



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E**  
**INVESTIGACIÓN**  
**SECRETARÍA DE SALUD**

---

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA**  
**ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES**

**Determinación de las concentraciones séricas de  $\alpha$ -  
tocoferol en recién nacidos pretérmino  $\leq 1500\text{g}$  con 2 dosis  
de vitamina E (10 y 25 UI/día)**

**TESIS**

**QUE PRESENTA:**

**DRA. ANA MARÍA ESPINOZA ALDANA**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**ESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA**

**DR. JAVIER MANCILLA RAMÍREZ**  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN**

**DRA. SILVIA ROMERO MALDONADO**  
**DIRECTOR DE TESIS**



**INPer**

**MÉXICO D.F. 2012**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

## **AUTORIZACION DE TESIS**

**Determinación de las concentraciones séricas de  $\alpha$ -tocoferol en recién nacidos pretérmino  $\leq 1500\text{g}$  con 2 dosis de vitamina E (10 y 25 UI/día)**

**Dra. Viridiana Gorbea Chávez  
Dirección de Enseñanza  
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de Los Reyes**

---

**Dr. Javier Mancilla Ramírez  
Profesor Titular del Curso de Especialización en Neonatología  
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de Los Reyes**

---

**Dra. Silvia Romero Maldonado  
Director de tesis  
Jefe de la Unidad de Cuidados Intermedios Neonatales  
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de Los Reyes**

---

## AGRADECIMIENTOS

*Realizar una tesis es algo difícil entre que piensas el tema, lo desarrollas y además en lo que te la autorizan.*

*Esta tesis ha sido todo un reto ya que ha requerido de esfuerzo y de superar muchas trabas, pero aquí esta y quiero agradecer primeramente a Dios porque me ha permitido terminar una vez más una de mis metas a pesar de contratiempos y desvelos.*

*Un agradecimiento a mi mama que ha estado ahí en cada momento brindándome su apoyo a pesar de la distancia sabe cómo guiarme y aconsejarme.*

*A cada una de mis hermanas Rosy, Cristy e Isabel que a pesar de sus preocupaciones cotidianas de la vida, se acuerdan y se preocupan por mí y saben dar ese consejo que se necesita a cada momento.*

*Muy en especial a mi Asesora de tesis Dra. Silvia Romero Maldonado que hizo gran esfuerzo para que este proyecto se llevara a cabo, por estar al tanto de mi salud en cada momento y saber ser mi guía durante este periodo de estudio.*

## INDICE

RESUMEN.....	1
INTRODUCCION.....	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	5
MARCO TEORICO.....	8
OBJETIVO ESPECIFICO.....	14
JUSTIFICACION.....	15
HIPOTESIS.....	16
MATERIALES Y METODOS.....	17
CRITERIOS DE INCLUSION.....	17
CRITERIOS DE EXCLUSION Y ELIMINACION.....	18
VARIABLES INDEPENDIENTES Y DEPENDIENTES.....	18
ANALISIS ESTADISTICO.....	18
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	19
ANEXOS.....	22

## RESUMEN:

**Introducción:** El papel de la vitamina E en la nutrición de los recién nacidos pretérmino ha sido objeto de discusión considerable en los últimos años, nuestro conocimiento acerca de los efectos en el recién nacido ha seguido evolucionando.<sup>1</sup>

La función principal de la vitamina E es la de antioxidante liposoluble y protección de la membrana celular de los radicales libres de oxígeno.<sup>2</sup> La deficiencia de vitamina E es particularmente importante en los recién nacidos prematuros por las deficientes reservas corporales y deterioro de la absorción de las grasas. Aun no se ha determinado la dosis ideal de vitamina E por vía oral, existen diversos estudios en donde se recomiendan desde 12UI/kg/día, hasta 100UI/kg/día para poder alcanzar niveles séricos de  $\alpha$ -tocoferol dentro de rangos normales que comenta la literatura que se consideran entre 2.5mg/dL y 3.5mg/dL. **Objetivo:** Determinar las concentraciones séricas de  $\alpha$ -tocoferol en los recién nacidos pretérmino  $\leq 1500$ g y poder evaluar con cuál de las 2 dosis alcanzamos rangos terapéuticos ideales.

**Materiales y métodos:** Estudio cuasi experimental, de cohorte descriptivo longitudinal. Universo todos los recién nacidos con peso  $\leq 1500$ g, que se encuentren ingresados en UCIREN I, II y UCIN. Administraremos a partir de las 72 h hasta los 15 días de vida Vitamina E oral a dosis de 10 y 25 UI/día. Se tomarán muestras para la cuantificación de  $\alpha$ -tocoferol por cromatografía líquida de alta presión en un cromatógrafo de líquidos marca Perkin Elmer.

