



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

11237
190

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE
ISSSTE

**CONTROVERSIA EN EL USO DE
VITAMINAS
EN EL NEONATO PRETERMINO**

REVISION BIBLIOGRAFICA
QUE PARA OBTENER EL TITULO
EN LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA
P R E S E N T A :

DRA. ELISA VALDERRAMA FLORES



15/11/03



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central




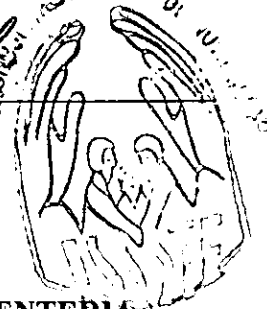
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

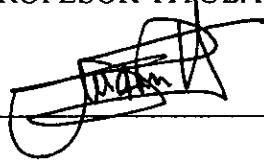
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

DR. MAURICIO DI SILVIO LOPEZ
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION.

DR. MIGUEL ANGEL PEZZOTTI Y RENTERIA
PROFESOR TITULAR.



DRA. EDITH GONZALEZ MORA
ASESORA.





DRA. ELISA C. VALDERRAMA FLORES
PEDIATRA.





CONTENIDO

INTRODUCCION	2
DEFINICION	2
HISTORIA DE LAS VITAMINAS	6
COMPLEJO VITAMINICO B	6
RIBOFLAVINA (VITAMINA B2)	6
ACIDO NICOTINICO	6
PIRIDOXINA (VITAMINA B6)	7
ACIDO PANTOTENICO	7
BIOTINA	7
COLINA	8
ACIDO ASCORBICO (VITAMINA C)	8
VITAMINA A	9
VITAMINA K	9
VITAMINA E	10
FISIOLOGIA DE LAS VITAMINAS	10
VITAMINA A	10
TIAMINA (VITAMINA B1)	11
NIACINA	12
RIBOFLAVINA (VITAMINA B2)	12
VITAMINA B12	12
ACIDO FOLICO (ACIDO PTEROIL GLUTAMICO)	13
PIRIDOXINA (VITAMINA B6)	13
ACIDO PANTOTENICO	13
ACIDO ASCORBICO (VITAMINA C)	14
VITAMINA D	14
VITAMINA E	14
VITAMINA K	15
FISIOPATOLOGIA	15
VITAMINA A	15
VITAMINA D	16
VITAMINA E	17
VITAMINA C	18
COMPLEJO B.	18
DEFICIENCIA DE TIAMINA	18
DEFICIENCIA DE RIBOFLAVINA	18
DEFICIENCIA DE PIRIDOXINA	18
DEFICIENCIA DE VITAMINA B12	18
VITAMINA K	19

CONTENIDO

CUADRO CLINICO	20
DEFICIENCIA DE VITAMINA A	20
OJOS	20
VIAS RESPIRATORIAS	20
PIEL	20
SISTEMA GENITOURINARIO	20
TUBO DIGESTIVO	20
DEFICIENCIA DE VITAMINA E	21
SISTEMA NERVIOSO	21
SISTEMA HEMATOPOYETICO	21
DEFICIENCIA DE ACIDO FOLICO	21
DEFICIENCIA DE ACIDO ASCORBICO	22
DEFICIENCIA COMPLEJO B	23
TIAMINA	23
RIBOFLAVINA	23
ACIDO NICOTINICO O NIACINA	23
PIRIDOXINA	24
DEFICIENCIA DE VITAMINA D	24
DEFICIENCIA DE VITAMINA K	25
CONTROVERSIAS	26
VITAMINA A	26
VITAMINA E	29
VITAMINA B	35
VITAMINA C	37
VITAMINA D	43
VITAMINA K	47
CONCLUSIONES	50
BIBLIOGRAFIA	52

INTRODUCCION

DEFINICION.

Las vitaminas se definen como un grupo de compuestos orgánicos que son esenciales en pequeñas cantidades para funciones metabólicas específicas, debido a que no pueden ser sintetizadas dentro del cuerpo humano y deben ser administradas en la dieta.

Se encuentran en pequeñas cantidades, tanto en los alimentos de origen vegetal como animal, cabe mencionar que solo en algunas excepciones el organismo humano es capaz de sintetizarlas a partir de otros nutrimentos.

Generalmente su estructura es compleja, a pesar de ello todas han sido químicamente identificadas.

Las vitaminas son requeridas para el metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas, las proteínas, así como también para producir energía y sintetizar enzimas, hormonas y otros compuestos orgánicos.

Ordinariamente las vitaminas son clasificadas de acuerdo a que sean solubles en el agua o en las grasas, así las vitaminas liposolubles tales como A, D, E y K, actúan en la formación y función de moléculas complejas y en el ámbito de membranas, son importantes en el desarrollo y función de los tejidos altamente especializados, tienen poca especificidad molecular, se pueden sintetizar a través de un precursor y su excreción es difícil, por lo que se acumulan en el organismo y pueden existir datos de toxicidad.

El organismo almacena las vitaminas liposolubles de manera generosa, sobre todo cuando su consumo se hace en exceso, esta circunstancia da lugar a que las enfermedades por carencia de algunas de ellas, se manifieste mucho tiempo después de que la deficiencia esta presente en la dieta.

Las vitaminas hidrosolubles, B y C, generalmente actúan como coenzimas y proporcionan sitios activos para enzimas (proenzimas) tienen una alta especificidad molecular, no son sintetizadas a través de un precursor y se excretan fácilmente en la orina y no se acumulan dentro del organismo si esto sucede se acumulan en pequeñas cantidades, es por esta razón que una dieta deficiente en ellas, origina en un corto lapso la aparición de signos clínicos de enfermedad.

El cocimiento de los alimentos por un tiempo prolongado, o bien cuando se someten a calor intenso, da lugar a una disminución importante en la concentración de vitaminas, particularmente las hidrosolubles.

Un neonato de término con una ingesta de 100 a 120 kilocalorias por día que corresponde a 450-750ml por día, recibirá adecuada cantidad de vitaminas, ya sea a través de leche materna o fórmula industrializada y en caso de que la ingesta diaria sea menor a 400 ml por día, la ingesta de vitaminas será insuficiente. (43) (45)

VITAMINA	FORMA QUÍMICA	FUNCIÓN BIOLÓGICA	FUENTE PRINCIPAL
A (RETINOL)	Alcohol insaturado. Provitamina :carotenos.	1.- Forma parte de la rodopsina , pigmento fotosensible útil para la vision. 2.-Protege a las membranas mucosas. 3.- Forma parte de la matriz de los huesos. 4.- Interviene en el metabolismo de los esteroides	Vegetales de hojas verdes y amarillas, leche y derivados , aceite de hígado de peces.
D (COLECALCIFEROL)	Esteroles. Provitamina : ergosterol.	1.-Favorece la absorcion y transporte del calcio 2.-Regula el metabolismo del calcio y fósforo 3.- Facilita la mineralizacion de los huesos.	Leche y derivados, yema de huevo, hígado y aceite de peces. Conversion del 7 dehidrocolesterol por los rayos ultravioleta de la luz solar.
E (TOCOFEROL)	Tocoferoles. (Fenoles o heterocíclicos)	1.-Actua como agente reductor previniendo la oxidación. 2.-Favorece la sobrevivida de los eritrocitos.	Aceites, nueces, almendras,vegetales de hojas verdes y germen de trigo.
K	Quinonas. (filoquinona y menaquinona)	1.- regula la produccion de protombina y de los factores VII,IX Y X.	Vegetales de hojas verdes ,cereales, alimentos de origen animal, síntesis por bacterias intestinales.
C (ACIDO ASCORBICO)	Acido ascorbico (sintetizado a partir de la glucosa)	1.- Participa como reductor en los procesos de oxidación y reducción tisular. 2.-Interviene en el colágeno celular. 3.-Es necesaria para la formación de osteoblastos y para la hematopoyesis	Vegetales verdes y frutas (particularmente la guayaba, las fresas y los cítricos.)
B1. (TIAMINA)	Cloruro de tiamina (base N-S-heterocíclica)	1.-Funciona como coenzima (en forma de pirofosfato) en la descarboxilación oxidativa asociada con el metabolismo de la glucosa .	Carne de cerdo,cereales integros, chícharos y nueces.
B2 (RIVOFILAVINA)	Riboflavina (compuesto N -heterocíclico)	1.- Constituyente de dos enzimas :el fosfato de riboflavina y el dinucleotido de flavina y adenina. 2.- Actúa pues como enzima de las reacciones de oxido reducción .	Leche ,carne,cereales,leguminosas, síntesis hecha por bacterias intestinales.

VITAMINA	FORMA QUÍMICA	FUNCIÓN BIOLÓGICA	FUENTE PRINCIPAL
B6 (PIRIDOXINA)	Pirodoxal, piridoxol, piridoxamina (alcoholes , aldehidos N-heterocíclicos)	1.- Actúa como coenzima en reacciones de transaminación y descarboxilación de los ácidos aminados, en sus formas fosforiladas.	Carnes, hígado, huevo, leche, vegetales verdes , leguminosas, cereales íntegros.
B12 (CIANO-COBALAMINA)	Cianocobalamina otras: acuacobalamina, hidroxicobalamina	1.- Participa en la síntesis de DNA, por lo tanto en los procesos de división celular.	Leche y derivados, huevo, hígado, riñón síntesis por bacterias intestinales .
NIACINA (ACIDO NICOTINICO).	Acido nicotínico, nicotinamida, (precursor triptofano)	1.- Actúa como coenzima en el mecanismo de respiración tisular transportando hidrogeno durante durante las oxidaciones Asi favorece el crecimiento y reparación de los tejidos de la piel, estómago, intestino y del sistema nervioso.	Carne, cereales, hígado, levadura.
ACIDO PANTOTENICO.	Acido pantotenico, pantotenato de calcio (derivado peptídico)	1.- Interviene como coenzima en la formación activa de acetato necesario para el metabolismo del acido acético y los ácidos grasos. (CO A)	Hígado, huevo, leche, carne, leguminosas , levadura, síntesis por bacterias intestinales.
BIOTINA.	Biotina (acido N -heterocíclico)	1.- Actua como coenzima en la carboxilación del acetyl Co-A para formar -malonil Co-A en el metabolismo de- las grasas	Yema de huevo , hígado, riñón, levadura.
ACIDO FOLICO.	Acido pteroilglutámico. (forma activa :ácido folínico)	1.- Interviene en la transferencia de unidades de un carbono. 2.- Escencial para la síntesis de nucleo proteínas , por lo tanto es requerido en la división celular y maduración de los eritrocitos	Hígado, vegetales de hojas verdes, espárragos, huevo.

HISTORIA DE LAS VITAMINAS

COMPLEJO VITAMINICO B

La tiamina fue el primer miembro del complejo vitamínico B en ser identificado. La ausencia de tiamina produce una forma de polineuritis, conocida como beriberi, esta enfermedad se esparció ampliamente en Asia Oriental en el siglo XIX a causa de la introducción de molinos de vapor que producían arroz refinado, que carecía de la cubierta rica en vitaminas. En 1880 se indicó por primera vez que esta enfermedad tenía origen en la alimentación.

RIBOFLAVINA (VITAMINA B2)

En varias ocasiones, desde 1879 a la fecha, se han aislado una serie de compuestos pigmentados amarillos de una variedad de fuentes y se han designado como flavinas. En 1932, Warburg y Christian describieron una enzima respiratoria amarilla en las levaduras y en 1933, la porción de pigmento amarillo de la enzima fue identificada como vitamina B2. La vitamina fue designada como riboflavina a raíz de la presencia de ribosa en su estructura.

ACIDO NICOTINICO

La pelagra (del italiano pelle agra o piel rugosa) se ha conocido durante siglos en los países donde se consume el maíz en cantidad de modo notable en Italia y América del Norte. En 1914, Funk descubrió que la enfermedad se debía a una deficiencia de algún componente en la dieta.

En 1935, Warburg y col. obtuvieron una amina de ácido nicotínico (nicotinamida) a partir de una coenzima aislada de los glóbulos rojos del caballo y esto estimuló el interés en el valor nutricional del ácido nicotínico. Dado que se sabía que los extractos de hígado eran altamente eficaces para curar la pelagra humana y la lengua negra de los perros, Elvehjem y col. prepararon concentrados altamente activos de

hígado; en 1937 identificaron a la nicotinamida como la sustancia que era efectiva para el tratamiento de la lengua negra. (44)

PIRIDOXINA (VITAMINA B6)

En 1926 se produjo dermatitis en las ratas, alimentándolas con una dieta deficiente en vitamina B2. Sin embargo, en 1936 Gyorgy distinguió el factor hidrosoluble cuya deficiencia era responsable de la dermatitis de la vitamina B2 y la llamó vitamina B6. La estructura de la vitamina se dilucidó en 1939. Varios compuestos naturales relacionados (piridoxina, piridoxal, piridoxamina) han mostrado poseer las mismas propiedades biológicas y por lo tanto todos deberían ser llamados vitamina B6.

ACIDO PANTOTENICO

El ácido pantoténico fue identificado por primera vez por Williams y col. en 1933 como una sustancia esencial para el crecimiento de las levaduras. Su nombre que deriva de vocablos griegos que significan "de todos los lugares", es indicativo de la amplia distribución de la vitamina en la naturaleza. El papel del ácido pantoténico en la nutrición de los animales, fue definido por primera vez en los pollos, en los que una enfermedad por deficiencia caracterizada por lesiones cutáneas se curaba con fracciones preparadas de extracto de hígado. En 1939, Woolley y col. y también Hukes demostraron que el factor antidermatitis de los pollos era el ácido pantoténico.

BIOTINA

En 1916, Bateman observó que las ratas alimentadas con una dieta con clara de huevo cruda como única fuente de proteína desarrollaban un síndrome caracterizado por enfermedades neuromusculares, dermatitis grave y pérdida de pelo. El síndrome podía evitarse cocinando la proteína o administrando levadura, hígado o extracto de ellos. En 1936, Kogl y Tonnis aislaron de la yema de huevo un factor en forma cristalina que era esencial para el crecimiento de las levaduras y al que llamaron biotina. Se demostró entonces que la biotina y el factor que protegía contra la toxicidad de la clara de huevo eran lo mismo. (44)

COLINA

Aunque la colina no es una vitamina como se definiera antes, existe suficiente ambigüedad en lo concerniente al requerimiento posible de esta sustancia en la dieta, por lo cuál en general se considera en el estudio de las vitaminas hidrosolubles.

En 1932, Best y col. observaron que los perros pancreatectomizados mantenidos con insulina desarrollaban hígados grasos; esto podía evitarse incluyendo en la dieta lecitina de yema de huevo cruda o páncreas de bovino. La sustancia responsable de este efecto demostró ser la colina. Estos estudios marcaron el comienzo de una basta literatura acerca del papel de las sustancias lipotrópicas, especialmente la colina en la nutrición humana. La colina tiene otras funciones importantes además de las relacionadas con el metabolismo de los lípidos. Por ejemplo, es un precursor del neurotransmisor químico acetilcolina y del autacoide factor activador de las plaquetas (PAF).

ACIDO ASCORBICO (VITAMINA C)

El escorbuto, la enfermedad causada por su deficiencia, se ha conocido desde la época de las cruzadas, especialmente entre las poblaciones de Europa, que subsistían con dietas que carecían de frutas y vegetales frescos durante largos periodos del año. La incidencia de escorbuto se redujo con la introducción de la papa (Fuente de vitamina C) a Europa en el siglo XVII. Sin embargo, los viajes largos de exploración por el mar en los siglos XVI a XVIII, que se emprendían sin una provisión de frutas y vegetales frescos, dieron como resultado que gran parte de la tripulación muriera de escorbuto.

Durante largo tiempo se sospecho que la causa del escorbuto provenía de la alimentación. En 1535, Jacques Cartier aprendió de los Indios del Canadá cómo curar el escorbuto de su tripulación haciendo una preparación de hojas de abeto y otros capitanes de navío posteriormente evitaron o curaron el escorbuto administrando jugo de limón.

