

Estado de vitamina D en pacientes con hospitalización prolongada por enfermedades respiratorias crónicas

Vitamin D status in children with prolonged hospitalization for chronic respiratory diseases

María Cecilia Riutort^a, Eduardo Muñoz M.^a, Edson Bustos-Arriagada^{b,d},
Carolina Muñoz A.^{b,e}, Salesa Barja^{b,c}

^aResidente. Programa de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

^bHospital Josefina Martínez. Santiago, Chile.

^cDepartamento de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

^dNutricionista

^eKinesióloga

Recibido: 7 de noviembre de 2022; Aceptado: 14 de marzo de 2023

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La deficiencia de vitamina D puede agravar la evolución de niños con enfermedades respiratorias crónicas, favoreciendo infecciones y afectando el desarrollo y crecimiento pulmonar. Se han descrito prevalencias en torno a 30-40% en niños con enfermedades respiratorias agudas.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Se reporta 39% de deficiencia/insuficiencia de vitamina D en niños con enfermedades respiratorias crónicas hospitalizados de modo prolongado, casi todos suplementados previamente. La menor dosis de vitamina D fue el único factor asociado, justificándose la monitorización de 25OHvitamina D para ajustar la suplementación.

Resumen

Los niños con enfermedades respiratorias crónicas (ERC) tienen alto riesgo de deficiencia de vitamina D, la cual puede agravarse en aquellos hospitalizados de forma prolongada, grupo en que se desconoce su prevalencia. **Objetivo:** determinar el estado de vitamina D en niños con ERC hospitalizados de forma prolongada y explorar factores de riesgo. **Pacientes y Método:** Estudio transversal realizado en niños con ERC del Hospital Josefina Martínez, presentes entre septiembre y diciembre de 2012. Se registraron datos demográficos, tiempo de hospitalización, antropometría, exposición solar, suplementación y aporte dietario de vitamina D. Se midió 25-Hidroxivitamina D (25(OH)D) en ng/mL, y se definió: suficiencia (> 30), insuficiencia (20 a 30) y deficiencia (< 20). **Resultados:** Se estudiaron 41 pacientes, 56,1% hombres, con edad mediana de 31 meses (rango: 5 a 146). 51,2% tenía además enfermedad neurológica, 61% eutróficos y 58,5% sin exposición solar. 90,2% recibía suplementación de vitamina D: 65,8% con 400 y 24,4% con 800 UI/día. La concentración promedio

Palabras clave:

Vitamina D;
Enfermedades
Respiratorias Crónicas;
Hospitalización
Prolongada;
Pediatría

de 25(OH)D fue $31,02 \pm 6,82$ ng/mL. 61% tenía suficiencia, 34,1% insuficiencia y 4,9% deficiencia de vitamina D. Los pacientes que recibían 800 UI/día de Vitamina D tuvieron mayor 25(OH)D que aquellos con menor dosis ($p = 0,032$), sin existir asociación entre 25(OH)D y sexo, edad, estado nutricional, función motora, exposición solar, uso de anticonvulsivantes ni tiempo de hospitalización. **Conclusión:** Esta muestra de niños con ERC y hospitalización prolongada presentó alta frecuencia de estado sub-óptimo de vitamina D a pesar de recibir suplementación preventiva, lo cual justifica su adecuada monitorización y dosificación.