**Palabras clave:**  $\alpha$ -tocoferol, Vitamina E,

## ABSTRACT:

**Introduction:** The role of vitamin E in the nutrition of preterm infants has been the subject of considerable discussion in recent years, our knowledge about the effects in the newborn has continued to evolve. The main function of vitamin E is fat-soluble antioxidant protecting cell membranes from free radicals of oxygen. The vitamin E deficiency is particularly important in preterm infants by poor body stores and impaired absorption of fat. Has not yet determined the optimal dose of vitamin E orally, there are several studies which are recommended from 12UI/kg/día to 100UI/kg/día to reach serum levels of  $\alpha$ -tocopherol within the normal range commenting literature that are considered 2.5mg/dL and 3.5mg/dL. **Objective:** To determine serum concentrations of  $\alpha$ -tocopherol in preterm infants  $\leq$  1500g and to assess which of the 2 doses reach ideal therapeutic range. **Materials and methods:** A quasi-experimental, descriptive longitudinal cohort. Universe all newborns weighing  $\leq$  1500g, who are admitted to UCIR I, II and NICU. Administered from 72 hours to 15 days of life oral vitamin E at doses of 10 and 25 IU / day. Samples were taken for quantification of  $\alpha$ -tocopherol by high pressure liquid chromatography in a liquid chromatograph Perkin Elmer brand.

**Keywords:**  $\alpha$ -tocopherol, vitamin E,

## INTRODUCCION

El papel de la vitamina E en la nutrición de los recién nacidos pretérmino ha sido objeto de discusión considerable en los últimos años, nuestro conocimiento acerca de los efectos en el recién nacido ha seguido evolucionando. Una variedad de funciones fisiológicas han sido atribuidas a la vitamina E.<sup>1</sup> La función principal de la vitamina E es la de antioxidante liposoluble y protección de la membrana celular de los ácidos grasos poliinsaturados de los radicales libres de oxígeno<sup>2</sup>

La deficiencia de vitamina E es particularmente importante en los recién nacidos prematuros por las deficientes reservas corporales y deterioro de la absorción de las grasas. La mayoría de las secuelas secundarias a la deficiencia de vitamina E son subclínicas, se han estudiado afecciones en el sistema inmunológico relacionado con la deficiencia de la vitamina E en la proliferación celular y su función fagocítica.<sup>3</sup>

La vitamina E se encuentra entre los antioxidantes no enzimáticos. Las deficiencias nutricionales de la vitamina E en consecuencia, puede afectar a muchos órganos.<sup>4</sup> Se ha descrito que la vitamina E ayuda a prevenir las enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo como es retinopatía del prematuro, displasia broncopulmonar y hemorragia intraventricular.<sup>5</sup>

Como bien sabemos el recién nacido pretérmino es susceptible a el daño inducido por los radicales libres de oxígeno por dos razones principales. La primera es que las concentraciones adecuadas de antioxidantes están ausentes ya que el desarrollo de estos se producen en la última parte de la gestación en la preparación para la

transición a la vida extrauterina. En segundo lugar la capacidad para aumentar la síntesis de los antioxidantes en respuesta a la hiperoxia es deficiente.<sup>6</sup>

Pocos productos orales de vitamina E han sido aprobados por las autoridades sanitarias, por lo que se utilizan algunos sin licencia y en formulaciones improvisadas. Las discusiones entre físicos y farmacéuticos revelo diferentes recomendaciones, entre las dosis, formulaciones y drogas de elección.<sup>7</sup>

Aun no se ha determinado la dosis ideal de vitamina E por vía oral, existen diversos estudios en donde se recomiendan desde 12UI/kg/día, hasta 100UI/kg/día para poder alcanzar niveles séricos de  $\alpha$ -tocoferol dentro de rangos normales que comenta la literatura que se consideran entre 2.5mg/dL y 3.5mg/dL.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El recién nacido tiene bajas concentraciones circulantes de vitamina E, esto ha sido propuesto como el resultado de la impermeabilidad de la placenta y la deficiencia transitoria de lipoproteínas al nacimiento.<sup>2</sup> Desde hace tiempo se reconoce que la cantidad de vitamina E para prevenir la peroxidación lipídica depende de la cantidad de grasa poliinsaturada que se consume, la ingesta de lípidos de la dieta es el determinante de la vitamina E.<sup>1</sup> En el recién nacido de término, las concentraciones séricas de vitamina E se reponen rápidamente ya sea por la alimentación al seno materno o por la alimentación con fórmula. Los recién nacidos pretérmino debido a el manejo que requieren que en ocasiones no pueden tener acceso a alimentos durante varios días o tienen una ingesta restringida por muchas semanas, trae como consecuencia que las bajas concentraciones plasmáticas de vitamina E duren mucho tiempo.<sup>2</sup>

Como bien sabemos el recién nacido pretérmino es susceptible a el daño inducido por los radicales libres de oxígeno por dos razones principales. La primera es que las concentraciones adecuadas de antioxidantes están ausentes ya que el desarrollo de estos se producen en la última parte de la gestación en la preparación para la transición a la vida extrauterina. En segundo lugar la capacidad para aumentar la síntesis de los antioxidantes en respuesta a la hiperoxia es deficiente.<sup>6</sup>

