Universidad Nacional Autónoma de México
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

Hospital Infantil Privado

DEFICIENCIA DE VITAMINA E
Y ANEMIA HEMOLITICA EN EL PRETERMINO

TESIS PROFESIONAL
Para obtener el título de
PEDIATRIA MEDICA

Dr. Ernesto Alejandro Castañeda Pérez

México, D. F. 1979

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

" DEFICIENCIA DE VITAMINA "E" Y ANEMIA HEMOLITICA EN EL PRETERMINO.

Director de Tesis:

Dr. Rolando Limón Arce
Coordinador de Enseñanza

Autorizó esta Tesis:

Dr. José M. Camarena Bolaños
Profesor Titular
del Curso Universitario.

DEPTO. DE ENSEÑANZA

Dr. Ignacio Urquiza Jáuregui
Jefe de Enseñanza.

A mis Padres, con amor y agradecimiento.

A mis Hermanos, por su ayuda.

A mi Esposa, por su paciencia.

A mis Hijas:

Laura Alejandra y Claudia Paola,

con ilusión.

I N D I C E G E N E R A L .

D E F I C I E N C I A D E V I T A M I N A " E "

Y A n e m i a H e m o l í t i c a e n

E l P r e t é r m i n o .

Revisión Bibliográfica.

		Página
I.	Introducción	1
II.	Historia de la Vitamina "E"	4
III.	Farmacología	6
	III.1 Química III.2 Acción Farmacológica. III.3 Farmacodinamia (Absorción, Metabolismo y Excresión). III.4 Toxicidad.	
IV.	Deficiencia de Vitamina "E" y Anemia Hemolítica en el Pretérmino.	11
	IV.1 Generalidades. IV.2 Etiología. IV.3 Fisiopatogenia de la Anemia Hemolítica IV.4 Diagnóstico. IV.5 Prevención y Tratamiento.	
V.	Otros efectos atribuidos a la Vitamina "E" . .	39
VI.	Recomendaciones Actuales del uso Terapéutico de la Vitamina "E"	45
VII.	Conclusiones.	49
VIII.	Bibliografía General	53

I.- INTRODUCCION .

I.- INTRODUCCION.

Pocas vitaminas han sido tan extensamente estudiadas en las últimas décadas como la vitamina E. El interés sobre ésta ha dependido de las múltiples atribuciones que se le han concedido, así como a su acción en diversos sistemas biológicos que han incluído el campo de la fertilidad, las distrofias musculares, alteraciones cardiovasculares y el sistema hematopoyético, siendo éste último en el que la deficiencia de vitamina E se ha asociado con un tipo especial de anemia (motivo de esta revisión), caracterizada por hematopoyesis anormal y disminución de la vida media del eritrocito, debida a sensibilidad excesiva a la hemólisis por agentes oxidantes tales como el peróxido de hidrógeno.

Desde hace más de 30 años, se han estado realizando estudios experimentales y ensayos clínicos de las relaciones entre la vitamina E y las alteraciones a nivel del sistema hematopoyético que conducen a este tipo especial de anemia hemolítica, principalmente en pacientes con desnutrición y síndromes de mala absorción y neonatos prematuros, ya que ha sido en éstos en los que se han encontrado alteraciones atribuíbles a la deficiencia de vitamina E comprobables por algunos hallazgos clínicos y pruebas específicas de laboratorio, y en los que presuntamente la corrección del déficit vitamínico ha demostrado el valor terapéutico de la

vitamina E.

Por lo antes expuesto, el interés y los objetivos de esta revisión bibliográfica, son efectuar un análisis de la anemia hemolítica del pretérmino (etiología, fisiopatogenia, diagnóstico, etc.), sin otra patología agregada a nivel de membrana ó sistemas enzimáticos, y su relación con la deficiencia de vitamina E.

Por último, se tratará de establecer la justificación del uso terapéutico de la vitamina E, tanto profiláctica como en el tratamiento de este tipo especial de anemia del prematuro.

II.- HISTORIA DE LA VITAMINA "E".

II.- HISTORIA.

La existencia de la vitamina E fué demostrada hace 5 décadas (1922), por Evans y Bishop (1)(2), quienes encontraron que en las ratas era necesario un principio ó elemento dietético para mantener un embarazo normal. Demostraron que los animales deficientes eran capaces de ovular y fecundar, pero en algún momento durante la gestación se presentaba la muerte y absorción del feto. También se describieron lesiones testiculares y durante algún tiempo la vitamina E fué reconocida como "la vitamina contra la esterilidad".

La vitamina E fué aislada por Evans y colaboradores en 1936 (3) del aceite de Trigo, y en 1938 pudo ser sintetizada por Karrer, posterior a su identificación química por Fernholtz (4).

III.- F A R M A C O L O G I A .

III.1 Q u í m i c a .

III.2 A c c i ó n F a r m a c o l ó g i c a .

III.3 F a r m a c o d i n a m i a

Absorción, Metabolismo y Excresión.

III.4 T o x i c i d a d .

III.- FARMACOLOGIA.

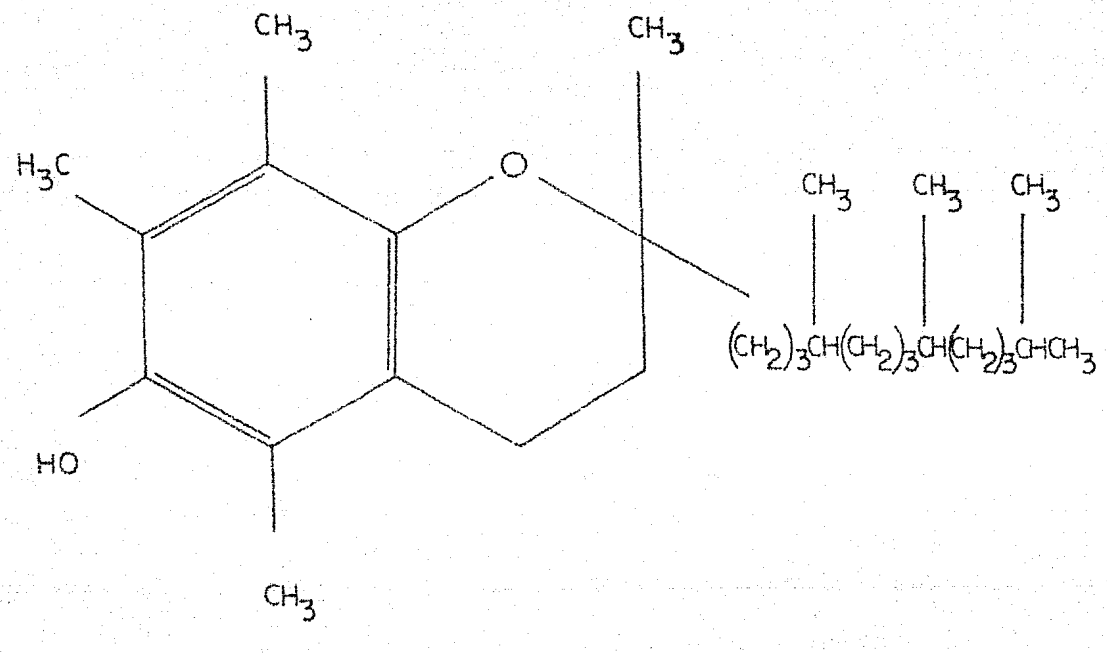
III. 1 Química. (1)

En la actualidad se conocen 8 tocoferoles naturales. El Alfatocoferol (5-7-8 trimetil tocol), está considerado como el -- más importante (ver figura # 1), ya que cerca del 90% de los tocoferoles de los tejidos animales está compuesto por éste, y es el que ha demostrado tener mayor actividad biológica. Este tocoferol fué identificado químicamente por Fernholtz (4), y sintetizado -- por Karrer en el mismo año.

Los isómeros ópticos afectan su actividad, siendo las - formas "d" más activas que las "l". Los tocoferoles se deterioran lentamente en presencia de aire ó luz ultravioleta.

III.2 Acción Farmacológica. (1)

El mayor valor nutritivo ó terapéutico de la vitamina E está relacionado con su propiedad como antioxidante. Debido a esta propiedad, la vitamina E previene la oxidación de los constituyentes celulares esenciales ó la formación de productos oxidativos tóxicos tales como los peróxidos, formados en su ausencia ó - deficiencia a partir de los ácidos grasos poli-insaturados.



Alfa-tocoferol

FIGURA No. 1.

Tomada de : Goodman, L.S., and Gilman, A.: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 4th. Edition. The MacMillan Co., 1970.

III.3 Absorción, Metabolismo y Excresión. (1)

La vitamina E es absorbida en el tracto gastrointestinal por un mecanismo probablemente similar al de las otras vitaminas liposolubles : penetra a la circulación a través del sistema linfático, apareciendo primero en quilomicrones y luego unida a las Beta-lipoproteínas plasmáticas. Posteriormente se distribuye en todos los tejidos, los que a su vez pueden proveer cantidades suficientes de vitamina E por largos períodos, como lo han demostrado estudios en animales experimentales sujetos a regímenes dietéticos pobres en vitamina E.

Del setenta al ochenta por ciento de la vitamina E administrada endovenosa, es captada y excretada por el hígado durante un lapso de una semana, apareciendo como metabolitos en la orina. Los metabolitos urinarios son glucorónidos del ácido tocoferónico, y su Sigma-lactona. En algunos estudios experimentales estos metabolitos han mostrado alta actividad biológica, y han sido considerados por algunos como la "forma activa" de la vitamina E; sin embargo, el ácido tocoferónico no ha sido aislado de los tejidos. Unos de éstos es muy similar en estructura a la "ubiquinona", y también ha sido relacionado con la forma activa de la vitamina.

Los niveles plasmáticos de vitamina E varían ampliamen

te en individuos normales. La concentración de Alfa-tocoferol es normalmente mayor de 0.5 mgs. %. En múltiples ensayos clínicos - se han tratado de correlacionar estos niveles con estados patológicos, tales como la anemia hemolítica del prematuro, en la que usualmente estos niveles se encuentran por debajo del nivel crítico aceptado como normal.

En general, el tocoferol sérico parece estar más relacionado con la ingesta dietética y algunos defectos en la absorción intestinal, que asociado a la ausencia ó presencia de enfermedad. No obstante, los bajos valores de tocoferol plasmático se han relacionado con una susceptibilidad aumentada de los eritrocitos por agentes oxidantes. (6-13-18-20).