El siguiente episodio significativo en la historia de la vitamina C fue la identificación, en 1907, de un animal de experimentación adecuado, por parte de Holst y Frohlich, quienes encontraron que los cobayos desarrollaban escorbuto al mantenerlos con una dieta de avena y salvado, que no estaba suplementada con

vegetales frescos. Posteriormente se demostró que la mayoría de los mamíferos sintetizaban ácido ascórbico; el hombre, los primates no humanos, el cobayo y los murciélagos, son excepciones. (44)

VITAMINA A

La ceguera nocturna fue descrita por primera vez aparentemente en Egipto, alrededor del año 1500 a. C. Aunque esta enfermedad no se ligó a una deficiencia alimentaria, el tratamiento tópico con hígado asado o frito se recomendaba ampliamente e Hipócrates sugirió posteriormente comer hígado de res como cura para esta enfermedad. La relación de la deficiencia con la dieta fue reconocida definitivamente en el último siglo.

Sin embargo, fueron observaciones experimentales y no clínicas las que llevaron al descubrimiento de la vitamina A. En 1913, dos grupos (Mc Collum y Davis, Osborne y Mendel) comunicaron de forma independiente que los animales alimentados artificialmente con grasa de cerdo como única fuente de grasas desarrollaban una carencia nutricional que podía corregirse añadiendo a la dieta un factor contenido en la manteca, la yema de huevo y el aceite de hígado de bacalao. Un síntoma destacable de esta deficiencia nutricional experimental fue la xeroftalmía (sequedad y engrosamiento de la conjuntiva). Las deficiencias clínicas y experimentales en la vitamina A fueron reconocidas durante la primera Guerra Mundial.

VITAMINA K.

La vitamina K es un principio de la dieta esencial para la biosíntesis normal de varios factores que se requieren para la coagulación de la sangre. En 1929, Dam observó que los pollos que se alimentaban en forma inadecuada desarrollaban una enfermedad por deficiencia, en la cuál el síntoma sobresaliente era el sangrado espontáneo, aparentemente a causa de un bajo contenido de protrombina en la sangre. Posteriormente Dam y col.(1935-1936) encontraron que esta situación podía aliviarse con rapidez proporcionando en la alimentación una sustancia liposoluble no identificada. A esta sustancia Dam le dio el nombre de vitamina K (vitamina de koagulation).

Se pudo establecer la relación entre la vitamina K, la función hepática adecuada y de los mecanismos fisiológicos que operan en la coagulación normal de la sangre.(44)

VITAMINA E

La existencia de la vitamina E fue demostrada en 1922 por Evans y Bishop, quienes encontraron que las ratas hembra requerían de un principio de la dieta desconocido hasta entonces para sostener una preñez normal. Los animales deficientes ovulaban y concebían normalmente, pero en cierto momento durante la gestación morían y ocurría la reabsorción de los fetos. Las lesiones de los testículos se describieron también y la vitamina E fue conocida durante cierto tiempo como la vitamina antiesterilidad. Sin embargo, estudios posteriores mostraron los efectos de más amplio espectro de la deficiencia de esta vitamina. (44)

FISIOLOGIA DE LAS VITAMINAS

VITAMINA A.

La vitamina A está en los tejidos animales en forma de retinol, esta vitamina no aparece en los alimentos de origen vegetal, pero en muchos vegetales hay abundantes provitaminas para la formación de vitamina A, son los pigmentos carotinoides amarillo y rojo, que debido a su estructura química se puede transformar en vitamina A. La función básica de la vitamina A, está en la formación de los pigmentos retinianos del ojo, por tanto evita la ceguera nocturna, la vitamina A también es necesaria para el crecimiento normal y proliferación de los diferentes tipos de células epiteliales. Cuando se carece de vitamina A, las estructuras epiteliales del cuerpo tienden a estratificarse y queratinizarse. Además con este déficit las estructuras epiteliales dañadas se infectan más a menudo.

Se pudo establecer la relación entre la vitamina K, la función hepática adecuada y de los mecanismos fisiológicos que operan en la coagulación normal de la sangre.(44)

VITAMINA E

La existencia de la vitamina E fue demostrada en 1922 por Evans y Bishop, quienes encontraron que las ratas hembra requerían de un principio de la dieta desconocido hasta entonces para sostener una preñez normal. Los animales deficientes ovulaban y concebían normalmente, pero en cierto momento durante la gestación morían y ocurría la reabsorción de los fetos. Las lesiones de los testículos se describieron también y la vitamina E fue conocida durante cierto tiempo como la vitamina antiesterilidad. Sin embargo, estudios posteriores mostraron los efectos de más amplio espectro de la deficiencia de esta vitamina. (44)

FISIOLOGIA DE LAS VITAMINAS

VITAMINA A.

La vitamina A está en los tejidos animales en forma de retinol, esta vitamina no aparece en los alimentos de origen vegetal, pero en muchos vegetales hay abundantes provitaminas para la formación de vitamina A, son los pigmentos carotinoides amarillo y rojo, que debido a su estructura química se puede transformar en vitamina A. La función básica de la vitamina A, está en la formación de los pigmentos retinianos del ojo, por tanto evita la ceguera nocturna, la vitamina A también es necesaria para el crecimiento normal y proliferación de los diferentes tipos de células epiteliales. Cuando se carece de vitamina A, las estructuras epiteliales del cuerpo tienden a estratificarse y queratinizarse. Además con este déficit las estructuras epiteliales dañadas se infectan más a menudo.

La vitamina A esta involucrada en la regulación y promoción de la diferenciación de muchas células y principalmente mantiene la integridad de las células epiteliales del tracto respiratorio. También tiene funciones reproductivas y de inmunocompetencia. En el feto dicha vitamina se acumula en el tercer trimestre, aunque el mecanismo de transporte a través de la placenta y su regulación no son completamente estables. La vitamina A se transporta en el plasma unida a una proteína específica, ligada al retinol, parte es emulsionada por las sales biliares y absorbida directamente y parte hidrolizada por la lipasa.(43) (42)

TIAMINA (VITAMINA B1)

La tiamina actúa en los sistemas metabólicos del cuerpo principalmente como pirofosfato de tiamina, este compuesto actúa como una cocarboxilasa, operando principalmente con una descarboxilasa proteica para la descarboxilación del ácido pirúvico y de otros alfacetoácidos. El déficit de tiamina causa una menor utilización del ácido pirúvico y de otros aminoácidos por los tejidos, pero aumenta la utilización de grasas de este modo, la tiamina es necesaria de forma específica para el metabolismo final de los hidratos de carbono y de los aminoácidos.

A excepción de la vitamina B12, la mayoría, de las vitaminas del complejo B se absorben en la primera porción del intestino delgado. La vitamina B12 se absorbe por mecanismos específicos a nivel del íleon. El complejo de vitamina B como ya vimos, tiene como función el de ser coenzima. La tiamina participa en el sistema de acetil co A y juega un papel importante en el metabolismo de los carbohidratos, la riboflavina actúa a nivel del ciclo de krebs, la niacina es parte del sistema de NADNADP del ciclo de krebs y participa en la síntesis de proteínas y grasas. La piridoxina B6 es necesaria en la síntesis de proteínas. Su deficiencia se ha asociado a irritabilidad y presencia de crisis convulsivas. La vitamina B12 es una coenzima de la síntesis de DNA y del metabolismo del ácido fólico. El ácido fólico es parte de la síntesis del DNA, RNA, metionina, y serina. La deficiencia de ácido fólico trae consigo un tipo de anemia megaloblástica característica. En el déficit de tiamina la utilización de glucosa por el sistema nervioso central puede estar reducida un 50% a 60%, que es reemplazada por la utilización de cuerpos cetónicos derivados del metabolismo lipídico. Las células neuronales muestran entonces, cromatolisis y tumefacción y tales alteraciones pueden interrumpir la comunicación. También se puede producir degeneración de las vainas de mielina de las fibras nerviosas, tanto en los nervios periféricos como en el sistema nervioso central. El déficit de tiamina también debilita el músculo cardíaco y aumenta el retorno venoso de sangre al

corazón, esto por una vasodilatación periférica, probablemente debido a una menor liberación de energía metabólica. A nivel del tubo digestivo existe fracaso del músculo liso y de las glándulas digestivas para derivar suficiente energía del metabolismo de los hidratos de carbono. (42) (43)

NIACINA

También llamada ácido nicotínico, actúa en el organismo como coenzima en forma de dinucleótido de adenina nicotinamida (NAD) y de fosfato de dinucleótido de adenina nicotinamida (NADP) estas coenzimas son aceptores de hidrógenos, se combinan con átomos de hidrógeno a medida que muchos tipos de deshidrogenasa los extraen de sustratos alimentarios. Cuando existe un déficit de niacina no se puede mantener la velocidad normal de deshidrogenación, por tanto, no puede producirse con una intensidad normal el reparto oxidativo de energía desde los alimentos hasta los elementos funcionales de todas las células.

RIBOFLAVINA (VITAMINA B 2)

La riboflavina se combina normalmente, en los tejidos con ácido fosfórico para formar dos coenzimas, el mononucleótido de flavina (FMN) y el dinucleótido de adenina flavina (FAD). Estos a su vez actúan como transportadores de hidrógeno en los sistemas oxidativos importantes de la mitocondria.

VITAMINA B12

Varios compuestos de cobalamina, que poseen el grupo prostético común muestran la también conocida como actividad de vitamina B12. Este grupo prostético contiene cobalto, que contiene enlaces coordinados similares a los de hierro en la molécula de hemoglobina. Es probable que el átomo de cobalto actúe en gran medida como el átomo de hierro para combinarse de forma reversible con otras sustancias.

La vitamina B12 realiza varias funciones metabólicas, actuando como una coenzima aceptora de hidrógeno. Su función más importante es actuar como una coenzima para reducir los ribonucleótidos a

desoxirribonucleótidos. Esto podría explicar las principales funciones de la vitamina B12. 1) promoción del crecimiento y 2) promoción de la formación y maduración de los hematíes. Un efecto especial del déficit de vitamina B12 es a menudo la desmielinización de las fibras nerviosas grandes de la médula espinal especialmente de las columnas posteriores. Y en ocasiones de las columnas laterales. La causa habitual del déficit de esta vitamina es la formación deficiente del factor intrínseco, que secretan normalmente las células parietales de las glándulas gástricas.^{(42) (43)}

ACIDO FOLICO. (ACIDO PTEROIL GLUTAMICO)

Actúa como portador de grupos hidroximetilo y formilo. Quizás su uso más importante en el organismo sea la síntesis de purinas y de timina, que son necesarias para la formación del DNA. Por tanto el ácido fólico es necesario para la replicación de los genes celulares y esto explica la promoción en el crecimiento. Es más potente que la vitamina B12 y también es importante para la maduración de los hematíes.

PIRIDOXINA (VITAMINA B6)

Existe en las células en forma de fosfato de piridoxal, y actúa como una coenzima para muchas reacciones químicas relacionadas con el metabolismo de los aminoácidos y de las proteínas. Su función más importante es la de coenzima en el proceso de transaminación para la síntesis de aminoácidos.

ACIDO PANTOTENICO

Se incorpora al organismo principalmente en la coenzima A (coA), que tiene muchas funciones metabólicas en las células. Dos de ellas son: 1) la conversión del ácido piruvico descarboxilado en acetil co A, antes de su entrada en el ciclo del ácido cítrico, y 2) la degradación de las moléculas de ácidos grasos en múltiples moléculas de acetil co A. De este modo la ausencia de ácido pantoténico puede desembocar en un metabolismo deprimido de los hidratos de carbono y de las grasas.^{(42) (43)}

ACIDO ASCORBICO (VITAMINA C)

El ácido ascórbico es esencial para activar las enzimas propil hidroxilasa que favorece el paso de hidroxilación en la formación de hidroxiprolina, un constituyente integral del colágeno. Sin ácido ascórbico, las fibras de colágeno que se forman en casi todos los tejidos del cuerpo son defectuosas y débiles. Por tanto esta vitamina es esencial para el crecimiento y fortalecimiento de las fibras en el tejido subcutáneo, el cartilago, el hueso y los dientes. Los efectos con el déficit de ácido ascórbico son incapacidad para la cicatrización de heridas, detención del crecimiento óseo y las paredes de los vasos son frágiles.

VITAMINA D

La vitamina D aumenta la absorción de calcio en el tubo digestivo y ayuda a controlar el depósito de calcio en el hueso. El mecanismo por el cual aumenta la absorción de calcio es por transporte activo a través del epitelio del íleon por medio de una proteína ligadora. Existen dos fuentes de vitamina D en el hombre: la primera proviene de la piel en donde el 7 dehidrocolesterol a través de la luz ultravioleta se convierte en colecalciferol (vitamina D3). La segunda fuente es el ergocalciferol (vitamina D2), que se encuentra en alimentos y preparados multivitamínicos.

Y como ya se mencionó, la vitamina D se transporta por una beta lipoproteína hacia el hígado donde se hidroxila y se forma 25 hidroxivitamina D(25-OH vit D), la cual se transporta hacia el riñón, donde se metaboliza a 1-25 hidroxivitamina D(1-25 OH 2 vit D). La vitamina D a nivel intestinal promueve el transporte de calcio y la absorción de fosfato. A nivel de túbulo renal aumenta la reabsorción de fosfato.

VITAMINA E

El déficit se puede ver en los prematuros cuyo efecto es la presencia de anemia. Además como sucede para la mayor parte de las vitaminas, el déficit de vitamina E evita el crecimiento normal y a veces provoca la degeneración de las células tubulares renales y de las células musculares. Se cree que la

vitamina E actúa principalmente en relación con los ácidos grasos insaturados, proporcionando un papel protector para evitar la oxidación de las grasas insaturadas, por lo tanto se considera que la función biológica más importante de la vitamina E en el organismo consiste en actuar sobre los radicales libres altamente destructivos. Muchos componentes pueden reaccionar con radicales libres, pero los productos de tales reacciones incluyen otros radicales libres altamente reactivos. La vitamina E reacciona con un radical libre sin formar otro radical libre en el proceso. El radical libre de oxígeno, el radical superóxido, es un importante destructor de ácidos grasos poliinsaturados componentes de membranas biológicas. La vitamina E protege estas membranas (las estabiliza) de daño oxidativo causado por los radicales libres. En ausencia de vitamina E, la cantidad de grasas insaturadas en las células disminuye, provocando una estructura y función anormales de organelos celulares tales como la mitocondria, los lisosomas e incluso la membrana celular. (42,43)

VITAMINA K.

La vitamina K. Es necesaria para la formación hepática de protrombina, factor VII (proconvertina), factor IX y factor X, todos ellos importantes en la coagulación de la sangre, su deficiencia retrasa dicho fenómeno. (42, 43).

FISIOPATOLOGIA

VITAMINA A

Las manifestaciones clínicas se originan como consecuencia de los cambios metabólicos generados por la deficiencia de la vitamina A o sus equivalentes (carotenos y carotenoides). La deficiencia puede ser debida a carencia de esta vitamina en la dieta, por una deficiente absorción de ella, o bien por su inadecuado almacenamiento. Cuando en el embarazo acontecen cualesquiera de estas circunstancias, el

vitamina E actúa principalmente en relación con los ácidos grasos insaturados, proporcionando un papel protector para evitar la oxidación de las grasas insaturadas, por lo tanto se considera que la función biológica más importante de la vitamina E en el organismo consiste en actuar sobre los radicales libres altamente destructivos. Muchos componentes pueden reaccionar con radicales libres, pero los productos de tales reacciones incluyen otros radicales libres altamente reactivos. La vitamina E reacciona con un radical libre sin formar otro radical libre en el proceso. El radical libre de oxígeno, el radical superóxido, es un importante destructor de ácidos grasos poliinsaturados componentes de membranas biológicas. La vitamina E protege estas membranas (las estabiliza) de daño oxidativo causado por los radicales libres. En ausencia de vitamina E, la cantidad de grasas insaturadas en las células disminuye, provocando una estructura y función anormales de organelos celulares tales como la mitocondria, los lisosomas e incluso la membrana celular.(42,43)

VITAMINA K.

La vitamina K. Es necesaria para la formación hepática de protrombina, factor VII (proconvertina), factor IX y factor X, todos ellos importantes en la coagulación de la sangre, su deficiencia retrasa dicho fenómeno. (42, 43).

FISIOPATOLOGIA

VITAMINA A

Las manifestaciones clínicas se originan como consecuencia de los cambios metabólicos generados por la deficiencia de la vitamina A o sus equivalentes (carotenos y carotenoides). La deficiencia puede ser debida a carencia de esta vitamina en la dieta, por una deficiente absorción de ella, o bien por su inadecuado almacenamiento. Cuando en el embarazo acontecen cualesquiera de estas circunstancias, el

hígado del niño presenta al nacer una reserva limitada de este nutrimento, por lo cual una dieta deficiente hace que en el transcurso del primer año de la vida, las reservas se agoten y la enfermedad se manifieste. En condiciones normales, el hígado almacena 90% de la vitamina; estas reservas permiten al organismo soportar un déficit en la dieta, por un lapso prolongado.

