

Niveles de Vitamina D y morbilidad y mortalidad en el recién nacido prematuro de muy bajo peso al nacer

Vitamin D levels and morbidity and mortality in very low birth weight preterm infants

María Paz Vera^{a,b}, Aldo Bancalari^a

^aServicio de Neonatología, Hospital Guillermo Grant Benavente. Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

^bResidente Programa de subespecialización en Neonatología, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

Recibido: 23 de junio de 2022; Aceptado: 03 de abril de 2023

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

Existe información nacional respecto al déficit de vitamina D en pacientes críticos y su efecto negativo en cuidados intensivos, y a nivel internacional respecto al déficit de vitamina D en prematuros y su relación con diversas comorbilidades.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Se presenta información respecto a los niveles de vitamina D en recién nacidos prematuros a nivel local y su asociación con morbilidad, siendo a nuestro conocimiento, el primer estudio de esta índole en esta población en nuestro país.

Resumen

Los recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer (RNMBPN), carecen de algunos nutrientes como la vitamina D (VD), importante en la función y desarrollo de diferentes sistemas. **Objetivo:** Evaluar los niveles de séricos de 25-OH-VD en RNMBPN y describir la posible asociación entre su déficit y morbilidades frecuentes en esta población. **Pacientes y Método:** Estudio transversal de RNMBPN (< 1.500 g y/o < 32 semanas de edad gestacional). Se realizó medición única de niveles séricos de 25-OH-VD en las primeras 72 horas de vida post-natal (inmunoensayo quimioluminiscente). Se analizaron características perinatales, tratamientos efectuados y comorbilidades frecuentes. El déficit de 25-OH-VD se definió con niveles ≤ 20 ng/ml, y se determinó asociación estadística entre éste y diversas comorbilidades al alta hospitalaria en su período neonatal. **Resultados:** Se evaluaron 46 neonatos prematuros. El nivel sérico promedio de 25-OH-VD fue $19,7 \pm 6,7$ ng/ml. Un 52,2% (24/46) presentó niveles deficitarios, observándose valores más bajos a menor edad gestacional ($p = 0,01$). Se observó asociación entre el déficit de 25-OH-VD, la necesidad de ventilación mecánica convencional ($p = 0,04$), y mayor estadía hospitalaria ($p < 0,01$). Existió asociación con la presencia de ductus arterioso hemodinámicamente significativo ($p < 0,01$). **Conclusiones:** El déficit de 25-OH-VD fue frecuente en RNMBPN, existiendo menores niveles a menor edad gestacional. Se observó asociación entre el déficit de 25-OH-VD, la estadía hospitalaria, necesidad de soporte respiratorio, y el ductus arterioso persistente.

Palabras clave:

Vitamina D;
25-OH-VD;
Recién Nacido;
Prematuro;
Ductus Arterioso
Persistente;
Estadía Hospitalaria

Abstract

Very low birth weight (VLBW) preterm newborns lack some nutrients such as vitamin D (VD), which is important in the function and development of different systems. **Objective:** To evaluate serum levels of 25-OH-VD in VLBW newborns and to describe the possible association between its deficit and frequent morbidities in this population. **Patients and Methods:** Cross-sectional study of VLBW newborns (< 1,500 g and/or < 32 weeks of gestational age). A single measurement of serum 25-OH-VD levels was performed in the first 72 hours of postnatal life (chemiluminescent immunoassay). Perinatal characteristics, treatments performed, and frequent comorbidities were analyzed. Deficiency of 25-OH-VD was defined as levels ≤ 20 ng/ml, determining a statistical association between this and various comorbidities at hospital discharge in the neonatal period. **Results:** 46 preterm newborns were evaluated. The mean serum level of 25-OH-VD was 19.7 ± 6.7 ng/ml. 52.2% (24/46) presented deficient levels, with lower values observed at lower gestational age ($p = 0.01$). There was an association between 25-OH-VD deficiency, the need for conventional mechanical ventilation ($p = 0.04$), and longer hospital stay ($p < 0.01$). There was an association with the presence of hemodynamically significant ductus arteriosus ($p < 0.01$). **Conclusions:** Deficiency of 25-OH-VD was frequent in VLBW newborns, with lower levels at lower gestational age. There was an association between 25-OH-VD deficiency, hospital stay, need for respiratory support, and patent ductus arteriosus.

Keywords:

Vitamin D;
25-OH-VD;
Newborn;
Patent Arteriosus
Ductus;
Hospital Stay

Introducción

Los recién nacidos prematuros (RNPT), especialmente aquellos menores de 1.500 gramos, llamados recién nacidos de muy bajo peso al nacer (RNMBPN)¹, carecen de algunos nutrientes que normalmente obtienen in-útero en el último trimestre del embarazo². El nacimiento prematuro, los expone a un alto riesgo de déficit de minerales como el calcio y el fósforo, y de micronutrientes como la vitamina D (VD), considerando que adquieren gran parte de ellos en el último trimestre del embarazo³.