III.4 Toxicidad. (5)

En animales experimentales, grandes cantidades de vitamina E inhiben la cicatrización probablemente por un mecanismo - similar ó igual que el de los corticosteroides, al producir una estabilización excesiva de las membranas lisosomales y como consecuencia, una depresión en la digestión de células muertas y reparación del tejido dañado.

IV.- DEFICIENCIA DE VITAMINA "E" Y ANEMIA HEMOLITICA EN EL PRETERMINO.

IV.1 Generalidades.

IV.2 Etiología.

IV.3 Fisiopatogenia de la Anemia Hemolítica.

IV.4 Diagnóstico.

IV.5 Prevención y Tratamiento.

IV.- DEFICIENCIA DE VITAMINA "E" Y SU RELACION CON LA ANEMIA HEMOLITICA DEL PRETERMINO.

IV.1 Generalidades.

Desde hace más de 40 años Evans y Bishop (1), notaron la existencia de una substancia liposoluble conocida actualmente como vitamina E ó tocoferol, que era necesaria para la reproducción de la rata. Aunque se ha reconocido que la deficiencia de vitamina E produce diversos estados patológicos en animales, su importancia en la nutrición humana aún no está claramente establecida.

La deficiencia de vitamina E en humanos ha sido observada como consecuencia de mala absorción en los casos de esteatorrea (6). En estos pacientes la deficiencia está asociada con una susceptibilidad aumentada de los eritrocitos a la hemólisis in vitro en presencia de soluciones de peróxido de hidrógeno (H_2O_2). En otros pacientes se han observado creatinuria (7), depósito ceroide en el músculo liso (8), y necrosis focal del músculo estriado. También se ha sugerido la deficiencia de vitamina E como factor causal en la anemia de Kwashiorkor (30) (31).

En 1967 Osky y Barness (6), reportaron la deficiencia de vitamina E como causa de la Anemia Hemolítica del Prematuro y demostraron que estos neonatos eran deficientes en esta vitamina,

presentaban altos porcentajes de hemólisis in vitro con peróxido de hidrógeno, reticulocitosis y anormalidades en la morfología de los glóbulos rojos, alteraciones todas que mejoraban con la administración de vitamina E. Posterior a la identificación de este "estado", se han llevado a cabo diversos trabajos para aclarar el papel de la vitamina E en este tipo de anemia del prematuro.

En los siguientes capítulos se tratará de hacer un análisis etiológico y fisiopatogénico, diagnóstico, prevención y tratamiento de este "síndrome", basado en la bibliografía actual y pasada disponible, para justificar el uso terapéutico de la vitamina E en el pretérmino.

IV.2 Etiología.

En el neonato pretérmino, la etiología de la deficiencia de vitamina E y su relación con la anemia hemolítica se ha considerado multifactorial. Por lo menos, los siguientes factores pueden ser los causales ó agravantes (9):

1) La deficiencia de anti-oxidante (vitamina E).
2) La presencia de un sustrato capaz de ser peroxidado (ácidos grasos poli-insaturados de la membrana del eritrocito), y:
3) La presencia de un agente capaz de iniciar la generación de radicales que conduzcan a la peroxidación: Hierro.

Al nacimiento, los neonatos, especialmente los pretérmino, tienen bajos niveles de vitamina E plasmática (10)(11). Inicialmente se discutió que éstos eran secundarios a alteraciones en la transferencia de vitamina E al través de la placenta (12), aunque posteriormente se demostró (13), que existe una relación directamente proporcional entre la concentración de Alfa-tocoferol plasmático de las madres y sus productos (aproximadamente 1: 0.25) (29), de término ó no, sin importar el número de gestación. Por lo tanto, parece existir muy poca diferencia entre los niveles de vitamina E plasmática en el neonato de término ó pretérmino al nacimiento. No obstante, otro factor que debe ser considerado es el pobre almacenamiento de vitamina E del prematuro (14): 3 mgs. con peso al nacimiento de 1,000 grs., en contraste con 20 mgs. con peso de 3,500 grs.. En suma, debemos considerar que los bajos niveles de Alfa-tocoferol plasmático reportados en prematuros de 6 a 10 semanas de vida, son más un reflejo de lo inadecuado de sus dietas, alteraciónes en la absorción, y la falla en los requerimientos ideales de vitamina E (13).

Desde el punto de vita dietético, se ha observado que los pretérmino alimentados con fórmulas industrializadas, presentan un decremento importante en los niveles de vitamina E sérica y un alto grado de hemólisis peroxidativa inducida (15). En los últimos años ha habido un aumento considerable en el uso de leches

industrializadas con un alto contenido de ácidos grasos poli-insaturados, ya que tales preparados han demostrado ser mejor tolerados y absorbidos que los ya usuales de leche de vaca (15). La leche humana contiene una baja proporción de grasas insaturadas, -- que incluyen del 7 al 8% de ácido linoleico. En contraste, en las fórmulas industrializadas en las que la grasa es reemplazada por aceites vegetales (trigo, cártamo), el contenido de ácidos grasos poli-insaturados es muy elevado, de los cuales del 32 al 50% es - tán representados por ácido linoleico (9) (16).

Los requerimientos de vitamina E dependen del grado de saturación de grasas en la dieta. Las dietas particularmente altas de ácidos grasos poli-insaturados gradualmente producen los cam - bios correspondientes en la composición de los ácidos grasos de - las membranas celulares (16) . De este modo, los neonatos alimentados con fórmulas industrializadas ricas en ácido linoleico, tendrán glóbulos rojos con membranas celulares ricas en este ácido , lo que los hará más susceptibles a la hemólisis como resultado de la peroxidación lípida, la que a su vez incrementará las necesidades del efecto anti-oxidante de la vitamina E. (12)(15). La relación entre los requerimientos de vitamina E y la cantidad de ácidos grasos poli-insaturados en la dieta, ha sido investigada en animales y en el hombre (17), encontrándose que una proporción "Acidos grasos poli-insaturados-vitamina E" por debajo del nivel crí

tico de "0.6", dará como resultado una depleción del Alfa-tocoferol almacenado y circulante.

De particular importancia es también la interacción entre el hierro y la vitamina E, principalmente en el prematuro durante los primeros meses de vida. Melhorn y cols. (18), estudiaron a neonatos pretérmino bajo 4 regímenes dietéticos suplementarios agregados a fórmulas industrializadas comunes.

Grupo 1: Hierro + vitamina E.

Grupo 2: Hierro

Grupo 3: Vitamina E

Grupo 4: Sin suplementos.

Los resultados obtenidos mostraron que las cifras de hemoglobina en los neonatos del Grupo 3 (vitamina E), fueron significativamente más altas. Las elevaciones más relevantes de reticulocitos se observaron en los neonatos del Grupo 2 (suplemento con hierro). En el grupo sin suplemento (#4), se encontró trombocitosis y la prueba de hemólisis in vitro con peróxido de hidrógeno fué mucho más significativa en los grupos suplementados con hierro (#1 y 2). Las cifras más bajas de hemoglobina y las reticulocitosis más elevadas fueron observadas en pretérmino menores de 36 semanas de gestación, vitamina E deficientes y con dieta suplementada con hierro. Inversamente, los neonatos de la misma edad gestacional que recibieron vitamina E suplementaria sin hierro adi -

cional, mantuvieron las más altas concentraciones de hemoglobina (18) (ver figura # 2).

Existe amplia evidencia experimental de que el hierro - valente aumenta la hemólisis del glóbulo rojo in vivo e in vitro, cuando los mecanismos de protección antiperoxidante del eritrocito son inadecuados (9) (18). El mecanismo por el cual el hierro - incrementa la peroxidación lipídica está aparentemente en función de su habilidad para actuar como catalizador en la auto-oxidación no enzimática de los ácidos grasos poli-insaturados (18).

Se ha observado que los neonatos menores de 36 semanas de gestación frecuentemente continúan vitamina E deficientes a pesar de suplementos extras de acetato de dextro-Alfa-tocoferol. Inversamente, los neonatos de término sin suplemento de vitamina E son "suficientes" a la misma edad (18) (19). La relación entre la absorción intestinal de vitamina E y la madurez gestacional ha sido estudiada (20), midiéndose el índice de tolerancia a la vitamina E: I.T.E., en tres diferentes categorías de peso y edad gestacional. (Los resultados se ilustran en el cuadro # 1).

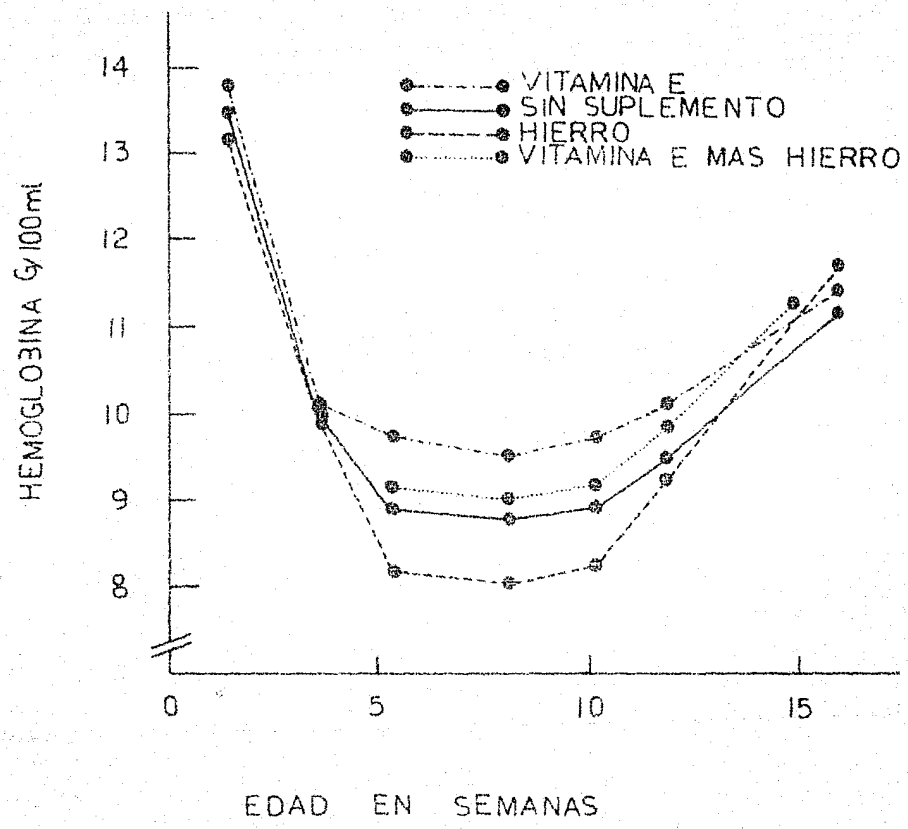


Figura No. 2.