Las concentraciones séricas de vitamina A por debajo de lo normal, menos de (20mg/dl) se usan para identificar poblaciones en riesgo de deficiencia. Los niveles séricos por debajo de 10mg/dl indican reservas hepáticas bajas, compatibles con un estado clínico de deficiencia. Los prematuros nacen con niveles bajos de esta vitamina, concentraciones clínicas bajas de la proteína fijadora de retinol, reservas hepáticas reducidas de vitamina A y con mal absorción de grasa, por lo que tienen mayor riesgo de deficiencia.

Por otra parte, se produce una pérdida significativa de vitamina A en las soluciones para nutrición parenteral; cuando estas soluciones se administran durante un periodo de 24 horas, las concentraciones de vitamina A se reducen de 62 al 89% de la concentración original. Esta pérdida se debe principalmente a la adherencia de la vitamina a los tubos de la venoclisis. También la exposición de la vitamina a la luz causa depleción de la misma por degradación, aunque en menor grado.

VITAMINA D

La provitamina D₃ de la piel y la vitamina D₂ de la dieta constituyen las dos fuentes principales de vitamina D. Una vez absorbidas, las vitaminas D₂ y D₃ son hidroxiladas a metabolitos activos en el hígado y en el riñón. La producción del metabolito hepático, vitamina D₂₅ (HO) parece responder a la disponibilidad de sustrato (vitamina D). Por otra parte, la producción del metabolito renal vitamina D_{1,25} (HO)₂ es controlada por mecanismos de:

Retroalimentación en respuesta a niveles bajos de calcio y fósforo en el suero, y aumento en las concentraciones de hormona paratiroidea. La vitamina D_{1,25} (HO)₂ aumenta la absorción de calcio y de fósforo a través de la mucosa intestinal y los moviliza del hueso.

Varios factores predisponen a los neonatos al desarrollo de raquitismo nutricional. Entre ellos se encuentra la prematurez, mala absorción de grasas, amamantamiento y nutrición parenteral total. En los

neonatos se ha visto que casi todos los aspectos del metabolismo de la vitamina D están afectados por la prematuridad: absorción intestinal de vitamina D, hidroxilación hepática, hidroxilación renal y respuesta intestinal a la vitamina D 1, 25 (HO) 2. El amamantamiento predispone al neonato a desarrollar raquitismo, debido a la baja concentración de vitamina D en la leche humana (3UI/100 kcal). Por esta razón, se recomienda la suplementación con vitamina D, aquellos amamantados, que no reciben una exposición adecuada a la luz solar y para todos los prematuros.

La etiología del raquitismo en los lactantes que reciben nutrición parenteral total es multifactorial. Se han comunicado como posibles etiologías, la disfunción hepática, las ingestiones inadecuadas de calcio, fósforo y vitamina D y la contaminación de la solución de nutrición parenteral con niveles tóxicos de aluminio. La deficiencia de los minerales en la dieta (calcio, fósforo y cobre). Haciendo contraste el requerimiento exponencial para calcio en útero (entre 3.25 y 3.9 mmol /kg./d), se han suplementado en la fórmula láctea, calcio (41.5 mmol/l) y fósforo (20mmol/l).

Sin embargo la deficiencia de fósforo tiene una asociación más directa con enfermedad metabólica ósea, esto en un sentido, porque fósforo y calcio son tomados diferentes por el esqueleto y otros tejidos. La deficiencia de fósforo se observa en neonatos pretérminos, quienes son alimentados con leche humana no fortificada y durante la nutrición parenteral, cuando la toma de fósforo puede ser tan bajo como 0.5mmol/kg./d, comparado con el requerimiento en útero de 2.1 a 2.6 mmol / k/d. El 52% de neonatos pretérminos alimentados con leche humana llegan a desarrollar evidencia radiológica de raquitismo. De ahí la importancia de la suplementación. (42,43)

VITAMINA E

De las ocho formas naturales de vitamina E, el alfatocoferol es el principal ya que representa el 90% de los tocoferoles y muestra la actividad biológica mayor. Los niños recién nacidos presentan niveles plasmáticos de vitamina E más bajos que el adulto, no solamente debido a la menor concentración de lípidos en la sangre de los neonatos sino también a la limitada transferencia de esta vitamina a través de la placenta. La concentración plasmática aumenta después del nacimiento con mayor rapidez en los niños alimentados al seno materno y llega a un nivel normal al cumplir el primer mes de vida. Es necesario

suplementar adicionalmente vitamina E a prematuros que reciben terapéutica con hierro y a aquellos con enfermedades intestinales, mala absorción de grasas, disfunción hepática y deficiencia de zinc. (42,43)

VITAMINA C

Se ha observado deficiencia de vitamina C en neonatos alimentados con leche vacuna no suplementada y en aquellos que reciben leche materna deficiente. Entre otras condiciones que predisponen a la deficiencia de vitamina C en neonatos se incluyen las dietas con contenido alto de proteínas, el crecimiento rápido y la infección.

COMPLEJO B.

DEFICIENCIA DE TIAMINA

La tiamina se encuentra en mayor concentración en el hígado, corazón y cerebro, sin embargo el organismo es incapaz de almacenarla por un tiempo razonable, su deficiencia conduce a una diversidad de alteraciones metabólicas.

DEFICIENCIA DE RIBOFLAVINA

El organismo la almacena pero por períodos cortos, por lo que viene la deficiencia.

DEFICIENCIA DE PIRIDOXINA

La deficiencia de piridoxina o vitamina B 6, tiene particular importancia en pediatría, debido a que esta involucrada en diversas enfermedades genéticas que se caracterizan por defectos en los sistemas enzimáticos dependientes de esta vitamina, entre ellos se puede señalar la homocistinuria.

DEFICIENCIA DE VITAMINA B12

En su absorción participa una proteína, el factor intrínseco secretado por el estómago. Cuando no existe factor intrínseco, sea por causa genética o porque se haya resecado el estómago, la absorción de esta vitamina se ve interrumpida, por lo cual el organismo dispone de sus reservas (hígado y en menor

proporción riñón) para cubrir la demanda diaria de este nutrimento. La enfermedad se manifiesta cuando las reservas se agotan, lo cuál suele ocurrir al cabo de algunos años. La deficiencia puede presentarse también como consecuencia de una resección del ileon, sitio en el cual se absorbe esta vitamina.

El *difilobotrium latum*, cuando parásita al hombre, interfiere con la absorción de cianocobalamina. Los vegetarianos estrictos corren el riesgo de padecer esta entidad. (42,43)

VITAMINA K

La vitamina k se requiere para la modificación y activación de los factores II (protrombina), VII, IX y X de la coagulación. En ausencia de esta vitamina la protrombina circula en su forma no carboxilada funcionalmente inactiva, la vitamina k permite que los factores II, VII, IX y X, fijen calcio, aumentando así su actividad coagulante.

El neonato humano no está provisto de vitamina K al nacer, aun cuando las concentraciones séricas maternas de esta vitamina sean adecuadas. Por esta razón, desde 1961 el committee of nutrition of the American Academy of Pediatrics ha recomendado que se administre intramuscularmente 1mg de vitamina K a todos los neonatos al nacer. Si no se suplementa, uno de cada 58 neonatos mostrara datos de deficiencia de vitamina K pocos días después del nacimiento. Debido a que se trata de una vitamina liposoluble, enfermedades con deficiencia en la digestión o absorción de las grasas se acompañan de una deficiencia en este nutrimento. Factores como la diarrea crónica o el uso de antibióticos por tiempo prolongado, pueden suprimir la producción de esta vitamina generada por las bacterias del intestino. (42, 43).

CUADRO CLINICO

DEFICIENCIA DE VITAMINA A

OJOS

Sequedad de las conjuntivas conocida como xeroftalmia, aunada a esta cierta queratinización de la córnea y del epitelio conjuntival. Cuando las lesiones oculares alcanzan una etapa avanzada, se produce un reblandecimiento de la córnea que precede a la pérdida de sustancia o formación de úlcera que caracteriza a la queratomalacia. Finalmente sobreviene la ceguera.

VIAS RESPIRATORIAS

Existen cambios en el epitelio que van desde la secreción de moco a la queratinización. Cambios histológicos en pulmones, los cuales incluyen: metaplasia de células escamosas y pérdida del epitelio ciliado.

PIEL

Hay queratinización y secado de la epidermis.

SISTEMA GENITOURINARIO

El epitelio de las vías urinarias comparte los cambios anatomopatológicos generales de todas las estructuras epiteliales. Las anormalidades de la reproducción comprenden deterioro de la espermatogénesis, degeneración de los testículos, resorción de fetos, probable causa de abortos, y producción de descendencia con malformaciones.

TUBO DIGESTIVO

Se muestra en la mucosa reducción de células caliciformes, cambios metaplásicos a nivel del epitelio y esto originar la presencia de diarrea. Cabe mencionar que dichos cambios pueden ser reversibles por restauración de un estado adecuado de la vitamina A. (42,43)

DEFICIENCIA DE VITAMINA E

SISTEMA NERVIOSO

Síntomas neurológicos tales como, hiporeflexia, alteraciones de la marcha, sensibilidad disminuida a la vibración, a la propiocepción y oftalmoplejia. El deterioro visual puede sobrevenir por una retinopatía pigmentada.

SISTEMA HEMATOPOYETICO

La deficiencia de esta vitamina se relaciona con anemia, que tiene datos de hematopoyesis anormal como disminución del lapso de vida de los eritrocitos. Se han descrito 4 situaciones clínicas:

- 1) Una anemia macrocítica megaloblástica observada en niños con desnutrición caloricoproteica grave.
- 2) Los prematuros pueden presentar una anemia hemolítica que a veces se relaciona con incremento de la sensibilidad de los eritrocitos a hemólisis de origen peroxidativo, y concentraciones bajas de tocoferol.
- 3) Los eritrocitos que muestran hemólisis espontánea in vitro constituyen una característica del síndrome de acantosis, pacientes con esta enfermedad, muestran alteraciones de la absorción de esta vitamina.
- 4) En el Sx de mala absorción caracterizados por esteatorrea además de que el lapso de vida de los eritrocitos esta disminuído.

(42,43)

DEFICIENCIA DE ACIDO FOLICO

La anemia macrocítica es la principal manifestación. Se acompaña de estomatitis, glositis, cambios en la mucosa intestinal, y un síndrome de deficiencia de absorción. Ocurre de manera incidental como consecuencia de síndromes caracterizados por diarrea de evolución prolongada, en los que se presenta una deficiente absorción de ácido fólico. (42,43)

DEFICIENCIA DE ACIDO ASCORBICO

La deficiencia adquiere ciertas particularidades en el niño. La irritabilidad y la pseudoparálisis, generada por el adolorimiento y flacidez de las extremidades, principalmente de los miembros inferiores, son las manifestaciones que suelen presentarse en los lactantes.

Los niños afectados yacen con las piernas flexionadas sobre sus rodillas y están rotadas externamente, con una flexión moderada de la articulación coxofemoral. El dolor puede ser originado por hemorragias bajo el periostio de los huesos largos, y los hematomas resultantes a menudo son visibles como inflamaciones en las diáfisis de esos huesos. También puede observarse sangrado en los sitios de erupción de los dientes. La anemia por deficiencia de hierro es frecuente y suele encontrarse asociada a una deficiencia de ácido fólico dando lugar a una anemia nutricional de etiología mixta.

Existen dos estados clínicos de deficiencia de vitamina C en los neonatos: escorbuto y tirosinemia transitoria. El escorbuto neonatal, padecimiento muy raro, se caracteriza por fiebre, irritabilidad, sensibilidad dolorosa de las extremidades inferiores y hemorragia de los cartílagos condrocostales los cambios radiográficos incluyen: osteoporosis, engrosamiento de metafisis, formación de espolones en la unión entre el cartílago y las diáfisis de los huesos y hemorragia subperióstica.

La tirosinemia neonatal transitoria, es causada por una deficiencia parcial de la enzima oxidasa del ácido p-hidroxifenilpiruvico (oxidasa PHPPA) que produce aumento de los niveles séricos de tirosina y tirosinuria, estos cambios ocurren especialmente en caso de cargas dietéticas basándose en proteína. Es bien conocido que esta actividad de la oxidasa PHPPA aumenta con la administración de vitamina C. Hasta el 30% de los prematuros y el 10% de los de a término tienen tirosinemia neonatal transitoria. Este padecimiento es también más frecuente en varones que en mujeres y su ocurrencia alcanza el nivel más elevado al final de la primera semana de vida. Cabe mencionar que aunque ha habido reportes de apatía, pobre ganancia de peso y una incidencia incrementada de sepsis neonatal en lactantes con tirosinemia transitoria, la total impresión es de una benigna condición. (42,43)

DEFICIENCIA COMPLEJO B

TIAMINA

Los principales síntomas de la deficiencia se relacionan con los sistemas nervioso (beriberi seco) y cardiovascular (beriberi húmedo).

Los síntomas y signos neurológicos son característicos de neuritis periférica, con alteraciones sensitivas en las extremidades, incluso áreas localizadas de hiperestesia o anestesia. Hay pérdida gradual de la fuerza muscular que puede llegar hasta la parálisis. La falta de vitamina también puede generar alteraciones de la personalidad, depresión, falta de iniciativa y memoria inadecuada. Los síntomas cardiovasculares pueden ser notorios e incluye disnea de esfuerzo, palpitaciones, taquicardia, anomalías electrocardiográficas (voltaje bajo de la onda R, inversión de la onda T y prolongación del intervalo QT), e insuficiencia cardíaca del tipo gasto alto, con presencia de edema.

RIBOFLAVINA.

Por lo general aparece odinofagia y estomatitis angular. Mas tarde sobreviene glositis, queilosis, (labios denudados y rojos), dermatitis seborreica de la cara, y dermatitis sobre el tronco y las extremidades. Seguidas por anemia y neuropatía. En algunos sujetos son notorias la vascularización comeal y la formación de cataratas. La anemia que aparece es normocrómica y normocítica y se relaciona con reticulocitopenia. La administración de riboflavina en pacientes con deficiencia causa reticulocitosis, y la concentración de hemoglobina vuelve a lo normal. La anemia por deficiencia de riboflavina puede relacionarse, con alteraciones del metabolismo del ácido fólico.

ACIDO NICOTINICO O NIACINA

Una deficiencia de este conduce al padecimiento clínico denominado pelagra.

Esta ultima se caracteriza por signos y síntomas atribuibles en especial a piel, tubo digestivo y sistema nervioso central. Tríada que consiste en dermatitis, diarrea y demencia. Aparece una erupción

eritematosa, que semeja quemadura por luz solar (manos, frente cuello y pies). Las lesiones se diseminan y son simétricas. Los principales síntomas atribuibles al tubo digestivo, son estomatitis, enteritis y diarrea. La lengua se toma muy roja e inflamada y puede ulcerarse. La secreción salival es excesiva y es posible que haya hipertrofia de las glándulas salivales. Suele haber náusea y vómito. Puede haber esteatorrea, incluso en ausencia de diarrea. Cuando hay diarrea es recurrente, y las heces pueden ser acuosas y en ocasiones sanguinolentas. Los síntomas atribuibles al sistema nervioso central son cefalalgia, desvanecimiento, insomnio, depresión y alteraciones de la memoria, en estadios mas graves alucinaciones y demencia. También sobrevienen trastornos motores y sensitivos de los nervios periféricos. Los datos de laboratorio frecuentes comprenden anemia macrocítica, hipoalbuminemia e hiperuricemia.

PIRIDOXINA

En piel lesiones cutáneas parecidas a la seborrea alrededor de ojos, nariz y boca, acompañadas de glositis y estomatitis. En sistema nervioso central la deficiencia puede ser causa de convulsiones y datos de neuritis periférica.

Cianocobalamina (B12). La anemia perniciosa por defecto de no secretar factor intrínseco. La anorexia, la náusea, el vómito, la diarrea, el dolor abdominal y la pérdida de peso son algunas de las manifestaciones clínicas que se presentan en esta deficiencia.^(42,43)

DEFICIENCIA DE VITAMINA D

En niños el resultado de la deficiencia es la falta de mineralización del hueso y la matriz de cartilagos recién formados, lo cual suscita el defecto del crecimiento conocido como raquitismo. Como consecuencia de calcificación inadecuada, los huesos se toman blandos, y la tensión propia de la carga de peso da lugar a las deformidades características.