En los últimos años se han asociado el desarrollo de nuevas teorías que explican los mecanismos fisiopatogénicos de diversas enfermedades, basadas en el descubrimiento del daño que produce el estrés oxidativo por acumulación de

radicales libres, y que desempeñan un importante papel en la génesis de muchas enfermedades en el período neonatal. De hecho, existen diversos estudios que relacionan determinados procesos patológicos del embarazo con el desbalance entre producción/eliminación de radicales libres, como la preeclampsia, la ruptura prematura de membranas e incluso la propia prematurez.<sup>8</sup>

El propio hecho de nacer implica un estrés oxidativo, entre otros aspectos por el rápido paso de un medio como el intrauterino, relativamente hipóxico, al extrauterino, donde la presión de oxígeno es casi 5 veces superior. Diversos estudios han analizado estos procesos, describiendo un mayor grado de estrés oxidativo en los prematuros, por su mayor inmadurez en los mecanismos antioxidantes (tanto enzimático como no enzimático), como por una mayor presencia de radicales libres.<sup>9</sup>

Por este motivo la suplementación con vitamina E en el recién nacido pretérmino ha sido estudiada en las últimas décadas, la cual aún no se ha esclarecido si es necesario iniciarse en los primeros días de vida en el prematuro ya que como se ha visto la administración de vitamina E adicional en estos pacientes puede brindar algunos beneficios, pero también aumenta el riesgo de infecciones potencialmente mortales.

Aun no se ha determinado la dosis ideal de vitamina E por vía oral, ya que manuales como Neo fax o Harriet Lane se especifica el producto por vía intravenosa refiriendo 9UI diarios. En una revisión de 1986 se refiere que para poder mantener unos niveles séricos de 3.5mg/dL en la segunda semana de vida utilizaron 100UI/kg administrando alfa tocoferol por vía oral diariamente,<sup>10</sup> ya que como sabemos la

vitamina E se somete a la difusión pasiva desde el intestino delgado y sus índices de absorción varían considerablemente entre los individuos que van desde 20-60%, dependiendo de la función pancreática, las sales biliares, la ingesta de grasas concomitante,<sup>4</sup> y las propiedades del producto y dosis muy elevadas pueden causarnos toxicidad y dosis tan bajas no ayudarían a realizar su efecto antioxidante, por lo que es importante determinar la dosis específica para la administración oral para poder mantener los niveles séricos ideales.

## MARCO TEORICO:

La vitamina E oral se utiliza en varias enfermedades de la infancia, como para la prevención de la retinopatía del prematuro (ROP), retraso del crecimiento, fibrosis quística, enfermedades colestásicas, displasia broncopulmonar y otras enfermedades crónicas en los recién nacidos. En los recién nacidos, la vitamina E se administra para alterar el estado antioxidante con el fin de evitar daños de los radicales libres en las membranas celulares, para inhibir los procesos inflamatorios mediante la modulación celular, para regular las transcripciones, y para estimular el sistema inmunológico de los recién nacidos.<sup>11</sup>

"La vitamina E" es un término común de ocho compuestos liposolubles:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ -y  $\delta$ -tocoferol, y  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ -y  $\delta$ -tocotrienol. En los seres humanos,  $\alpha$ -tocoferol es la forma más abundante en el plasma, el alfa tocoferol es encontrado también en varios tejidos del cuerpo, como pulmón y en tráquea, esto es de especial interés para varios de sus efectos benéficos propuestos en los recién nacidos pretérmino. El contenido de  $\alpha$ -tocoferol en el cuerpo del feto es de 3 a 7 mg/kg durante toda la gestación dependiendo también del estado nutricional de la madre.<sup>1</sup>

La vitamina E ( $\alpha$ -tocoferol) aparece como el micronutriente más importante que participa en la protección de lipoproteínas de baja densidad para la oxidación, esto aumenta el nivel medio de la lipoproteína de baja de alta densidad disminuyendo la lipoproteína de baja densidad.<sup>4</sup>

Precediendo de la absorción de lípidos, la vitamina E y los alimentos forman micelas en la presencia de sales biliares y la bilis. La vitamina E compuesta con tocofersolan

tiene propiedades tanto hidrófilas como lipófilas y puede aumentar la biodisponibilidad de ser soluble en grasa. Individualmente tiene un bajo grado de absorción. Sin embargo, con base en el contenido de la molécula de tocoferol, depende su biodisponibilidad, no se transforma y se elimina por excreción fecal o conjugación.<sup>4</sup>

Existen varios trabajos relacionados con el tratamiento de la vitamina E y sus beneficios en prematuros Kelly FJ., donde determinaron las concentraciones de la Vitamina E en pacientes prematuros y en pacientes a término, sin suplementación solamente con la alimentación (leche), encontrando que en los neonatos a término incrementaron las concentraciones séricas de la vitamina E del día 1 (1.9 mg/L ) al día 8 a 82 mg/L, en comparación con los prematuros donde no hubo cambio, en el día 1 de 0.3 mg/L al día 8 0.7mg/L, las concentraciones de la vitamina E en los glóbulos rojos de los neonatos a término se encontraron aumentadas de 1,3 mg /L (día 1) a 2,7 mg /L (día 8), mientras que en los recién nacidos prematuros se mantuvo sin cambios, a 1,5 mg /L (día 1) y 1.3 mg /L (día 8), concluyendo ambos pacientes neonatos a término y prematuros tienen bajas concentraciones en plasma y eritrocitos de tocoferol y que el prematuro tiene bajas concentraciones de vitamina E en los eritrocitos y en el plasma por aproximadamente de 3 a 8 semanas posteriores al nacimiento.<sup>2</sup>