Concentraciones de Hemoglobina en prematuros con pesos de 1,000 a 1,500 grs. alimentados con fórmulas industrializadas suplementadas con hierro + vit. E (Gpo. #1), hierro sólo (Gpo. #2), Vit. E (Gpo. #3), y Sin suplemento (Gpo. #4).

Tomada de : Melhorn, D.K., et al : Vitamin E dependent - anemia in the premature infant. I. Effects - of large doses of medicinal iron. J. Pediatr. 79:569, 1971 (18).

Cuadro # 1

Categoría de Peso y Edad Gestacional	Indice de Tolerancia a la Vitamina"E" (I.T.E.)
Grupo "A" 1,000 a 1,500 grs. 28 a 32 semanas.	0.9 (0.3 - 1.2)
Grupo "B" 1,501 a 2,000 grs. 32 a 36 semanas.	5.3 (3.5 - 6.1)
Grupo "C" 2,001 a 2,400 grs. 36 a 40 semanas.	9.7 (9.1 - 10.3)
Controles	11.5 (10.2 - 12.6)

Tomado de: Melhorn, D.K., and 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.

Como se puede observar, los I.T.E. en el Grupo A a la edad de 3 semanas fueron de 0.9, en comparación con los de los Grupos B y C y controles que variaron de 5.3, 9.7 y 11.5 respectivamente, lo que demuestra un amplio rango en los I.T.E. en los diferentes grupos de peso y edad gestacional (20).

En la figura # 3 se observa la diferente capacidad para absorber vitamina E a las 3 semanas de vida en los tres grupos y controles.

Los cambios en la habilidad para la absorción de la vitamina E en el Grupo A (28-32 semanas de gestación y pesos entre 1,000 y 1,500 gramos), se presentan en la Figura # 4.

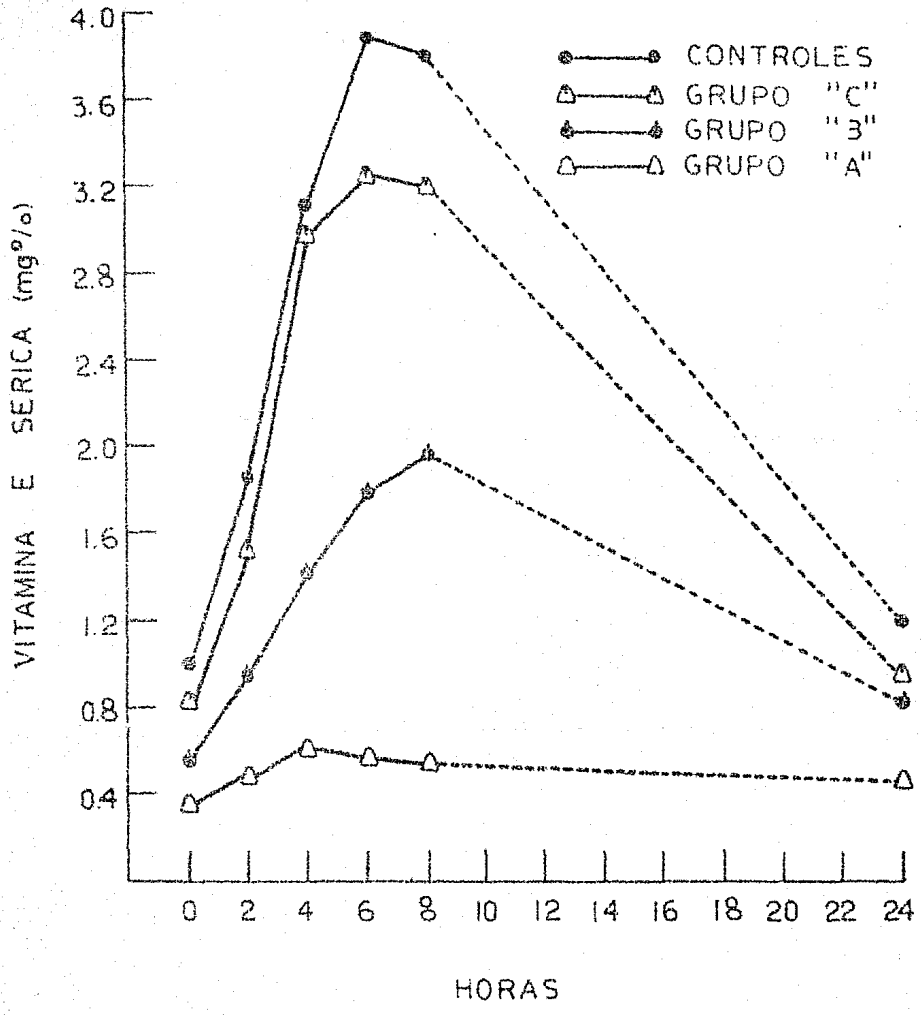


FIGURA No. 3.

Niveles Promedio de Vitamina E sérica obtenidos durante los estudios de Indices de Tolerancia a la Vitamina E en 6 neonatos de los diferentes grupos de pesos (A, B y C), y controles.

Tomada de : Melhorn, D.K., et al : Vitamin E dependent anemia in the premature infant. II. Relationships between gestational age and absorption of Vitamin E. J. Pediatr.79:581, 1971 (20).

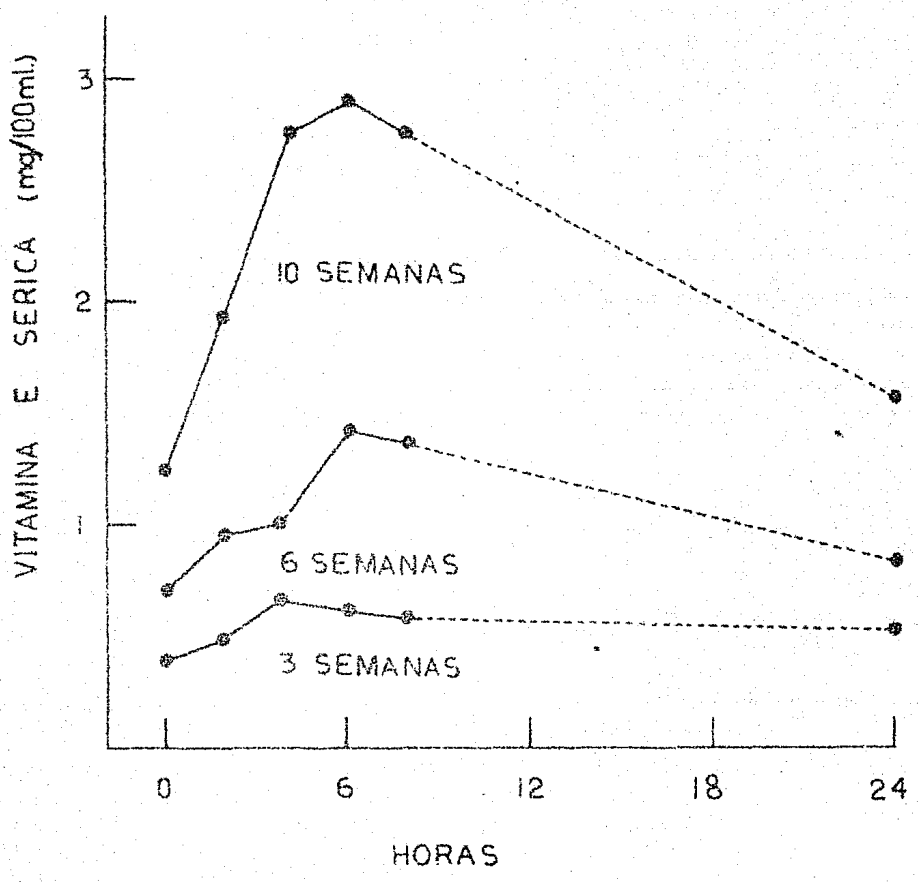


FIGURA No. 4.

Concentración sérica de Vitamina E después de una dosis oral de Alfa-tocoferol de 100 U.I.. Las curvas representan los valores promedio a las 3, 6 y 10 semanas de vida de 6 neonatos con pesos al nacimiento entre 1,000 y 1,500 grs.

Tomada de : Melhorn, D.K., et al : Vitamin E dependent anemia in the premature infant. II. Relationships between gestational age and absorption of Vitamin E. J. Pediatr.79:581, 1971 (20).

El grado de mala-absorción de vitamina E es una condición auto-limitada que dura del nacimiento hasta aproximadamente las 12 semanas de vida extrauterina, edad a la cual normalmente se hubiera establecido la madurez gestacional. Después de este tiempo, la cantidad usual de vitamina E en las fórmulas industrializadas (más de 8 U.I. por litro con relación Acidos Grasos Poli-insaturados === Vitamina E mayor de 0.6), en la leche humana ó dietas complementarias, es suficiente para mantener niveles normales de esta vitamina (17).

Por otra parte, también se han estudiado los efectos al combinar hierro y vitamina E, encontrándose una notable disminución en los Indices de Tolerancia a la vitamina E (I.T.E.), debido a la interferencia en la absorción del Alfa-tocoferol provocada por el hierro, lo que acentúa la deficiencia de vitamina E, e incrementa la hemólisis oxidativa catalizada por el hierro circulante. En base a ésto, no se recomienda el uso profiláctico de hierro en recién nacidos pretérmino hasta el tercer mes de vida.

En resumen, la relación entre la edad gestacional y la eficacia en la absorción intestinal de vitamina E son claras, por lo tanto, esta deficiencia está en función directa con la madurez intestinal, la suficiencia de sales biliares, las dietas inadecuadas altas en ácidos grasos poli-insaturados, y la interacción del

hierro suplementario ó ya añadido a las fórmulas industrializadas.