La enfermedad ósea metabólica en el recién nacido predominantemente afecta a neonatos pretérmino, aunque hay pocos reportes de recién nacidos con raquitismo congénito, después de la deficiencia de la vitamina D materna. Las características de dicha entidad en el neonato pretérmino incluyen anormalidades radiológicas, tales como: fracturas, raquitismo y osteoporosis, con los siguientes

cráteros: 1) Evidencia de aumento y deshilachamiento de la línea epifisaria. 2) Rarefacción y deshilachamiento irregular de la zona de calcificación provisional del radio o cúbito, con algunas extensiones de la metáfisis, características bioquímicas tales como: actividad aumentada de la fosfatasa alcalina plasmática o hipofosfatemia. Características clínicas tales como deformidad de la caja torácica o de la cabeza y la velocidad de crecimiento lineal disminuído. La patología de la enfermedad ósea metabólica en neonatos pretérmino muestra, desmineralización esquelética generalizada, una reducción en la cantidad de tejido óseo (osteoporosis) y una lámina de cartílago metafisiario desordenado, similar al que se ve en raquitismo clásico.(42,43)

DEFICIENCIA DE VITAMINA K

La principal manifestación clínica, es el incremento de la tendencia hemorrágica. Lane y Hathaway describieron recientemente 3 formas clínicas de deficiencia de vitamina K. La enfermedad hemorrágica temprana del recién nacido aparece en neonatos nacidos de madres expuestas a medicamentos que afectan el metabolismo de la vitamina K, como warfarina, fenitoína y barbitúricos. El tipo clásico de enfermedad hemorrágica ocurre entre los 2 y 5 días de edad en pequeños que parecen sanos al nacer. Esto no sucede en los neonatos tratados con vitamina K. El tipo tardío de enfermedad hemorrágica después de un mes de edad en neonatos con diversas enfermedades de fondo, como fibrosis quística, atresia biliar, deficiencia de alfa 1- antitripsina y hepatitis neonatal. En todas las formas se produce hemorragia generalizada en la piel, vías gastrointestinales, cordón umbilical y sistema nervioso central. La gravedad de la hemorragia y la frecuencia de hemorragia intracraneal son mayores en la forma tardía de la enfermedad hemorrágica. (42,43)

CONTROVERSIAS

VITAMINA A

Al nacimiento los lactantes prematuros tienen niveles inadecuados de vitamina A, proteína ligadora de retinol y sus reservas hepáticas están muy limitadas comparadas con lactantes de término declinan muy rápidamente en lactantes de muy bajo peso al nacimiento, su suplementación intramuscular mejora los niveles de vitamina A y disminuye la incidencia de enfermedad pulmonar crónica. Se ha demostrado que las concentraciones de retinol (vitamina A) declinan durante el cuidado intensivo neonatal, y los lactantes pretérmino frecuentemente tienen evidencia bioquímica de deficiencia de vitamina A en el tiempo que ellos alcanzan la edad del desarrollo esperado. Los factores que se creen responsables de la disminución de la concentración plasmática de retinol incluyen retardo en la alimentación enteral y el uso de fórmulas que no cubren los requerimientos más altos de nutrientes de lactantes pretérmino. Las concentraciones plasmáticas de retinol declinan porque los lactantes reciben tan poco como el 20% del retinol agregado a las soluciones parenterales de dextrosa y aminoácidos. (3) Estudios con animales han sugerido que el desarrollo pulmonar puede ser dependiente de reservas tisulares de la vitamina A durante el crecimiento activo. La deficiencia de vitamina A se ha asociado, con la entidad de displasia broncopulmonar, una enfermedad pulmonar crónica de la infancia que ocurre más comúnmente en prematuros quienes han recibido ventilación mecánica con oxígeno. Los efectos más tempranos ante la deprivación de la vitamina A, se observan en la mucosa del tracto respiratorio. La atrofia epitelial es asociada con decremento en la replicación de tipos celulares normales (basal, mucosas y ciliadas), hay desprendimiento del epitelio columnar normal y reemplazamiento por capas de células escamosas queratinizadas (metaplasia escamosa). De acuerdo a estudios se ha inferido que la vitamina A es esencial para la replicación, diferenciación e integridad de las células epiteliales de las vías respiratorias.

Otros factores que tienen influencia sobre los niveles de vitamina A y producción de displasia broncopulmonar es la toma inadecuada de zinc, el cuál ha mostrado ser un factor que promueve niveles bajos de proteína ligadora de retinol y consecuentemente niveles bajos de vitamina. Sin embargo, lactantes pretérmino han mostrado tener un balance positivo de zinc cuando son dados 438 microgramos de zinc por kilo día y la administración rutinaria de 400 microgramos de zinc por kilo día ha sido recomendada. El selenio un antioxidante, no ha mostrado tener relación con broncodisplasia pulmonar. En un estudio

realizado en un hospital de Chicago se analizaron retrospectivamente datos de 22 lactantes con peso al nacimiento menor de 1250 gramos quienes tenían enfermedad de membrana hialina, requiriendo ventilación mecánica con oxígeno, la concentración de vitamina A sérica fue medida al inicio de la alimentación enteral y diario por dos semanas. Trece lactantes (grupo de la vitamina A sérica baja) tuvieron una o más concentraciones de vitamina A sérica menor de 11 mcg/dl en más de 10 días. En nueve lactantes (grupo de la vitamina A sérica más alta) todas las concentraciones de vitamina A sérica fueron mayores de 11 mcg/dl en más de 10 días, la incidencia de displasia broncopulmonar fue significativamente más alta en el grupo de la vitamina A sérica baja (11/13,3 muertes contra 1/9, sin muertes). La incidencia de flujo de aire pulmonar, el número de días con el ventilador, el número de días de tratamiento glucocorticoide postnatal para enfermedad pulmonar crónica, el número de episodios de sepsis esperada y el número de días de tratamiento antibiótico también fueron más altos en el grupo de la vitamina A sérica baja. (1)

Otro ensayo realizado por Sandra T. Robbins en un Hospital de Washington para demostrar que la vitamina puede disminuir la incidencia de displasia broncopulmonar. Incluyó neonatos con peso al nacimiento menor de 1000gramos, una edad gestacional media de 27 semanas con apoyo ventilatorio, y se formaron dos grupos. En ambos grupos los niveles de vitamina A fueron medidos después de una semana de nutrición parenteral y, si se encontraban en un nivel bajo (menos de 400 mcg), algunos lactantes fueron suplementados con 2000 UI, intramuscular tres veces a la semana, iniciando sobre el día 10 al 14 de vida (grupo I) y en otros la suplementación fue iniciada en el 2o y 4o día de vida (grupo II).

En ambos grupos cuando los alimentos enterales alcanzaron 60kcal/kg/día, 2500UI /día de vitamina A fueron dadas oralmente y la administración intramuscular fue discontinuada. También en ambos grupos la suplementación fue suspendida cuando los niveles séricos de vitamina A fueron de 350 a 600 mcg/l, por dos semanas sucesivas. Se vio que la necesidad de apoyo con oxígeno fue menor en el grupo II, la permanencia en la unidad de cuidados intensivos neonatales, fué significativamente reducida de 81 en el grupo I a 60 días en el grupo II. Con esto se concluyó, que la suplementación con vitamina A, debería ser administrada en forma temprana a lactantes prematuros en riesgo para displasia broncopulmonar y que la monitorización de niveles plasmáticos es esencial. La dosis usada (2000 UI/kg/día) demostró ser segura y efectiva. (7)

Por otra parte hay investigadores que no apoyan la asociación entre deficiencia de vitamina A y la alta incidencia de displasia broncopulmonar. Pearson y colaboradores, realizaron un ensayo controlado

doble ciego, dando un suplemento de vitamina A intramuscular en el primer mes de vida. La población estudio incluyó lactantes con peso al nacimiento entre 700 y 1100gramos y con un riesgo de displasia broncopulmonar al ser sometidos a ventilación mecánica con oxígeno. Fueron 49 lactantes formando dos grupos: 27 con suplemento de vitamina A (2000UI de palmitato de retinol o 0.04ml de vitamina A) y 22 lactantes con solución salina al 0.9% como placebo), no hubo diferencia entre los dos grupos tratados en la incidencia de displasia broncopulmonar. Las posibles explicaciones para la falta de beneficio observado en este estudio son: El uso de esteroides que ayudan a destetar de la ventilación mecánica, el uso rutinario de surfactante exógeno en UCIN, también pudo haber reducido la severidad del daño pulmonar inicial. La duración insuficiente del tratamiento, es otra posible explicación para la falta de diferencias en los resultados (2)

Greene y colaboradores reportaron que el retinol podría incrementarse al 90% por adición de una preparación multivitamínica en una emulsión intravenosa lipídica. La concentración plasmática de retinol no declina durante el primer mes de vida, cuando son provistos de 280 equivalentes de retinol (RE) por kg día en una emulsión de lípidos; sin embargo, las concentraciones plasmáticas de retinol permanecen por abajo del rango normal (< 0.70 micromol/L), sugiriendo que esta cantidad de retinol fue insuficiente para mantener las necesidades de los lactantes pretérmino (1 RE = 1 microgramo de retinol). Y que la administración de una fórmula para inyección intramuscular podría incrementar los niveles séricos de igual manera, con menor riesgo de intoxicación, por lo que realizaron un estudio con administración de palmitato de retinol por inyección intramuscular, diluido en una emulsión de lípidos en una sola concentración (80 00 RE/L). El palmitato de retinol permanece disperso y estable en dicha emulsión. Esta fuente de vitamina A fué dada como un adjunto en la alimentación enteral y parenteral (alta A). El volumen y la duración de la administración de lípidos parenterales fueron determinados para cada lactante por el médico tratante. Un grupo control recibió solo suplementación de vitamina A rutinaria (regular A).

Se reconoce que recientes avances en el manejo nutricional de lactantes pretérmino pueden mejorar su estado de vitamina A en el primer mes de vida. Una de las metas de este estudio fué determinar la toma de vitamina A y concentraciones de retinol plasmático y proteína ligadora de retinol en lactantes pretérmino asignados a regular A. Una segunda meta de este estudio fué determinar el efecto de la administración de la emulsión de lípidos suplementada con palmitato de retinol (alta A) como un adjunto para la administración rutinaria de la vitamina A sobre la toma y el estado de la vitamina A en el primer mes después del desarrollo pretérmino. Los grupos de la vitamina A fueron subdivididos entre los lactantes quienes desarrollaron y no desarrollaron displasia broncopulmonar. Los lactantes quienes desarrollaron displasia

broncopulmonar mostraron concentraciones más bajas de retinol plasmático que lactantes que no desarrollaron displasia broncopulmonar al nacimiento y durante la hospitalización. (3) Esto ha sido sugerido por Shenai y colaboradores que la suplementación de la vitamina A en lactantes pretérminos tiene un efecto benéfico en displasia broncopulmonar, sin embargo un estudio subsecuente no verificó estas observaciones. En países desarrollados la displasia broncopulmonar, es un problema mucho menor, como muy pocos neonatos con bajo peso al nacimiento son ventilados, el síndrome de distress respiratorio y neumonía son las principales enfermedades respiratorias de lactantes prematuros.(5)

La importancia de la vitamina A en la diferenciación de células epiteliales y su papel consecuente en la función de barrera ha sido bien documentada. En adición, la vitamina A, es esencial para la respuesta innumulógica adecuada. La deficiencia de vitamina A ha sido demostrar su incremento en el riesgo de infecciones comunes en la infancia, mientras que la suplementación de la vitamina A disminuye la incidencia en morbilidad y mortalidad. Estos efectos de la deficiencia de vitamina A han sido establecidos en niños más grandes, pero no en recién nacidos.

La peroxidación lipídica incrementada causada por radicales libres de oxígeno ocurre en lactantes prematuros y se cree que es uno de los mecanismos comunes, patógenos para las llamadas enfermedades por radicales de oxígeno, incluyendo la retinopatía de la prematuridad, enfermedades pulmonar crónica y enterocolitis necrozante. Sin embargo, resultados de muchos estudios previos, en los cuáles los lactantes prematuros fueron tratados con un antioxidante, la vitamina E fue generalmente decepcionante. Posibles razones para estos resultados son que el estado de deficiencia de vitamina A característico de esta población puede producir un estress oxidante para lo cuál la vitamina E sola no fué un tratamiento suficiente y puede no ser tan potente antioxidante como la vitamina A en esta población.(4)

VITAMINA E.

Berger y colaboradores basados en los adelantos en el conocimiento de los efectos tóxicos de los radicales libres de oxígeno sobre la displasia broncopulmonar, el daño estructural y funcional que sobre las membranas produce la peroxidación lipídica (etano y pentano) inducidos por estos, las altas concentraciones de productos de la oxidación de proteínas (proteínas carboniladas) en aspirados

traqueales, además los sistemas de defensa antioxidantes pueden estar insuficientemente desarrollados, así enzimas tales como dismutasa peróxido, peroxidasa glutatión, catalasa y los antioxidantes de pequeño peso molecular como el glutatión, alfa tocoferol y ácido ascórbico. Por otra parte la determinación de concentraciones plasmáticas de alfatocoferol bajas y las de ácido ascórbico altas, que caen rápidamente después del nacimiento, así mismo se han observado concentraciones traqueales bajas de ácido ascórbico en lactantes que han necesitado ventilación. Realizaron un modelo animal de displasia broncopulmonar simulando la enfermedad en lactantes prematuros humanos, para examinar la hipótesis que la administración temprana postnatal de una combinación a dosis altas de ácido ascórbico y alfa tocoferol modifica la respuesta pulmonar a hiperoxemia prolongada y que esta intervención reducirá las concentraciones de marcadores bioquímicos de peroxidación lipídica en aspirados traqueales, mejorando la función pulmonar y resultando en menos cambios dramáticos pulmonares a nivel histopatológico.

La administración de altas dosis de vitamina antioxidantes efectivamente elevaron las concentraciones plasmáticas y de aspirado traqueal de ácido arcórbico. La concentración media plasmática del ácido arcórbico en todas las muestras de animales tratados fué 395 ± 216 micromol/l comparado con 37 ± 22 micromol/en los animales control ($p < 0.001$) y la concentración media del aspirado traqueal de ácido arcórbico fué de 286 ± 205 micromol/l en los animales tratados comparados con 62 ± 35 micromol/l en los animales control ($p < 0.002$). Hubo una fuerte correlación positiva entre las concentraciones de ácido ascórbico en plasma y aspirados traqueales. La concentración media plasmática de alfatocoferol fué también más alta en los animales tratados (24.6 ± 17.5 micromol/l comparado con 10.1 ± 2.5 micromol/l en los animales control).

Los parámetros respiratorios a las 72 hr de iniciado el estudio mostraron diferencias entre el grupo antioxidante hiperoxémico y los grupos control normoxémico e hiperoxémico. Importamente, el grupo antioxidante hiperoxémico requirió de PMA y PIP mas altos y tuvo un menor índice de oxigenación en comparación con los grupos control.

Finalmente la suplementación de altas dosis de vitaminas antioxidantes no tuvo efecto sobre la enfermedad pulmonar en el nivel histopatológico. Los pulmones de animales normóxemicos tuvieron los sáculos normales y bien expandidos, después de 10 días del período del estudio. Los del grupo hiperóxemico y antioxidante hiperóxemico tuvieron hallazgos patológicos comparables. Un patrón de zonas de sobre expansión alternando con zonas de atelectasia. Dentro de los espacios alveolares saculares, se

observaron hemorragias focales, edema e incremento en el número de macrófagos alveolares y células polimorfonucleares dispersadas, así como fibrosis peribronquial extendida dentro de las paredes saculares rodeandolas. (18)

Ya se habló de la deficiencia de enzimas antioxidantes que pueden contribuir al daño pulmonar por efecto hiperoxémico, sin embargo, es posible que existan otros mecanismos de daño diferentes de aquellos mediados por radicales de oxígeno, por ejemplo, un desequilibrio entre proteasas derivadas de neutrófilos y antiproteasas tales como: alfa-antitripsina, que ha mostrado poner a los lactantes pretérmino en riesgo de presentar displasia broncopulmonar. (18) En cambio el uso de vitamina E sola ha mostrado incidencias incrementadas de sepsis y enterocolitis necrotizante con dosis farmacológicas en la prevención de la retinopatía de la prematurez.