Las mujeres durante el embarazo, presentan frecuentemente bajos niveles de 25-OH-VD, siendo aún más bajos los niveles medidos en el cordón umbilical⁴.

La VD es una vitamina liposoluble que interviene, en su forma activa, en la homeostasis del calcio y en la regulación del crecimiento celular⁵. En los mamíferos, la VD es un derivado del colesterol, sintetizado en la piel bajo el efecto de la radiación UV-B que lleva a la formación de colecalfiferol o vitamina D₃⁶. Esta es la principal fuente de VD del ser humano, y puede obtenerse a su vez de la ingesta de algunos alimentos como aceites de pescado, hígado, yema de huevo y productos fortificados⁷. Por otra parte, la vitamina D₂ o ergocalciferol, se obtiene del ergosterol sintetizado en plantas con una absorción mucho menor que la vitamina D₃⁸.

Existen tres formas biológicas de VD: la forma primaria; la 25- Hidroxi-Vitamina D en su forma hidroxilada hepática en el carbono 25 (25-OH-VD), y la forma dihidroxilada a nivel renal 1 α 25 dihidroxi-colecalfiferol (1,25-OH₂D)⁹. Cabe señalar que los niveles

de VD medidos de forma directa son muy variables, dependiendo del tiempo de exposición al sol, de la ingesta reciente de alimentos y también debido a la corta vida media de la VD, de alrededor de 24 horas⁹. Paralelamente, la vida media de la 1,25-OH₂D es extremadamente corta (pocas horas), por lo que sus concentraciones varían dentro de un mismo día^{9,10}. Por esta razón, los niveles séricos de 25-OH-VD, son los mejores representantes de los depósitos de VD, con una vida media entre 10 a 20 días⁹. Se consideran niveles normales aquellos mayores a 20 ng/ml, y deficitarios, niveles menores o iguales a 20 ng/ml^{11,12}.

Se ha establecido que la VD tendría importancia en la función de una serie de sistemas, como por ejemplo en el crecimiento óseo adecuado; en la estimulación de la producción de insulina; en la contractilidad miocárdica; en la modulación de la función de linfocitos B y T activados; en el crecimiento y desarrollo pulmonar, entre otras. Por ello su déficit puede afectar de forma negativa el bienestar en neonatos, condicionando un crecimiento lento, una posible enfermedad óseo-metabólica, fracturas e infecciones^{13,14}. La Academia Americana de Pediatría (AAP) recomienda la suplementación con VD en todos los recién nacidos, especialmente aquellos de pretérmino^{12,15}, debido a que la nutrición parenteral, la leche materna y las fórmulas lácteas indicadas en la alimentación del neonato no contienen la ingesta recomendada, es indispensable la suplementación de ésta por vía oral¹⁶.

El objetivo de este estudio fue presentar datos locales de los niveles séricos de 25-OH-VD en RNMBPN, y describir asociación con morbilidades frecuentes que afectan a este grupo de pacientes.

Pacientes y Método

Estudio transversal con reclutamiento prospectivo en RNMBPN (< 1.500 gramos y/o < 32 semanas de edad gestacional), ingresados al Servicio de Neonatología del Hospital Guillermo Grant Benavente (HGGB) de Concepción, durante el período comprendido entre el 1 mayo del 2019 y el 1 de Marzo del 2020. Se excluyeron los recién nacidos con malformaciones congénitas mayores y/o cromosomopatías, y aquellos que fallecieron en atención inmediata.

A los recién nacidos que cumplieron criterio de inclusión, se les realizó medición de niveles séricos de 25-OH-VD, en muestra única dentro de las primeras 72 horas de vida, mediante la extracción de 0,8 ml de sangre, los cuales fueron tomados en forma simultánea con los exámenes de rutina solicitados por el médico tratante. La muestra fue procesada en el laboratorio central del HGGB mediante técnica de inmunoensayo quimioluminiscente en equipo Cobas® Roche (Vidas, Biomerieux, Francia). Se consideraron normales niveles mayores a 20 ng/ml, y deficientes, niveles menores o iguales a 20 ng/ml^{11,12}. Al momento de la toma del examen, ninguno de estos prematuros había recibido previamente VD como suplementación en nutrición parenteral y/o enteral, pues la suplementación con vitaminas ocurrió desde los 5 días en nutrición parenteral, y a los 10 días de vida por vía enteral en todos los pacientes con aporte lácteo mayor a 100 ml/kg/día.

Todos los recién nacidos del grupo de estudio fueron evaluados según protocolo del Servicio de Neona-

tología del HGGB, efectuándose: ecocardiografía entre las 24 y 72 horas de vida post-natal para pesquisa de ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo; ecografía encefálica transfontanelar a los 7, 14 y 30 días de vida post-natal para detección de lesiones asociadas a la prematuridad; exámenes de laboratorio para pesquisa de enfermedad óseo-metabólica a los 15, 30, 45 y 60 días; examen de fondo de ojo seriado a través de oftalmoscopia indirecta desde las 4 semanas de edad cronológica para detección y seguimiento de retinopatía del prematuro (ROP).

