Anemia Hemolítica por carencia de vitamina "E" en recién nacido de bajo peso de nacimiento. I. Influencia de la alimentación: LM y NAN

Dr. Raúl Corrales,** Dra. Mireya Bravo,* Q.F. Olga Puratic,* T.M. Ana María Dupré.*

ABSTRACT

Hemolytic anemia due to vitamin E (tocopherol) deficiency in newborns of very low birthweight fed with artificial milk is a well recognized fact, with a different frequency depending on the milk artificial formula. There is no satisfactory information related with maternal milk feeding.

We studied prospectively in the newborns unit at the Roberto del Río Hospital, newborns of very low birthweight fed with maternal milk and artificial formula (NAN).

Thirty seven newborns with less than 1500 g of birthweight were studied. They were divided in two groups: Nine premature infants were fed with manually obtained maternal milk and twenty eight received NAN, since the first day of life.

No one of the nine infants fed with maternal milk developed hemolytic anemia due to vitamin E deficiency. In the group fed with artificial formula 60.71%, 17 of 28 infants, developed it, and the diagnosis was made in 64.7% of them between the forth and sixth week of life.

The explanation for this seems to be a difference in the contents of poliunsaturated fatty acid, Iron, Selenium and Vitamin E in the milk artificial formula and maternal milk.

Desde 1967 en que Oski y Barness¹ describen los primeros casos de Anemia Hemolítica por carencia de Vitamina E (tocoferol) en Recién Nacidos de Pretérmino, hay numerosas publicaciones llamando la atención sobre esta forma de anemia hemolítica.

Se presenta como fenómeno autolimitado entre la 4.^a y 6.^a semana de vida en los recién nacidos de bajo peso de nacimiento que reciben alimentación artificial. Se caracteriza por tener niveles de hemoglobina más bajos que los esperados para la edad y peso de nacimiento, alteraciones morfológicas (anisocitosis, poiquilocitosis, glóbulos rojos fragmentados y eventualmente microesferocitos),

respuesta reticulocitaria y aumento del número de plaquetas.

Además de los hallazgos hematológicos se encuentra aumento del porcentaje de hemólisis de glóbulos rojos medido por el test de hemólisis por peróxido de hidrógeno, valor que se ha visto se correlaciona con los bajos niveles plasmáticos de Vitamina E.^{1,2,3,4}

En el mecanismo de producción hay que considerar diversos aspectos. Por un lado, el rol metabólico de la Vitamina E como protector de membranas biológicas frente a la oxidación de lípidos.

Por otra parte, influye el bajo contenido de Vitamina E en los niños de bajo peso, que los hace depender del aporte externo poco después del nacimiento. Las leches, incluyendo la materna, tienen un contenido bajo de esta vitamina.

Los requerimientos de Vitamina E dependen a su vez del contenido de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) de la dieta. Cuando éste es alto se

*Sección Hematología. Departamento y Servicio de Pediatría Hospital Roberto del Río.

**Departamento de Farmacología y Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina Norte. Universidad de Chile.

produce un cambio en la composición de ácidos grasos de la membrana celular, especialmente del glóbulo rojo, haciéndolo susceptible al daño secundario a la peroxidación de lípidos y aumentando así los requerimientos de Vitamina E.

Esta situación hace que se agrave la condición de carencia del niño de bajo peso, lo que se traduce en mayor peroxidación de los lípidos de la membrana del glóbulo rojo y anemia hemolítica. Esta anemia responde a la administración de Vitamina E.^{5,6}

Se han reconocido como factores predisponentes la inmadurez,⁷ el tipo de alimentación recibida por el Recién Nacido y la administración de sustancias oxidantes, ya sea de O₂ u otros elementos como el Hierro.^{8,9,10}

Debido a que no se ha correlacionado claramente la diferencia en frecuencia de presentación de esta forma de anemia en niños alimentados con leche materna y artificial, decidimos estudiar su incidencia y edad de aparición con ambas alimentaciones y precisar además los elementos útiles para hacer el diagnóstico, en un grupo de Recién Nacidos de bajo peso de nacimiento del Servicio de Recién Nacidos del Hospital Roberto del Río.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 37 recién nacidos con peso de nacimiento inferior a 1500 g. De éstos, 29 son adecuados para la edad gestacional (AEG) y 8 son pequeños para la edad gestacional (PEG), de estos últimos uno es de término. Las edades gestacionales del resto fluctuaron entre 26 y 35 semanas. Se excluyeron: a) aquellos recién nacidos con incompatibilidad ABO o RH; b) los que a la semana de vida tienen valores de hemoglobina menores de 13 g%; c) aquellos que necesitaron alguna intervención quirúrgica; y d) quienes presentaron una infección grave o síndrome diarreico agudo.

