

# Vitamina E

Dra. Mireya Bravo\*, Q.F. Olga Puratić\*, Dr. René Stephan\*  
y señorita Iris Oviedo (T.M.)\*

## ANTECEDENTES

En 1922, Evans y Bishop reconocieron la existencia de un factor esencial para la reproducción en la dieta de animales. Este factor fue denominado Vitamina E, se le llamó además tocoferol (tocos: nacimiento, phero: traer), debido a sus propiedades antiestériles en la rata<sup>1-2-3</sup>.

Aun cuando desde 1937 se conocen sus propiedades antioxidantes, la investigación estuvo relacionada fundamentalmente a los órganos y funciones de la reproducción, y sólo en los últimos años ha empezado a tomar importancia el estudio de su función en la nutrición humana<sup>1</sup>.

Se han descrito varios síndromes por deficiencia, tanto en animales como en el hombre; el exceso de Vitamina E, es un tema en estudio actualmente y aun cuando no parece tener efectos nocivos a corto plazo, no se conocen sus efectos a largo plazo<sup>1 4 5 6</sup>.

## CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS DE LA VITAMINA E

El tocoferol es el compuesto principal de esta vitamina, corresponde químicamente a un

\*Departamento de Pediatría, Hospital Roberto del Río, Santiago.

derivado metil-6-hidroxicromano, con una cadena alifática de 16 carbonos laterales.

El compuesto natural más activo es el d-alfa-tocopherol, pero existen en forma natural diversos compuestos dependientes de la posición del metilo en el anillo cromano y de la cadena lateral en C<sub>2</sub>, esta última responsable de sus propiedades liposolubles.

Así hay 4 formas de tocoferoles ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ) y 4 formas de trienoles ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ) (Fig. 1) que tienen diferente absorción intestinal y retención en los diversos tejidos, y, por lo tanto, distinta actividad biológica<sup>1-7</sup>.

Estos compuestos son relativamente inestables expuestos al aire, por lo que las formas comerciales son en su mayoría ésteres de acetato o succinato, lo que las hace estables en diversas condiciones.

La estandarización internacional se hizo con la forma sintética de acetato de d-l-alfa-tocopherol, y 1 mg corresponde a 1 Unidad Internacional (UI)<sup>1</sup> (Fig. 1).

La vitamina E se encuentra ampliamente distribuida en los alimentos, de éstos las grasas y aceites contienen más de la mitad de la Vitamina E de la dieta. Otras fuentes son los cereales; aves, carnes, pescados, etc. El contenido de la leche humana es de 0,2 U.I. por 100 Kcal, y el

La absorción intestinal de Vitamina E es relativamente baja y es del orden del 20-30%<sup>4</sup>. En el niño de bajo peso de nacimiento la absorción es aún menor.

NIVELES SANGUINEOS

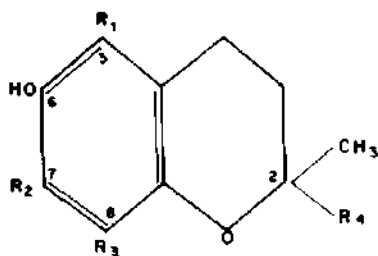
Los niveles séricos de d-alfa-tocoferol pueden no reflejar ni la ingesta ni los depósitos. El tocoferol se asocia a las lipoproteínas y se distribuye de acuerdo al contenido de grasa de cada fracción. Parece ser que los valores de tocoferol séricos pueden tener poco valor si no se acompañan de los valores de lípidos plasmáticos. Se ha sugerido que una relación de 0,8 mg de tocoferol total por gramo de lípidos plasmáticos totales podría indicar un buen estado nutricional a este respecto<sup>4</sup>.

El test de hemólisis de glóbulos rojos por peróxido de hidrógeno es un buen indicador de los niveles de tocoferol plasmáticos. Así se ha visto que hay una correlación indirecta entre niveles plasmáticos de tocoferol y porcentaje de hemólisis, especialmente cuando esta última es alta, reflejando con alta probabilidad una deficiencia de Vitamina E<sup>9</sup>. Debido a la facilidad con que puede realizarse este test en nuestro medio, es de gran utilidad en la práctica clínica<sup>10-11</sup>.