Abstract

Children with chronic respiratory diseases (CRD) are at high risk of vitamin D deficiency, which can be aggravated in those hospitalized for prolonged periods, a group with unknown prevalence. **Objective:** to determine the vitamin D status and the risk factors in children with CRD hospitalized for prolonged periods. **Patients and Method:** Cross-sectional study carried out at the *Hospital Josefina Martínez* from September to December 2012, in children with CRD. We registered demographic and anthropometry data, hospital length of stay, sun exposure, supplementation, and dietary intake of vitamin D. 25-Hydroxyvitamin D (25(OH)D) was measured in ng/mL, defining as sufficiency (> 30), insufficiency ($20-30$), and deficiency (< 20). **Results:** 41 patients were studied, 56.1% were boys, with a median age of 31 months (range 5 to 146). 51.2% had a neurological disease, 61.0% were eutrophic, and 58.5% had no sun exposure. Most of the patients (90.2%) received vitamin D supplementation: 65.8% received 400 IU/day and 24.4% received 800. The mean concentration of 25(OH)D was 31.02 ± 6.82 ng/mL, therefore, 61% had sufficiency, 34.1% insufficiency, and 4.9% deficiency. Patients receiving 800 IU/day had higher 25(OH)D concentrations than those with lower doses ($p = 0.032$), showing no association between 25(OH)D and sex, age, nutritional status, motor function, sun exposure, length of stay, or anticonvulsants use. **Conclusion:** This group of children with CRD and prolonged hospitalization had a high prevalence of suboptimal vitamin D status, despite receiving preventive supplementation, thus justifying an adequate monitoring and dosage adjustment.

Keywords:

Vitamin D;
Chronic Respiratory
Diseases;
Prolonged
Hospitalization;
Pediatrics

Abreviaturas

25(OH)D:	25-Hidroxivitamina D plasmática.
AAP:	Academia Americana de Pediatría.
ERC:	Enfermedades Respiratorias Crónicas.
GFMCS:	Gross Motor Function Classification System.
OMS:	Organización Mundial de la Salud.
RIC:	Rango intercuartílico.
UI:	Unidades Internacionales.
VitD:	Vitamina D.

Introducción

En el mundo existe alta prevalencia de deficiencia de vitamina D (vitD), afectando a 9% de la población pediátrica de Estados Unidos y 10%-30% en países europeos¹⁻³. En preescolares mexicanos 24% tiene insuficiencia de vitD y en la zona austral chilena (latitud sur mayor 40°) estos llegan a presentar 64% de deficiencia^{4,5}.

El estado de vitD se estima en base a la concentración plasmática de 25-Hidroxivitamina D (25(OH)D), según la cual diferentes sociedades científicas han defi-

nido la deficiencia como 25(OH)D < 20 ng/mL, insuficiencia entre 21 y 29 ng/mL y suficiencia ≥ 30 ng/mL⁶⁻⁸.

El ser humano ingiere la vitD en alimentos y suplementos, pero principalmente la sintetiza en forma endógena, proceso que se inicia en la piel por la transformación de 7-dehidrocolesterol a previtamina D₃ producto de la exposición solar, en particular por radiación ultravioleta. La pigmentación cutánea, el uso de bloqueadores solares, la hora del día, la estación del año, la latitud y superficie expuesta son factores que influyen en este proceso. La previtamina D se hidroxila en el hígado (25(OH)D) y posteriormente en los riñones, originando el compuesto activo: 1,25(OH)vitD².

La principal función de la vitD es regular el metabolismo del calcio y fósforo, siendo esencial para la salud ósea. Sin embargo, se han planteado numerosos efectos extraóseos, y asociación de su deficiencia a enfermedades autoinmunes, cardiovasculares, neurológicas, oncológicas, alergias alimentarias⁹⁻¹², enfermedades respiratorias crónicas (ERC) y asma bronquial¹³⁻¹⁵. Participa además en la inmunidad innata, posee efecto antimicrobiano y regula procesos inflamatorios, habiéndose reportado una relación inversa entre 25(OH)D e infecciones respiratorias altas¹⁶ y directa con la función pulmonar, de modo que los pacientes con

ERC pueden ser más susceptibles al daño por déficit de vitD¹⁷⁻¹⁸. En ratones, se ha demostrado que esta deficiencia produce daño histológico, menor tamaño y volumen pulmonar, evidencia del efecto directo sobre el desarrollo del sistema respiratorio¹⁹.

El año 2002 en Chile se reportaron bajas concentraciones de 25(OH)vitD, con 22 ± 7 ng/mL en niños sanos de 2 a 18 años con densitometría ósea normal. En niños con enfermedades crónicas con sospecha de osteopenia, 32% tuvo 25(OH)vitD menor a 14 ng/mL y 20% presentó efectivamente osteopenia^{20,21}. Grupos de expertos recomiendan suplementar con 400 UI de vitD al día a todos los lactantes hasta el año de vida⁶⁻⁸ y con 800 a 1.000 UI a los grupos de riesgo²², teniendo presente que el exceso de vitD puede provocar hipercalcemia, hipercalciuria y litiasis renal²³.

