

# **Anemia hemolítica por carencia de Vitamina E en recién nacido de bajo peso de nacimiento.**

## **II. Falta de respuesta a la Vitamina E oral y recuperación con la forma parenteral**

Drs. Mireya Bravo,\* Raúl Corrales,\*\* Miriam Campbell,\* Q. F. Olga Puratic.\*

### **ABSTRACT**

We studied the evolution of 14 premature infants, with less than 1.500 g, that developed hemolytic anemia due to vitamin E deficiency between the 32-83 days of life, in the Newborns Unit, Roberto del Río Hospital.

To evaluate the results of treatment, patients were divided in two groups: Group I, 9 infants, received oral administration of vitamin E, 100 mg per day during 5 days. Group II, 5 infants, received parenteral vitamin E, 125 mg/kg as total dose.

Only one of the 9 infants of the first group had a slight improvement of the Hydrogen Peroxide Hemolysis (HPH) test, the others maintained the same HPH values, and the fall of hemoglobin values continued. For these reasons, they were treated with parenteral vitamin E.

In the group treated with parenteral vitamin E, all of them normalized their HPH test values seven days after treatment.

La correlación entre carencia de Vitamina E y anemia hemolítica en el RN de bajo peso de naci-

miento ha sido demostrada ampliamente por numerosos estudios de seguimiento.<sup>1, 2, 3</sup> Por otra parte, in vitro se ha demostrado que el porcentaje de hemólisis por peróxido de hidrógeno está en relación con los niveles de Vitamina E séricos y que esta hemólisis puede ser inhibida con el agregado de Vitamina E.<sup>4, 5, 6</sup>

\*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.

Basado en estos hechos, en otros países es actualmente una práctica rutinaria la administración profiláctica de Vitamina E en el RN de bajo peso de nacimiento. En nuestro país el uso de Vitamina E es casi exclusivamente terapéutico una vez diagnosticada la carencia.

A pesar de que la Vitamina E ha sido largamente usada, ha sido difícil precisar tanto las dosis profilácticas como terapéuticas. Esto se debe por una parte a que los requerimientos están en relación al contenido de ácidos grasos polinsaturados de la alimentación (los que en el caso de los RN dependen del tipo de leche usada) y, por otra, a que se ha demostrado que en los niños muy inmaduros, menores de 1.500 g, la absorción de tocoferol es defectuosa probablemente por reducción de la síntesis de sales biliares. Es probable que también una disminución de la actividad pancreática contribuya a esta deficiencia. Esto hace que el grado de absorción del producto oral sea impredecible.<sup>7,8</sup>

Por la experiencia de la literatura sabemos que la respuesta al preparado hidrosoluble es mejor que al liposoluble,<sup>9</sup> y que la suficiencia en Vitamina E puede ser alcanzada rápidamente con la administración del preparado parenteral.<sup>10</sup>

En nuestra práctica usábamos sólo el acetato de d-alfa tocoferol, en forma de preparado de uso oral, liposoluble suministrado por el Laboratorio Roche.\* Habíamos observado que con este tratamiento en algunos niños no obteníamos la res-

puesta esperada, por lo que decidimos estudiar esta falta de respuesta y probar la administración de Vitamina E parenteral.

## MATERIAL Y METODO

Estudiamos 14 niños de bajo peso de nacimiento, alimentados con NAN, a los que se diagnosticó anemia hemolítica por carencia de Vitamina E entre los 32 y 83 días de vida, según los criterios definidos en otra comunicación.<sup>11</sup>

A 9 se les administró Vitamina E oral (Ephynal<sup>®</sup>, Roche) en dosis de 100 mg diarios por 5 días, 7 días después de suspendido el tratamiento se controlaron los mismos parámetros usados para el diagnóstico y posteriormente se les administró Vitamina E parenteral en dosis de 125 mg por kg como dosis total. Siete días después se controlaron los mismos parámetros.

A 5 niños con iguales características al grupo anterior se les administró Vitamina E parenteral, 125 mg por kg como dosis total, y se controlaron a los 7 días.

## RESULTADOS

En la Tabla 1 hemos resumido los caracteres clínicos y de laboratorio de 9 niños en los que diagnosticamos anemia hemolítica por carencia de Vitamina E entre los 32 y 83 días de vida.