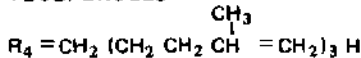
FUNCION DE LA VITAMINA E

La Vitamina E tiene diversas funciones metabólicas. Entre ellas tal vez el más importante y mejor estudiado es el papel protector de las membranas biológicas, ya sea evitando la oxidación de sus componentes celulares esenciales o evitando la formación de productos tóxicos de oxidación como los peróxidos de ácidos grasos no saturados, actuando así como estabilizador de la estructura lipídica de los tejidos<sup>1-4-8-12-13-14</sup>.

Bien conocidas son sus funciones en relación a la reproducción<sup>2</sup>. Se ha relacionado además la carencia de Vitamina E con alteraciones en el sistema muscular y cardiovascular especialmente en animales<sup>14</sup>. Por otro lado, se le han reconocido efectos terapéuticos en la fibroplasia retrolental<sup>15</sup> y en la claudicación intermitente<sup>16</sup>. En los últimos años se han estudiado otras funciones de la Vitamina E, como por ejem-



TOCOFEROLES



TRIENOLES

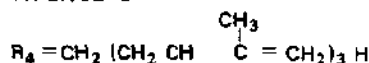


Fig. 1

Formas de tocoferoles naturales.

de la leche de vaca 0,1 U.I. por 100 Kcal. Las leches industrializadas tienen contenidos variables de Vitamina E.

REQUERIMIENTOS

Los requerimientos de Vitamina E tanto del niño como del adulto no están claramente establecidos, ya que para determinarlos, es necesario tomar en cuenta diversos factores, algunos de los cuales son difíciles de evaluar. Estos factores son:

- La síntesis e incorporación de ácidos grasos poliinsaturados (P.U.F.A.) por el organismo.
- El porcentaje de P.U.F.A. de la dieta.
- El consumo de P.U.F.A. por el organismo, ya sea por depósito en la célula u otra forma de metabolización.

Aun cuando se han hecho diversas recomendaciones en relación a esta vitamina, en este momento el requerimiento para el adulto está calculado entre 10 a 30 U.I. por día<sup>1-4-8</sup>, dependiendo del contenido de P.U.F.A. en la dieta. En el prematuro, los requerimientos son altos debido a que los depósitos y la absorción son bajos, y dependen del contenido de P.U.F.A. de la leche que se administra. El requerimiento para niños de menos de 1.500 g se ha calculado entre 5 a 25 U.I. por día, durante los 3 primeros meses de vida y para niños de término de 0 a 1 año en 1 U.I. por 100 Kcal<sup>9</sup>.

plo un papel en la síntesis del Hem a través de la sintetasa del ácido delta-amino-levulínico en la médula ósea; ésta disminuiría en casos de carencia de Vitamina E.<sup>4</sup>

Otros sistemas enzimáticos estarían también alterados en relación a esta carencia; por ejemplo, se ha encontrado que aumenta la actividad de la xantino-oxidasa hepática. Sin embargo, no hay aún resultados concluyentes y queda por demostrarse que una reacción enzimática determinada tiene un requerimiento específico de d-alfa-tocoferol<sup>1 4</sup>.

También se ha reconocido últimamente, efectos protectores de la Vitamina E a la acción de algunos tóxicos químicos. En este sentido, hay grupos de trabajo estudiando la prevención por la Vitamina E de los efectos tóxicos de la contaminación atmosférica<sup>1 4</sup>.

De gran importancia son los estudios en relación a Hipervitaminosis E y coagulación. Parece haber una interferencia directa entre actividad de la Vitamina E y K, por lo que se ha descrito, asociado a grandes dosis de Vitamina E, aumento del tiempo de protrombina y disminución de los factores dependientes de la vitamina K, lo que ha sido utilizado en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares<sup>5</sup>.

Por otra parte, se ha visto experimentalmente que productos de oxidación de la Vitamina E como d-alfa-tocoferil hidroquinasa, curan la distrofia muscular nutricional en animales<sup>5</sup>.

## CARENCIA DE VITAMINA EN EL PREMATURO

Desde que Oski, en 196<sup>29</sup> describió una forma de anemia hemolítica en el prematuro en relación con la carencia de Vitamina E, numerosos autores han estudiado y comprobado esta relación que en un comienzo fue mirada con mucho escepticismo.

Actualmente el cuadro clínico y de laboratorio está definido, aun cuando se presenta en un período en que las anemias son de difícil interpretación<sup>8-17-18-19</sup>.