En pacientes con ERC, la escasa exposición solar, la baja ingesta de vitD, la suplementación insuficiente, la malnutrición y algunos fármacos (anticonvulsivantes, glucocorticoides) afectan negativamente el estado de vitD^{6,13,21,22}. El hospital Josefina Martínez corresponde a un centro de transición al hogar, donde permanecen hospitalizados niños con ERC con el fin de recibir una rehabilitación integral e interdisciplinaria durante períodos mayores a dos meses²⁴. Estos pacientes reciben suplementación de 400 UI/día de Colecalciferol y si adicionalmente presentan limitación severa de la movilidad reciben 800 UI. Aunque existe información sobre el estado de vitamina D en niños asmáticos o con infecciones respiratorias agudas, se desconoce la situación en pacientes pediátricos con ERC y hospitalización prolongada, situación que puede agravar la deficiencia de esta. El objetivo de este estudio fue determinar el estado de vitamina D en niños con ERC hospitalizados de forma prolongada y explorar factores de riesgo conocidos que se asocian a su deficiencia.

Pacientes y Método

Diseño

Se realizó un estudio descriptivo, transversal, en el Hospital Josefina Martínez, donde ingresan niños con ERC procedentes de las unidades de neonatología y de cuidado intensivo de los hospitales del sistema público de salud, para realizar su transición al hogar. En su mayoría corresponde a población pediátrica vulnerable, que requiere de una rehabilitación integral y multidisciplinaria. El hospital está localizado en la zona suroccidental de Santiago, zona central de Chile.

Pacientes

Se trata de una muestra por conveniencia, constituida por los pacientes que se encontraban hospitalizados entre los meses de septiembre y diciembre de 2012, período de primavera en el hemisferio sur. Se excluye-

ron los niños con hospitalización menor a dos meses, con insuficiencia renal o hepática, infecciones intercurrentes o síndrome de malabsorción.

Variables analizadas

Se registró la edad, sexo, enfermedad de base, tiempo de hospitalización a la fecha de la extracción de la muestra sanguínea, examen físico completo y evaluación antropométrica con curvas de referencia OMS 2006 para los menores de 5 años y OMS 2007 para los mayores de 5 años^{25,26}. En los menores de 5 años se clasificó el estado nutricional según puntaje z para Peso/Talla (zP/T) y en los mayores, según puntaje z de índice de masa corporal (zIMC), definiéndose con estos puntajes: Eutrofia (>-1 y $<+1$), malnutrición por exceso ($\geq +1$), y malnutrición por déficit (≤ -1). Se calculó el índice Talla/Edad expresado como zT/E.

Se consideró la exposición solar (UVB) como presente si el niño salía durante un período mayor a 30 minutos de su sala de hospitalización al jardín, patio de juegos, o si asistía a jardín infantil o al colegio. Se consideró como exposición ausente si el niño salía un período menor o si no salía de las dependencias interiores del hospital. Ello se constató en la hoja de registro de enfermería de cada paciente.

Se registró la dosis de suplementación y el aporte dietario de vitD, considerándose la suma de ambos como la ingesta total diaria de vitD. Se registró además el uso de otros suplementos y/o medicamentos.

El grado de movilidad se estableció según la clasificación de la función motora gruesa (GMFCS) para niños con Parálisis Cerebral²⁷, adaptada como sigue: Nivel I-II: Realiza hitos motores y tiene un grado de funcionalidad con marcada independencia. Nivel III-IV: Realiza hitos motores, pero con retraso en la funcionalidad y limitación para el desplazamiento. Nivel V: Es completamente dependiente, sin realizar actividades motoras funcionales voluntarias, pasa la mayor parte del día en su cama.