Lolleck, y cols. Describieron el mecanismo por el cual la vitamina E es entregada al alvéolo en los neumocitos tipo II y su función como antioxidante. El surfactante alveolar es el primer blanco de los oxidantes aéreos. El Surfactante contiene,

además el dipalmitoil fosfatidilcolina, colesterol y fosfolípidos poliinsaturados que juegan un papel importante. La Vitamina E puede proteger los lípidos del surfactante en contra de la oxidación y el subsecuente daño pulmonar. Las células alveolares tipo II, juegan un papel central en la síntesis y secreción de los lípidos del surfactante y también el surfactante contiene vitamina E la cual interviene en el ensamblamiento intracelular.<sup>3</sup>

El primer ensayo terapéutico para la administración de vitamina E en recién nacidos pretérmino se llevó a cabo por Windenbauer en 1938. El administro aceite de germen de trigo a 17 niños prematuros con falta de crecimiento; 11 de los niños reanudaron su incremento de peso después del tratamiento. La propuesta de Widenbauer de que la Vitamina E pudo haber promovido el crecimiento en estos niños pidió una mayor investigación.<sup>12</sup>

György and Rose demostraron que las ratas con deficiencia de vitamina E desarrollaron hemolisis y esta hemolisis pudo ser corregida por la administración de tocoferol, poco años después el demostró que los eritrocitos de los recién nacidos pretérmino son susceptibles a hemolisis en presencia de peróxido de hidrogeno y que puede prevenirse con la administración de vitamina E.<sup>12</sup>

Filer et al encontró que los niños pretérmino y de termino absorben el alfa tocoferol igual de bien después de una dosis oral.<sup>13</sup>

Neal et al realizaron un estudio prospectivo midiendo los niveles séricos de vitamina E en recién nacidos con peso muy bajo al nacimiento durante la suplementación oral de 100mg/kg/día de vitamina E, el periodo de estudio fue de Septiembre de 1984 a

Febrero de 1985, fueron recién nacidos con peso menor de 1500g los cuales recibieron la vitamina E cada 6 horas desde el primer día de vida hasta un día antes de su egreso hospitalario. Los niveles de  $\alpha$ -tocoferol fueron medidos a las 72hr y posteriormente cada semana. Ellos observaron que era posible obtener niveles séricos de 3.5mg/dL con dosis de 50mg/kg/día, así como superar niveles séricos con dosis de 100UI/kg/día. Además concluyen que el resto de toxicidad suele alcanzarse al administrar más de 100UI/kg/día como riesgo de sepsis y enterocolitis necrosante.<sup>10</sup>

La suplementación con vitamina E en recién nacidos con muy bajo peso al nacimiento ha sido recomendada por que reduce el riesgo de retinopatía del prematuro, hemorragia intraventricular y enfermedad pulmonar crónica. En los recién nacidos prematuros, la falta de ingesta de vitamina E o la malabsorción de grasas produce edema, trombocitosis y anemia hemolítica y con el tiempo podría causar degeneración espinocerebelosa. Los signos de esta deficiencia aumentan con la administración de suplementos de hierro (debido a su actividad oxidante) y con altas concentraciones en la fórmula de la leche de ácidos linoleicos y otros ácidos grasos poliinsaturados (AGPI), que se ven afectados por la oxidación <sup>14</sup>. La evaluación clínica de la deficiencia de vitamina E en los recién nacidos prematuros sigue siendo un desafío, ya que los niveles de tocoferol sérico pueden no reflejar los niveles tisulares y depender de los niveles lipídicos séricos<sup>15</sup>. Se ha recomendado una ratio de tocoferol/lípidos totales mayor a 0,8 mg/g como una indicación de la suficiencia de vitamina E <sup>16</sup>.

La base de datos del Cochrane realizó un metanálisis donde recopiló artículos con diferentes dosis, diferentes presentaciones, donde se propone, el tratamiento de recién nacidos de muy bajo peso al nacer (MBPN) con dosis farmacológicas de vitamina E como agente antioxidante para prevenir o limitar la retinopatía del prematuro, la hemorragia intracraneal, la anemia hemolítica y la enfermedad pulmonar crónica. Veintiséis estudios clínicos aleatorizados cumplieron con los criterios de ingreso. Ningún estudio evaluó la morbilidad a largo plazo combinada, pero encontraron lo siguiente: La suplementación sistemática con vitamina E aumentó significativamente la concentración de hemoglobina en una pequeña cantidad. La vitamina E redujo significativamente el riesgo de hemorragia intraventricular de la matriz germinal y aparentemente aumentó el riesgo de sepsis; sin embargo, la heterogeneidad limita la firmeza de estas dos últimas conclusiones. La vitamina E no afectó significativamente otra morbilidad o mortalidad. En los recién nacidos de muy bajo peso al nacer, la suplementación con vitamina E aumentó significativamente el riesgo de sepsis y redujo el riesgo de ceguera y retinopatía grave entre los pacientes examinados.<sup>5,17</sup>