El recién nacido tiene niveles bajos de tocoferol, y en el niño de bajo peso de nacimiento estos son aún menores<sup>13-20-21</sup>. Estos niveles bajos resultan de la combinación de diversos factores:

1. *Depósitos bajos al nacer.* Debido a que el contenido de tocoferol del recién nacido, y en

especial del niño de bajo peso es muy bajo, y éste no tiene relación con los valores maternos, se ha sugerido que se deba a una alteración en el transporte de Vitamina E a través de la placenta<sup>20</sup>. Al administrar Vitamina E a la madre, obteniendo niveles séricos altos en éstas, no se ha logrado un aumento adecuado de niveles de Vitamina E en el cordón.

Los depósitos bajos persisten durante las primeras semanas de vida y son especialmente bajos en el niño de bajo peso de nacimiento. Así el recién nacido de 1.000 g entra al periodo de "anemia fisiológica" con depósito de 3 mg en vez de 20 mg de los niños de 3.500 g<sup>8</sup>.

2. *Aporte insuficiente.* El aporte de Vitamina E de las leches es, en general, bajo, pero ya que los requerimientos de Vitamina E están en relación directa con el contenido de P.U.F.A., es importante relacionar estos valores. Así se ha expresado esta relación entre mg de alfa-tocoferol con gramo de P.U.F.A. de la dieta. Se ha calculado que la relación E/P.U.F.A., que previene la carencia, es aproximadamente de 0,6. Las leches artificiales con agregados de aceites vegetales tienen un alto contenido de P.U.F.A. y la relación E/P.U.F.A. es baja. Los niños alimentados con estas leches tienen por lo tanto niveles aún más bajos de Vitamina E en relación a las necesidades. Los niños alimentados con leche materna, cuya relación E/P.U.F.A. es de 1,0, tienen niveles normales de tocoferol<sup>22</sup>.

La composición de ácidos grasos de la dieta se refleja en la composición de ácidos grasos del tejido adiposo y de la membrana del glóbulo rojo<sup>20-23</sup>. Habiendo una relación directa entre el contenido de P.U.F.A. de la dieta y en la membrana del glóbulo rojo<sup>24</sup>. Este hecho es muy importante de tener presente para explicar el mecanismo de la hemólisis en la carencia de Vitamina E.

3. *Absorción intestinal.* En el niño de bajo peso hay una mala absorción en Vitamina E durante las primeras semanas de vida, especialmente cuando se administran dietas con bajo contenido graso<sup>13-25-26</sup>. Melhorn y Gross<sup>27</sup> demostraron que hay una relación directa entre edad gestacional y niveles de Vitamina E alcanzados en las primeras semanas de vida. La mala absorción mejora a medida que se alcanza la edad cronológica equivalente al recién nacido de término. Se ha visto que aun suplementando por vía oral con Vitamina E, en dosis equivalentes

tes a los requerimientos del adulto (25 U.I. de acetato de tocoferol), no se logran obtener niveles séricos normales de Vitamina E. Es por esta razón que las dosis terapéuticas son extraordinariamente altas en relación a los requerimientos.

En el recién nacido de término la absorción es buena y los niveles séricos están en relación con los aportes de la dieta<sup>20</sup>.

Es importante tener presente que en la absorción de Vitamina E influyen otros factores, como es la presencia en el intestino de otros nutrientes y en especial del hierro. Este último disminuye la cantidad de alta tocoferol disponible para absorción por efecto oxidante sobre la vitamina liposoluble<sup>22-28</sup>. La mala absorción de la Vitamina E parece estar relacionada además con la falla de absorción de grasas de los niños de bajo peso<sup>29</sup>.

Gross y Melhorn compararon resultados de niveles séricos de Vitamina E y respuesta hematológica en recién nacidos a los que se suplementó Vitamina E en forma liposoluble e hidrosoluble, y vieron que se obtenían niveles más altos de tocoferol y hemoglobina cuando se usaba la forma hidrosoluble<sup>30</sup>.

#### RELACION ENTRE VITAMINA E Y ANEMIA HEMOLITICA

Hemos visto que la composición de grasas de la dieta se refleja no sólo en la composición del tejido adiposo sino también de la membrana celular y célula misma. En la composición de la membrana celular, esto es especialmente evidente en relación al contenido de ácidos grasos no saturados.

Los ácidos grasos no saturados son fácilmente oxidable. Para evitar esta oxidación y mantener por lo tanto la estructura, necesitan de la presencia de antioxidantes a nivel celular como es la Vitamina E<sup>31</sup>.