IV.3 Fisiopatogenia de la Anemia Hemolítica.

La vitamina E es un antiperoxidante vital para la integridad de los eritrocitos. Las células rojas son susceptibles de sufrir daño a nivel de la membrana celular y hemólisis en ausencia de esta vitamina. (Ver Figura # 5)

Tres factores se encuentran integralmente relacionados con la explicación fisiopatológica de la hemólisis:

1.- La composición lípida de la membrana celular del eritrocito.

2.- Catalizadores de la peroxidación lípida, y:

3.- La vitamina E.

La composición lípida de los eritrocitos está dada por el tipo de ácidos grasos plasmáticos administrados con la dieta,- por lo tanto, un aumento en la cantidad de ácidos grasos poli-insaturados en esta última, dará como resultado una elevación en el contenido graso de este tipo en la membrana celular de los eritrocitos.Si los enlaces insaturados de estos ácidos grasos se oxidan consecuentemente se producen radicales libres y peróxidos lípidos. Las altas concentraciones de O_2 y algunos metales pesados como el hierro catalizan esta reacción, una vez que los radicales libres y peróxidos han sido formados (Reacción en Cadena).La acción de - la vitamina E radica en inactivar estos peróxidos lípidos y e -

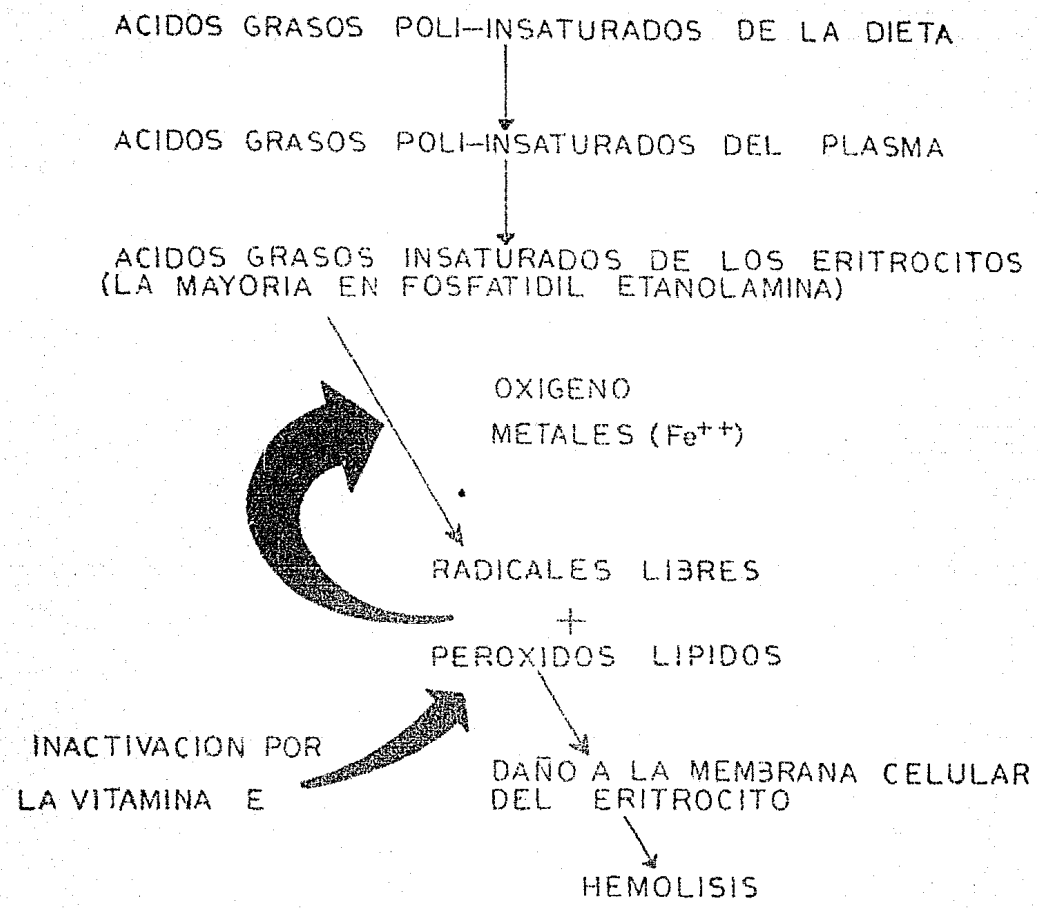


FIGURA No. 5.

Fisiopatogenia de la Hemólisis en los eritrocitos Vitamina E 'deficientes'.
Tomada de : Schaffer, A.J., and Avery, M.: Diseases of the newborn. W.B. Saunders Co., 1977 (29).

vitar la hemólisis secundaria a daño de la membrana celular del - eritrocito.

IV.4 Diagnóstico.

La evidencia de la existencia de un "síndrome" en los - prematuros relacionado con la deficiencia de vitamina E, fué inicialmente interpretado con escepticismo (15)(16)(24).

Los hallazgos clínicos de mayor relevancia encontrados por Hassan y cols. en 1966 (15), y Ritchie y cols. en 1968 (19) - se han manifestado a partir de la tercera semana de vida, sobre - todo en los pretérmino con dietas ricas en ácidos grasos poli-insaturados. Típicamente éstos consistieron en: a) inquietud e hipertonía en flexión tanto de brazos y piernas; b) Respiración ruidosa, quejido, rinorrea hialina; c) edema en párpados y tejidos periorbitarios, y posteriormente facial generalizado, de las extremidades, vulva o escroto, y en ocasiones del tronco; d) alteraciones en el patrón de sueño-vigilia, y: e) constipación intestinal. El apetito no se vió afectado ni las características de las evacuaciones. El desarrollo ponderal se mantuvo dentro de lo normal. Los exámenes cardiovasculares, pulmonares, abdominales y el estado neurológico se han reportado como normales. El fondo de ojo, electro-encefalogramas y electro-cardiogramas durante el período de edema - clínico han sido también normales. En algunos casos reportados --

(15), cuando la deficiencia de vitamina E (menos de 0.50 mgs./dl.) ha persistido en edades mayores de 3 meses, se ha observado un eritema papular seguido de resequedad y despigmentación de la piel, así como seborrea del cuero cabelludo, habiendo desaparecido ambas manifestaciones con el tratamiento a base de vitamina E.

Hallazgos de laboratorio: Consisten básicamente en alteraciones hematológicas que incluyen Anemia-Normocítica-Normocrómica de grado variable, reticulocitosis usualmente no mayor del 10%, trombocitosis, hiperplasia eritroidea de la médula ósea y un excesivo aumento de la sensibilidad de los eritrocitos a la hemólisis peroxidativa (6) (15) (16) (18) (19) (22).

La anemia en estos neonatos es presumiblemente secundaria a hemólisis por un mecanismo oxidativo que daña la membrana celular del eritrocito. La anemia se caracteriza morfológicamente por la presencia de esferocitos, picnocitos, fragmentos de células rojas, anisocitosis y policromatofilia. Estas alteraciones se han observado desde el primer mes de vida con manifestación máxima entre las 6 a 10 semanas (6) (11) (15).

La morfología bizarra de los eritrocitos, la reticulocitosis persistente y la caída de los niveles de hemoglobina, sugieren la presencia de un proceso hemolítico. En estos prematuros se ha comprobado una vida media del eritrocito tan corta como de 11 a 15 días (6).

La reticulocitosis en la deficiencia de vitamina E es difícil de distinguir de aquélla que normalmente acompaña a la aceleración de la eritropoyesis en el 2° ó 3er. mes de vida. En el último caso, el aumento en la rapidez de la hematopoyesis produce una elevación de las cifras de hemoglobina. En constraste, el neotato pretérmino vitamina E deficiente, es poseedor de una anemia debida a un aumento de la destrucción celular por hemólisis, que puede progresar ó mantenerse estable en presencia de cantidades elevadas de reticulocitos (16).

En la figura # 6 se ilustra la respuesta al tratamiento con vitamina E en un pretérmino gemelo de 1,500 grs., con caída importante de la hemoglobina y reticulocitosis a los 68 días de vida, con prueba del peróxido de hidrógeno del 95% (Normal: menos del 20%).

La trombocitosis del pretérmino ha sido documentada en varios estudios (15)(18)(20), encontrándose las elevaciones plaquetarias más altas a las 8 semanas de vida (hasta 450,000 x mm^3), con predominio en los grupos estudiados sin suplemento de vitamina E. En los suplementados con hierro y vitamina E, y sobre todo en los que únicamente se administró hierro complementario se observaron las trombocitosis más importantes. Por otro lado, Lake y cols. (25), demostraron la presencia tanto de trombocitosis como de hiperagregabilidad plaquetaria en 2 lactantes vitamina E-

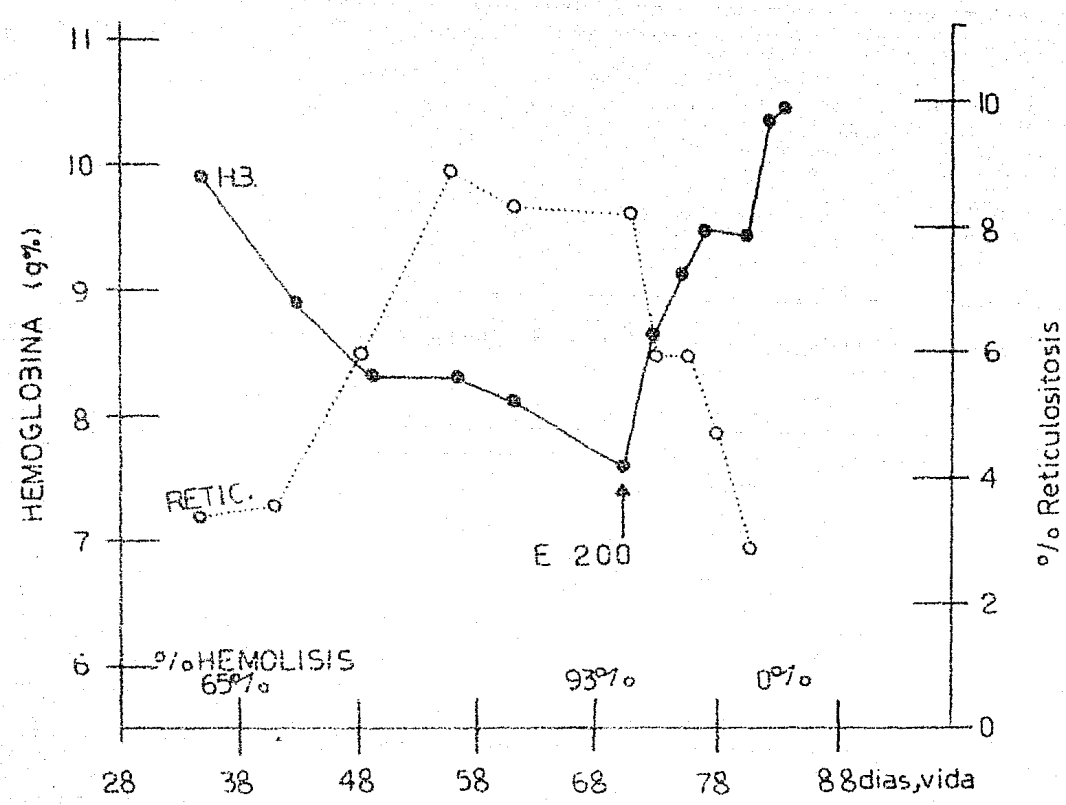


FIGURA No. 6.