Se registraron las características perinatales, tratamientos utilizados y patologías asociadas en cada uno de ellos, tales como sepsis precoz o tardía definida por la presencia de hemocultivos positivos, enterocolitis necrotizante (ECN) confirmada (estadio II de Bell); hemorragia intraventricular según clasificación de Papile¹⁷, leucomalacia periventricular (LPV), enfermedad óseo-metabólica (EOM) definida por fosfatasas alcalinas > 500 UI y fosfemia < 4 mg/dl^{15,18}; displasia broncopulmonar (DBP) según clasificación de Jobe y Bancalari¹⁹, y ROP según etapas y zonas²⁰. Al alta de cada paciente, fueron registradas todas las variables previamente descritas para el estudio.

Los datos fueron tabulados en Microsoft Excel. Se efectuó estadística descriptiva paramétrica mediante cálculo de promedios y desviación estándar y no paramétrica mediante cálculo de medianas. Para comparación de características perinatales, se utilizó prueba *t* de student en variables de distribución normal y prueba U de Mann-Whitney cuando no existió distribución normal. Se utilizó test de chi cuadrado (χ^2) en variables cualitativas. Para evaluar asociación estadística entre las morbilidades neonatales y la deficiencia o normalidad en los niveles de 25-OH-VD, se aplicó test de chi cuadrado (χ^2), prueba de independencia entre pares de variables cualitativas y corrección de continuidad de Yates como indicador. Se consideró significativo un $p < 0,05$. Para el análisis de los datos, se utilizó software estadístico SPSS versión 25.0 (IBM).

El trabajo fue aprobado por el Comité Ético Científico del Servicio de Salud Concepción (acta CEC-SSC 20-07-27, fecha 17.08.2020) y se solicitó consentimiento informado a los padres de los neonatos a su ingreso como protocolo.

Resultados

Un total de 83 recién nacidos cumplieron con criterio de inclusión, de los cuales fueron evaluados 46, que completaron el estudio. El grupo restante, por diversos motivos tales como ausencia de reactivo en laboratorio o ausencia de indicación médica para la toma de examen, no ingresó a seguimiento (figura 1).

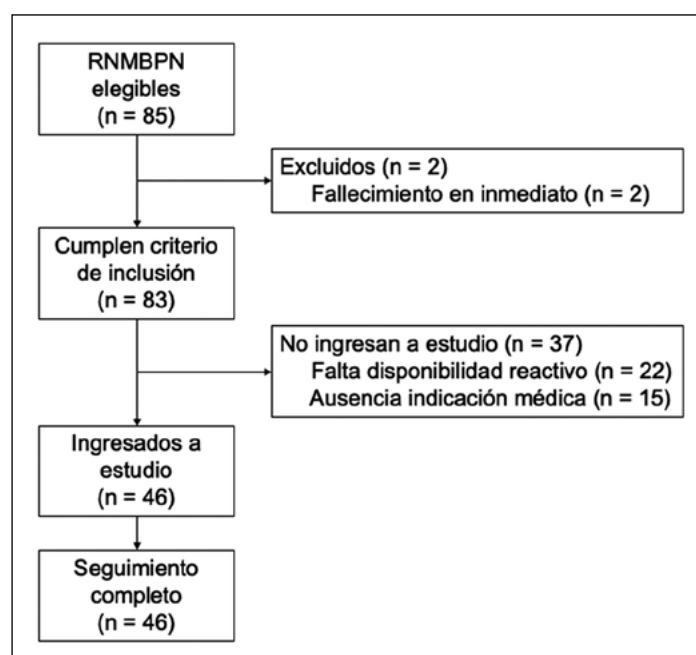


Figura 1. Diagrama de flujo de estudio.

En el grupo total de prematuros el promedio y desviación standard (DS) de los niveles de 25-OH-VD fue $19,7 \pm 6,7$ ng/ml. De los 46 RNMBPN evaluados, el 52,2% (24/46), presentó niveles deficitarios, con un promedio $\pm$ DS de $14,4 \pm 3,3$ ng/ml, (rango 8,1-19,2), y el 47,8% (22/46) niveles normales de 25-OH-VD, $25,4 \pm 4,5$ ng/ml (rango 20,1-40,6).

El promedio $\pm$ DS de la edad gestacional y el peso de nacimiento del grupo total fue de $29,6 \pm 2,1$ semanas y de 1282 ± 352 gramos respectivamente, correspondiendo un 17,4% de ellos a un peso inferior a 1000 gramos. No hubo predominio de género. El 87% de las madres recibieron corticoides antenatales y un 37% antibióticos previo al parto. De los neonatos evaluados, un 67% nació vía cesárea, y el APGAR mostró una mediana de 9 a los 5 minutos post-natales.