Cuando hay deficiencia de Vitamina E, la membrana del glóbulo rojo es alterada por peroxidación de lípidos, los que se acumulan y se unen a grupos sulfidrilos. Esta alteración de la membrana del glóbulo rojo, permite que éste se haga hiperpermeable a cationes, produciéndose un aumento de volumen osmótico seguido de hemólisis, que se traduce en acortamiento de la vida media de glóbulos rojos<sup>8, 13, 22, 32</sup>. *In vitro*

es posible corregir esta hemólisis con el agregado de tocoferol<sup>11</sup>.

#### INTERACCION ENTRE FIERRO Y VITAMINA E

Se ha visto *in vivo* que el hierro disminuye la absorción intestinal de Vitamina E, por otra parte *in vitro*, cuando se encuentra libre, actúa como cofactor catalizando la ruptura oxidativa de los ácidos grasos no saturados de la membrana del glóbulo rojo. Presumiblemente grandes dosis de hierro *in vivo* tienen igual efecto<sup>9, 33</sup>.

Los trabajos de Melhorn y Gross<sup>33</sup> han demostrado claramente que al administrar hierro a prematuros durante las primeras semanas de vida, éstos tienen un grado mayor de anemia y hemólisis que aquéllos a los que se administra Vitamina E, Vitamina E más hierro, o ningún suplemento. Igual experiencia se encuentra en los trabajos de M. Williams<sup>34</sup>.

Por esto se ha sugerido que ya que en los depósitos de hierro no se han depletado en el prematuro antes de los 2-3 meses de vida, sería mejor no iniciar en ellos la suplementación con hierro antes de los 3 meses de edad<sup>8, 34</sup>.

#### CUADRO CLINICO

La anemia hemolítica por carencia de Vitamina E se presenta exclusivamente en niños de bajo peso de nacimiento con alimentación artificial. Es un problema autolimitado del primer trimestre de la vida y se manifiesta a partir de la 4-6 semana.

Clinicamente se encuentran niños pálidos, que pueden presentar edema de extremidades inferiores, párpados, genitales. Se ha descrito además rinorrea acuosa, taquipnea e inquietud.

Desde el punto de vista hematológico, se caracteriza por valores de hemoglobina bajo lo esperado para la edad y peso de nacimiento, en general en un rango de 7 a 10 g, con aumento del número de reticulocitos, sugiriendo el proceso hemolítico. Este hecho es importante en el manejo clínico del enfermo ya que por tratarse de un período de "anemia fisiológica" a menudo este aumento de reticulocitos es mal interpretado.

Morfológicamente se caracteriza por aniso y poiquilocitosis, fragmentación de glóbulos rojos, algunos esferocitos y policromatófilos.

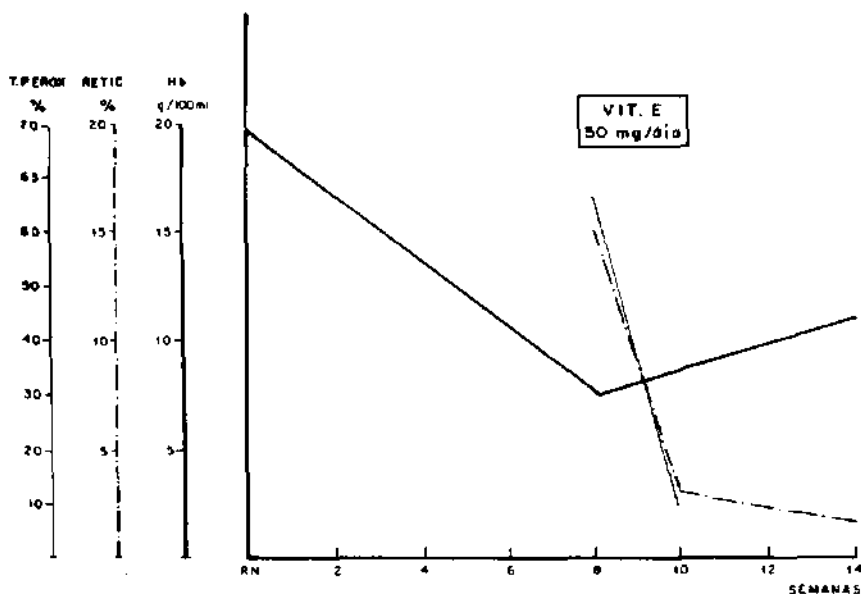


Fig. 2

*Evolución hematológica de un R.N.P.T. A.E.G., P.N.: 900 grs., tratado con vitamina E*