Un síndrome inusual que consistió en hepatomegalia, ictericia y ascitis ha sido asociado con el uso intravenoso de un producto de la vitamina E, E-ferol (vitamina E solubilizada con polisorbato 80 y polisorbato 20). Una posible explicación para estos efectos colaterales, es la masiva acumulación de la emulsión de la vitamina E en células fagocíticas del bazo, hígado y pulmón. Los animales tratados en este estudio no mostraron patología en hígado o pulmón cuando se les realizó la necropsia. (28)

Entidades como retinopatía de la prematurez y la hemorragia intracraneal, son enfermedades importantes en lactantes de muy bajo peso al nacer (menos de 1500 gramos). Varios ensayos de suplementación con vitamina E fueron realizados con la finalidad de demostrar la prevención y la limitación de la extensión de ambas, sin embargo han fracasado. El análisis de 9 ensayos no mostró ninguna reducción estadísticamente significativa de la incidencia de retinopatía aguda en el nacimiento pretérmino. Hubo una reducción importante (49%) en la incidencia de hemorragia intraventricular y ninguna reducción en la incidencia de hemorragia confinada a la matriz germinal.

De acuerdo a la alteración neurológica asociada a la hemorragia intracraneana, se vió que solo el 1% y no más del 4% de todos los neonatos prematuros con bajo peso al nacimiento, son capaces de beneficiarse de una suplementación rutinaria de vitamina E. En vista de esto y de los datos que sugieren toxicidad con la vitamina E (sepsis y enterocolitis necrozante) a concentraciones próximas a las consideradas terapéuticas, el uso rutinario de vitamina E, no está justificado.(32)

En un estudio de 914 recién nacidos prematuros, a quienes les fue administrada vitamina E o placebo, para evaluar la incidencia de sepsis y enterocolitis necrozante, con respecto a la primera entidad se vió que fue mayor sólo en aquellos lactantes muy inmaduros y con peso menor de 1500 gramos, aunado a esto, numerosos defectos han sido identificados en sus defensas de tipo humoral y celular. Estos incluyen niveles bajos de inmunoglobulinas circulantes y complemento sérico, opsonización dañada, quimiotaxis y capacidad de ataque intracelular alteradas. En relación a la segunda entidad, condiciones predisponentes en la patogénesis tales como hipoxia, inmadurez de la función digestiva que conduce a mala absorción, inmadurez del sistema inmune a nivel de la mucosa especialmente de la inmunoglobulina A, colonización del intestino, sustrato dado por alimentos y fórmulas incluyendo preparaciones de vitamina E, que contienen glicerina o glicol propilene como vehículos, son hiperosmolares, todos ellos condicionan un incremento en la incidencia de enterocolitis necrozante. (35)

Desde el descubrimiento de la vitamina E por Evans y Bishop en 1922, se ha incrementado enormemente el interés para su investigación. Es bien conocido que su paso a través de la placenta es limitado y la madre tiene poca influencia sobre el desarrollo de los componentes del feto. Los lactantes prematuros pueden estar dentro de una situación precaria con respecto a su suplementación nutricional. La vitamina E puede ser tomada por varios tejidos, incluyendo, hígado, pulmón, corazón, músculo esquelético y tejido adiposo. Así esta deficiencia nutricional puede afectar a muchos órganos, aunque los signos y síntomas pueden ser sutiles. Hay controversia sobre la deficiencia de vitamina E, si se puede definir por anomalías bioquímicas o por alteraciones clínicas. Recientemente la evaluación del estado de la vitamina E se basa en niveles de alfa-tocoferol en componentes sanguíneos (plasma, eritrocitos, plaquetas, monocitos y leucocitos polimorfonucleares) y células mucosas. La deficiencia de vitamina E ha sido definida como una concentración plasmática baja de alfatocoferol (< de 500 microgramos/dl) acompañado de una relación baja de tocoferol para lípidos o aumento de peróxido de hidrógeno de la hemólisis de eritrocitos. En un estudio de 14 lactantes prematuros saludables, con peso al nacimiento de 1439 +- 364 gramos y una edad gestacional de 30 +- 1.7 SDG, se determinaron alfa y gama tocoferol en sangre de cordón umbilical y en el día 0,1, 28 y 42 después del nacimiento, en plasma y varios tipos celulares. Aunque la deficiencia de vitamina E subclínica o bioquímica se vio en lactantes prematuros saludables en las primeras seis semanas de vida tanto en plasma y células mucosas bucales, las otras células no mostraron tal deficiencia. De acuerdo a lo anterior se concluye que lactantes saludables no necesitan de una suplementación rutinaria de vitamina E. (37)

El primer reporte de una verdadera deficiencia de vitamina E en el recién nacido vino en 1966 cuando Hassan y colaboradores reportaron un síndrome específico en lactantes prematuros comprendiendo anemia hemolítica, trombocitosis y edema el cuál se resolvió seguido de la administración de vitamina E. Dicho síndrome ahora es extremadamente raro, porque las fórmulas lácteas para lactantes recientemente contienen vitamina E adicional y una cantidad adecuada de ácidos grasos poliinsaturados. De tal forma que se pretende que los niños reciban 0.7 UI de vitamina E (0.5mg de D alfa-tocoferol) por cada 100 kcal y al menos 1.0 UI de esta vitamina por gramo de ácido linoléico. Se considera que la función biológica más importante de la vitamina E, es la de prevenir la propagación de la cadena oxidativa de los ácidos grasos poliinsaturados por efecto de los radicales peroxilo libres, de esta manera contribuye a la estabilización de las membranas celulares, evitando la peroxidación de los lípidos presentes en ella. Su utilidad en disminuir la incidencia y severidad de la hemorragia intracraneal es objeto de controversia. La vitamina E, puede estabilizar el endotelio vascular minimizando el daño oxidativo de radicales libres de oxígeno y así reducir la hemorragia intracraneal. Porque la mayoría de las hemorragias ocurren dentro de las primeras horas a días de vida la ruta parenteral de la vitamina E es preferida.

Los efectos de la vitamina E sobre la mortalidad y hemorragia intracraneana han sido evaluados por algunos investigadores, como Fish y colaboradores que estudiaron a 149 neonatos con peso al nacimiento de menos de 1000 gramos y una edad de menos de 24 horas. Se formaron dos grupos de acuerdo al peso al nacimiento (501 a 750 gramos y 751 a 1000 gramos) y luego fueron randomizados para recibir placebo o vitamina E intramuscular. El grupo tratamiento recibió vitamina E en cuatro dosis de 15,10,10 y 10 mg/kg en los días 1, 2, 4, y 6 de vida, respectivamente. Todos los neonatos inicialmente recibieron vitamina E oral (alfa tocoferol acetato 100mg/kg/día), lo cual subsecuentemente fué ajustado para mantener niveles séricos en 0.5 a 3.5 mg/dl. Los niveles séricos de vitamina E fueron determinados y se realizaron exámenes de ultrasonido transfontanelar para determinar la presencia y grado de hemorragia intracraneal. No hubo diferencias significativas en cuanto a mortalidad. Sin embargo la incidencia para todas las hemorragias fue significativamente menor en el grupo tratado con vitamina E (29% vs 60%) y de acuerdo a la severidad, se detectó menor HIC severa (4% vs 32%). Con respecto a los efectos colaterales la presencia de enterocolitis necrozante y sepsis no fue significativamente mayor en el grupo tratado con vitamina E (alrededor del 4% - 6%). (33)

Otro ensayo realizado en bebés prematuros de menos de 33 semanas de gestación recibieron 20mg de vitamina E/kg/d tan pronto después del nacimiento y en 24 y 48 horas, en total tres dosis. El grupo

control no recibió placebo. Niveles séricos de vitamina E sobre el día cero fueron idénticos entre el grupo suplementado y control (9.98 +- 4.88 micromol/l) y se elevaron progresivamente sólo en los bebés suplementados alcanzando un pico de 69.2 +- 21.36 micromol/l en 72 horas. Al término de tres dosis, todos los bebés de menos de 33 semanas de gestación recibieron una sola dosis de vitamina E intramuscular (20mg/kg) posteriormente la incidencia de hemorragia periventricular fue analizada en estos bebés. Los bebés suplementados tuvieron una menor incidencia de hemorragia intraventricular (HIV) diagnosticada por ultrasonido transfontanelar (8% vs 34.3%). Dichos resultados aportan fuerte evidencia del efecto protector de la vitamina E. Esta puede limitar el daño tisular atrapando radicales libres generados durante el daño de perfusión, y así limitar la magnitud de la hemorragia. (31)

También se ha suplementado vitamina E a dosis de 100mg/kg/día por vía nasogástrica por al menos ocho semanas para evaluar su eficacia, con la primera dosis administrada dentro de las primeras ocho horas de vida. Un grupo recibió vitamina E intramuscular sobre los días 1,2,4 y 6 de vida y otro recibió inyecciones de placebo. En la primera semana los niveles plasmáticos de vitamina E fueron significativamente más altos en los que recibieron vitamina E intramuscular, la presencia o ausencia de hemorragia intraventricular fue determinada por estudio ultrasonográfico o necropsia. El grado de hemorragia fue determinado por la clasificación de Papile. No existieron diferencias entre los dos grupos con respecto a los datos clínicos. La mortalidad, 25.7% (grupo control) y 12.5% (grupo tratamiento) no alcanzó significancia por análisis X².

Jonhson y colaboradores, reportaron un riesgo incrementado en infección y en enterocolitis necrozante, sin embargo estas se relacionaron a niveles plasmáticos de vitamina E mayores de 8mg/dl. Que a su vez se relacionó a una alteración en los procesos enzimáticos. Así la suplementación con vitamina E en niveles de 1.1 a 3.1 mg/dl protegen contra el daño de radicales libres. Lo que confirma lo establecido por la FDA que no ha encontrado evidencia de toxicidad con vitamina E con niveles plasmáticos por debajo de 3.5 mg/dl.

Chiswick y colaboradores recientemente reportaron disminución en la severidad de la HIV en pacientes con menos de 32 semanas de edad gestacional tratados con vitamina E intramuscular durante los primeros tres días de vida. Aunque la incidencia de hemorragia subependimaria no cambió, ellos realizan la hipótesis del efecto protector de la vitamina E sobre las membranas endoteliales de los capilares, previniendo así la extensión de la hemorragia subependimaria dentro de los ventrículos. La protección de la

vasculatura subependimaria del SNC por la administración temprana de vitamina E puede ser similar a la protección proporcionada a la vasculatura de la retina. Ambos sistemas vasculares se desarrollan todavía al momento del nacimiento. Como el sistema subependimario es más diferenciado que el sistema vascular retinal, la vitamina E puede ejercer su efecto sobre la membrana capilar endotelial más madura del sistema vascular cerebral para modificar la incidencia y extensión de la hemorragia. (33)

VITAMINA B.

La vitamina B6 actúa como coenzima en la descarboxilación y transaminación de aminoácidos. El fosfato de piridoxal es la coenzima para la descarboxilasa glutámico y transaminasa gama ácido aminobutírico, enzimas necesarias en la producción y metabolismo de ácido gama aminobutírico cerebral. La deficiencia de vitamina B6 puede producir neuritis periférica, dermatitis, anemia y convulsiones en lactantes. La manifestación más severa son las crisis convulsivas. Hallazgos previos de laboratorio mostraron claramente que la vitamina B6 es esencial para el desarrollo normal de tres regiones cerebrales: neocorteza, núcleo putamen y cerebelo. De ahí la importancia de un estado adecuado de la vitamina B6. Por lo tanto las concentraciones de esta vitamina en la leche humana tiene consecuencias importantes para el desarrollo normal de lactantes alimentados al seno materno. Así la vitamina fue evaluada en neonatos, tanto de término como pretérmino, a quienes les fue administrado de 2 a 27 mg de piridoxina. Encontrando un efecto benéfico. (9,10).

La leche de madres con embarazos prematuros (27 a 37 semanas de gestación) es considerablemente más baja en la concentración total de vitamina B6 que de aquellas madres con embarazos de término. El alto porcentaje de vitamina B6 normalmente presente como piridoxal en la leche humana puede ser benéfico para los lactantes porque este puede ser directamente metabolizado a fosfato de piridoxal por la kinasa de piridoxal, en contraste con el piridoxal, la piridoxina es metabolizada primero por piridoxina-5 - oxidasa, una enzima dependiente de riboflavina, y entonces se metaboliza a fosfato de piridoxal por la kinasa de piridoxal. Se ha sugerido que la actividad de la fosfatasa alcalina extracelular puede ser responsable de la desfosforilación del fosfato de piridoxal a piridoxal y fosfato inorgánico. Varios investigadores han reportado concentraciones elevadas de fosfato de piridoxal plasmático en niños en presencia de actividad anormalmente baja de fosfatasa alcalina (hipofosfatasa), por ejemplo una relación inversa entre concentración plasmática de fosfato de piridoxal y actividad de la fosfatasa alcalina.

Previamente se reportó una relación similar con dichos componentes en lactantes de término, cuando sus madres fueron suplementadas con 2mg de clorhidrato de piridoxina por día. En lactantes pretérmino se ha observado una relación negativa entre concentraciones plasmáticas de fosfato de piridoxal y actividad de la fosfatasa alcalina. Este hallazgo apoya otra evidencia de que la fosfatasa alcalina participa en el metabolismo de la vitamina B6. (10)

Otro estudio se llevó a cabo para evaluar el estado de la riboflavina en lactantes prematuros, un grupo de 39 lactantes, 19 con suplementación de riboflavina (0.3mg/d) y 20 sin suplementación. La edad gestacional media fue de 30.1 semanas y su peso al nacimiento de 1,183 gramos, durante un periodo de doce semanas después del nacimiento. En la edad de seis semanas un 47% de los lactantes sin suplementación tuvo deficiencia de riboflavina. El estado de la riboflavina de los lactantes que recibieron suplementación fue mejor, así los valores obtenidos en las concentraciones de riboflavina fueron de 442+-13 microgramos en comparación con 125+-8 del control. (11)

La deficiencia de vitamina B12 es una rara y tratable causa de desarrollo retardado en lactantes. Estos lactantes pueden exhibir un desorden prominente de movimientos, una presentación que puede ser no familiar a muchos médicos. El tratamiento con vitamina B12 puede revertir todo de los efectos adversos, sin embargo existe la posibilidad de que secuelas permanentes puedan resultar. . En países desarrollados la deficiencia usualmente ocurre en lactantes quienes son exclusivamente alimentados al seno materno, y sus madres tienen anemia pernicioso no reconocida o son vegetarianas, causando reservas bajas de vitamina B12 en el lactante al nacimiento y cantidades inadecuadas de la vitamina en la leche materna.

Los síntomas y signos de deficiencia de vitamina B12 aparecen entre las edades de 2 a 12 meses e incluyen vómito, letargia, falla para progresar, hipotonía, y regresión del desarrollo de experiencias o habilidades. Aproximadamente la mitad de los lactantes exhiben movimientos anormales, variablemente descritos como temblores, estirones, corea, o mioclonus. Estos movimientos pueden estar presentes antes del inicio del tratamiento o pueden aparecer después de varios días del inicio del tratamiento cuando el lactante esta mejorando. La duración de los movimientos tiene un rango de 10 a 30 días.

Las concentraciones urinarias de ácido metilmalónico y homocisteína están característicamente elevadas en deficiencia de vitamina B12. Hiperglicinuria a veces está presente. Dos reportes previos han sido descritos en lactantes con deficiencia de vitamina B12 quienes exhibieron movimientos anormales

después del inicio de la terapia. La aciduria por ácido metilmalónico y la homocistinuria se resolvieron rápidamente después del inicio de tratamiento en ambos lactantes, pero la hiperglicinuria persistió y estuvo presente en el inicio de los movimientos. La glicina, es un neurotransmisor del sistema nervioso central, causando inhibición en el cordón espinal y excitación en la corteza cerebral por medio de los receptores N-metil-D-aspartato glutamato. (8). En la forma más común y severa de hiperglicinemia las convulsiones son características. En las formas atípicas de hiperglicinemia, afecta tanto a niños más grandes y adultos, los movimientos anormales han sido descritos. Movimientos hiperkinéticos muy severos fueron reportados en una entidad rara, D, glicérid-acidemia e hiperglicinemia. Se especula que la hiperglicinemia podría ser la causa de los movimientos anormales y se investigó esta hipótesis en dos lactantes con deficiencia de vitamina B12.