Los recién nacidos se dividieron en 2 grupos, uno que se alimentó con leche materna exclusivamente, formado por 9 recién nacidos y otro grupo que se alimentó solamente con leche materni-

zada (NAN), formado por 28 recién nacidos. A ambos grupos se les hicieron controles de hematocrito y reticulocitos al ingreso, a la primera, cuarta, sexta, octava y décima semana de vida. Además se estudió la morfología de glóbulos rojos, (11) recuento de plaquetas (11) y fragilidad de glóbulos rojos frente al peróxido de hidrógeno (12).

Para el diagnóstico de anemia hemolítica se exigió un test de hemólisis por peróxido de hidrógeno de 20% o más, un descenso de Hemoglobina acompañado de una respuesta reticulocitaria y morfología compatible, especialmente la presencia de poiquilocitosis.

RESULTADOS

De los recién nacidos alimentados con leche materna ninguno reunió los parámetros exigidos para el diagnóstico, en cambio reunieron los criterios 17 de los 28 (60.71%) recién nacidos alimentados con NAN.

Otro de los objetivos del trabajo era precisar la edad de presentación de esta forma de anemia hemolítica. Se observó que de los 17 recién nacidos que presentaron anemia hemolítica, en 6 se observó a las 4 semanas (35.29%), 7 a las 6 semanas (41.18%) y 4 a las 8 semanas (23.53%). El 76% presentó la anemia hemolítica entre la 4.^a y la 6.^a semana de vida.

Los valores promedios $\pm$ 1 D.S. de Hb, porcentaje de hemólisis por H₂O₂ se pueden observar en la Tabla 1.

En la Fig. N.º 1 se observa la evolución de la hemoglobina a la 4.^a y 6.^a semana en ambos grupos, los valores promedios de hemoglobina son poco más bajos en el grupo alimentado con NAN, diferencia que no fue estadísticamente significativa a la 4.^a y 6.^a semana. La evolución de los valores promedio de hemoglobina es más baja con NAN que con leche materna.

En la Fig. N.º 2 se observa la evolución del test de hemólisis por peróxido de hidrógeno a la 4.^a y

Tabla 1

	Edad: 4 semanas		Edad: 6 semanas	
	Hb g%	Hemólisis %	Hb g%	Hemólisis %
L.M.	11.90 $\pm$ 0.56	3.33 $\pm$ 1.54	9.93 $\pm$ 0.98	1.47 $\pm$ 0.41
NAN	10.59 $\pm$ 0.42	22.60 $\pm$ 3.92	8.81 $\pm$ 0.25	24.38 $\pm$ 5.63

Figura 1
Evolución de Hemoglobina

Figura 2
Evolución del test de Hemólisis por H_2O_2

6.^a semana en ambos grupos. Se puede apreciar que los valores promedio en los recién nacidos alimentados con leche materna son todos bajos, en cambio en los alimentados con NAN el valor promedio es mayor de 20%, la diferencia entre estos promedios es altamente significativa a la 4.^a y 6.^a semana ($p < 0.001$).

En la Fig. N.º 3 se correlacionan los valores de hemoglobina con el porcentaje de hemólisis por peróxido de hidrógeno en el grupo alimentado con leche materna a la 4.^a semana, se pueden ob-

servar valores de hemólisis similares con distintos valores de hemoglobina, calculado el índice de correlación "r" es -0.67 con un $p < 0.10$.

En la Fig. N.º 4 se correlacionan los mismos parámetros en el grupo alimentado con NAN a la 4.^a semana. Se pueden apreciar valores de hemólisis por peróxido de hidrógeno similares para los distintos valores de hemoglobina, calculado el índice de correlación "r" es -0.04 con un $p < 0.9$.

Junto con estos parámetros se analizó la correlación del test de hemólisis por peróxido de hidrógeno con el porcentaje de reticulocitos y con las alteraciones morfológicas, especialmente poiquilocitosis, al igual que con hemoglobina no se encontró correlación.

Figura 3
Correlación Hb/Hemólisis por H_2O_2

Figura 4
Correlación Hb/Hemólisis por H_2O_2

COMENTARIO

La carencia de Vitamina E con el RN de bajo peso de nacimiento se manifiesta como anemia hemolítica bajo ciertas circunstancias como son: aumento del contenido de ácidos grasos poliinsaturados de la dieta, administración de sustratos potencialmente oxidantes y presencia de un agente oxidativo externo.

El tipo de alimentación administrada es por lo tanto uno de los elementos más importantes a considerar al respecto.

Los trabajos de Melhorn y Gross⁸ y Williams y col.⁹ han demostrado que existe una correlación estadísticamente significativa entre porcentaje de ácidos grasos poliinsaturados de la dieta y contenido de Hierro, con el desencadenamiento de una anemia hemolítica.