Las características perinatales de los recién nacidos con niveles deficitarios y normales de 25-OH-VD, se visualizan en la tabla 1. El grupo con déficit tuvo menor edad gestacional ($p = 0,01$) en comparación con el grupo de prematuros con niveles normales. No hubo asociación entre déficit y estado nutricional al nacer. No se observaron diferencias entre ambos grupos respecto a género, tipo de parto, corticoides antenatales, entre otras (tabla 1).

Algunos tratamientos efectuados durante la hospitalización se describen en la tabla 2. Los RN prematuros con déficit de 25-OH-VD tuvieron mayor necesidad de soporte respiratorio mediante CPAP ($P = 0,02$) e invasivo ($p = 0,04$) en comparación a los RN prematuros con niveles normales. La duración de la hospitalización fue más prolongada en el grupo de prematuros

Tabla 1. Características perinatales de 46 RNMBPN, según niveles normales o deficitarios de vitamina D

	RN con niveles deficitarios de Vit D ≤ 20 ng/ml	RN con niveles normales de Vit D > 20 ng/ml	p
n° (%)	24 (52,2)	22 (47,8)	
X $\pm$ DS Edad gestacional, sem [rango]	$28,9 \pm 2,3$ [23-34]	$30,4 \pm 1,5$ [28-34]	0,01
X $\pm$ DS Peso nacimiento, g [rango]	1.195 ± 315 [425-1.940]	1.379 ± 344 [795-2185]	0,15
Género femenino, n° (%)	12 (50)	10 (45,4)	0,76
AEG, n° (%)	13 (54,1)	9 (40,9)	0,38
PEG, n° (%)	9 (37,5)	11 (50)	0,4
GEG, n° (%)	2 (8,3)	2 (9,1)	0,93
APGAR 5 min, mediana [rango]	8 [1-9]	9 [3-9]	0,14
Parto vaginal, n° (%)	10 (41,6)	5 (22,7)	0,17
Corticoides antenatales, n° (%)	21 (87,5)	19 (86,3)	0,91
Antibióticos antenatales, n° (%)	9 (37,5)	8 (36,3)	0,94
RPM > 18 horas, n° (%)	7 (29,1)	3 (13,6)	0,21

RNMBPN :Recién Nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer; AEG: adecuado edad gestacional; PEG: Pequeño edad gestacional; GEG: grande edad gestacional; RPM: ruptura prematura de membranas.

Tabla 2. Tratamientos durante la hospitalización en 46 RNMBPN, según niveles normales o deficitarios de vitamina D.

	RN con niveles deficitarios de Vit D ≤ 20 ng/ml	RN con niveles normales de Vit D > 20 ng/ml	p
n° (%)	24 (52,2)	22 (47,8)	
Días para alimentación enteral total, mediana [rango]	11 [5-55]	9 [5-22]	0,08
RN con surfactante, n° (%)	12 (50)	6 (27,3)	0,12
RN con CPAP, n° (%)	23 (95,8)	14 (63,6)	0,02
RN con VNNI, n° (%)	9 (37,5)	8 (36,4)	0,94
RN con VMC, n° (%)	11 (45,8)	3 (13,6)	0,04

RNMBPN: Recién Nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer; CPAP = presión positiva continua en la vía aérea; VNNI = Ventilación nasal no invasiva; VMC = Ventilación mecánica convencional

deficitarios ($p < 0,01$) (tabla 3). A menor edad gestacional, los niveles de 25-OH-VD en las primeras 72 horas de vida post-natal fueron más bajos (figura 2).

Las comorbilidades más frecuentes de los recién nacidos de muy bajo peso al nacer y su relación con el déficit de 25-OH-VD se describen en la tabla 3. Se observó asociación significativa entre niveles deficitarios y ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo, que requirió tratamiento farmacológico ($p < 0,01$). No se observó asociación entre niveles bajos y enfermedad ósea metabólica, desarro-

llo de sepsis precoz y/o sepsis tardía confirmadas por hemocultivos positivos, enterocolitis necrotizante confirmada, hemorragia intraventricular, lesión de sustancia blanca, retinopatía del prematuro y displasia broncopulmonar. Tampoco se observó asociación entre niveles deficitarios de 25-OH-VD y mortalidad ($p = 0,1$) (tabla 3).

Discusión

La mayoría de los prematuros menores de 32 semanas de edad gestacional, presentaron niveles deficitarios de 25-OH-VD en las primeras 72 horas post-natales; existiendo niveles más bajos de ésta, a menor edad gestacional. Esta relación fue demostrada por Monangi y cols (20), quienes en una población similar a la nuestra encontraron un 64% de los neonatos con déficit en las primeras 48 horas post-natales. Paralelamente, Dawodu y cols.²¹, evaluaron RN de pretérmino entre 26 y 34 semanas de edad gestacional, pesquizando un 44% de neonatos con déficit severo de 25-OH-VD (< 5 ng/ml) previo a la suplementación.