Curso Clínico de la Hemoglobina y Reticulocitosis posterior a la administración de vitamina E (200 mgs.), en un neonato vitamina E 'deficiente'.

Tomada de : Osky, F.A., and Barness, L.A.: Vitamin E deficiency. A previously unrecognized cause of hemolytic anemia in the premature infant. J. Pediatr. 70:211, 1967 (6).

deficientes. Además, encontraron alteraciones en la distribución de los diámetros plaquetarios en relación con sujetos normales, con mayores porcentajes de plaquetas de más de 2.02 hasta 3.80 milimicras, y menores cantidades de plaquetas con diámetros inferiores ó iguales a 2.02 milimicras. Estas alteraciones se corrigieron con la administración de vitamina E.

Cambios en la Médula Osea (6): se han observado hiperplasia eritroidea sin cambios megaloblásticos, y los precursores eritroideos (normoblastos), frecuentemente son poliploides y presentan cambios en los patrones de cromatina nuclear que consisten en: "empalmamiento y homogenización" de la cromatina con depósito en la periferia del núcleo, y la presencia de un área central pálida. Estos cambios también han sido observados en los monos Vitamina E deficientes.

Prueba de Hemólisis con Peróxido de Hidrógeno: Existen varias técnicas para desarrollarla (6) (15), que han sido consideradas como una medida indirecta de la actividad antioxidante de la vitamina E . Su valor normalmente no debe exceder del 20% (22).

Los estudios llevados a cabo indican que el peróxido de hidrógeno puede dañar severamente los eritrocitos por su capacidad para atacar las membranas celulares directamente, a pesar de la presencia de múltiples mecanismos intracelulares protectores y disolventes de esta substancia (22). Así, el peróxido de hidróge-

no (que puede ser generado in vivo por diversas substancias exógenas oxidantes como las sulfonamidas, ó por otros substratos endógenos tales como la tiroxina y ácidos ascórbico y úrico), produce lisis de las células rojas vitamina E deficientes, no obstante existan adecuados sistemas enzimáticos destoxificantes como el de la catalasa y la glutatión-peroxidasa intracelulares. Así mismo, la depleción de un componente específico de la membrana celular, la fosfatidil-etanolamina, puede estar muy relacionado con la lisis del eritrocito inducida por los peróxidos. Además, una disminución de los sulfhídricos de membrana, no intracelulares, puede propiciar la acción del peróxido de hidrógeno en la deficiencia de vitamina E (Ver Figura # 9).

El análisis de la estructura molecular de la vitamina E sugiere mecanismos mediante los cuales esta substancia puede inhibir el daño a la membrana celular por el peróxido. El Alfa-tocoferol, el principal congener de la vitamina E, contiene una cadena larga de ácidos grasos que facilita su solubilidad en las membranas celulares. El resto de la molécula es un fenol aromático que en virtud de su estructura insaturada puede captar radicales libres tales como el H_2O_2. (22).

En ausencia de vitamina E, el peróxido de hidrógeno es supuestamente libre de reaccionar con otras ligaduras dobles de la membrana celular, principalmente los ácidos grasos insaturados

de los fosfolípidos, por tanto, se produce una ruptura de los ácidos grasos en sus sitios no saturados y los aldehidos grasos de - cadena corta resultantes se detectan por su reacción colorante -- con el ácido tiobarbitúrico, siendo esta reacción la más comúnmente utilizada como medida de la peroxidación lípida (hemólisis peroxidativa), debiendo encontrarse en los sujetos normales, vitamina E suficientes, menor del 20% (22).

En las siguientes figuras se ilustra el efecto del peróxido de hidrógeno sobre la célula roja vitamina E deficiente (Figura # 7); la destrucción secuencial de la fosfatidil-etanolamina y los eritrocitos por el peróxido de hidrógeno (Figura # 8), y un esquema representativo de la patogénesis de la hemólisis peroxidativa (Figura # 9).

IV.5 Prevención y Tratamiento.

El manejo nutricional de la vitamina E en las 12 primeras semanas de vida está complicado por la pobre asimilación del acetato de Alfa-tocoferol por el prematuro. Una dosis de 25 U.I.- de Alfa-tocoferol por día (considerada como"generosa" aún para el adulto), no incrementa consistentemente la concentración de tocoferol al rango normal (más de 0.5 mgs./dl), durante los 2-3 primeros meses de vida. (16) (20). El estudio de Melhorn y cols. (20), mostró que las concentraciones de tocoferol después de una prueba con dosis únicas de 100 mgs. de Alfa-tocoferol en los prematuros

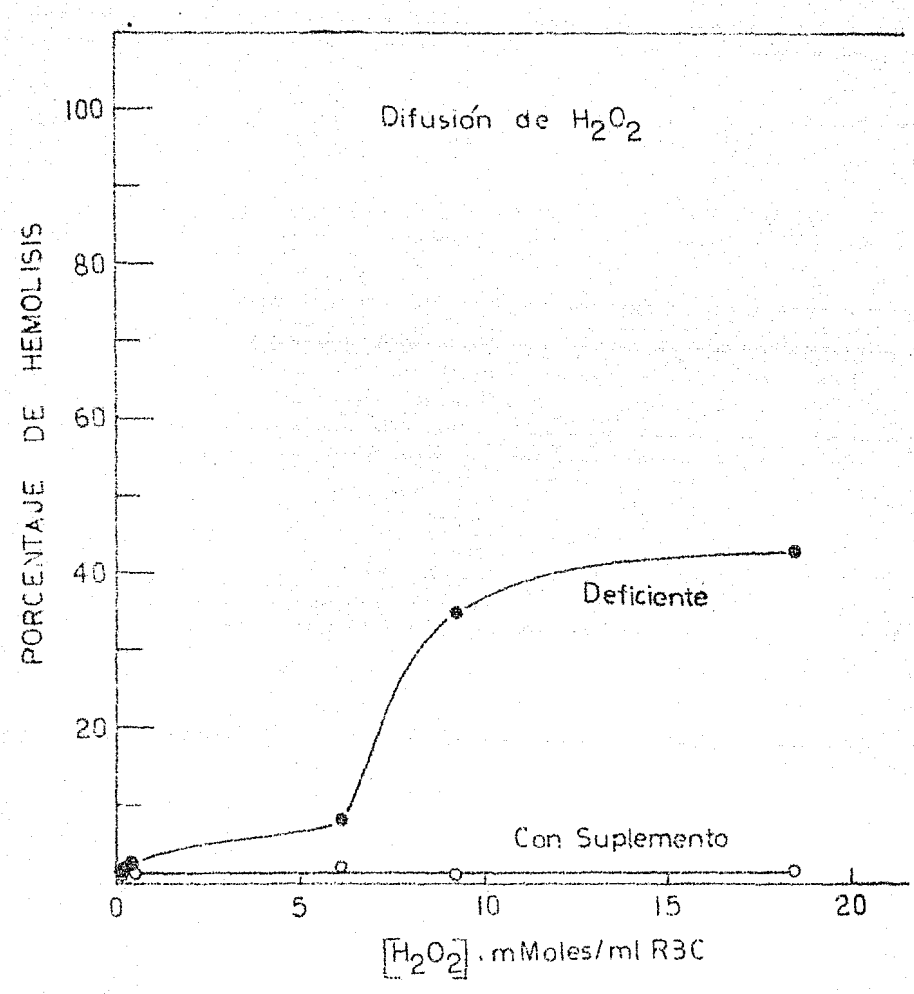


FIGURA No. 7.

Efecto del Peróxido de Hidrógeno (H_2O_2), sobre la célula roja Vitamina E 'deficiente'.

Tomada de : Jacob, H.S., and Lux, S.E.: Degradation of - Membrane Phospholipids and Thiols in Peroxide Hemolysis: Studies in Vitamin E Deficiency. Blood 32:549, 1968 (22).