En el Hospital Roberto del Río los niños de bajo peso de nacimiento son alimentados regularmente con leche materna o NAN.

El NAN es una fórmula en polvo, que una vez reconstituida en la proporción de agua correspondiente ofrece un alimento de composición cuantitativamente y cualitativamente semejante a la de la leche materna. De esta forma, teóricamente no debería haber diferencias significativas en el desencadenamiento de anemia hemolítica.

Los resultados encontrados, sin embargo, muestran diferencias estadísticamente significativas entre los niños alimentados con leche materna y NAN.

Parece lógico analizar en primer lugar las posibles diferencias en estas leches con los elementos que probadamente han desencadenado anemia hemolítica como son el contenido de ácidos grasos poliinsaturados y el de Hierro.

En la grasa de la leche materna la proporción de ácidos grasos saturados e insaturados es de 46: 48 y en el NAN es 48: 46. La composición de grasas del NAN es lograda con una mezcla formada por 80% de grasa de leche de vaca y 20% de aceite de maíz. Con esta mezcla, el ácido linoleico constituye el 12,8% del total de ácidos grasos. En la leche materna éste es de un 10,6%.

El porcentaje de absorción de grasas y la velocidad de absorción también guardan analogía con la leche materna, aun tomando en cuenta la limitación de absorción de grasas en los niños de bajo peso de nacimiento. El contenido de hierro del NAN es de 6.0 mg por 100 g de polvo, lo que en dilución al 13% da un contenido de 0.78 x 100 ml;

la leche materna tiene un contenido promedio de 0.15 mg x 100 ml.

Cuesta aceptar que estas diferencias en contenido de ácido linoleico y Hierro expliquen diferencias tan grandes como las obtenidas en este estudio.

Otras posibles explicaciones podrían estar en las diferencias en contenido de tocoferol y selenio entre ambas leches.

El NAN contiene 5 mg de Vitamina E por 100 g de polvo, lo que da un contenido de 0.65 mg x 100 ml; en la leche humana éste es de 0.2– 0.6 mg x 100 ml. Si bien cuantitativamente es semejante, es posible que la absorción del producto sea diferente.

En 1973¹³ se demostró que el Selenio era una parte integral de la glutathion peroxidasa; esta enzima juega un rol en la protección de la membrana celular contra la degeneración oxidativa como lo hace la vitamina E, y se ha visto que una carencia de Selenio por se puede producir alteraciones semejantes a la carencia de vitamina E^{14, 15, 16}

El contenido promedio de Se de la leche materna es de 28 ± 6 ng/ml y el de las leches de vaca alrededor de la mitad, dependiendo del contenido de Se de los suelos.

La leche humana no sólo tiene un mayor contenido de Se y tocoferol que la leche de vaca, sino que además la absorción es mayor y más rápida por lo menos en lo que respecta a tocoferol.

Es posible que todas estas diferencias en conjunto expliquen los resultados obtenidos; pero habría que precisarlo. Mientras esto no se determine, creemos debe usarse Vitamina E en forma profiláctica en los RN de bajo peso de nacimiento alimentados con NAN.

La edad en que esta anemia se presentó esta de acuerdo con lo encontrado en la literatura; es decir, es un fenómeno que se presenta a partir de las 4 semanas de vida. En nuestra experiencia la mayor frecuencia se encuentra entre la 4.^a y 6.^a semanas (76%). Como se sabe, es un fenómeno autolimitado y tiene que ver probablemente con la mejor absorción de Vitamina E a medida que se produce maduración.⁷

Basados en la experiencia adquirida creemos que los elementos importantes a considerar para plantear el diagnóstico de anemia hemolítica por carencia de Vitamina E son:

1. Niño de bajo peso de nacimiento con alimentación artificial de 4-8 semanas de vida.

2. Baja progresiva de valores de Hb y Ht acompañada de respuesta reticulocitaria, alteraciones morfológicas de glóbulos rojos (caracterizada por poiquilocitosis, glóbulos rojos fragmentados, uno que otro microesferocito) y aumento en el número de plaquetas.