Teniendo presente que el recién nacido prematuro presenta déficit de 25-OH-VD desde su nacimiento, es importante considerar los factores que determinan estos niveles. En primer lugar está el traspaso transplacentario pasivo de 25-OH-VD al feto, correspondiendo los niveles del neonato entre el 50 y 70% de los niveles maternos²². El déficit materno se puede producir por diversos factores; entre los cuales destacan, una ingesta subóptima, malabsorción intestinal, catabolismo

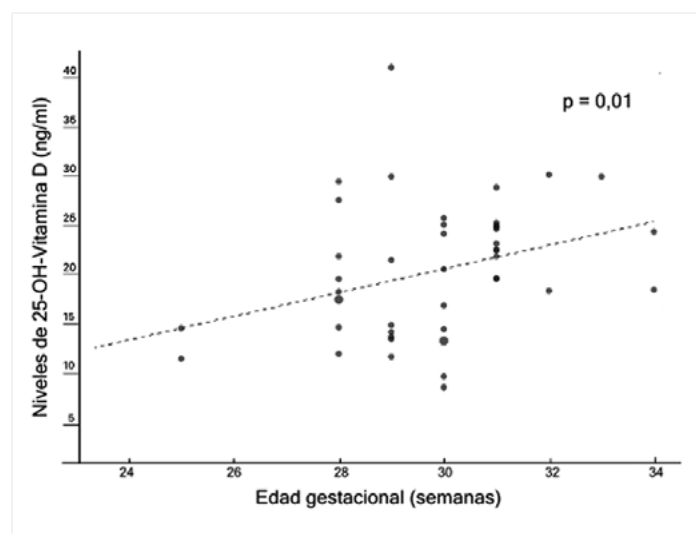


Figura 2. Niveles de 25-OH-Vitamina D en las primeras 72 horas de vida post-natal según edad gestacional. Correlación lineal de Pearson, $r = 0,37$.

Tabla 3. Niveles normales o deficitarios de 25-OH-Vitamina D y su asociación con diferentes comorbilidades neonatales

	RN con niveles deficitarios de Vit D ≤ 20 ng/ml	RN con niveles normales de Vit D > 20 ng/ml	p^*
n° (%)	24 (52,2)	22 (47,8)	
Sepsis precoz y/o tardía, n° (%)	3 (12,5)	2 (9,1)	0,39
ECN, n° (%)	5 (20,8)	1 (4,5)	0,23
HIV, n° (%)	9 (37,5)	2 (9,1)	0,06
LPV, n° (%)	4 (16,6)	0	0,13
DAP-HS, n° (%)	16 (66,7)	3 (13,6)	$< 0,01$
DBP, n° (%)	5 (20,8)	1 (4,5)	0,23
ROP, n° (%)	2 (8,3)	1 (4,5)	0,61
EOM, n° (%)	4 (16,6)	0	0,13
Hospitalización ≥ 50 días, n° (%)	14 (58,3)	3 (13,6)	$< 0,01$
Muerte, n° (%)	2 (8,3)	0	0,51

*Prueba chi-cuadrado de Pearson, prueba de independencia entre pares de variables cualitativas. Indicador: corrección de continuidad de Yates. ECN = enterocolitis necrotizante; HIV = hemorragia intraventricular; LPV = leucomalacia periventricular; DAP-HS = ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo; DBP = displasia broncopulmonar; ROP = retinopatía del prematuro.

aumentado por algunos fármacos, o secundario a producción disminuida, como ocurre especialmente en la raza negra²². La exposición solar materna disminuida por cualquier razón, es uno de los factores principales que condiciona niveles bajos de 25-OH-VD tanto en la madre como en el recién nacido²². Considerando que los niveles en la embarazada son de alta relevancia para el infante, es que se ha evaluado la posibilidad de suplementación materna. Una revisión sistemática evidenció una disminución en el riesgo de neonatos con bajo peso al nacer y una posible reducción en la mortalidad fetal y neonatal al suplementar a embarazadas con hasta 2 000 UI/día²³. La asociación entre recién nacidos con peso al nacer menor al percentil 10 para la edad gestacional (pequeños para edad gestacional) y déficit de 25-OH-VD ha sido establecida en la literatura²⁴, sin embargo, nuestro estudio no demostró esta asociación.

Otro factor que influye en los niveles de 25-OH-VD del neonato es el tipo de alimentación post-natal administrada. La leche materna contiene entre 12-60 IU/l versus la mayoría de las fórmulas que contienen 400 IU/l²⁵. Por esta razón es necesaria la suplementación, especialmente en aquellos recién nacidos alimentados con lactancia materna exclusiva²⁵. La Academia Americana de Pediatría (AAP) recomienda que los recién nacidos alimentados con lactancia materna exclusiva o mixta, deben ser suplementados con 400 IU/día, indicándose desde los primeros días de vida post-natal, indicación que no tendría efectos adversos y evitaría el raquitismo⁷. No existe aún claridad acerca de la dosis más adecuada para evitar efectos deletéreos extra-esqueléticos⁷.