El tratamiento con vitamina B12 corrige estas anomalías metabólicas muy rápidamente en pocos días. Así altas concentraciones de estos metabolitos, parecen ser no la causa de los movimientos anormales después de iniciar el tratamiento con vitamina B12. La explicación para la hiperglicinemia, reportada por investigadores previos, es incierta pero puede ser atribuible a la interferencia no específica con glicina. En acuerdo con éstas observaciones, se encontró una rápida corrección del metabolismo anormal de homocisteína y metil malonil-Co A pero al contrario de previos reportes no se encontraron niveles elevados de glicina en sangre u orina antes del tratamiento. Sin embargo los niveles normales de glicina en sangre y en orina en uno de los niños cuando se encontraba sintomático es un hallazgo que excluye a las altas concentraciones de glicina como la causa de los movimientos anormales. (8)

VITAMINA C

El ácido ascórbico es una molécula hidrosoluble, la cuál funciona como un antioxidante en el plasma humano. Es acumulado por varios tejidos incluyendo pulmones, ojos, cerebro y también por leucocitos. Particularmente en la retina, donde las concentraciones son usualmente más altas (aproximadamente 3 veces) que las plasmáticas. El ácido ascórbico se ha reportado que mejora la actividad bactericida y disminuye clínicamente la frecuencia de infección, por inhibición de la producción de prostanoídes broncoconstrictivos e histamina, protege los tejidos oculares contra los efectos deletéreos de reacciones oxidativas y radicales libre y se asocia con una disminución en la incidencia de ruptura prematura de membranas de la mujer gestante. Otros reportes han sugerido que existe una asociación entre

los niveles de ácido ascórbico plasmáticos bajos y una incidencia incrementada de aborto espontáneo, nacimiento prematuro y peso bajo al nacimiento.

Patologías como enfermedad broncopulmonar, retinopatía de la prematurez, hemorragia intraventricular y enterocolitis necrozante asociados con prematurez extrema, son particularmente mediadas por radicales libres de oxígeno, puede ser que el ácido ascórbico en una fase acuosa, la cuál es el antioxidante primario, contribuya del 25% al 29% del total de la propiedad antioxidante, y así jugar un papel significativo en proteger al feto y al recién nacido contra radicales libres de oxígeno. Basados sobre esta especulación, ciertos investigadores han hecho la hipótesis de que el ácido ascórbico puede ser deficiente en este grupo. Las concentraciones de ácido ascórbico demuestran que los recién nacidos de pretérmino tienen niveles más bajos a pesar de que los niveles maternos sean más altos.

Se piensa que esta concentración baja de ácido ascórbico se puede deber a la oxidación del ácido a la forma reducida; también una placenta inmadura limita el paso materno fetal del ácido ascórbico. De lo anterior se obtienen las siguientes evidencias: Los lactantes pretérmino de menos de 37SDG tienen niveles de vitamina C más bajos que los lactantes de término, el transporte placentario del ácido ascórbico ocurre activamente en lactantes de término, la utilización del ácido ascórbico por el feto es dependiente de la edad gestacional.

En conclusión se ha demostrado claramente que los niveles altos de ácido ascórbico, reaccionan con hierro para producir el radical ascorbyl. Pero esta propiedad prooxidante es más eficiente en niveles aproximados de 50nm o más altos. No está claro aún, si el transporte limitado a través de la placenta de ácido arcórbico en lactantes prematuros, como fue observado en algunos estudios, puede jugar un papel en el incremento en la incidencia de las enfermedades neonatales. (13) Las concentraciones de antioxidantes circulantes pueden ser importantes en la etiología de la morbilidad de lactantes prematuros. La actividad antioxidante plasmática al nacimiento tiene un valor predictivo significativo sobre la mortalidad. Tal actividad antioxidante en plasma es determinada particularmente por la actividad de la ferroxidasa de caeruloplasmina, esto puede ser modulado por altas concentraciones de ácido ascórbico, el cuál puede inhibir la actividad antioxidante en plasma. (15)

Para estudiar esta actividad se han realizado estudios in vitro con muestras sanguíneas de lactantes prematuros obtenidos en las primeras 2 horas de vida. Concentraciones de vitamina C en plasma

de algunos lactantes prematuros al nacimiento fueron sorprendentemente altas, particularmente comparados con el rango normal del adulto. Hay pocos reportes de concentraciones de vitamina C plasmática en lactantes prematuros y ninguno de estos son mediciones tomadas en sangre del lactante al nacimiento. Lindeman y colaboradores reportaron un valor medio de 157 micromol/l en sangre venosa de cordón umbilical de lactantes prematuros, y encontraron diferencia de los valores en sangre de cordón umbilical de lactantes de término.⁽¹⁴⁾ Los resultados mostraron una clara correlación entre el grado de inmadurez y concentraciones plasmáticas de vitamina C. La vitamina C a pesar de ser una sustancia hidrosoluble, se acumula en el feto vía transplacentaria. En los adultos el exceso de vitamina C es excretado por el riñón. Es sin embargo posible que la acumulación de vitamina C postnatalmente sea resultado de la filtración glomerular reducida en los riñones inmaduros. Los investigadores sugieren que este puede ser un factor contribuyente.⁽¹⁵⁾

Caeruloplasmina plasmática fue generalmente baja al nacimiento comparado con lactantes de término y adultos normales. Concuerdan que los hallazgos de Hilderbrand y colaboradores, Scott y Sullivan que caeruloplasmina está lista para oxidar el hierro a hierro férrico y esto constituye la actividad antioxidante (se inicia la generación del potente radical hidroxil). La transfusión sanguínea a lactantes prematuros es una fuente potencial de hierro libre, lo cuál puede incrementar el riesgo para reducir antioxidantes plasmáticos.⁽¹⁵⁾

Se realizó un ensayo con la hipótesis de que la vitamina C en la suplementación de lactantes prematuros es asociada con hemólisis. Fue un ensayo doble ciego controlado, la suplementación de vitamina C (50mg/día) se llevó a cabo en neonatos prematuros con un peso al nacimiento de 1000 a 1500 gramos. Los lactantes fueron randomizados para recibir vitamina C (ce visol) (n= 32) o placebo (n= 24) por 14 días. Los niveles de vitamina C en el día 14 fueron más bajos en los pacientes control que en los neonatos suplementados (62±24 vs 125±62 micromol/l, (p= 0.0005). No hubo diferencia en concentraciones de carboxihemoglobina (0.72 ± 0.44 vs 0.72 ± 0.23%, p = 0.95), otros parámetros de hemólisis, ganancia de peso, episodios de sepsis, enterocolitis necrozante, intolerancia a la alimentación y transfusión. En el día 14, los valores de bilirrubina fueron más altos, en pacientes control que en grupo suplementado (77±37 vs 55±33 micromol/l, p = 0.04). En conclusión la suplementación oral de lactantes prematuros con vitamina C no es asociada con evidencia de destrucción incrementada de eritrocitos, hiperbilirrubinemia u otra morbilidad.⁽¹⁶⁾

La vitamina C suplementaria como fue dada no fué asociada con alguna evidencia de daño. Estos resultados no excluyen la posibilidad de que la vitamina induzca anemia hemolítica de cuerpos de Heinz en aquellos neonatos con sistemas enzimáticos antioxidantes deficientes o farmacocinética de la vitamina C inusual. (17)

El interés en el posible valor de la suplementación del ácido ascórbico en minimizar la incidencia y severidad de tirosinemia, desarrollado del reconocimiento del rol del ácido ascórbico en el metabolismo de la tirosina ha dado origen a diversos estudios. Uno de estos estudios se dirigió a examinar la confiabilidad de la C tirosina respirada como medición del metabolismo de la tirosina en recién nacido pretérmino que incluyo a bebés entre 25 y 35 semanas con un peso al nacimiento de 1900 gramos ó menos que deberían estar alimentados exclusivamente por vía enteral al día 14 postnatal. La práctica usual de dar suplementos a todos los prematuros después del nacimiento, fue suspendida para todos los bebes en el estudio.

Los bebes fueron asignados al azar a uno de los 4 grupos para recibir diariamente suplementos de 0mg (grupo A), 12mg (grupo B), 42 mg (grupo C), o 92mg (grupo D) de vitamina C / Kg de peso por 5 días. Estos suplementos fueron adicionados a la vitamina provista en la fórmula láctea, la cuál fue cerca de 8mg/kg/día. (15)

Se administró vitamina C preparada como solución estéril de ácido ascórbico en agua destilada y almacenada a menos 20 grados centígrados por un máximo de 36 h. La vitamina fue administrada nasogástricamente por enfermeras en una mezcla con las fórmulas alimenticias, en 3 h por las mañanas. En el primer día del estudio de cada bebe, un examen de la C tirosina respirada fue realizado y una muestra de orina colectada durante el día y otra durante la noche, para la medición de lactato p- hidroxifenil. Cerca de 2 ml urinarios fueron colectados dentro de 25 ml de ácido hidrociorídico concentrado como un preservativo; las muestras fueron almacenadas a menos 70 grados centígrados hasta el análisis. Cerca de 300 ml de muestra venosa fueron colectados dentro de un tubo de heparina de litio, el plasma separado y almacenado a menos 70 grados centígrados con 5% de ácido metafosfórico para la medición de ácido ascorbico, y sin estabilizador, para la medición de tirosina. Después de 5 días de suplemento de vitamina C, el examen de la respiración y las muestras urinaria y sanguínea recientes fueron colectadas, para análisis.

Se determinó el porcentaje de la dosis metabolizada conociendo la dosis administrada y la dosis exhalada. La L-tirosina en plasma fue medida por cromatografía. Los niveles plasmáticos elevados de

tirosina incrementan la excreción de un metabolito de tirosina, p-(HO) ácido fenil láctico el cuál es característico de la tirosinemia neonatal. . Se midieron los niveles de este metabolito en la orina de los bebes en el estudio. Acido ascórbico en plasma también fue medido por fluorometria. (15)

Concentraciones plasmaticas de tirosina , las concentraciones urinarias de p- (HO) fenil lactato y las concentraciones plasmaticas de ácido ascórbico se observan en la tabla 1.

Convencionalmente, una concentración plasmática de tirosina arriba de 450 micromol es considerada anormal. En el inicio del estudio, un bebe tuvo una concentración plasmática de tirosina de 480microm, la cuál tendió a caer a 135microm después de 5 días de recibir 100mg de vitamina C /Kg /peso. El mismo bebe tuvo una marcada concentración urinaria elevada de p-(HO) fenil lactato en el inicio del estudio, 631 mmol/micromol de creatinina, comparado con valores de menos de 200 mmol/ micromol de creatinina observados en los otros bebes. Un umbral de 600nmol de p-(HO) fenil lactato /micromol de creatinina ha sido adoptado por otros trabajadores en este campo para indicar metabolismo de tirosina anormal. Después de 5 días de suplementación de vitamina C, el valor tendió a caer a 15.9 nmol/micromol de creatinina, bien dentro del rango normal.(16)

La tabla 2 muestra el efecto de la vitamina C sobre los parámetros del catabolismo de tirosina. El catabolismo de la tirosina en el inicio del estudio no fue diferente entre alguno de los grupos tratamiento (análisis de varianza). No hubo asociación discernible entre peso al nacimiento, o peso en el tiempo del primer examen de la respiración y el promedio del metabolismo de tirosina. El cambio en el catabolismo de la tirosina de la primera a la segunda medición es también mostrada en la tabla 2. (16)

TABLA 1. BIOQUIMICA DE LA TIROSINA Y ACIDO ASCORBICO PLASMATICO EN BEBES, RECIBIENDO DIFERENTES TOMAS DE VITAMINA C.

GRUPO	P - (OH) PLA		TIROSINA PLASMATICA .		ACIDO ASCORBICO PLASMATICO.	
	ANTES	DESPUES	ANTES	DESPUES	ANTES	DESPUES
A	11.4 - 164.3	10.0 - 51.4	105.2 - 240.7	157 - 307.9	14.1 - 58.4	16.4 - 33.6
B	8.8 - 179.1	27.7 - 74.3	95.9 - 135.2	130.3 - 161.8	29.7 - 59.4	67.5 - 72.5
C	23.0 - 30.7	5.6 - 79.0	124.0 - 336.3	113.5 - 190.4	28.6 - 39.3	54.1 - 88.1
D	15.6 - 630.8	15.9 - 77.8	96.5 - 488.0	114.5 - 140.4	12.3 - 59.1	47.9 - 90.7

GRUPO A - D SON DEFINIDOS EN METODOS.

P(HO) PLA = ACIDO LACTICO P HIDROXIFENIL URINARIO (NMOL/MMOL DE CREATININA EN ORINA).

TABLA 2. EFECTOS DE LOS SUPLEMENTOS DE VITAMINA C SOBRE EL METABOLISMO DE TIROSINA

GRUPO	300 R (ANTES)	MAX R (ANTES)	A 300Ra	A MAXR	A PESO DEL
	% DOSIS	NMOL/MIN	% DOSIS	NMOL/MIN	CUERPO, GRS.
A	7.7	29.5	-1	2.2	136
	0.93	5.75	0.44	2.91	20.5
B	6.4	25.05	0.96	8.36	140
	0.99	6.47	0.8	5.1	13.9
C	4.3	14.5	2.58	12.51	49
	0.79	2.14	1.04	6.44	13.7
D	6.2	24.9	1.7	9.58	146
	0.88	4.29	1.02	4.52	37.6

300 R = DOSIS DE TIROSINA METABOLISADA EN 300MIN.

MAXR = PROMEDIO MAXIMO DEL METABOLISMO DE LA DOSIS DE TIROSINA.

A300R = CAMBIO EN 300R SOBRE EL PERIODO DE SUPLEMENTACIO.

A MAXR = CAMBIO EN MAX R SOBRE EL PERIODO DE SUPLEMENTACION .

A PESO DEL CUERPO = CAMBIO EN EL PESO DEL CUERPO DEL BEBE SOBRE EL PERIODO DE SUPLEMENTACION.

Los resultados sugieren que suplementos de vitamina C pueden mejorar el catabolismo de tirosina. Sin embargo el grado de tirosinemia se ha relacionado con la ingesta de proteína y por lo tanto toma de tirosina. Prácticas de alimentación para lactantes prematuros han cambiado dramáticamente desde los reportes tempranos de alta prevalencia de tirosinemia. En particular, tomas de proteínas han caído de valores más altos que 5 gr./día a valores en la región de 1.5-2gr/día. En conclusión se ha demostrado que la vitamina C interviene en el catabolismo de la tirosina. (16)

VITAMINA D

La enfermedad metabólica ósea en el recién nacido predominantemente afecta a neonatos pretérmino, aunque hay pocos reportes de bebés con raquitismo congénito después de la deficiencia de la vitamina D materna.

La enfermedad metabólica ósea puede originarse de una dieta deficiente de minerales (calcio y fósforo), también de la poca colágena o colágena anormal. La deficiencia de cobre como resultado de un metabolismo de colágeno anormal, ha sido también implicada. La deficiencia de calcio es muy rara y ha sido descrita solo después de la omisión accidental de calcio en las soluciones de nutrición parenteral. La deficiencia de fósforo tiene una asociación más directa con la enfermedad, esto es debido porque el calcio y el fósforo son tomados diferentemente por el esqueleto y otros tejidos. 98% del calcio del cuerpo es localizado en mineral óseo con 85% de fósforo; el otro 15% reside en otros tejidos. Consecuentemente, en tomas muy bajas de mineral, la deficiencia de fósforo se origina primero.

La deficiencia de fósforo se ve en neonatos pretérmino quienes son alimentados con leche humana no fortificada y durante la nutrición parenteral, cuando la toma de fósforo puede ser tan baja como 0.5 mmol/kg/día, comparado con el requerimiento en útero de 2.1 a 2.6 mmol/kg/día. Características de deficiencia de fósforo son concentraciones sanguíneas de fósforo bajas (< 1.2 mmol/l), alta reabsorción tubular de fósforo (> 95%), y evidencia de calcio excesivo en orina. En un tiempo la deficiencia de vitamina D se consideró la causa principal de enfermedad metabólica ósea en neonatos pretérmino. En efecto, neonatos pretérmino tienen concentraciones incrementadas de 1-25 dihidroxivitamina D, la hormona activa la cual incrementa con la edad. Estas concentraciones altas de la hormona caen con la suplementación mineral. (17)

La enfermedad ósea severa no se puede prevenir por tomas de vitamina D tan altas como 2000UI por día y puede ocurrir en presencia de concentraciones normales o altas a nivel plásmático de 25 OH vitamina D. Aunque las tomas de vitamina D entre 800 y 1000 UI por día pueden ser requeridas para asegurar la adecuada 25 hidroxilación hepática y óptima absorción de calcio, indicando algo de inmadurez del metabolismo de la vitamina D a nivel hepático, hay poca evidencia que la deficiencia de la vitamina D es el problema primario. También es posible que en un lactante muy inmaduro, se tenga deficiencia de 1-alfa hidroxilasa renal y por lo tanto conversión inadecuada de 24 OH vitamina D a 1-24 (OH)₂ vitamina D. Sin embargo, la principal causa de enfermedad metabólica ósea en la prematuridad sigue siendo la deficiencia de sustrato. Dicha enfermedad puede ser previsible y aquellos bebés con factores de riesgo pueden recibir suplementos de fósforo más aun si son alimentados sólo con seno materno. (18)

Un estudio realizado por Robert T Hall en el departamento de pediatría y nutrición en Kansas, se llevó a cabo para evaluar si la suplementación de calcio y fósforo inmediatamente de la alta del hospital fue prudente en lactantes de menos de 1800gramos de peso al nacimiento quienes fueron alimentados al seno materno.