El aumento del número de plaquetas es un hecho frecuente<sup>22-24</sup> que ha sido encontrado incluso en forma experimental en ratas carentes de Vitamina E.<sup>25</sup>

En la médula ósea se observa hiperplasia eritroide sin alteraciones megaloblásticas. Se han descrito algunos precursores eritroides poliploides y cambios en el pattern de cromatina, con depósitos de ella en la periferia del núcleo con un área central pálida. Estos cambios son similares a los observados en monos carentes de Vitamina E.<sup>26</sup>

Se ha demostrado que la sobrevivencia de glóbulos rojos, medida con  $Cr_{51}$  está disminuida en enfermos con carencia de Vitamina E<sup>22-25</sup>. El tocoferol sérico está disminuido y hay aumento de la hemólisis medida con el test de Peróxido de Hidrógeno<sup>9-10-11-16</sup>. Estas alteraciones de laboratorio se han corregido con el tratamiento con Vitamina E<sup>3-13</sup>.

Por otra parte, hemos seguido la evolución hematológica de 18 recién nacidos de menos de 2.500 g, hasta las 12 semanas de edad; en 6 encontramos signos de hemólisis entre la 6ª a 8ª semana de vida. Las características de laboratorio están resumidas en la tabla 1. Clínicamente sólo encontramos palidez franca en 4, edema de extremidades en 3 y rinorrea en 1.

Tabla 1

	Promedio	Rango
Peso de nacimiento g.	1946	1150 - 2200
Hemoglobina g/100 ml.	8.1	5.8 - 9.5
Hematocrito %	23.7	17.5 - 27.0
Reticulocitos %	6.2	3.1 - 10.6
Plaquetas $\times$ mm	429 000	300 000 - 706 000
Test hemólisis por $H_2O_2$ %	60.90	46.32 - 84.50

Características de laboratorio de 6 prematuros que presentaron anemia hemolítica por carencia de vitamina "E" entre la 6ª y 8ª semana de vida.

## TRATAMIENTO

Como ya hemos dicho, la anemia hemolítica por carencia de Vitamina E es un problema autolimitado del niño de bajo peso en los primeros 3 meses de vida, y se debe no sólo a las características propias del niño prematuro (depósitos bajos, absorción pobre, etc.) sino está relacionada además con factores de la dieta como: contenido de ácidos grasos poliinsaturados y Fe. Por lo tanto, deberán tenerse presente en la prescripción dietética del niño de bajo peso en las primeras semanas de vida.

En cuanto a la administración de Vitamina E, hay que distinguir la administración como suplemento, que debería hacerse a todo niño de bajo peso con alimentación artificial, del tratamiento de la carencia.

Como suplemento se han sugerido diversas dosis que van entre 5 a 25 U.I. de acetato de alfa tocoferol, en forma oral diaria, a partir de los 10 días de vida y hasta el tercer mes<sup>9-13</sup>. La mayor parte de los autores parecen estar de acuerdo que dosis de 10 U.I. serían suficientes para prevenir esta carencia<sup>8</sup>.

En cuanto al tratamiento de la carencia, tanto la dosis como el período durante el cual debe administrarse han sido variables y discutidos. Sin embargo, parece ser que 100 U.I. de acetato de alfa tocoferol por vía oral, divididas en 4 dosis, lejos de la alimentación, serían suficientes. El componente hemolítico desaparece o disminuye francamente 4 días después de iniciado el tratamiento. La duración de éste ha sido variable entre 4 días y meses<sup>22</sup>. Sin embargo, en la práctica hemos visto que han sido útiles tratamiento entre 7 a 25 días. La experiencia con Vitamina E hidrosoluble ha sido buena, y seguramente las dosis a usar, cuando esté disponible comercialmente, serán menores<sup>30</sup>.

El uso intramuscular se recomienda hacerlo en dosis no mayores de 50 U.I. y administrarlo no más de dos veces a la semana.

## BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup> Horvath M.K. Am. J. Clin. Nutr. 29:569, 1976.
- <sup>2</sup> Silver, R.; Goldstein, B.D. Seminars in Hematology, January, 1970.
- <sup>3</sup> Oski, F.A.; Barness, L.A., J. of Pediatrics, Vol. 70: 211, 1967.
- <sup>4</sup> Bien, J.G. Vitamin E. Nutrition Reviews, Vol. 33 N° 6, 161, 1976.
- <sup>5</sup> Hipervitaminosis E. and coagulation. Nutrition Reviews, Vol. 33 N° 9, 1975.
- <sup>6</sup> Horvath, M.K. International Symposium on Vitamin E, 1974.
- <sup>7</sup> Hoffmann-Osterhof, O. Am. J. Clin. Nutr. 27:1105, 1974.
- <sup>8</sup> Dallman, P.K. J. of Pediatrics 85:742, 1974.

- <sup>9</sup> Leonard, P.J.; Losowsky, M.S. Am. J. Clin. Nutr. 20: 8, 795, 1967.
- <sup>10</sup> Melhorn, D.K.; Gross, S.; Lak, G.A. and Leu, J.A. Blood, 37:438, 1971.
- <sup>11</sup> Catherine, S. Rose and Paul Cyörgy. Am. J. of Physiology, 168:414, 1952.
- <sup>12</sup> Vitamin E therapy in premature babies. Nutrition Reviews, 33: 7, 1975.
- <sup>13</sup> Lo SS.; Frank D.; Hitzi, W.H. Arch. Dis. Child., 48: 360, 1973.
- <sup>14</sup> Goodman, L.S. and Gilman, A. The pharmacological basis of therapeutics, 5° Ed., Macmillan Publishing Co., 1975.
- <sup>15</sup> Johnson, L.D.; Schaffer, D.; Buggs, T.R. Am. J. Clin. Nutr., 27:1158, 1974.
- <sup>16</sup> Haeger, K. Am. J. Clin. Nutr., 27:1179, 1974.
- <sup>17</sup> Stockman, J.A. Seminars in Hematology, 12:2, 163, 1975.
- <sup>18</sup> Oski, F.A. British Journal of Haematology, 27: 195, 1974.
- <sup>19</sup> Schulman, I. J. Pediat., 54:663, 1959.
- <sup>20</sup> Vobecky, J.S.; Vobecky, J.; Shapcott, D.; Blanchard, R. Am. J. Clin. Nutr., 29:776, 1976.
- <sup>21</sup> Hassan, H.; Hashim, S.A.; Van Itallie, T.B. and Sebrell, W.H. Am. J. Clin. Nutr., 19:147, 1966.
- <sup>22</sup> Ritchie, J.H.; Fish, M.B.; Mc Masters, V. and Grossmann, M. New Engl. J. of Med., 279:1185, 1968.
- <sup>23</sup> Witting, L.A. International Symposium on Vitamin E, 1974.
- <sup>24</sup> Brin, M.; Horn, L.R.; Barker, M.O. International Symposium on Vitamin E, 1974.
- <sup>25</sup> Oski, F.A. and Barness, L.A. Am. J. Clin. Nutr., 21: 45, 1968.
- <sup>26</sup> Nitowsky, H.M.; Cornblath, M.; and Gordon, H.H. Am. J. Dis. Child., 92:164, 1956.
- <sup>27</sup> Melhorn, D.K.; Gross, S. and Childers, G. J. of Pediat., 79:581, 1971.
- <sup>28</sup> Gross, S. and Melhorn, D.K. Ann. N. Y. Acad. Sci., 203:141, 1972.
- <sup>29</sup> Katz, Lorne; Hamilton, J.R. J. of Pediat., 85:5, 608, 1974.
- <sup>30</sup> Gross, S.; Melhorn, D.K. J. of Pediat., 85:6, 753, 1974.
- <sup>31</sup> Lubin, B.H.; Shaket, S.B.; Nathani, D.G. J. of Clin. Invest., 51:338, 1972.
- <sup>32</sup> Horvath, M.K.; Century, B.; Zeman, A.A. Am. J. Clin. Nutr., 12:99, 1963.
- <sup>33</sup> Melhorn, D.K.; Gross, S. The Journal of Pediatrics, 79-4, 569, 1971.
- <sup>34</sup> Williams, M.L.; Shott, R.J.; O'Neal, P.L.; Oski, F.A. New. Engl. J. of Med., 292:17, 887, 1975.
- <sup>35</sup> Binder, H.J.; Hertig, D.C.; Hurst, V.; Finch, S. and Spiro, H.M. N. Engl. J. of Med., 273:1289, 1965.