Se ha establecido que la VD actuaría en distintos sistemas a través de diversos mecanismos, por lo que, se ha estudiado su potencial rol en diversas morbilidades neonatales, con resultados no concluyentes. A nivel del sistema respiratorio, modelos animales han demostrado que el receptor de VD tendría un rol en el desarrollo pulmonar perinatal, tanto en la diferenciación como en la maduración desde la embriogénesis²⁶. El presente estudio no encontró diferencias en el desarrollo de DBP, hallazgo similar a lo descrito por Joung y cols.²⁷, quienes no observaron aumento en la incidencia de DBP al presentar niveles bajos de 25-OH-VD en cordón umbilical en neonatos menores de 29 semanas de edad gestacional al nacer. Sin embargo, Çetinkaya y cols.²⁸ reportaron que RN de pretérmino menores a 32 semanas de edad gestacional al nacer, con niveles deficitarios requirieron más soporte respiratorio, invasivo y/o no invasivo, y también evidenciaron mayor prevalencia de DAP-HS en relación a déficit o insuficiencia de 25-OH-VD, en concordancia a lo encontrado en nuestro estudio.

En el presente ensayo clínico, no observamos asociación en la incidencia de sepsis precoz y/o tardía con

el déficit de 25-OH-VD al nacer. Un estudio en población similar de prematuros, reportó que recién nacidos cuyas madres presentaron niveles más bajos de VD, tuvieron recién nacidos con mayor riesgo de sepsis precoz²⁹. Paralelamente, el estudio de Dhandai y cols.³⁰ encontró mayor incidencia de sepsis tardía en recién nacidos de término y cercanos al término que tenían niveles más bajos de VD a su ingreso hospitalario. La mayor incidencia de sepsis reportada en dichos estudios, podría tener relación con el rol de la 1-25-dihidroxi-colecalciferol que promovería la diferenciación linfocitaria de Th1 a Th2, e inhibiría la proliferación de células B activadas³¹. Se ha visto que niveles bajos de VD se asocian con menor diferenciación de linfocitos Th1 a Th2 y de células dendríticas plasmocitoides, predisponiendo a estos niños a un riesgo mayor de infecciones virales, bacterianas y diversos procesos inflamatorios³¹.

En el presente estudio no encontramos asociación entre la ROP y el déficit de 25-OH-VD, similar a lo descrito por Shah y cols.³². Se ha investigado el rol de la VD en retinopatía diabética y el desarrollo de neovascularización anormal, habiéndose demostrado que agonistas del receptor de VD podrían regular la angiogénesis ocular al modular la expresión de factor del crecimiento endotelial vascular³³.

Referente a los niveles de 25-OH-VD y el desarrollo de la ECN, los resultados reportados son contradictorios. Nuestro estudio no encontró asociación entre niveles bajos y el desarrollo de ECN, al igual que lo observado por Kim y cols.³⁴ en una población de prematuros similar. No obstante, Yang y cols.³⁵, evidenciaron niveles significativamente más bajos en neonatos que desarrollaron ECN vs aquellos que no la presentaron. La posible asociación estaría dada por el aumento en la expresión de los receptores tipo Toll 2 y 4 (TLR-2 y TLR-4) en los pacientes con ECN. Estos receptores serían modulados por la mantención de niveles adecuados de VD, como ha sido estudiado en modelos animales murinos, donde se observa una reducción de la expresión de los TLR-2 y TLR-4, con la consecuente disminución del daño estructural y preservación de la función de la barrera intestinal³⁶.

La lesión de sustancia blanca o leucomalacia periventricular no se asoció al déficit de 25-OH-VD en el presente estudio. Se ha mencionado en pacientes adultos que el déficit favorecería un riesgo mayor de daño de la sustancia blanca, con posibles microangiopatías cerebrales e infartos lacunares³⁷. La asociación entre niveles bajos y mayor incidencia de LPV no ha sido reportada en estudios de neonatos. Los prematuros deficitarios tampoco tuvieron mayor incidencia de HIV en nuestro estudio, a diferencia de lo evidenciado por Boskabadi y cols.³⁸.

Se conoce la estrecha relación entre los niveles de

25-OH-VD y la mineralización ósea adecuada, sin embargo, en el presente trabajo clínico no observamos mayor incidencia de enfermedad óseo-metabólica en aquellos recién nacidos con déficit de VD, a diferencia de lo publicado por Chhina y cols.³⁹ en prematuros menores a 32 semanas de edad gestacional en India.

De acuerdo a nuestro conocimiento, este sería el primer estudio en Chile que ha evaluado niveles de 25-OH-VD en recién nacidos prematuros. En nuestro país, se reportó que pacientes menores de 15 años, ingresados a Unidad de Cuidados Intensivos pediátricos, presentaron alta incidencia de déficit de 25-OH-25-OH-VD asociada a un desenlace clínico desfavorable⁴⁰.