Tabla 1

Características de los enfermos con anemia hemolítica por carencia de Vitamina E en el momento del diagnóstico

PACIENTE	PESO NACIMIENTO g	CLASIFICACION EDAD GESTACIONAL SEMANTAS	EDAD DIAS	Hb g %	RETICULOCITOS %	HEMOLISIS %
539433	900	30 AEG	41	7.2	12.6	35.99
539091	1.000	30 AEG	65	6.6	4.7	21.50
543169	1.000	29 AEG	49	8.0	15.1	73.99
543179	1.050	30 AEG	43	7.0	6.0	68.14
529427	1.050	29 AEG	42	6.0	3.6	91.62
539625	1.090	29 AEG	35	8.3	5.5	22.40
540820	1.100	30 AEG	37	8.3	14.0	47.30
539432	1.120	33 PEC	48	8.1	8.9	31.07
540668	1.200	30 AEG	82	10.1	7.0	67.99

\*Ephynal<sup>®</sup>, Roche.

En la Figura 1 pueden observarse los niveles de hemólisis por peróxido de hidrógeno y su modificación después de la administración oral y parenteral de Vitamina E.

En la Tabla II se observan las características

clínicas y de laboratorio de 5 niños comparables al grupo anterior a los que administramos Vitamina E parenteral en el momento de hacer el diagnóstico de anemia hemolítica por carencia de Vitamina E.

Figura 1

Modificación del test de Hemólisis por  $H_2O_2$  con uso de Vitamina E oral y parenteral