Análisis de laboratorio

Se realizó una toma de muestra de sangre en ayunas que fue procesada en el Laboratorio Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile, acreditado por la norma internacional ISO 15189. Se midieron: 25(OH)D (Ensayo quimio luminiscente competitivo "25OH Vitamin D Total Assay", con equipo DiaSorin LIAISON), Hormona Paratiroidea intacta (PTH, con inmunoensayo electro quimio luminiscente, equipo Molecular Analytics, Roche), calcemia (Método colorimétrico), fosfemia (reacción de Molibdato UV) y fosfatasas alcalinas (Método enzimático colorimétrico), los tres últimos con equipo Cobas 8.000, Roche-Hitachi. De acuerdo a recomendaciones internacionales, se consideraron los siguientes puntos de corte de

25(OH)D para determinar el estado de vitD: Deficiencia: < 20 ng/mL, Insuficiencia: entre 21-29 ng/mL y Suficiencia: \geq 30 ng/mL⁶.

Análisis estadístico

Se calculó un tamaño muestral de 41 pacientes en base a una frecuencia de insuficiencia/deficiencia de vitamina D de 39%^{21,28}, con un error absoluto de 15%. Se creó una base de datos en Excel 2007 (Microsoft Corporation), para su análisis posterior con el programa Minitab 17®. Se realizó estadística descriptiva con medias o medianas según la distribución de las variables (test de Anderson Darling), al igual que se comparó subgrupos con T Student y ANOVA (para 25(OH)VD) o pruebas no paramétricas, Mann Whitney y Kruskal Wallis (para edad, tiempo de hospitalización). Las proporciones se compararon mediante Chi2. Se efectuó test de Spearman y de regresión lineal simple para evaluar la asociación entre 25(OH)VD y los diferentes factores numéricos. El nivel de significación requerido fue $p < 0,05$.

Aspectos éticos

Se respetaron las normas internacionales para investigación biomédica en seres humanos. El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética Científica del Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente (resolución n° 2.886). Los padres o tutores legales firmaron un documento de consentimiento informado.

Resultados

Características generales

Se reclutaron 41 pacientes, 56% hombres, con mediana de edad de 31 meses, correspondiendo a 29,3% los menores de 2 años, 36,6% los entre 2 y 4 años y 34,1% los mayores de 4 años, sin diferencia según sexo. Sus características se describen en la tabla 1. En los diagnósticos respiratorios de base predominó el daño pulmonar crónico post-infeccioso y 34,1% requería apoyo ventilatorio prolongado por insuficiencia respiratoria crónica o patología de la vía aérea. Los pacientes tenían un tiempo de hospitalización con mediana de 20 meses, rango de intervalo de confianza (RIC): 11;39.

Estado nutricional

En 58,54% de los niños el estado nutricional era normal; 31,7% presentaba sobrepeso u obesidad y 2,4% desnutrición, en 70% la estatura fue normal. Las medianas de los índices antropométricos fueron para zT/E de -1,45 (-5,84 a 1,92), zP/T 0,25 (-2,7 a 2,86) y zIMC 0,41 (-2,83 a 2,35), sin diferencia según sexo.

Exposición solar

24/41 pacientes (58,5%) no tenían exposición solar y 17 pacientes (41,5%) tenían exposición diaria mayor a 30 minutos.

Suplementación e ingesta de vitD en la dieta

37/41 pacientes (90,4%) recibían suplementación con vitD, de los cuales 27 (73%) recibían 400 UI/día y 10 (27%) 800 UI/día. Solamente 4/41 (9,76%) no la recibían, por tener deambulación normal y asistir a un centro educacional fuera del hospital. Los pacientes con GMFCS V recibían mayor suplementación con vitD que aquellos con mayor función motora gruesa (Chi², $p = 0,001$).

El tiempo de suplementación equivalía al de la hospitalización, puesto que se había iniciado a su ingreso al hospital. No hubo diferencias en 25(OH)D de acuerdo al tiempo de estadía.