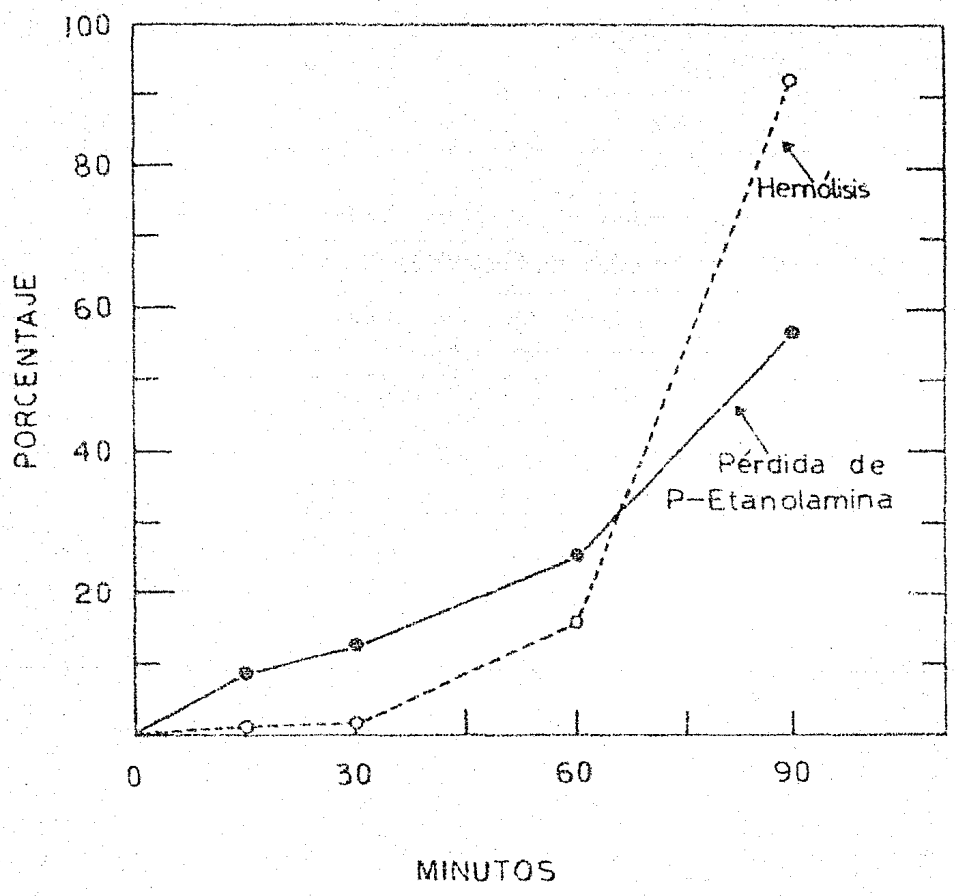


FIGURA No. 8.

Destrucción secuencial de la Fosfatidil - Etanolamina y los Glóbulos Rojos por el Peróxido de Hidrógeno (H_2O_2). Tomada de : Jacob, H.S., and Lux, S.E.: Degradation of Membrane Phospholipids and Thiols in Peroxide Hemolysis: Studies in Vitamin E Deficiency. Blood 32:549, 1968 (22).

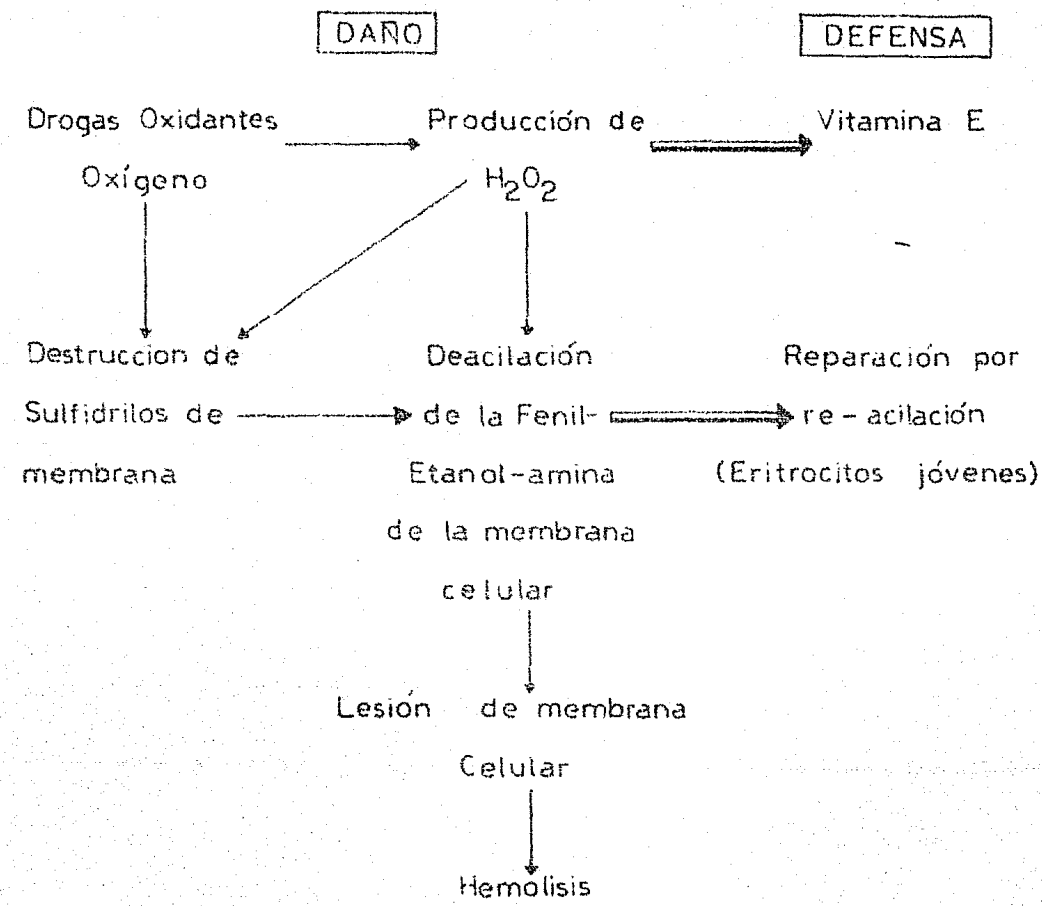


FIGURA No. 9.

Representación esquemática de la patogénesis de la hemólisis por el peróxido de hidrógeno (H_2O_2).
Tomada de : Jacob, H.S., and Lux, S.E.: Degradation of - Membrane Phospholipids and Thiols in Peroxi-- de Hemolysis: Studies in Vitamin E Deficiency. Blood 32:549, 1968 (22).

con pesos de 1,000 a 1,500 grs., a las 3, 6 y 10 semanas de vida, produjo tan sólo una pequeña elevación en la concentración sérica de la vitamina. El grado de mala absorción de vitamina E es más - severo en los neonatos con pesos menores de 2,000 grs.. Este estado se corrige por sí sólo y dura solamente del nacimiento a los - tres meses de vida.

Un suplemento diario de 9 mgs. (1 mg. = 1 U.I.), parece ser suficiente para prevenir la deficiencia y desarrollo de la anemia hemolítica (6), e incluso cantidades menores han demostrado ser suficientes. Un aumento en la cantidad de ácidos grasos poliinsaturados, elevará proporcionalmente los requerimientos de vitamina E (16) (17). En los pretérmino, otros componentes dietéticos tales como el hierro, incrementan los requerimientos de vitamina E, y se ha demostrado (18), que las concentraciones de hemoglobina más bajas y las reticulocitosis más importantes las presentan los menores de 36 semanas de gestación y con pesos inferiores a - 2,000 grs.. Por lo tanto, el uso de hierro profiláctico en este - grupo de recién nacidos debe evitarse durante los tres primeros - meses de vida (6) (9) (18).

Desde el punto de vista de la respuesta terapéutica, -- los neonatos que hayan desarrollado manifestaciones de deficien - cia y/ó anemia hemolítica, mejorarán con la administración de vitamina E en un lapso aproximado de 1 a 4 semanas (6) (28) (29),

con dosis de 75 a 100 mgs. por día.

Recientemente Melhorn y Gross (21), efectuaron un ensayo que mostró que la absorción intestinal de vitamina E en el pretérmino puede ser facilitada con un nuevo preparado hidrosoluble: Alfa-tocoferol hidrosoluble polietilén glicol-1,000 (T.P.G.S.). - Su preciso mecanismo de absorción aún no esta aclarado. Las dosis utilizadas en este estudio comparativo con el acetato de dextro - Alfa-tocoferol y el T.P.G.S., fueron de 25 U.I. para el primero y de 5 U.I. para el segundo. Los resultados se ilustran en la figura # 10.

Otros estudios (27), han demostrado que la administración intramuscular de Alfa-tocoferol durante la primera semana de vida en prematuros, es suficiente para mantener niveles adecuados de vitamina E durante las primeras 6 semanas de vida, aún en presencia de hierro suplementario.

Hasta que el problema de la mala absorción intestinal - de la vitamina E se resuelva concluyentemente y el uso de T.G.P.S. y Alfa-tocoferol intramuscular se puedan estandarizar, se recomienda proporcionar a todos los pretérmino menores de 36 semanas de gestación y con pesos inferiores a los 2,000 grs.,acetato de - dextro-Alfa-tocoferol vía oral en mínimas dosis de 5 U.I. por día, sin exceder de 25 U.I./día, durante los tres primeros meses de vida. Posteriormente el suplemento no es necesario,ya que la cantidad

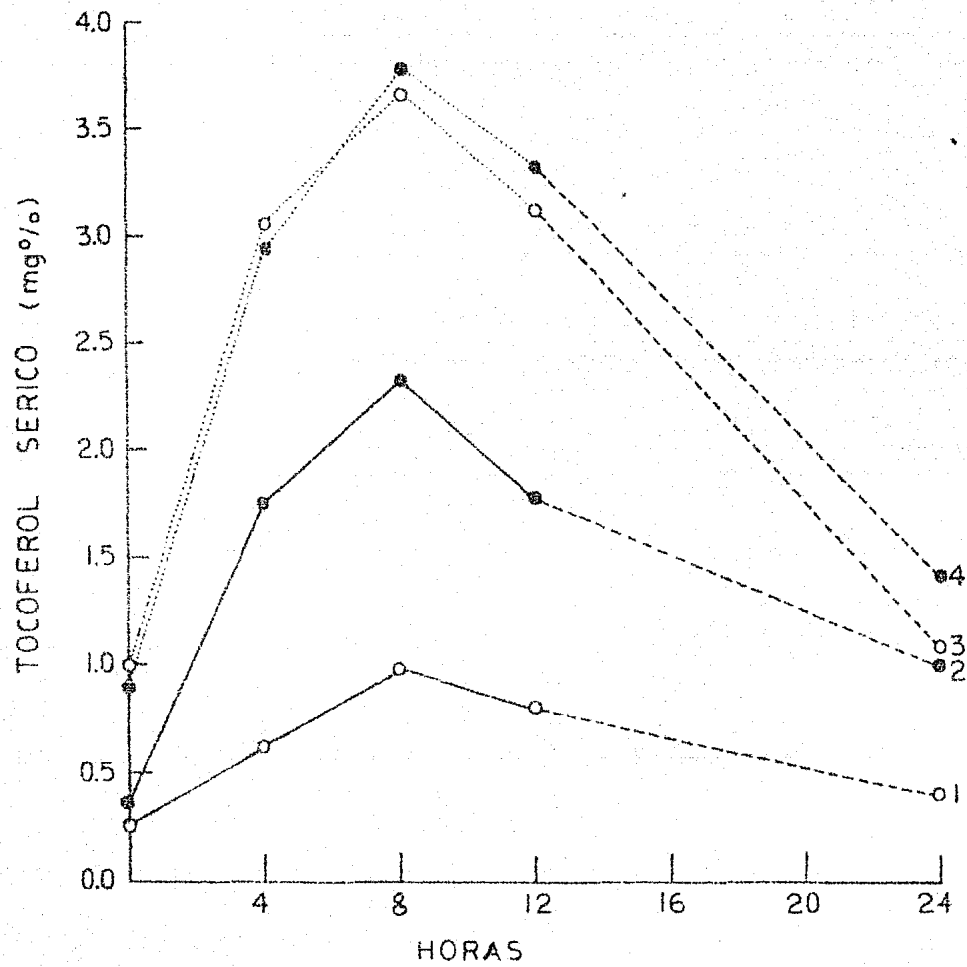


FIGURA No. 10.