Entre las limitaciones de este ensayo clínico se encuentran, el tamaño reducido de la población evaluada y la realización del estudio en un solo centro, pudiendo variar los resultados en prematuros de otras latitudes geográficas, con madres de diferentes razas, con diferentes estados nutricionales y distinto grado de exposición solar. La menor edad gestacional observada en el grupo de recién nacidos deficitarios podría explicar tanto la mayor incidencia de déficit como de algunas variables asociadas, lo que podría ser objetivado mediante un análisis multivariado del cual carece este estudio por contar con un tamaño muestral acotado y ser primordialmente descriptivo.

En conclusión, el déficit de 25-OH-VD fue frecuente en recién nacidos de muy bajo peso al nacer, con niveles séricos más bajos a menor edad gestacional. Observamos asociación entre el déficit en las primeras 72 horas de vida post-natal, la estadía hospita-

laria, necesidad de soporte respiratorio, y la presencia de ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo. No se encontró asociación entre niveles séricos bajos y otras morbilidades neonatales frecuentes. Se necesitan mayores estudios multicéntricos y prospectivos, para evaluar el efecto del déficit de VD al nacer y su relación con los resultados neonatales.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Organization WH. International statistical classification of diseases and related health problems, tenth revision, 2nd ed. World Health Organization; 2004.
2. Shah MD, Shah SR. Nutrient deficiencies in the premature infant. *Pediatr Clin North Am.* 2009;56(5):1069-83. doi: 10.1016/j.pcl.2009.08.001.
3. Burris HH, Van Marter LJ, McElrath TF, et al. Vitamin D status among preterm and full-term infants at birth. *Pediatr Res.* 2014;75(1-1):75-80. doi: 10.1038/pr.2013.174.
4. Abbasian M, Chaman R, Amiri M, et al. Vitamin D Deficiency in Pregnant Women and Their Neonates. *Glob J Health Sci.* 2016;8(9):54008. doi: 10.5539/gjhs.v8n9p83.
5. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266-81. doi: 10.1056/NEJMr070553.
6. Sarah N, Taylor, Bruce W, et al. Vitamin D Needs of Preterm Infants. *Neoreviews* 2009;10(12):e590-e599. doi: 10.1542/neo.10-12-e590.
7. Wagner CL, Greer FR. American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics.* 2008;122(5):1142-52. doi: 10.1542/peds.2008-1862.
8. Houghton LA, Vieth R. The case against ergocalciferol (vitamin D2) as a vitamin supplement. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(4):694-7. doi: 10.1093/ajcn/84.4.694.
9. Mimouni FB, Shamir R. Vitamin D requirements in the first year of life. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009;12(3):287-92. doi: 10.1097/MCO.0b013e32832a1329.
10. Rosen JF, Chesney RW. Circulating calcitriol concentrations in health and disease. *J Pediatr.* 1983;103(1):1-17. doi: 10.1016/s0022-3476(83)80767-7.
11. Fuleihan Gel-H, Bouillon R, Clarke B, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels: Variability, Knowledge Gaps, and the Concept of a Desirable Range. *J Bone Miner Res.* 2015;30(7):1119-33. doi: 10.1002/jbmr.2536.
12. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem.* 2003;88(2):296-307. doi: 10.1002/jcb.10338.
13. Delvin EE, Salle BL, Claris O, et al. Oral vitamin A, E and D supplementation of pre-term newborns either breast-fed or formula-fed: a 3-month longitudinal study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40(1):43-7. doi: 10.1097/00005176-200501000-00008.
14. Abrams SA. Committee on Nutrition. Calcium and vitamin d requirements of enterally fed preterm infants. *Pediatrics.* 2013;131(5):e1676-83. doi: 10.1542/peds.2013-0420.
15. Munshi UK, Graziano PD, Meunier K, et al. Vitamin D Intake in Very Low Birth Weight Infants in Neonatal Intensive Care Unit. *J Pediatr Gastroenterol*