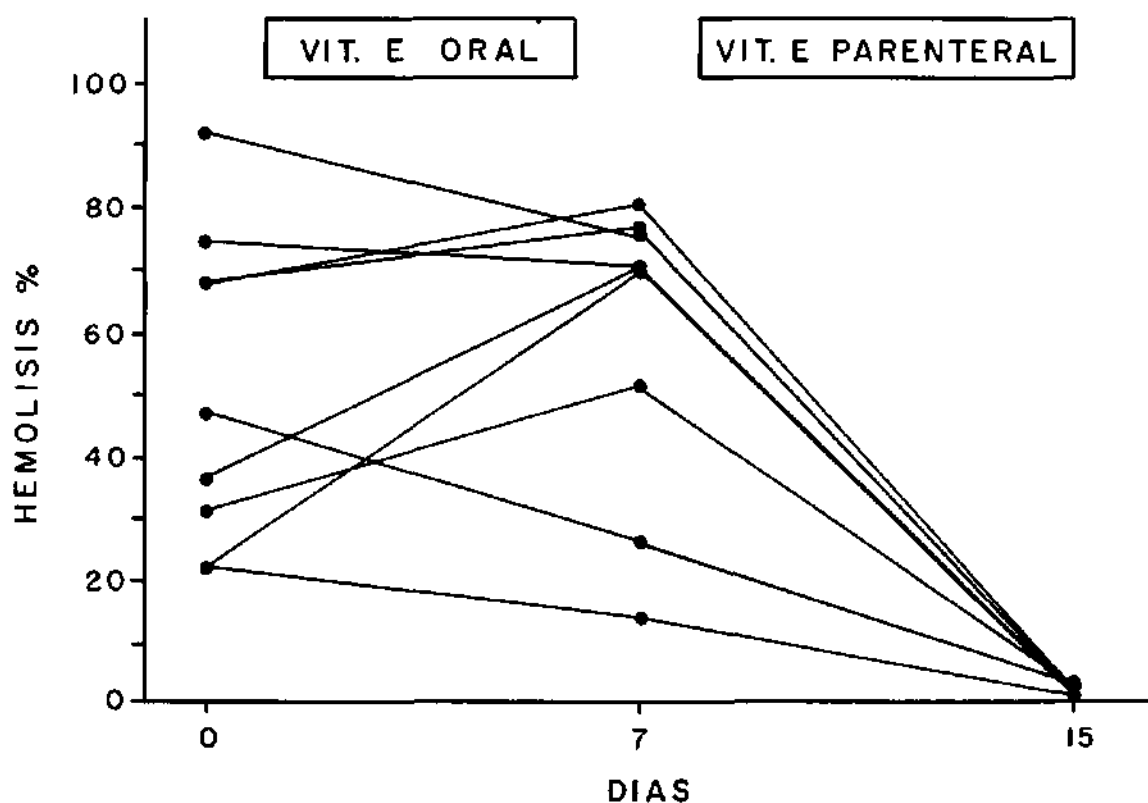


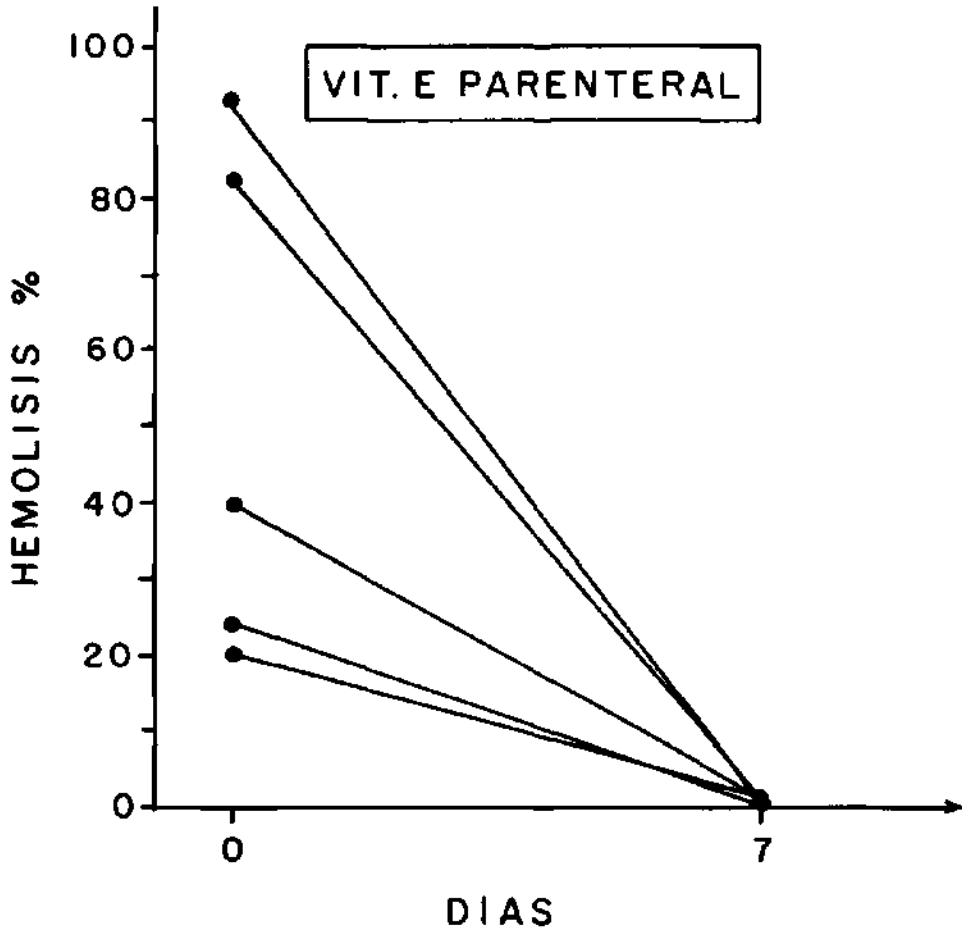
Tabla II

Características de los enfermos con anemia hemolítica por carencia de Vitamina E en el momento del diagnóstico

PACIENTE	PESO NACIMIENTO g	CLASIFICACION EDAD GESTACIO- NAL SEMANAS	EDAD DIAS	Hb g %	RETICULOCITOS %	HEMOLISIS %
547894	1.060	28 AEG	36	7.5	5.0	39.58
541795	1.180	32 PEG	66	9.6	8.5	24.05
546606	1.300	31 AEG	45	8.0	8.0	93.14
544814	1.580	30 AEG	42	9.2	—	82.54
542337	1.600	36 PEG	39	7.5	11.8	20.05

Figura 2

## Modificación del test de Hemólisis por $H_2O_2$ con uso de Vitamina E parenteral



En la Figura 2 se observa la modificación del test de hemólisis por peróxido de hidrógeno antes de la administración de Vitamina E parenteral y 7 días después.

### COMENTARIO

Con el uso de preparados orales liposolubles de Vitamina E habíamos observado que algunos niños de bajo peso de nacimiento no tenían la respuesta esperada, y más aún se agravaban, esto se comprueba con los resultados encontrados en el primer grupo, especialmente en la evolución del test de hemólisis por peróxido de hidrógeno. Sin embargo, estos niños mejoraron con la adminis-

tración de Vitamina E parenteral, al igual que lo hizo el grupo control.

Los trabajos en relación a absorción de  $\alpha$ -tocoferol en niños prematuros han sido discordantes. Files y colaboradores<sup>12</sup> encuentran buena absorción al preparado oral, en cambio los trabajos de Melhorn y Gross<sup>7</sup> muestran que en el niño prematuro la capacidad de absorción de  $d$ - $\alpha$ -tocoferol es proporcional al grado de madurez gestacional y que la limitación de esta capacidad de absorción es un factor limitante en el tratamiento de esta deficiencia. En cambio, al usar un preparado hidrosoluble ( $d$ - $\alpha$ -tocoferol poly ethylene glycol succinate) se obtuvieron valores significativamente más altos de tocoferol sérico y hemoglobi-

na. Estudios posteriores de Bell y col.<sup>3</sup> encontraron alza de niveles plasmáticos de tocoferol después de administración oral de d-l- $\alpha$  tocoferol o acetato de tocoferol y concluyen que el estado de carencia de Vitamina E del niño de bajo peso de nacimiento puede ser corregido por la administración oral del producto. Nuestros resultados, en cambio, muestran diferencias significativas entre los que recibieron el preparado oral y el parenteral, por lo menos con los preparados que usamos. Además los niños que no respondieron a la forma oral lo hicieron en forma espectacular con la parenteral.