27 lactantes (15 sin alguna enfermedad que afectara la toma nutricional y 12 con enfermedad subyacente) recibieron seno materno además de leche humana fortificada mezclada 1:1 y 400 IU de vitamina D diariamente durante la hospitalización inicial. Al dar de alta, 12 lactantes (6 sin y 6 con enfermedad previa) fueron randomizados a recibir suplementación de calcio y fósforo, y 15 lactantes (9 sin enfermedad y 6 con enfermedad previa) recibieron suplementación no mineral. Y tercer grupo de siete lactantes saludables recibió una fórmula para lactantes prematuros durante la hospitalización inicial y una fórmula estándar a base de leche de vaca (20 calorías por toma) después de la alta. Calcio y fósforo séricos, y niveles de fosfatasa alcalina no difirieron entre los 3 grupo. del estudio. Ocho semanas después de la alta, 8 lactantes (4 con enfermedad y 4 sin enfermedad) tuvieron hipofosfatemia < 4.5mg /dl. Todos fueron alimentados al seno materno, y 7 de 8 no recibieron suplementación de calcio y fósforo después de la hospitalización. La incidencia de hipofosfatemia en lactantes con o sin enfermedad fue significativamente mayor en lactantes quienes no recibieron suplementación (p = 0.038). Estos datos indican que calcio, fósforo y suplementación de vitamina D pueden ser necesarios en aproximadamente 50 % de los lactantes alimentados al seno materno de menos de 1800gramos de peso al nacimiento después de su hospitalización. (25)

Es recomendable que calcio, fósforo y fosfatasa alcalina séricos sean medidos entre las 4 y 8 semanas después de la alta del hospital para identificar aquellos lactantes quienes requieren de suplementación. (25)

El término de enfermedad ósea neonatal es confuso, mientras que osteopenia de la prematuridad es mejor. La foto absorciometría es el método más seguro y efectivo para cuantificar el contenido del mineral óseo. Factores predisponentes en dicha entidad puede ser un suministro insuficiente de nutrientes a través de la placenta, una pobre absorción intestinal y además los lactantes prematuros tienen un mayor requerimiento de vitamina D por un crecimiento óseo más rápido. Se realizó un estudio para conocer la patogénesis de la osteopenia. (24)

145 lactantes de menos de 2500 gramos de peso al nacimiento y una edad gestacional entre 25 y 42 semanas, fueron alimentados con una fórmula que contenía lo siguiente: calcio 14-35 mmol/l, fósforo de 12 a 9 mmol/l y vitamina D2 560 UI/l y se dividieron en 3 grupos:

- Grupo A: los lactantes recibieron suplemento de vitamina D en forma alterna aparte de la suplementada por la fórmula,
- Grupo B: los lactantes recibieron 500 UI de vitamina D2 al día, en adición a la suplementada por la fórmula, empezando después de la primera semana de vida,
- Grupo C: los lactantes recibieron 0.1-0,15 microgramos/kg. de alfa OHD3 por día, en adición a la fórmula base, empezando después de la primera semana de vida. El diagnóstico de osteopenia fue hecho usando los siguientes criterios radiológicos:

1. Evidencia de aumento y deshilachamiento de la línea epifisaria.
2. Rarefacción y deshilachamiento irregular de la zona de calcificación provisional del radio o cúbito, con algunas extensiones de la metafisis.

Muestras de sangre fueron tomadas y determinaciones plasmáticas de 25 OHD y 1-25 dihidroxivitamina D (1-25 OH 2 D) fueron realizadas. Calcio sérico, fósforo y fosfatasa alcalina también fueron medidos. Con los previos suplementos si se vio un decremento en la incidencia de osteopenia. (24)

Para determinar los criterios biológicos de la deficiencia de la vitamina D, 25-hidroxivitamina D sérica (calcidiol), hormona paratiroidea (PTH), calcio, fósforo y actividad de fosfatasa alcalina (ALP) fueron medidos durante el período primavera -invierno en ochenta neonatos saludables y de sus madres 3-6 días después del desarrollo. Una revisión longitudinal de 3 meses de la biología sérica de 52 de estos neonatos que consumieron fórmula fue también realizada para examinar la influencia de su estado de vitamina D sobre los efectos de dos suplementos vía oral de ergocalciferol (500 y 1000 IU o 12.5 y 25 microgramos/d). (23)

Al nacimiento, 63.7% de los lactantes tuvieron concentraciones de calcidiol de < de 30 nmol/l. Más ellos no tuvieron otros signos clínicos de deficiencia de vitamina D, pero 14 neonatos tuvieron concentraciones bajas de calcidiol y concentraciones séricas de PTH > 60ng/dl, el límite superior del rango normal del adulto. Ellos también tuvieron una concentración de calcio sérico significativamente más baja que aquellos neonatos con concentraciones de calcidiol > 30nmol/l. Sobre la base de la asociación de concentraciones bajas de calcidiol (< 30nmol/l) y altas concentraciones de PTH (> 60ng/l) como criterio para deficiencia de vitamina D, 24 % de los neonatos nacidos de madres no suplementadas se encontró a ser deficiente de vitamina D. En contraste neonatos con deficiencia subclínica de vitamina D normalizaron sus niveles de PTH en un lapso de un mes de que estuvieron recibiendo 1000 IU ergocalciferol (25microgramos/d) en adición a su fórmula. (23)

En otro estudio se enfoca sobre los efectos de la vitamina D en pacientes con osteopenia. Así un grupo de 29 lactantes prematuros con peso adecuado para la edad gestacional se incluyeron y se dividieron en dos grupos: grupo I (n = 16) denominado control, fue alimentado con una fórmula de rutina 20 cal por toma llamada similac. Esta contenía 510mg de calcio, 310 mg de fósforo y 400 UI de vitamina D por litro. grupo II (n = 13) recibieron una fórmula experimental que contenía 1260 mg de calcio, 630 mg de fósforo y 1000 UI de vitamina D por litro, iniciando en los días 3 y 6 de edad, cuando ellos podían tolerar 100ml/kg/día de fórmula similac. A ambos grupos se les adicionó una dosis suplementaria de vitamina D; se les dio seguimiento a las 2, 4, 8 y 12 semanas de edad postnatal al mismo tiempo que estudios de laboratorio fueron obtenidos (contenido de mineral óseo, 25 hidroxivitamina D sérica, hormona paratiroidea, calcio ionizado, concentraciones de calcio, fósforo y magnesio). Este último fue mayor en el grupo II. Se encontró que los niveles séricos de 25 hidroxivitamina D estuvieron en rangos normales, comparativamente no hubo diferencia significativa, aunque la cantidad de vitamina D en el grupo II fue mas alta (800UI/día) que la cantidad del grupo control (400UI/día). El metabolito 1-25 dihidroxivitamina

D sérica no fue medido, sin embargo no se puede descartar su deficiencia. Otros factores tales como: mecanismos hormonales dados por calcitonina, hormona paratiroidea, estrógenos corticoesteroides, hormona tiroidea y hormona del crecimiento pueden afectar el proceso de mineralización ósea. (21)

VITAMINA K

Es bien conocido que la deficiencia de la vitamina K puede causar un estado hemorrágico, no sólo en recién nacidos, sino también en lactantes mas allá del período neonatal. En entidades como enfermedad hemorrágica del recién nacido o hemorragia intracraneal por deficiencia de vitamina K, la alimentación al seno materno juega un papel muy importante. Estas patologías pueden ocurrir repentinamente en recién nacidos saludables. Se llevó a cabo un estudio en Japón para comparar tres métodos de la profilaxis de la vitamina K en el neonato deficiente. Los tres métodos comprendieron 1) la administración terapéutica de vitamina K en recién nacidos que tuvieron deficiencia de vitamina K, evaluados por tamizaje con la prueba de hepaplastina, 2) la administración oral de vitamina K a recién nacidos y 3) la administración de la vitamina K a madres lactando, en el periodo neonatal tardío. La población comprendió 66,076 recién nacidos saludables de término sin alguna complicación. 55,513 correspondieron al grupo de tamizaje, y sólo 3068 recibieron vitamina K terapéuticamente.

En el primer mes de edad en el grupo donde la vitamina K fue administrada terapéuticamente, 56 lactantes (1.83%) tuvieron valores bajos en el test de hepaplastina (< 40%) a pesar de la administración de la vitamina K pero los valores extremadamente bajos (<20%) indicando un alto riesgo de hemorragia intracranial, fueron observados en 34 (0.06%) de los 52,445 quienes no recibieron vitamina K.

En el grupo de administración rutinaria, se dio la vitamina k via enteral dos veces por semana en la primera semana de vida y a otros una vez por semana, mostrando una incidencia más baja de casos de niveles bajos (0.19%) que los que recibieron una sola dosis.

La administración de vitamina K a las madres durante toda la lactancia mostró un resultado efectivo ya que existe una adecuada transmisión a través de la leche materna, lo que disminuye el riesgo de hemorragia intracraneana. (40)

En un metanálisis para evaluar los beneficios y daños de la vitamina K administrada a mujeres en riesgo de parto pretermino, con el objetivo de prevenir en el recién nacido la hemorragia periventricular y el daño neurológico asociado. Los recién nacidos pretérmino nacidos antes de las 34 semanas y especialmente nacidos antes de las 30 semanas, están en riesgo significativo de desarrollar daño cerebral en asociación con hemorragia periventricular. Tales lesiones son asociadas con anomalías en el neurodesarrollo, incluyendo parálisis cerebral. La causa de la hemorragia es incierta, aunque se ha hipotetizado, que la isquemia cerebral, seguida de sangrado, que usualmente es elevado en la matriz germinal subependimaria, es la explicación más probable.

Fluctuaciones en la presión sanguínea y la perfusión cerebral alrededor del nacimiento y durante la adaptación postnatal temprana, pueden estar involucradas también. Desórdenes en la coagulación han sido descritos en lactantes con hemorragia periventricular. Los recién nacidos pretérmino, en general tienen reducidos los niveles de factores anticoagulantes, algunos de los cuales requieren de vitamina K para su activación. La mayoría de las hemorragias periventriculares se detectan a través del USG de cráneo, dentro de las primeras 72 horas del nacimiento, aunque la severidad puede cambiar después de este tiempo. Las hemorragias son usualmente clasificadas de acuerdo a la severidad:

GRADO I. Confinada a la matriz germinal.

GRADO II. En los ventrículos laterales.

GRADO III. En los ventrículos con dilatación.

GRADO IV. Intracerebral.

Los dos últimos grados se asocian a secuelas neurológicas de moderadas a severas. Ha sido postulado que la vitamina K puede mejorar el estado de coagulación en lactantes pretérmino y reducir la frecuencia de hemorragia periventricular. Los criterios para los estudios incluidos en esta revisión, fueron: mujeres en riesgo inminente de nacimiento pretérmino. Y administración parenteral u oral de vitamina K a la madre en forma previa, así como la realización de USG transfontanelar en las primeras 72 hrs de vida y a la semana. Siete ensayos de vitamina K antenatal para la prevención de hemorragia periventricular, fueron identificados de los cuales cinco proveen resultados clínicos y cumplieron los criterios de inclusión.

En general se incluyeron a mujeres en riesgo de parto pretermino de 24 a 34 semanas de gestación, a quienes se les administró dosis de vitamina K de 10 mg intramuscular desde 4 hrs previas al parto hasta

4 días previos y posteriormente dosis enteral a dosis de 20 mg diarios por 8 días o hasta la semana 34 de gestación, en un solo estudio se agrego fenobarbital prenatal (Thorp)

Se concluyó que existe una tendencia hacia la reducción de todos los grados de hemorragia, pero no significativamente. Además tampoco hubo diferencia significativa en el riesgo de morbilidad y mortalidad neonatal. Por tanto no debe administrarse en forma rutinaria la vitamina K prenatal.

La deficiencia de vitamina k puede causar sangrado inesperado (0.25 a 1.7% de incidencia) durante la primera semana de vida de lactantes aparentemente sanos, esto se conoce como enfermedad hemorrágica clásica del recién nacido (EHCRN). La eficacia de la profilaxis con vitamina K (oral o parenteral) para su prevención esta firmemente fundamentada. La EHCRN tardía, un síndrome definido como sangrado inesperado debido a severa deficiencia de vitamina k en lactantes de dos a doce semanas de edad, ocurre principalmente en lactantes alimentados exclusivamente al seno materno y quienes no recibieron profilaxis con vitamina k. Los lactantes quienes tienen defectos en la absorción intestinal (ictericia colestática, fibrosis quística, etc.) pueden también presentar EHCRN tardía. El promedio de EHCRN varia de 4.4 a 7.2 por cada 100 000 nacimientos (frecuentemente manifestada por sangrado repentino del SNC). Cuando se administro una sola dosis de vitamina k oral, el promedio disminuyo de 1.4 a 6.4 por cada 100 000 nacimientos. La administración parenteral de vitamina k también previene el desarrollo de EHCRN .

En 1990 Golding reporto un estudio, en el cual notó una asociación inesperada entre cáncer de la infancia y la administración neonatal de vitamina k. A partir de ahí condujo otros estudios los cuáles ofrecieron las siguientes conclusiones: con la administración de vitamina K se incrementaba la incidencia de leucemia linfoblástica, otros tipos de cáncer y una mutación en l. cromatina que induce carcinogénesis.

Sin embargo estas conclusiones son rebatidas por otros autores ya que el aparente incremento en la incidencia de leucemia puede deberse a que mejoraron las técnicas de laboratorio para diagnostico de leucemia. El cáncer no es una sola enfermedad. Hay muchos diferentes tipos de cáncer y muchas causas diferentes. Mientras algunos agentes ambientales, tales como radiación ionizante, puede inducir mas de una forma de cáncer, mas agentes ambientales son asociados con solo un solo tipo de cáncer. Por otra parte los linfomas han sido inducidos por drogas inmunosupresoras para transplante de organos, yaltas dosis de radiación han inducido osteosarcoma, tumores cerebrales y sarcomas de tejidos blandos.

Por lo anterior la Academia Americana de Pediatría recomienda:

1. La vitamina K debería ser administrada a todos los recién nacidos como una sola dosis intramuscular de 0.5 a 1 mg.
2. Además las investigaciones sobre la eficacia, seguridad y biodisponibilidad de las preparaciones orales de vitamina K es segura.
3. Actualmente no se encuentra una dosis oral disponible en los Estados Unidos, sin embargo se está desarrollando y autorizando. En cuanto este disponible se propone la administración al nacimiento a dosis de 2mg, y debería ser administrada otra vez en una a dos semanas y hasta 4 semanas de edad y si ocurren casos de diarrea en lactantes alimentados exclusivamente al seno materno la dosis debería ser repetida.
4. Recomienda realizar estudios posteriores para dilucidar esta controversia. (39)

CONCLUSIONES.

De acuerdo a lo anterior se puede determinar que las vitaminas, componentes orgánicos son esenciales en pequeñas cantidades y debido a que en la mayoría de los casos no pueden ser sintetizadas por el cuerpo deben ser suplementadas con la dieta. Mientras que las vitaminas liposolubles atraviesan la placenta por difusión facilitada las vitaminas hidrosolubles son activamente transportadas con la excepción de la vitamina C. Un suplemento adecuado de vitaminas liposolubles a el feto parece depender de niveles sanguíneos de la madre durante la gestación. Al contrario, el transporte de vitaminas hidrosolubles es relativamente independiente de los niveles en sangre materna.