Indices de Tolerancia a la Vitamina E (I.T.E.), comparativos entre el Alfa-Tocoferol (A.T.), y su preparado hidrosoluble: T.P.G.S., en neonatos prematuros y de término:
1: A.T. en neonatos prematuros de 3 semanas de vida. I.T.E.: 2.4
2: T.P.G.S. en prematuros de 3 semanas de vida. I.T.E.: 7.2
3: A.T. en neonatos de término de 3 días de vida. I.T.E.: 11.0
4: T.P.G.S. en neonatos de término de 3 días de vida. I.T.E.: 11.6
Tomada de : Gross, S., and Melhorn, D.K.: Vitamin E dependent anemia in the premature infant. III. Comparative hemoglobine, vitamin E, and erithrocyte phospholipid responses following absorption of either water-soluble or - fat-soluble d-alpha-tocopheryl. J. Pediatr. 85:753, 1974 (21).

existente en la leche humana, fórmulas industrializadas ó dieta - mixta, será suficiente para mantener niveles normales y prevenir la deficiencia.

V.- OTROS EFECTOS ATRIBUIDOS A LA VITAMINA "E".

V.1 Sistema Reproductor.

V.2 Sistema Muscular.

V.3 Sistema Hematopoyético.

V.4 Fibroplasia Retrolental y Displasia Broncopulmonar.

V.- OTROS EFECTOS ATRIBUIDOS A LA VITAMINA " E "

V.1 Sistema Reproductor. (1)

Existen evidencias de que la vitamina E es esencial para la reproducción normal de varias especies animales por debajo del nivel primate. Las observaciones más completas se han llevado a cabo en ratas. En la rata macho, la deficiencia prolongada produce degeneración del epitelio germinal, y en la hembra, muerte del producto. En base a tales estudios animales, la vitamina E ha sido usada en la mujer para el tratamiento del aborto habitual y esterilidad del hombre y la mujer. También se ha usado en la toxemia, -- trastornos menstruales, vaginitis y síntomas menopáusicos, sin ha se obtenido evidencias concluyentes ó cualquier efecto benéfico.

V.2 Sistema Muscular. (1)(7)(8)

Aún cuando la distrofia muscular acompaña a la deficiencia de vitamina E en el mono, no existe evidencia de respuesta terapéutica en el hombre. En los pacientes con fibrosis quística del páncreas ó esteatorrea, frecuentemente se encuentran músculos atróficos e hipotónicos, con lesiones necróticas focales similares a las observadas en animales experimentales con distrofia muscular por deficiencia de vitamina E. El tratamiento a base de Alfa-tocoferol en estos pacientes ha fracasado en mejorar el desarrollo muscular.

V.3 Sistema Hematopoyético. (1) (30) (31)

Un tipo de anemia macrocítica megaloblástica ha sido observada en niños con desnutrición severa protéico-calórica, resistente al tratamiento con hierro, ácido fólico, cianocobolamina y ácido ascórbico, y sensible al tratamiento con vitamina E (30) -- (31). Esta anemia es similar a la producida en el mono con deficiencia de vitamina E.

La hemólisis de eritrocitos in vitro es una característica de la Acantocitosis. Los pacientes con este síndrome genético carecen de Beta-lipoproteínas plasmáticas, por lo tanto, tienen muy poco ó nulo Alfa-tocoferol circulante. Además, cursan con mala-absorción de substancias liposolubles como la vitamina E. La administración intramuscular de esta vitamina no sólo ha mejorado, sino corregido por semanas la auto-hemólisis que caracteriza la enfermedad (1).

En los síndromes de mala-absorción caracterizados por -- esteatorrea (Sprue, fibrosis quística), la vitamina E no es absorbida. En éstos, la disminución de la vida media de los eritrocitos y la elevada susceptibilidad a la prueba del peróxido de hidrógeno coinciden con los bajos niveles de Alfa-tocoferol circulante. Estos pacientes, después de deprivación prolongada pueden desarrollar otras anormalidades relacionadas con la deficiencia de vitamina E tales como la creatinuria (7), necrosis muscular y

depósito ceroide en el músculo liso intestinal (8). Tan sólo la - creatinuria y las manifestaciones hematológicas responden a la administración de vitamina E.

V.4 Fibropasia Retrolental y Displasia Broncopulmonar. (32)

Los neonatos prematuros desarrollan fibroplasia retro - lental aún sin abuso con la terapia de O_2, aunque afortunadamente mucho menos frecuentemente y en un grado menor que cuando se utiliza. En un estudio de Johnson y cols. (32), de 173 neonatos con pesos inferiores a los 2,500 grs., se encontró una incidencia general en fibroplasia retrolental del 19% SIN uso de oxígeno. En - comparación, la incidencia en los prematuros con peso de 1,000 a 1,500 grs. fué del 32%, y en los menores de 1,000 grs. hasta del 75%.

Las venas de la retina humana normalmente se desarro -- llan completamente 'in útero'. Son péculiarmente sensibles a los cambios en la tensión del oxígeno (especialmente en los prematu - ros), aún sin oxigenoterapia específica. Los prematuros son en mayor ó menor grado deficientes en el anti-oxidante natural de las membranas biológicas: la vitamina E. Así la posibilidad de que esta deficiencia predisponga a la fibroplasia retrolental ha sido - investigada en un estudio doble ciego durante 22 meses (32), en - contrándose que el tratamiento con vitamina E produce una reduc - ción en la incidencia general y una disminución tanto en la dura-

ción como en la severidad de la enfermedad. El mayor efecto para la 'prevención' ó disminución del riesgo de fibroplasia retro - lental en los neonatos pretérmino tratados con vitamina E, se ha encontrado en los de peso inferior a los 1,500 grs., (Ver cuadro # 2).

Por otro lado, la vitamina E no sólo proteje la retina sino también el pulmón del neonato bajo tratamiento de oxígeno . Ehren Kranz y cols. (34), estudiaron el efecto de la vitamina E inyectable a razón de 20 mgs./Kg/día en neonatos bajo tratamiento con síndrome de insuficiencia respiratoria idiopática (S.I. - R.I.), encontrando que a los que se les había administrado vitamina E no desarrollaron displasia broncopulmonar en contraste -- con los grupos controles, por lo que los autores concluyen que la administración de vitamina E durante la fase aguda del tratamiento del S.I.R.I., puede modificar previniendo ó disminuyendo el riesgo de displasia broncopulmonar.

Influencia de la administración de la vitamina E parenteral sobre la incidencia de Fibroplasia Retrolental.

	Incidencia de Fibroplasia Retrolental.	
	Vitamina E	Placebo
No. Total de Neonatos	16	17
No. de Neonatos con Fibroplasia Retrolental.	6	12
No. de Neonatos sin Fibroplasia Retrolental.	10	5
Incidencia de Fibroplasia Retrolental	37.5%	70.5%

Tomado de: Johnson, L., et al: The premature infant, vitamin E deficiency and retrolental fibroplasia. Am. J. Clin. Nutr. 27:1158-1173,1974. (32).

VI.- RECOMENDACIONES ACTUALES DEL USO TERAPEUTICO DE LA VITAMINA "E".

VI.- RECOMENDACIONES ACTUALES DEL USO TERAPEUTICO DE LA VITAMINA "E"

El uso terapéutico actual de la vitamina E en requerimientos diarios mayores de los recomendados (16) (21) (33), está exclusivamente justificado y limitado a aquéllos estados patológicos en los que se ha comprobado que el Alfa-tocoferol juega un papel importante. Las dosis diarias recomendadas varían ampliamente en base a que no todos los proyectos para estandarización de la posología han tomado en cuenta al pretérmino. (Ver cuadro # 3).

Las recomendaciones actuales para el uso de la vitamina E incluyen:

1) Neonatos pretérmino menores de 36 semanas de gestación y con pesos inferiores a los 2,000 grs. para mantener niveles adecuados y evitar hemólisis peroxidativa (16) (33). En los menores de 1,500 grs., sometidos ó no, a altas concentraciones de oxígeno, con el objeto de "prevenir" ó disminuír los riesgos de fibroplasia retrolental y displasia broncopulmonar. (32)(34).

2) Anemia macrocítica megaloblástica resistente al tratamiento con ácido fólico, cianocobolamina, hierro y ácido ascórbico (30)(31).

3) En los síndromes de mala absorción intestinal de vitamina E: fibrosis quística del páncreas y sprue. Para el primero,

se recomienda la administración combinada con enzimas pancreáti - cas, las que han demostrado incrementar importantemente la absor- ción de vitamina E (23).

4) En defectos de Beta-lipoproteínas plasmáticas, por - ejemplo: Acantocitosis, usando la vía intramuscular (dosis y uso no establecidos), para disminuir el grado de hemólisis. (1).

Cuadro # 3

Dosis Recomendadas:	VITAMINA " E " U.I. x 100 Kcal.
Dallman y Cols.(16)(33) Gross y cols. (21)	2.5 - 12 ± (5 - 25 U.I.)
Committee on Nutrition, 1 9 6 7 .	0.3 U. I.
Recommended Daily Allowances, 1 9 6 8 .	1.0 U. I.
Food and Nutrition Board 1 9 6 8 .	25 - 30 U. I.
Contenido en:	
Leche Humana:	0.2. U. I.
Leche de Vaca:	0.1. U. I.
Fórmulas Ind.: -- Sin hierro: -- Con hierro:	 0.7 - 1.3 U. I. 1.2 - 1.4 U. I.