3. Test de hemólisis por peróxido de Hidrógeno sobre 20%.

El análisis estadístico de estos parámetros aislados nos mostró que no hay correlación entre ellos, por esto se hace necesario para plantear el diagnóstico su presencia simultánea. Sin embargo, para nosotros tiene especial valor el test de hemólisis por peróxido de Hidrógeno que se ha demostrado tiene una correlación inversa estadísticamente significativa con los niveles plasmáticos de tocoferol. El test de hemólisis por peróxido de Hidrógeno da una medida de la capacidad antioxidante de un individuo, ya que la capacidad de protección antioxidante disponible está reflejada en el grado en el cual se hemolizan los glóbulos rojos cuando se exponen a peróxido de Hidrógeno. Sin embargo se ha sugerido que anomalías en este test pudieran ser no específicas sino pueden reflejar también deficiencias asociadas de glutathion peroxidasa o catalasa.¹⁷

4. El nivel de tocoferol plasmático sin duda es de la mayor importancia en este tipo de enfermos. Permitiría diferenciar las formas de anemia hemolítica por carencia de Vitamina E de las asociadas a carencia de Se.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

1. En nuestra casuística y con la metodología usada no encontramos anemia hemolítica por carencia de Vitamina E en los recién nacidos de bajo peso de nacimiento alimentados con leche materna, en cambio la encontramos en un 60.71% de los recién nacidos alimentados con NAN.

2. Si bien esta forma de anemia hemolítica se presentó entre la 4.^a y 8.^a semanas, de vida, el 76% de los casos lo hizo entre la 4.^a y 6.^a semanas, lo que está de acuerdo con lo observado por otros autores.

3. No contando con la determinación de los niveles plasmáticos de tocoferol, para hacer el

diagnóstico son necesarios todos los parámetros utilizados en este trabajo y dentro de éstos es de gran importancia el test de hemólisis.

4. Debido a la alta incidencia de anemia hemolítica por carencia de vitamina E en los recién nacidos de bajo peso de nacimiento alimentados con NAN, nos parece que la prevención de esta carencia debería hacerse en forma rutinaria. El ideal sería la administración oral diaria del compuesto hidrosoluble (succinato de d- α tocoferol).

REFERENCIAS

- ¹Oski, F.A.; Burness, L.A. Vitamin E deficiency: a previously unrecognized cause of hemolytic anemia in the premature infant. *J. Pediatr.* 70: 211, 1967.
- ²Ritchie, J.H.; Fish, M.B.; Mc Masters, V.; Grossman, M. Edema and hemolytic anemia in premature infants. A Vitamin E Deficiency Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 279: 1185, 1968.
- ³Lo, S.S.; Frank, D.; Hitzig, W.H. Vitamin E and hemolytic anemia in premature infants. *Arch. Dis. Child.* 48: 360, 1973.
- ⁴Dallman, P.R. Iron, vitamin E and folate in the preterm infant. *J. Pediatr.* 85: 742, 1974.
- ⁵Jansson, L.; Holmberg, L.; Nilsson, B.; Johansson, B. Vitamin E requirement of preterm infants. *Acta Paediat. Scand.* 67: 459, 1978.
- ⁶Gross, S.; Melhorn, D.K. Vitamin E dependent anemia in the premature infant. *J. Pediatr.* 85: 753, 1974.
- ⁷Melhorn, D.K.; Gross, S. Vitamin E dependent anemia in the premature infant. II Relationships between gestational age and absorption of Vitamin E. *J. Pediatr.* 79: 581, 1971.
- ⁸Melhorn, D.K.; Gross, S. Vitamin E dependent anemia in the premature infant. Effects of large doses of medicinal iron. *J. Pediatr.* 79: 569, 1971.
- ⁹Williams, M.L.; Short, R.J.; O'Neil, P.L.; Oski, F.A. Role of dietary iron and fat on Vitamin E deficiency anemia of infancy. *N. Engl. J. Med.* 292: 887, 1975.
- ¹⁰Hassan, H.; Hashim, S.A.; van Italie, T.B. et al. Syndrome in premature infants associated with low plasma vitamin E levels and high polyunsaturated fatty acid diet. *Am. J. Clin. Nutr.* 19: 147, 1966.
- ¹¹Dacie, J.V.; Lewis, S.M. *Practical Hematology*. 4.^a Ed. 1968. Grune and Stratton Inc. N.Y.
- ¹²Rose, C.S.; György, P. Specificity of hemolytic reaction in vitamin E deficient erythrocytes. *Am. J. Physiol.* 168: 414, 1952.
- ¹³Rotruck, J.T. et al. Selenium: Biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science* 179: 588, 1973.
- ¹⁴Gross, S. Antioxidant relationship between selenium dependent glutathione peroxidase and toopherol. *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1: 61, 1979.
- ¹⁵Haga, P.; Lund, G. Selenium and vitamin E in cord blood from preterm and full term infants. *Acta Paediat. Scand.* 67: 735, 1978.
- ¹⁶Gross, S. Hemolytic anemia in premature infants; relationship to vitamin E, selenium glutathione peroxidase and erythrocyte lipids. *Sem. Hematol.* 13: 187, 1976.
- ¹⁷Gross, R.T.; Bracci, R.; Rudolph, N.; Schroeder, E.; Kochen, J.A. Hydrogen peroxide toxicity and detoxification in the erythrocytes of newborn infants. *Blood* 29: 481, 1967.