Westergren T. y Kalikstad B., realizaron una revisión de las publicaciones para evaluar las formulaciones y tratamiento de la vitamina E en niños. Encontrando que se han usado 3 tipos diferentes de vitamina el  $\alpha$ -tocoferol, el acetato de  $\alpha$ -tocoferol, y el tocofersolan, y que de estos el que tiene una mayor biodisponibilidad es el tocofersolan. Sin embargo los datos publicados sobre su farmacocinética son heterogéneos y no hay datos acerca del tocofersolan, y este solamente se vende en situaciones especiales.<sup>18</sup>

El American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition ha recomendado una suplementación diaria de 5 a 25 UI de vitamina E en los recién nacidos prematuros para asegurar un almacenamiento suficiente, sin embargo dicha suplementación quizá no sea necesaria.<sup>5</sup>

En 1984 Finer et al mostraron que así como la suplementación con vitamina E reduce la incidencia de retinopatía del prematuro, hemorragia intraventricular y Displasia broncopulmonar, pero además demostró que incrementa la incidencia de Enterocolitis Necrosante en su estudio comentan que esto ha sido asociado con la administración de dosis vía oral de Vitamina E de 200UI ya que con estos se alcanzaron niveles séricos de 5mg/dL, además fue observado en pacientes con peso  $\leq 1250g$ , ya que la incidencia de enterocolitis no fue significativa en recién nacidos con peso de 1500g.<sup>19,20</sup>

Como bien mencionamos anteriormente no está bien definida la dosis de vitamina E, por lo que este estudio trataremos de determinar cuál es la dosis ideal para mantener niveles séricos adecuados de vitamina E y que esta pueda participar como antioxidante y tratar de inhibir el estrés oxidativo y disminuir la morbi-mortalidad en recién nacidos pretérmino ocasionada por las principales enfermedades como Displasia broncopulmonar, Hemorragia intraventricular y retinopatía del prematuro.

Por este motivo el interés de nuestro proyecto, para determinar cuál es la dosis específica para alcanzar niveles séricos ideales entre  $2.5 \pm 1$  mg/dL.

## MARCO TEORICO:

La vitamina E oral se utiliza en varias enfermedades de la infancia, como para la prevención de la retinopatía del prematuro (ROP), retraso del crecimiento, fibrosis quística, enfermedades colestásicas, displasia broncopulmonar y otras enfermedades crónicas en los recién nacidos. En los recién nacidos, la vitamina E se administra para alterar el estado antioxidante con el fin de evitar daños de los radicales libres en las membranas celulares, para inhibir los procesos inflamatorios mediante la modulación celular, para regular las transcripciones, y para estimular el sistema inmunológico de los recién nacidos.<sup>11</sup>

"La vitamina E" es un término común de ocho compuestos liposolubles:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ -y  $\delta$ -tocoferol, y  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ -y  $\delta$ -tocotrienol. En los seres humanos,  $\alpha$ -tocoferol es la forma más abundante en el plasma, el alfa tocoferol es encontrado también en varios tejidos del cuerpo, como pulmón y en tráquea, esto es de especial interés para varios de sus efectos benéficos propuestos en los recién nacidos pretérmino. El contenido de  $\alpha$ -tocoferol en el cuerpo del feto es de 3 a 7 mg/kg durante toda la gestación dependiendo también del estado nutricional de la madre.<sup>1</sup>

La vitamina E ( $\alpha$ -tocoferol) aparece como el micronutriente más importante que participa en la protección de lipoproteínas de baja densidad para la oxidación, esto aumenta el nivel medio de la lipoproteína de baja de alta densidad disminuyendo la lipoproteína de baja densidad.<sup>4</sup>

Precediendo de la absorción de lípidos, la vitamina E y los alimentos forman micelas en la presencia de sales biliares y la bilis. La vitamina E compuesta con tocofersolan

tiene propiedades tanto hidrófilas como lipófilas y puede aumentar la biodisponibilidad de ser soluble en grasa. Individualmente tiene un bajo grado de absorción. Sin embargo, con base en el contenido de la molécula de tocoferol, depende su biodisponibilidad, no se transforma y se elimina por excreción fecal o conjugación.<sup>4</sup>