Tomado de: Dallman, P.R.: Iron, vitamin E and folate in the preterm infant. J. Pediatr. 85:742, 1974.

VII. C O N C L U S I O N E S .

VII. CONCLUSIONES.

El papel de la vitamina E como nutriente no es tan claro como el de otras vitaminas. Una de las funciones de la vitamina E consiste en su efecto antioxidante para protejer las membranas celulares ricas en lípidos del daño oxidativo.

En el prematuro, el período de deficiencia de esta vitamina se inicia al nacimiento y termina a los 2-3 meses de vida. Posteriormente, su concentración aumenta "espontánemente", hasta alcanzar los niveles normales de niños mayores o adultos. Las concentraciones de Alfa-tocoferol más bajas se detectan entre las 2 y 10 primeras semanas de vida. Al final de este período, se manifiesta una anemia con elevadas cuentas de reticulocitos. Este cuadro clínico es difícil de distinguir de la anemia "fisiológica" tardía del prematuro por depleción de los almacenamientos de hierro, que usualmente se presenta en el mismo período. No obstante, en este último "estado", existe un gran aumento de la hematopoyesis que incrementa adecuadamente el contenido total de hemoglobina. Inversamente, la anemia por deficiencia de vitamina E no mejora, sino que empeora, con persistencia de reticulocitosis importante y trombocitosis. El mecanismo de la anemia es debido a hemólisis secundaria a daño oxidativo en la membrana celular del eritrocito, hecho reflejado por los elevados porcenta-

jes de hemólisis en los pretérmino vitamina E deficientes con la prueba del peróxido de hidrógeno, sobre todo en los alimentados con fórmulas industrializadas ricas en ácidos grasos poli-insaturados (especialmente ácido linoleico), y en los suplementados -- con hierro. Este último, in vitro, es un cofactor que cataliza - la oxidación de los lípidos de las membranas celulares vitamina E deficientes, e in vivo supuestamente tiene un efecto igual. Además, su administración en conjunto con el tocoferol puede producir alteración en la absorción del segundo como lo han demostrado diversos ensayos.

La vitamina E es un compuesto lipo-soluble pobremente absorbido por el prematuro, reciba ó no hierro adicional. El manejo nutricional de la vitamina E durante las 12 primeras sema - nas de la vida aún no se ha resuelto. Se han intentado dosis tan altas tales como 20 veces mayores a los requerimientos habitua - les, así mismo se ha empleado la ruta parenteral (intramuscular), con aparentes buenos resultados, y un avance reciente parece prometedor para la suplementación de la vitamina E en los pretermino: la fórmula hidrosoluble del Alfa-tocoferol (T.P.G.S.), que es satisfactoriamente absorbido por los neonatos y en dosis menores. Los requerimientos diarios recomendados por diversas instituciones no pueden ser considerados como óptimos, ya que están basa - dos en la necesidad diaria de sujetos sin alteraciones en la ab-

sorción intestinal, a diferencia del grupo motivo de este estudio, que obviamente está en desventaja en sus mecanismos de asimilación debido a su inmadurez.

En resumen, el uso terapéutico de la vitamina E está limitado y justificado en el pretérmino menor de 36 semanas de gestación y con peso inferior a 2,000 grs., en base a la bibliografía analizada en esta tesis para prevenir la deficiencia de vitamina E y su consecuencia: la anemia hemolítica del pretérmino. Así mismo, no se recomienda el uso"profiláctico" de hierro en estos neonatos durante los 2-3 primeros meses de vida, ya que se ha comprobado su acción como catalizador no enzimático en la hemólisis que sufren estos pacientes vitamina E deficientes.

VIII.- B I B L I O G R A F I A G E N E R A L.

VIII.- BIBLIOGRAFIA GENERAL.

(1) Goodman, L.S.; Gilman, A.: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 4th. Edition. The MacMillan Company, pp.- - 1694-1697, 1970.

(2) Evans, H.M., and Bishop, K.S.: On the relationship between fertility and nutrition. II. J. Metab. Res. 1:319, 1922.

(3) Evans, H.M., Emerson, O.H., and Emerson, G.A.: The isolation from wheat germ oil of an alcohol, Alpha-tocopherol, - having properties of vitamin E. J. Biol. Quem. 113:319, 1936.

(4) Fernholtz, E.: On the constitution of Alpha-toco - pherol. J. Am. Quem. Soc. 60:700, 1938.

(5) Ehrlich, H.P.; Taver, H., and Hunt, T.K.: Inhibit_ ory effects of Vitamin E on collagen synthesis and wound repair. Ann Surg. 175:235, 1972.

(6) Osky, F.A., and Barness, L.A.: Vitamin E deficiency. A previously unrecognized cause of hemolytic anemia in the - premature infant J. Pediatr. 70:211, 1967.

(7) Nitowsky, H.M.; Gordon, H.H., and Teldom, J.T.: -- Studies of tocopherol deficiency in infants and children.IV. The effect of Alpha-tocopherol on creatinuria in patients with cys - tic fibrosis of the pancreas and biliary atresia. Bull. Johns -- Hopkins Hosp. 98:361, 1956.

(8) Blanc, W.A.; Reid, J.D., and Andersen, D.H.: Avitaminosis E in cystic fibrosis of the pancreas. A morphologic study of gastrointestinal and striated muscle. Pediatrics 22: 494 , 1958.

(9) Williams, M.L.; Shott, R.J.: Role of dietary iron and vitamin E deficiency in anemia of infancy. N. Engl. J. Med. 292:887, 1975.

(10) Moyer, W.T.: Vitamin E levels in term and premature infants.Pediatrics 6:893,1950.

(11) Nitowsky, H.M.; Usy, K.S., and Gordon, H.H.: Vitamin E requierement of human infants. Vitamins & Hormones 20: - 559, 1962.

(12) Wrigth, S.W.; Filer, L.J., Jr., and Mason, K.E.: Vitamin blood levels in premature and full term infants. Pediatrics 7:387, 1963.

(13) Leonard, P.J.; Doyle, E., and Harrington, W.: Levels of vitamin E in the plasma of newborn infants and of their mothers. Am. J. Clin. Nutr. 25:480,1972.

(14) Dju, M.Y.; Mason, K.E., and Filer, L.J., Jr.: Vitamin E (tocopherol) in human fetuses and placentae. Etudes Neonatales, 1:49, 1952.

(15) Hassan, H.; Hashim, S.A.: Van Itallie, T.D., and Sebrell, W.H. Syndrome in premature infants associated with low

plasma vitamin E levels and high polyunsaturated fatty acid diet Am. J. Clin. Nutr. 19:147, 1966.

(16) Dallman, P.R.: Iron, vitamin E and folate in the preterm infant. J. Pediatr. 85:742, 1974.

(17) Harris, P.L. and Embree, N.D.: Quantitative consideration of the effect of polyunsaturated fatty acid content of the diet upon the requierement for vitamin E. Am. J. Clin. Nutr. 13:385, 1963.

(18) Melhorn, D.F., and Gross, S.: Vitamin E dependent anemia in the premature infant. I. Effects of large doses of medicinal iron. J. Pediatr. 79:569, 1971.

(19) Ritchie, J.H.; Fish, B.; Mc Masters, V.,and Grossman, M.: Edema and hemolytic anemia in premature infant. "A vitamin E deficiency syndrome". N. Engl. J.Med.279:1185,1968.

(20) Melhorn, D.K., and 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 .

(21) Gross, S., and Melhorn, D.K.: Vitamin E dependent anemia in the premature infant. III. Comparative hemoglobin, vitamin E and eritrocyte phospholipid responses following absorption of either water soluble or fat soluble d-Alpha-Tocopherol. J. Pediatr. 85:753,1974.

(22) Jacob, H.S., and Lux, S.E.: Degradation of membra

ne phospholipids and thiols in peroxyde hemolysis: Studies in vi tamin E deficiency. Blood 32:549,1968.

(23) Melhorn, D.K.; Gross, S., and Izant, R.J., Jr.: - The red cel Hydrogen peroxyde hemolysis test and vitamin E ab -- sorption in the differential diagnosis of jaundince in infancy . J. Pediatr. 81:1082,1972.

(24) Lo, S.S., et al: Vitamin E and hemolytic anemia - in the premature infant. Arch. Dis. Child. 48:360,1973.

(25) Lake, A.M.: Vitamin E deficiency and platelet - - function. J. Pediatr. 90:722,1977.

(26) Porter, F.S.; Fitch, C.D., and Dinning, J.S.: Vitamin E deficiency in monkeys. IV. Further studies of anemia - - with emphasis on bone marrow morphology. Blood 20:4171,1962.

(27) Graeber, J.E.; Williams, M.L., and Osky, F.A.: -- The use of intramuscular vitamin E in the premature infant. J. - Pediatr. 90:282, 1977.

(28) Leonard, P.J., and Losowsky, M.S.: Effects of - - Alpha-tocopherol administration on red cell surviaval in vitamin E deficient human subjects. Am . J. Clin. Nutr. 24:388,1971.

(29) Schaffer, A.J., and Avery, M.E.: Diseases of the Newborn. W.B. Saunders Company, 1977.

(30) Majaj, A.S.; Dinning, J.S.; Azzam, S.A., and - -

Darby, W.J.: Vitamin E responsive megaloblastic anemia in infants with protein calorie malnutrition. Am. J. Clin. Nutr. 12:374,1963

(31) Whitaker, J.; Fort, E.G.; Vimokesant, S., and Di - nning, J.S. Hematologic response to vitamin E in the anemia associated with protein calorie malnutrition. Am. J. Clin. Nutr. - - 20:783,1967.

(32) Johnson, L.: Schaffer, D., and Boggs, T.R.: The -- premature infant, vitamin E deficiency and retrolental fibropla - sia. Am. J. Clin. Nutr. 27:1158,1974.

(33) Dallman, P.R.: Iron, Vitamin E and Folate supple - mentation in premature infants. Mead Johnson Symposium on Perinatal and Developmental Medicine. No. 4: Hematology in the perina - tal patient. Marco Island, Florida, December 2-6,1973.

(34) Ehrenkranz et al: Meetings of the pediatric Re - - search Societies, San Francisco, 1977. (Year Book of Pediatrics, p. 36,1978).