica y formación de gránulos de querato-hialina. En la dermis produce un cambio parcial de los daños actínicos, estimula la síntesis de colágeno, aumenta la vasculatura superficial por angiogénesis y vasodilatación<sup>7</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. Windhorst D, Peck G. The Retinoids. Update Dermatology in General Medicine. Fitzpatrick TB. 1985; 226-237.
2. Shalita A. Retinoids. J Am Acad Dermatol 1988; 19: 163-216.
3. Shalita A, Fritsch P. Retinoids: Present and future. Proceedings of symposium held at 18th World Congress of Dermatology. J Am Acad Dermatol 1992; 27: 1-46 (Suppl).
4. Silverman AK, Ellis ChN, Voorhees JJ. Hypervitaminosis A syndrome: a paradigm of retinoid side effects. J Am Acad Dermatol 1987; 16: 1027-1039.
5. DiGiovanna J, Peck G. Retinoids. In: Fitzpatrick TB et al Dermatology in general medicine 4 Ed 1993; 2883-2908.
6. Chalker DK, Leshner JL, Smith JG et al. Efficacy of topical isotretinoin 0.0% gel in acne vulgaris: results of a multicenter, double blind investigation. J Am Acad dermatol 1987; 17: 251-254.
7. Hong WK, Lippman SM, Itri LM et al. Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Eng J Med 1990; 323: 795-801.