Existen varios trabajos relacionados con el tratamiento de la vitamina E y sus beneficios en prematuros Kelly FJ., donde determinaron las concentraciones de la Vitamina E en pacientes prematuros y en pacientes a término, sin suplementación solamente con la alimentación (leche), encontrando que en los neonatos a término incrementaron las concentraciones séricas de la vitamina E del día 1 (1.9 mg/L ) al día 8 a 82 mg/L, en comparación con los prematuros donde no hubo cambio, en el día 1 de 0.3 mg/L al día 8 0.7mg/L, las concentraciones de la vitamina E en los glóbulos rojos de los neonatos a término se encontraron aumentadas de 1,3 mg /L (día 1) a 2,7 mg /L (día 8), mientras que en los recién nacidos prematuros se mantuvo sin cambios, a 1,5 mg /L (día 1) y 1.3 mg /L (día 8), concluyendo ambos pacientes neonatos a término y prematuros tienen bajas concentraciones en plasma y eritrocitos de tocoferol y que el prematuro tiene bajas concentraciones de vitamina E en los eritrocitos y en el plasma por aproximadamente de 3 a 8 semanas posteriores al nacimiento.<sup>2</sup>

Lolleck, y cols. Describieron el mecanismo por el cual la vitamina E es entregada al alvéolo en los neumocitos tipo II y su función como antioxidante. El surfactante alveolar es el primer blanco de los oxidantes aéreos. El Surfactante contiene,

además el dipalmitoil fosfatidilcolina, colesterol y fosfolípidos poliinsaturados que juegan un papel importante. La Vitamina E puede proteger los lípidos del surfactante en contra de la oxidación y el subsecuente daño pulmonar. Las células alveolares tipo II, juegan un papel central en la síntesis y secreción de los lípidos del surfactante y también el surfactante contiene vitamina E la cual interviene en el ensamblamiento intracelular.<sup>3</sup>

El primer ensayo terapéutico para la administración de vitamina E en recién nacidos pretérmino se llevó a cabo por Windenbauer en 1938. El administro aceite de germen de trigo a 17 niños prematuros con falta de crecimiento; 11 de los niños reanudaron su incremento de peso después del tratamiento. La propuesta de Widenbauer de que la Vitamina E pudo haber promovido el crecimiento en estos niños pidió una mayor investigación.<sup>12</sup>

György and Rose demostraron que las ratas con deficiencia de vitamina E desarrollaron hemolisis y esta hemolisis pudo ser corregida por la administración de tocoferol, poco años después el demostró que los eritrocitos de los recién nacidos pretérmino son susceptibles a hemolisis en presencia de peróxido de hidrogeno y que puede prevenirse con la administración de vitamina E.<sup>12</sup>

Filer et al encontró que los niños pretérmino y de termino absorben el alfa tocoferol igual de bien después de una dosis oral.<sup>13</sup>

Neal et al realizaron un estudio prospectivo midiendo los niveles séricos de vitamina E en recién nacidos con peso muy bajo al nacimiento durante la suplementación oral de 100mg/kg/día de vitamina E, el periodo de estudio fue de Septiembre de 1984 a

Febrero de 1985, fueron recién nacidos con peso menor de 1500g los cuales recibieron la vitamina E cada 6 horas desde el primer día de vida hasta un día antes de su egreso hospitalario. Los niveles de  $\alpha$ -tocoferol fueron medidos a las 72hr y posteriormente cada semana. Ellos observaron que era posible obtener niveles séricos de 3.5mg/dL con dosis de 50mg/kg/día, así como superar niveles séricos con dosis de 100UI/kg/día. Además concluyen que el resto de toxicidad suele alcanzarse al administrar más de 100UI/kg/día como riesgo de sepsis y enterocolitis necrosante.<sup>10</sup>

La suplementación con vitamina E en recién nacidos con muy bajo peso al nacimiento ha sido recomendada por que reduce el riesgo de retinopatía del prematuro, hemorragia intraventricular y enfermedad pulmonar crónica. En los recién nacidos prematuros, la falta de ingesta de vitamina E o la malabsorción de grasas produce edema, trombocitosis y anemia hemolítica y con el tiempo podría causar degeneración espinocerebelosa. Los signos de esta deficiencia aumentan con la administración de suplementos de hierro (debido a su actividad oxidante) y con altas concentraciones en la fórmula de la leche de ácidos linoleicos y otros ácidos grasos poliinsaturados (AGPI), que se ven afectados por la oxidación <sup>14</sup>. La evaluación clínica de la deficiencia de vitamina E en los recién nacidos prematuros sigue siendo un desafío, ya que los niveles de tocoferol sérico pueden no reflejar los niveles tisulares y depender de los niveles lipídicos séricos<sup>15</sup>. Se ha recomendado una ratio de tocoferol/lípidos totales mayor a 0,8 mg/g como una indicación de la suficiencia de vitamina E <sup>16</sup>.