Las fórmulas lácteas eran la principal fuente de vitD en la dieta, a través de la cual los pacientes recibían una mediana de 345 UI/día (rango: 0 a 1.004 UI/día). Si se sumaba la suplementación, su ingesta diaria total era de $818 \pm 258,8$ UI/día.

Estado de vitD

En la tabla 2 se muestra la ingesta diaria total de vitD, 25(OH)D y los principales resultados de los exámenes de laboratorio relacionados, en el grupo total y sin diferencias según sexo. El calcio plasmático estaba dentro de rango normal en todos los pacientes, 82,93% tenía fosfatasas alcalinas normales y 90,24% de parathormona normales. Los 2 pacientes con deficiencia de

Tabla 1. Características de 41 niños con enfermedad respiratoria crónica y hospitalización prolongada

Característica		Resultado
Edad en meses, Mediana (RIC)		31 (18,5; 50)
Sexo masculino, n (%)		23 (56)
Tiempo de hospitalización en meses, Mediana (RIC)		20 (11; 39)
Diagnóstico respiratorio, n (%)	Displasia Broncopulmonar	9 (21,9)
	Daño pulmonar crónico	18 (43,9)
	Insuficiencia respiratoria crónica	12 (29,3)
	Patología de la vía aérea	2 (4,9)
Enfermedad neurológica, n (%)	Ausente	20 (48,8)
	Enfermedad neuromuscular	15 (36,6)
	Parálisis cerebral	6 (14,6)
Función motora gruesa*, n (%)	I y II	13 (31,7)
	III_IV	13 (31,7)
	V	15 (36,6)
Tratamiento anticonvulsivante, n (%)		11 (26,8)

RIC: rango de intervalo de confianza. *GMFCS (Gross motor function classification system) adaptado: Nivel I-II: Realiza hitos motores y tiene un grado de funcionalidad con marcada independencia. Nivel III-IV: Realiza hitos motores, pero con retraso en la funcionalidad y limitación para el desplazamiento. Nivel V: Es completamente dependiente, sin realizar actividades motoras funcionales voluntarias, pasa la mayor parte del día en su cama.

Tabla 2. Ingesta de vitamina D y principales resultados de los exámenes de laboratorio relacionados al estado de vitamina D, en 41 niños con enfermedad respiratoria crónica y hospitalización prolongada

	Total	Mujeres	Hombres	P*
n (%)	41 (100)	18 (43,9)	23 (56,1)	-
Suplementación vitD (UI/día) ^a	458,5 ± 229	444,4 ± 233	469,6 ± 230	0,70 ^c
VitD en alimentación (UI/día) ^a	359,6 ± 239	393,6 ± 267	333,0 ± 216	0,44 ^c
Ingesta total vitD (UI/día) ^a	818,1 ± 259	838,1 ± 300	802,6 ± 227	0,67 ^c
25(OH)D (ng/ml) ^a	31,02 ± 6,8	31,29 ± 7,06	30,8 ± 6,78	0,82 ^c
Calcio plasmático (mg/dl) ^a	9,97 ± 0,45	10,08 ± 0,39	9,88 ± 0,48	0,16 ^c
Fósforo plasmático (mg/dL) ^b	4,9 (4,6;5,4)	5,2 (4,6;5,6)	4,9 (4,7;5,3)	0,44
Fosfatasas alcalinas (mg/dl) ^a	245,7 ± 69,9	246,1 ± 67,6	245,3 ± 73,2	0,93
Parathormona (pg/ml) ^b	24,5 (20,8;31,9)	26,3 (21,7;42,8)	23,1 (20,7;27,7)	0,21

VitD: vitamina D. 25(OH)D: 25- hidroxivitamina D plasmática. ^aPromedio ± desviación estándar. ^bMediana (rango intercuartílico). ^cTest de Student para muestras independientes. d: Test Mann-Whitney.