Las vitaminas y su efecto antioxidante, son necesarios en el neonato prematuro; ya que sus niveles séricos son inadecuados, sus reservas hepáticas están limitadas, su paso a través de la placenta es pobre, y su absorción a nivel intestinal puede ser deficiente. Aquellos recién nacidos de embarazos prematuros que son exclusivamente alimentados al seno materno o con fórmulas no fortificadas requieren de una suplementación con vitaminas por el riesgo de deficiencia. Especiales condiciones clínicas en el recién nacido donde pueden cursar con deficiencia pueden ser por los siguientes mecanismos fisiopatogénicos: pobre absorción y producción en el intestino (tratamiento antibiótico, diarrea, esteatorrea, malabsorción), dietas especiales y la administración de medicamentos (tomas altas de proteínas, tomas altas de ácidos

Por lo anterior la Academia Americana de Pediatría recomienda:

1. La vitamina K debería ser administrada a todos los recién nacidos como una sola dosis intramuscular de 0.5 a 1 mg.
2. Además las investigaciones sobre la eficacia, seguridad y biodisponibilidad de las preparaciones orales de vitamina K es segura.
3. Actualmente no se encuentra una dosis oral disponible en los Estados Unidos, sin embargo se está desarrollando y autorizando. En cuanto este disponible se propone la administración al nacimiento a dosis de 2mg, y debería ser administrada otra vez en una a dos semanas y hasta 4 semanas de edad y si ocurren casos de diarrea en lactantes alimentados exclusivamente al seno materno la dosis debería ser repetida.
4. Recomienda realizar estudios posteriores para dilucidar esta controversia. (39)

CONCLUSIONES.

De acuerdo a lo anterior se puede determinar que las vitaminas, componentes orgánicos son esenciales en pequeñas cantidades y debido a que en la mayoría de los casos no pueden ser sintetizadas por el cuerpo deben ser suplementadas con la dieta. Mientras que las vitaminas liposolubles atraviesan la placenta por difusión facilitada las vitaminas hidrosolubles son activamente transportadas con la excepción de la vitamina C. Un suplemento adecuado de vitaminas liposolubles a el feto parece depender de niveles sanguíneos de la madre durante la gestación. Al contrario, el transporte de vitaminas hidrosolubles es relativamente independiente de los niveles en sangre materna.

Las vitaminas y su efecto antioxidante, son necesarios en el neonato prematuro; ya que sus niveles séricos son inadecuados, sus reservas hepáticas están limitadas, su paso a través de la placenta es pobre, y su absorción a nivel intestinal puede ser deficiente. Aquellos recién nacidos de embarazos prematuros que son exclusivamente alimentados al seno materno o con fórmulas no fortificadas requieren de una suplementación con vitaminas por el riesgo de deficiencia. Especiales condiciones clínicas en el recién nacido donde pueden cursar con deficiencia pueden ser por los siguientes mecanismos fisiopatogénicos: pobre absorción y producción en el intestino (tratamiento antibiótico, diarrea, esteatorrea, malabsorción), dietas especiales y la administración de medicamentos (tomas altas de proteínas, tomas altas de ácidos

grasos polinsaturados, hierro , nutrición parenteral con tomas enterales bajas , medicamentos vg. anticonvulsivantes , la misma prematurez asociada a enfermedades tales como retinopatía , displasia broncopulmonar, hemorragia intracraneal y anemia.

De ahí que la suplementacion con vitaminas es indispensable con las siguientes ventajas:

1. Disminuye la incidencia de enfermedades causadas por radicales libres de oxígeno ,tales como: displasia broncopulmonar , retinopatía de la prematurez, hemorragia intracraneal y enterocolitis necrozante.
2. Protegen al feto y al recién nacido contra el daño causado por los radicales libres de oxígeno.
3. Es necesaria para una respuesta inmunológica adecuada , por tanto disminuye el riesgo de infección.
4. Las vitaminas mejoran la actividad bactericida y esto ,está también relacionado con la disminución en la frecuencia de infecciones.
5. Se disminuye la incidencia en la mortalidad y la severidad de enfermedades de la prematurez.
6. La suplementación con vitaminas a los recién nacidos prematuros aumenta sus niveles plasmáticos .
7. A dosis terapéuticas consideradas habitualmente no tóxicas no producen efectos colaterales, sin embargo en estudios realizados por Lois Johnson con la administración de la vitamina E se encontró la presencia de sepsis y enterocolitis necrozante secundarias, en un porcentaje bajo y sólo en lactantes muy inmaduros.
8. El manejo nutricional en preparaciones parenterales y fórmulas lácteas fortificadas permite mejorar el estado vitamínico.

BIBLIOGRAFIA

1.
Rita Prasad Verma, M.D.
Kristine M. McCulloch, M.D.
Leslie Worrell, R.D.
and Dharmapuri Vidyasagar, M.D.
Vitamin A deficiency and severe bronchopulmonary dysplasia in very low birthweight infants.
American Journal of Perinatology.
October 1996; Volume 13 (7) (389-393)
2.
Pearson, MD.
C. Bose, MD.
T. Snidow, MD.
L. Ransom, MD.
T Young, MD.
G. Bose, RN, and A. Stiles, MD.
Trial of vitamin A supplementation in very low birth weight infants at risk for bronchopulmonary dysplasia.
The Journal of pediatrics.
September 1992; Volume 121 (3) (420-427)
3.
Susan H Werkman .
Jeanette M Peoples .
Richard J Cooke.
Elizabeth A Tolley.
and Susan E Carlson.
Effect of vitamin A supplementation of intravenous lipids on early vitamin A intake and status of premature infants.
Am J Clin Nutr.
1994; 59 (586-592)
4.
Kathleen B. Schwarz, Jeanne M. Cox, Savitri Sharma, Liliana Clement, Jean Humphrey, Christine Gleason, Helen Abbey, Shelley S. Sehnert and Terence H. Risby.
Possible antioxidant effect of Vitamin A supplementation in premature infants .
Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.
1997; Vol. 25 (4) (408-413)
5.
A Coutsooudis.
M. Adhikari.
and H.M. Coovadia .
Serum vitamin A (retinol) concentrations and association with respiratory disease in premature infants. *Journal of Tropical Pediatrics* .
August 1995; Vol. 41 (3) (230-232)
6.
S Chabra .
J.D. Arnold .
G.J. Leslie.
J.R. Bowen .
J. Earl and Wood .
Vitamin A status in preterm neonates with and without chronic lung disease.
J Paediatr. Child Health.
May 1994; Vol. 30 (6) (432-435)
7.
Sandra T. Robbins.
Rd and Anne B. Fletcher, MD.
Early vs Delayed vitamin A Supplementation in very-low birth weight infants .
Journal of Parenteral and Enteral nutrition.
May-June 1993; Vol. 17 (3) (220-224)
8.
Edward Stanley Emery, MD.
Alan C. Homans . MD.
Vitamin B12 deficiency : A cause of abnormal movement in infants.
Pediatrics .
February 1997; Vol. 99 (2) (255-256)

9.
Steven B. Coker, MD.
Postneonatal vitamin B6 Dependent Epilepsy .
Pediatrics .
August 1992; Vol. 90 (2) (221-223)
10.
Soon Ah Kang-Yoon .
Avanelle Kiksey .
George P Giacoid.
and Kerstin D West.
Vitamin B6 adequacy in neonatal nutrition: associations with preterm delivery , type of feeding, and vitamin B6 supplementation.
Am J Clin Nutr.
1995; Vol. 62 (4) (932-940)
11.
Kai AR Ronnholm ,MD .
Need for riboflavin supplementation in small prematures fed with human milk.
The American Journal of Clinical Nutrition .
January 1986 ; Vol. 43 (1-6)
12.
Diana A. Worthington White.
Marylou Behnke.
and Samuel Gross.
Premature infants require additional folate and vitamin B12 to reduce the severity of the anemia of prematurity.
Am J Clin Nutr.
1994; Vol 60 (930-935)
13.
E.Delvin.
L.S. David.MD.
B.L. Salle, M.D.
P. Adeleine.
F.H. Glorieux.
Vitamin D supplementation during pregnancy: Effect on neonatal calcium homeostasis.
The journal of pediatrics.
August 1986; Volume 109 (2) (328-333)
14.
Leonel Guajardo.
Kay D.A. Beharry.
Houchang D. Modanlou .
Jacob V.Aranda.
Ascorbic acid concentrations in umbilical cord veins and arteries of preterm and term newborns.
Biology neonate.
1995; (68) (1-9)
15.
K M Silvers.
A T Gibson.
H J Powers.
High plasma vitamin C concentrations at birth associated with low antioxidant status and poor outcome in premature infants.
Archives of Disease in Childhood.
1994. 71: F40-F44.
16.
Hilary Powers.
A T Gibson .
R A Primhak .
C J Bates .
J. Beresford.
Does Vitamin C intake influence the rate of tyrosine catabolism in premature babies ?
Ann Nutr Metab .
1994; Vol. 38 (166-173)
17.
J.Doyle,MD, H.J. Vreman,D.K. Stevenson,MD,E.J. Brown, B Schmidt,MD, B. Paes,MD A. Ohlsson, MD J. Boulton, MD, E Kelly, MB, P Gillie,
RN,N. Levis , RN, S Merko, RD, D. Shaw, RN, and A. Zipurky, MD.
Does vitamin C cause hemolysis in premature newborn infants? Results of a multicenter double-blind, randomized, controlled trial.
The journal of pediatrics .

Volume 130 (1)(103-108)

18.
Thomas M. Berger Balz Frei, Nader Rifai, Mary Ellen Avery, Jung Suh, Bradley A. Yoder, and Jacqueline J. Coalson.
Early High Dose Antioxidant Vitamins Do not Prevent Bronchopulmonary Dysplasia in Premature Baboons Exposed to Prolonged Hyperoxia: A pilot Study .
Pediatric Research .
February 1998; Vol. 43 (6) (719-726)
19.
Steven Ryan .
Nutritional aspects of metabolic bone disease in the newborn .
Archives of Disease in Childhood .
1996; (74) (F45-F48)
20.
O G Brooke.
A Lucas.
Metabolic bone disease in preterm infants.
Archives of Disease in Childhood.
1985; (60) (682-685)
21.
Horsman .
S W Ryan.
P J Congdon .
J G Truscott.
and J R James.
Osteopenia in extremely low birthweight infants.
Archives of Disease in Childhood.
1989; (64) (485-488)
22.
J R James.
P J Congdon .
J Truscott.
A Horsman .
and R Arthur.
Osteopenia of prematurity.
Archives of Disease in Childhood.
1986; (61) (871-876)
23.
Jean J. Steichen, MD.
Tari L. Gratton, PAC.
and Reginald C Tsang, MD .
Osteopenia of prematurity: The cause and possible treatment .
The journal of pediatrics .
March 1990; Volume 96 (3) (528-533)
24.
John C Callenbach MD.
Michael B. Sheehan, MD.
Sara J Abramson, MD.
and Robert T. Hall, MD.
Etiologic factors in rickets of very low-birth-weight infants.
The journal of pediatrics.
May 1981; Vol. 98 (5) (800-805)
25.
Fatma Zeghoun, Christine Vervel, Huguette Guillozo, Odile Walrant Debray, Herri Boutignon, and Michele Garabedian.
Subclinical vitamin D deficiency in neonates: definition and response to vitamin D supplements.
Am J Clin Nutr.
1997; (65) (771-778)
26.
Yoshiki Seino.
Tsuneyasu Ishii .
Tsunesuke Shimotsuji .
Makoto Ishida.
and Hyakuji Yabuuchi.

Plasma active vitamin D concentration in low birthweight infants with rickets and its response to vitamin D treatment.

Archives of Disease in Childhood.

1981; (56) (628-632)

27.

Robert T. Hall, MD.

Robin E. Wheeler, MS, RD.

Linda F. Rippeto.

Calcium and Phosphorus Supplementation After initial hospital discharge in breast-fed infants of less than 1800 grams birth Weight.

Journal of perinatology.

1993; Vol. XIII (4) (272-278)

28.

June K. Lloyd.

The importance of vitamin E in human nutrition.

Acta Paediatr Scand .

1990; (79) (6-11)

29.

Leopoldo Vega Franco.

Controversias acerca del uso de la vitamina E en los neonatos prematuros.

Revista Mexicana de Pediatría.

Enero-febrero 1996; Vol. 63 (1) (2-4)

30.

Marcello Orzalesi.

Vitamins and the premature. Energy Metabolism, Nutrition and Growth in premature infants.

Biology Neonate.

1987; (52: Suppl 1) (97-112)

31.

Malcolm Chitwick .

Gordon Gladman.

Sunhil Sinha .

Nancy Toner.

and Jacqueline Davies.

Vitamin E supplementation and periventricular hemorrhage in the newborn.

Am J Clin Nutr .

1991; (53) (370 S - 372S)

32.

R. Law, K.

Wijewardene, N.J, Wald.

Is routine vitamin E administration justified in very low birthweight infants? .

Developmental Medicine and Child Neurology.

1990; (32) (442-450)

33.

Wendy H. Fish, MD.

Mervyn Cohen, MB, ChB.

Deborah Franzek, MD.

Janice M. Williams, PharmD

and James A. Lemons, MD.

Effect of intramuscular vitamin E on mortality and intracranial hemorrhage in neonates of 1000 grams or less.

Pediatrics .

April 1990; Vol. 85 (4) (578-584)

34.

Michael E. Speer, MD.

Cindy Blifield . MD.

Arnold J Rudolph, MD.

Prabhujit Chadda, MD.

M. E. Blair Holbein, PhD.

and Helen M Hittner, MD.

Intraventricular Hemorrhage and vitamin E in the very low-birth-weight infant: Evidence for Efficacy of early intramuscular vitamin E administration.

Pediatrics .

December 1984; Vol. 74 (6) (1107-1111)

35.

Lois Johnson, MD, Frank W Bowen, Jr, MD, Soraya Abbasi, MD, Nira Herrmann, PhD, Marian Weston, MS, Linda Sacks, MD, Rachel Porat, MD, Gary Stahl, MD, George Peckham, MD, Maria Delivoria Papadopoulos, MD, Graham Wuinn, MD, and David Schaffer, MD.

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.

April 1985; Vol. 75 (4) (325-330)

36.

Roland L. Poland, MD.

Vitamin E for prevention of perinatal intracranial hemorrhage.

Pediatrics .

May 1990; Vol. 85 (5) (865-867)

37.

Daisy E. Kaempf.

and Otwin Linderkamp.

Do Healthy Premature infants Fed Breast Milk Need Vitamin E Supplementation: alpha and gamma Tocopherol levels in blood components and Buccal Mucosal Cells.

Pediatric Research .

1998; Vol. 44 (1) (54-59)

38.

Dominique Bougle, Andre Nouvelot, Claude Billeaud, Pierre Sarda, Bernard Entressangles, Bernard Descomps, Francois mendy.

Relationships between Red Blood Cell Vitamin E and Polyunsaturated Fatty acid in the Premature Infant.

Ann Nutr Metab .

1996;40.

39.

Gerald B. Merenstein, MD.

William E. Hathaway, MD.

Robert W. Miller, MD.

Jerome A. Paulson, MD.

Diane L. Rowley, MD.

Controversies Concerning vitamin K and the newborn .

Pediatrics.

May 1993; Vol. 91 (5) (1001-1002)

40.

Tomizo Nishiguchi, MD.

Kozue Saga . MD.

Kazuhiro Sumimoto.

Toshihiko Terao.

Vitamin K prophylaxis to prevent neonatal vitamin K deficient intracranial haemorrhage in Shizuoka prefecture.

British Journal of Obstetrics and Gynaecology.

november 1996; Vol. 103 (1078-1084)

41.

R Rossi .

O Albrecht .

H Pollmann.

G Jorch and E Harms .

Effect of a reduced vitamin K supplementation on prothrombin time in prematures and high risk neonates .

42.

Arthur C. Guyton, MD. John E. Hall, Ph.D.

Tratado de Fisiología Médica. Mc Graw-Hill Interamericana. 99a. edición. Capítulo 71. Equilibrios dietéticos; regulación de la alimentación; vitaminas y minerales.

43.

Leopoldo Vega Franco.

Temas cotidianos sobre Alimentación y Nutrición en la infancia. Capítulo 11 deficiencia de vitaminas .

44.

Goodmann and Gildman .

Farmacología Médica .

45.

Gilberto R. Pereira . MD .

Amy H Zueker . MD.

Deficiencias nutricionales del neonato.

Clinicals of Perinatology.

1989.