- Nutr. 2016;63(2):277-9. doi: 10.1097/MPG.0000000000001127.
16. Papile LA, Burstein J, Burstein R, et al. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr.* 1978;92(4):529-34. doi: 10.1016/s0022-3476(78)80282-0.
 17. Chinoy A, Mughal MZ, Padidela R. Metabolic bone disease of prematurity: causes, recognition, prevention, treatment and long-term consequences. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019;104(5):F560-F566. doi: 10.1136/archdischild-2018-316330.
 18. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(7):1723-9. doi: 10.1164/ajrccm.163.7.2011060.
 19. Bancalari A, Schade R. Retinopatía del prematuro: Actualización en detección y tratamiento. *Rev Chil Pediatr.* 2020;91:122-30. Doi: 10.32641/rchped.v91i1.1079.
 20. Monangi N, Slaughter JL, Dawodu A, et al. Vitamin D status of early preterm infants and the effects of vitamin D intake during hospital stay. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014;99(2):F166-8. doi: 10.1136/archdischild-2013-303999.
 21. Dawodu A, Nath R. High prevalence of moderately severe vitamin D deficiency in preterm infants. *Pediatr Int.* 2011;53(2):207-10. doi: 10.1111/j.1442-200X.2010.03209.x.
 22. Abrams SA, Hawthorne KM, Rogers SP, et al. Effects of ethnicity and vitamin D supplementation on vitamin D status and changes in bone mineral content in infants. *BMC Pediatr.* 2012;12:6. doi: 10.1186/1471-2431-12-6.
 23. Bi WG, Nuyt AM, Weiler H, et al. Association Between Vitamin D Supplementation During Pregnancy and Offspring Growth, Morbidity, and Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2018;172(7):635-45. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.0302.
 24. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, et al. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ.* 2013;346:f1169. doi: 10.1136/bmj.f1169.
 25. Taylor SN, Wagner CL, Hollis BW. Vitamin D supplementation during lactation to support infant and mother. *J Am Coll Nutr.* 2008;27(6):690-701. doi: 10.1080/07315724.2008.10719746.
 26. Mandell E, Seedorf GJ, Ryan S, et al. Antenatal endotoxin disrupts lung vitamin D receptor and 25-hydroxyvitamin D 1 α -hydroxylase expression in the developing rat. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2015;309(9):L1018-26. doi: 10.1152/ajplung.00253.2015.
 27. Joong KE, Burris HH, Van Marter LJ, et al. Vitamin D and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *J Perinatol.* 2016;36(10):878-82. doi: 10.1038/jp.2016.115.
 28. Çetinkaya M, Çekmez F, Erener-Ercan T, et al. Maternal/neonatal vitamin D deficiency: a risk factor for bronchopulmonary dysplasia in preterms? *J Perinatol.* 2015;35(10):813-7. doi: 10.1038/jp.2015.88.
 29. Saboute M, Yavar R, Kashaki M, et al. Investigation of association between maternal 25-OH vitamin D serum levels and neonatal early onset sepsis in newborns by evaluating key factors. *Lipids Health Dis.* 2019;18(1):153. doi: 10.1186/s12944-019-1095-3.
 30. Dhandai R, Jajoo M, Singh A, et al. Association of vitamin D deficiency with an increased risk of late-onset neonatal sepsis. *Paediatr Int Child Health.* 2018;38(3):193-7. doi: 10.1080/20469047.2018.1477388.
 31. Sava F, Treszl A, Hajdú J, et al. Plasma vitamin D levels at birth and immune status of preterm infants. *Immunobiology.* 2016;221(11):1289-92. doi: 10.1016/j.imbio.2016.06.001.
 32. Shah B, Padbury J, Anderson M, et al. Vitamin D and associated perinatal-neonatal outcomes among extremely low-birth-weight infants. *J Perinatol.* 2018;38(10):1318-23. doi: 10.1038/s41372-018-0203-y.
 33. Kaur H, Donaghue K, Chan A, et al. Vitamin D deficiency is associated with retinopathy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34(6):1400-2. doi: 10.2337/dc11-0103.
 34. Kim I, Kim SS, Song JI, et al. Association between vitamin D level at birth and respiratory morbidities in very-low-birth-weight infants. *Korean J Pediatr.* 2019;62(5):166-72. doi: 10.3345/kjpp.2018.06632.
 35. Yang LR, Li H, Zhang T, et al. Relationship between vitamin D deficiency and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Chin J Contemp Pediatr.* 2018;20(3):178-83. doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2018.03.003.
 36. Shi Y, Liu T, Zhao X, et al. Vitamin D ameliorates neonatal necrotizing enterocolitis via suppressing TLR4 in a murine model. *Pediatr Res.* 2018;83(5):1024-30. doi: 10.1038/pr.2017.329.
 37. Chung PW, Park KY, Kim JM, et al. 25-hydroxyvitamin D status is associated with chronic cerebral small vessel disease. *Stroke.* 2015;46(1):248-51. doi: 10.1161/strokeaha.114.007706.
 38. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Faramarzi R. The vitamin D level in umbilical cord blood in premature infants with or without intra-ventricular hemorrhage: A cross-sectional study. *Int J Reprod Biomed.* 2018;16(7):429-34. PMID: 30234182.
 39. Chhina AS, Shenoi A, Nagendra N, et al. Vitamin D and Metabolic Bone Parameters in Preterm Neonates. *Indian Pediatr.* 2016;53(11):1023-4. doi: 10.1007/s13312-016-0982-1.
 40. Bustos B, Rodríguez I, Peña R, et al. Déficit de vitamina D en niños ingresados en cuidados intensivos pediátricos. *Rev Chil Pediatr.* 2016;87(6):480-86. doi: 10.1016/j.rchipe.2016.05.008.