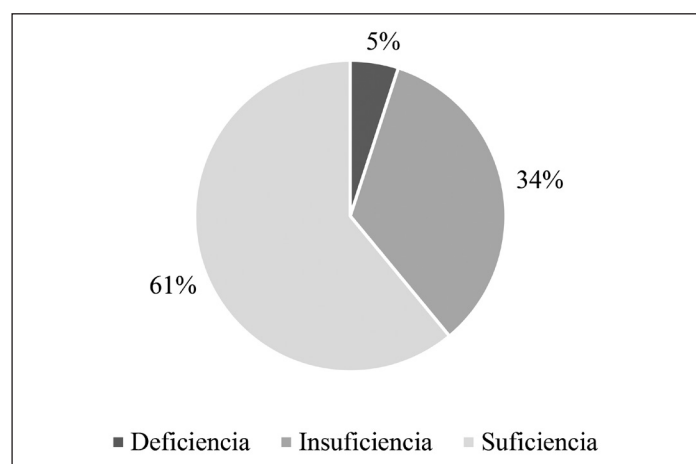


Figura 1. Estado de vitamina D en 41 niños con enfermedades respiratorias crónicas y hospitalización prolongada, según concentración plasmática de 25-hidroxivitamina D. 25-hidroxivitamina D (25(OH)D). Deficiencia: < 20 ng/mL, Insuficiencia: entre 21-29 ng/mL y Suficiencia: ≥ 30 ng/mL⁶.

vitD presentaron calcemia, fosfatasas alcalinas y parathormona normales, aunque fósforo plasmático bajo. La distribución porcentual según el estado de vitD se describe en la figura 1: 39% de los pacientes tuvieron valores sub-óptimos de vitD (insuficiencia o deficiencia). Solamente dos presentaron deficiencia: uno se encontraba postrado, no tenía exposición solar y recibía 800 UI/día de suplementación de vitD y el otro tenía deambulación normal, exposición solar y no recibía suplementación con vitD.

Factores asociados al estado de vitD

La figura 2 muestra que entre los niños que recibían suplementación de vitD oral, aquellos con 800 UI/día tenían mayor 25(OH)D que los con 400 UI/día ($p = 0,032$). Tenían suficiencia de vitD 60% de los pacientes que recibían 400 UI, vs. 80% de los suplementados con 800 UI ($\chi^2 p = 0,2$).

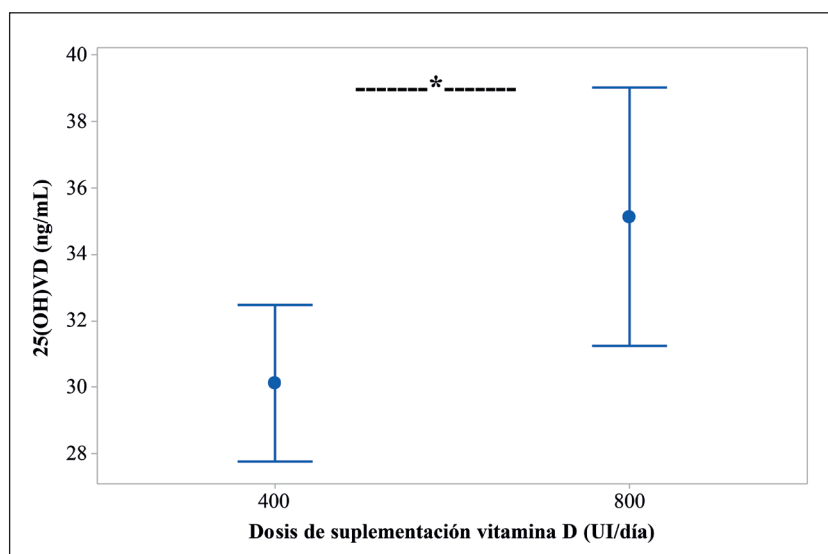


Figura 2. Concentración plasmática de 25-hidroxivitamina D según la dosis de suplementación con colecalciferol, en 41 niños con enfermedades respiratorias crónicas y hospitalización prolongada. 25(OH)VD: 25-hidroxivitamina D. *Test ANOVA (IC 95%), $p = 0,032$, entre el grupo suplementado con 400 vs. 800 UI/día.