No es fácil explicar las diferencias encontradas entre estos trabajos, ya que el preparado usado es el mismo d- $\alpha$ -tocoferol, y los niños son todos de menos de 1.500 g. Pudiera ser que la forma de administración fuera distinta y explicara la diferencia. En todo caso, parece un punto importante de dilucidar, por lo menos en nuestro medio, en que es difícil obtener el preparado hidrosoluble.

En vista de estos resultados y apoyados por experiencia anterior pensamos que en niños muy inmaduros, si no se cuenta con el preparado hidrosoluble, es preferible usar la forma parenteral.

La dosis óptima ha sido estudiada por J. Graeber.<sup>10</sup> El análisis de los resultados indica que una dosis total de 125 mg/kg administrada en la primera semana de vida es suficiente para mantener las necesidades de Vitamina E durante las primeras 6 semanas de vida.

## RESUMEN

1. Se presenta la respuesta a la administración oral y parenteral de Vitamina E, evaluada por la modificación del test de Hemólisis por peróxido de hidrógeno en recién nacidos de bajo peso de nacimiento entre los 32 y 83 días de vida.

2. Con la administración de Vitamina E oral no se observó normalización del test en un período de siete días después de administrada. Con la Vitamina E parenteral, en cambio, los valores se normalizaron en el mismo plazo.

## REFERENCIAS

- <sup>1</sup>Oski, F. A.; Barness, L. A. Vitamin E deficiency: A previously unrecognized cause of hemolytic anemia in the premature infant. *J. Pediatr.* 70: 211, 1967.
- <sup>2</sup>Ritchie, J. H.; Fish, M. B.; McMasters, V.; Grossman, M. Ede-ma and hemolytic anemia in premature infants A. Vitamin E deficiency syndrome. *N. Engl. J. Med.* 279: 1185, 1968.
- <sup>3</sup>Lo, S. S.; Frank, D.; Hitzig, W. H. Vitamin E and hemolytic anemia in premature infants. *Arch. Dis. Child.* 48: 360, 1973.
- <sup>4</sup>Gordon, H. H.; de Metry, J. Hemolysis in hydrogen peroxide of erythrocytes of premature infants. Effect of alpha tocoferol. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 79: 446, 1952.
- <sup>5</sup>Gordon, H. H.; Nitowsky, H. M.; Comblath, M. Studies of tocoferol deficiency in infants and children. I Hemolysis of erythrocytes in hydrogen peroxide. *Am. J. Dis. Child.* 90: 669, 1955.
- <sup>6</sup>MacKenzie, J. B. Relation between serum tocoferol and hemolysis in hydrogen peroxide of erythrocytes of premature infants. *Pediatrics* 13: 346, 1954.
- <sup>7</sup>Melhorn, 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.
- <sup>8</sup>Katz, L.; Hamilton, J. B. Fat absorption in infants of birth-weight less than 1.300 g. *J. Pediatr.* 85: 608, 1974.
- <sup>9</sup>Gross, S.; Melhorn, D. K. Vitamin E dependent anemia in the premature infant. III Comparative hemoglobin, Vitamin E and erythrocyte phospholipid responses following absorption of either water-soluble or fat-soluble d-alpha tocopheryl. *J. Pediatr.* 85: 753, 1974.
- <sup>10</sup>Graeber, J. E.; Williams, M. L.; Oski, F. A. The use of intramuscular Vitamin E in the premature infant. Optimum dose and iron interaction. *J. Pediatr.* 90: 282, 1977.
- <sup>11</sup>Corrales, R.; Puratic, O.; Dupre, A. M.; Bravo, M. Anemia hemolítica por carencia de Vitamina E en RN de bajo peso de nacimiento. I Influencia de la alimentación: leche materna y NAN. En prensa.
- <sup>12</sup>Files, L. J., Jr.; Wright, S. W.; Manning, M. P.; Mason, K. E. Absorption of  $\beta$ -tocopherol and tocopheryl esters by premature and full term infants and children in health and disease. *J. Pediatr.* 8: 328, 1951.
- <sup>13</sup>Bell, E. F.; Brown, E. J.; Milner, R.; Sinclair, J. C.; Ziperky, A. Vitamin E absorption in small premature infants. *J. Pediatr.* 63: 830, 1979.