La base de datos del Cochrane realizó un metanálisis donde recopiló artículos con diferentes dosis, diferentes presentaciones, donde se propone, el tratamiento de recién nacidos de muy bajo peso al nacer (MBPN) con dosis farmacológicas de vitamina E como agente antioxidante para prevenir o limitar la retinopatía del prematuro, la hemorragia intracraneal, la anemia hemolítica y la enfermedad pulmonar crónica. Veintiséis estudios clínicos aleatorizados cumplieron con los criterios de ingreso. Ningún estudio evaluó la morbilidad a largo plazo combinada, pero encontraron lo siguiente: La suplementación sistemática con vitamina E aumentó significativamente la concentración de hemoglobina en una pequeña cantidad. La vitamina E redujo significativamente el riesgo de hemorragia intraventricular de la matriz germinal y aparentemente aumentó el riesgo de sepsis; sin embargo, la heterogeneidad limita la firmeza de estas dos últimas conclusiones. La vitamina E no afectó significativamente otra morbilidad o mortalidad. En los recién nacidos de muy bajo peso al nacer, la suplementación con vitamina E aumentó significativamente el riesgo de sepsis y redujo el riesgo de ceguera y retinopatía grave entre los pacientes examinados.<sup>5,17</sup>

Westergren T. y Kalikstad B., realizaron una revisión de las publicaciones para evaluar las formulaciones y tratamiento de la vitamina E en niños. Encontrando que se han usado 3 tipos diferentes de vitamina el  $\alpha$ -tocoferol, el acetato de  $\alpha$ -tocoferol, y el tocofersolan, y que de estos el que tiene una mayor biodisponibilidad es el tocofersolan. Sin embargo los datos publicados sobre su farmacocinética son heterogéneos y no hay datos acerca del tocofersolan, y este solamente se vende en situaciones especiales.<sup>18</sup>

El American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition ha recomendado una suplementación diaria de 5 a 25 UI de vitamina E en los recién nacidos prematuros para asegurar un almacenamiento suficiente, sin embargo dicha suplementación quizá no sea necesaria.<sup>5</sup>

En 1984 Finer et al mostraron que así como la suplementación con vitamina E reduce la incidencia de retinopatía del prematuro, hemorragia intraventricular y Displasia broncopulmonar, pero además demostró que incrementa la incidencia de Enterocolitis Necrosante en su estudio comentan que esto ha sido asociado con la administración de dosis vía oral de Vitamina E de 200UI ya que con estos se alcanzaron niveles séricos de 5mg/dL, además fue observado en pacientes con peso  $\leq 1250g$ , ya que la incidencia de enterocolitis no fue significativa en recién nacidos con peso de 1500g.<sup>19,20</sup>

Como bien mencionamos anteriormente no está bien definida la dosis de vitamina E, por lo que este estudio trataremos de determinar cuál es la dosis ideal para mantener niveles séricos adecuados de vitamina E y que esta pueda participar como antioxidante y tratar de inhibir el estrés oxidativo y disminuir la morbi-mortalidad en recién nacidos pretérmino ocasionada por las principales enfermedades como Displasia broncopulmonar, Hemorragia intraventricular y retinopatía del prematuro.

Por este motivo el interés de nuestro proyecto, para determinar cuál es la dosis específica para alcanzar niveles séricos ideales entre  $2.5 \pm 1$  mg/dL.

## MATERIALES Y METODOS:

### DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio cuasi experimental, de cohorte descriptivo longitudinal. Donde nuestro universo serán todos los recién nacidos con peso  $\leq 1500\text{g}$  que hayan nacido en el período comprendido del estudio, que cuenten con los criterios de inclusión y que el familiar responsable haya aceptado mediante consentimiento informado la participación en el estudio, que se encuentren ingresados en UCIREN I, II y UCIN.

Se les administrara a partir de las 72h hasta los 15 días de vida vitamina E por vía oral a dosis 10 y 25UI/día. Se tomaran muestras de vena periférica a las 24 horas, a los 7 y a los 14 días de vida de iniciado el tratamiento a la cual se le realizara cuantificación de  $\alpha$ -tocoferol por cromatografía líquida de alta presión en un cromatógrafo de líquidos marca Perkin Elmer.

Se vigilara diariamente datos clínicos en nuestro paciente sugestivos de toxicidad de vitamina E, recopilando datos en hoja correspondiente de recolección.

### CRITERIOS DE INCLUSION

- Recién nacidos pretérmino menores de 1500g
- Hospitalizados en UCIREN I, II y UCIN
- Sin malformaciones mayores.
- Sin Hemorragia Intraventricular grado III y IV
- Contar con consentimiento informado firmado por los padres o tutores

## CRITERIOS DE EXCLUSION

- Enterocolitis Necrosante
- Malformaciones congénitas mayores
- Hidrops inmune y no inmune
- Pacientes que no completen la dosis
- Paciente que no se tome la muestra sanguínea

## CRITERIOS DE ELIMINACION

- Contraindicación para la vía oral
- No contar con consentimiento informado
- Inestabilidad hemodinámica

Las variables que se analizaran:

Variable independiente: Dosis de vitamina E

Variable dependiente: Niveles séricos de  $\alpha$ -tocoferol

## ANALISIS ESTADISTICO:

Se utilizaran para el análisis de las variables cuantitativas continuas con distribución normal, promedio y desviación estándar. Si estas son de libre distribución mediana y se hará una correlación para determinar cuál de las dos dosis presenta las concentraciones séricas ideales.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Edwar F. B, L. J. F. Jr. "The role of vitamin E in the nutrition of premature infants. Am J Clinic Nutr 1981; 34: 414-22.
2. Kelly J. F., Rodgers W., Handel J. "Time course of vitamin E repletion in the premature infant. Br J Nutr 1990; 63: 631-38.
3. Rönholm AR, Dostálová L., Siimes A M., Vitamin E supplementation in very low birth weight infants: long-term follow-up at two different levels of vitamin E supplementation. Am J Clin Nutr 1989; 49: 12-6
4. Bjorneboe A., Bjorneboe G. E., Drevon A. C. Absorption, transport and distribution of Vitamin E. A Inst Nutr 1989; 23: 233-41.
5. Brion LP, Bell EF, Raghuveer TS. Suplementación con vitamina E para la prevención de la morbilidad y la mortalidad en recién nacidos prematuros. Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas 2007, Número 4, artículo n.º: CD003665. DOI: 10.1002/14651858.CD003665
6. Davis M. J, Auten L R. Maturation of the antioxidant system and the effects on preterm birth. Semin Fetal Neonatal Med 2010; 15: 191-95.
7. Johnson L., Bowen W. F., Abbasi S., Herrmann N., Weston M., Sacks L., Porat R., Stahl G., Peckham G., Delivoria-Papadopoulos M., Quinn G., Schaffer D. Relationship of prolonged pharmacologic serum levels of Vitamin E to incidence of sepsis and necrotizing Enterocolitis in Infants with Birth weight 1,500 grams or less. Pediatrics 1985; 75 (4): 619-37.

8. Rossal, LP, Gaytan J. Bellver J. Radicales libres de oxígeno y su relación con enfermedades específicas del embarazo. Prog Obstet Ginecol 2003;46 (3):1112-1135.
9. Sonsenko, IRS Chen, Y, Price LT. Grank L. Failure of premature rabbits to increase lung antioxidant enzyme activities after hyperoxic exposure. Antioxidant enzyme gene expression and pharmacological intervention with endotoxin and dexamethasone Pediatr Res. 1995; 37:469-75.
10. Neal R., Erickson P., Baezinger C. Olson J, Lemons A. J. Serum Vitamin E levels in the very low birth weight infant during oral supplementation. Pediatrics 1986; 77(5): 636-40.
11. Kollack I., Sinha P., Rüstow B. Vitamin E as an antioxidant of the lung” mechanism of vitamin E delivery to alveolar type II Cells. Am J Resp Crit Care Med 2002; 166: s62-s66.
12. Bell F. E. History of vitamin E in infant nutrition. Am J Clin Nutr 1987;46: 183-6.
13. Bell F. E, Brown J. E., Milner R., Sinclair C. J, Zipursky A. Vitamin E absorption in small premature infants. Pediatrics 1979; 63: 830-32.
14. Hassan H, Hassim S., Van I. TB, Sebrell WH. Syndrome in premature infants associated with low plasma vitamin E levels and high polyunsaturated fatty acid diet. Am J Clin Nutr 1966; 19: 147-157.
15. Greer In Cowett RM. Editor Clin Perinatol 2000; 27: 95-118.
16. Johnson L In: Polin RA, Fox ww Editor Fetal and neonatal physiology 2<sup>nd</sup> edition Philadelphia: WB Saunders, 1998: 425-42
17. Gross SJ. Vitamin E and neonatal hemolysis. Pediatrics 1977; 59:995-7.

18. Westergren T and Kaliskstad B. Dosage and Formulation issues: oral vitamin E therapy in Children. *Eur J. Clin Pharmacol* 2010;66: 109-18.
19. Finer N., Peters L. K., Hayek Z, Merkel L. C. Vitamin E and Necrotizing Enterocolitis. *Pediatrics* 1984; 73 (3): 387-392.
20. Halliwell B. How to characterize a biological antioxidant free radical. *Res. Commun* 1990; 9: 1-32.



**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS**

NOMBRE \_\_\_\_\_ EXPEDIENTE \_\_\_\_\_  
 EDAD GESTACIONAL \_\_\_\_\_ SEXO \_\_\_\_\_  
 PESO AL NACIMIENTO \_\_\_\_\_ FECHA AL NACIMIENTO \_\_\_\_\_  
 FECHA AL INGRESO \_\_\_\_\_ DIAGNOSTICO DE INGRESO \_\_\_\_\_  
 DOSIS DE VITAMINA E \_\_\_\_\_

**SIGNOS Y SINTOMAS**

DIA	FECHA	PESO	TAQUICARDIA		TAQUIPNEA		FIEBRE		NAUSEAS		VOMITOS		IRRITABILIDAD		PERIMETRO ABDOMINAL
			SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	
1															
2															
3															
4															
5															
6															
7															
8															
9															
10															
12															
13															
14															
15															

FECHA TOMA PRIMERA MUESTRA \_\_\_\_\_ RESULTADO \_\_\_\_\_  
 FECHA TOMA SEGUNDA MUESTRA \_\_\_\_\_ RESULTADO \_\_\_\_\_  
 FECHA TOMA TERCERA MUESTRA \_\_\_\_\_ RESULTADO \_\_\_\_\_