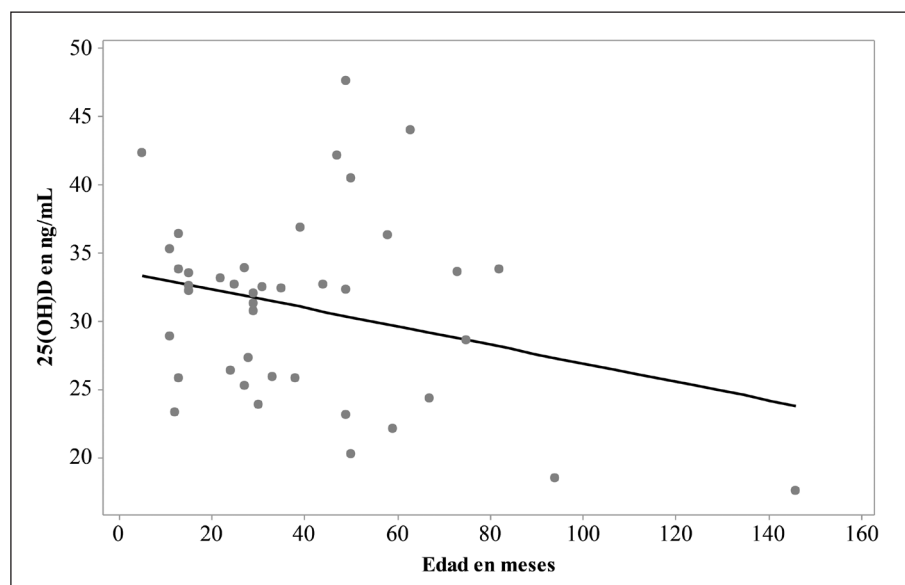


Figura 3. Asociación entre la concentración plasmática de 25-hidroxivitamina D y la edad, en 41 pacientes pediátricos con enfermedades respiratorias crónicas y hospitalización prolongada. 25(OH)VD: 25-hidroxivitamina D. Ecuación de 25(OH)D = 33,70-0,06778 x Edad. R²: 7,5% (p = 0,08).

Tabla 3. Factores no asociados al estado de vitamina D en 41 niños con enfermedad respiratoria crónica y hospitalización prolongada

Factor		Deficiencia/insuficiencia	Suficiencia	p
Edad en meses, Mediana (RIC)		35,5 (24,7; 64)	29,0 (15;49)	0,36 [#]
Sexo (%)	Mujeres	38,9	61,1	0,99 ^{&}
	Hombres	39,1	60,9	
Diagnóstico de base	DBP	33,3	66,7	0,13 ^{&}
	DPC	72,2	27,8	
	IRC	66,7	33,3	
Estado nutricional (%)	MD	40	60	0,88 ^{&}
	Eutrofia	42	58	
	ME	33	67	
GMFCS (%)	I y II	46	54	0,79 ^{&}
	III y IV	38	62	
	V	33	67	
Exposición solar (%)	Sí	33	66,7	0,37 ^{&}
	No	47	52,9	
Uso anticonvulsivante	Sí	36	64	0,8 ^{&}
	No	40	60	
Estadía en meses, Mediana (RIC)		15 (11;63)	24 (6;39)	0,7 [#]

Estado vit D según 25(OH)D; deficiencia: < 20 ng/mL, insuficiencia: entre 21-29 ng/mL y suficiencia: ≥ 30 ng/mL. DBP: displasia broncopulmonar, DPC: daño pulmonar crónico, IRC: Insuficiencia respiratoria crónica. MD: Malnutrición por déficit (desnutrición + riesgo a desnutrir), ME: Malnutrición por exceso (Sobrepeso + obesidad). GMFCS: Gross Motor Function Classification System. [#]Test de Mann Whitney. [&]Chi².

Como se observa en la figura 3, en relación a la edad, se encontró una tendencia no significativa de asociación inversa (p = 0,08).

No se encontró asociación entre el estado de vitD y el sexo, patología respiratoria, estado nutricional, función motora, exposición solar, uso de anticonvulsivante, tiempo de suplementación con vitD o de hospitalización (tabla 3).

Discusión

Este estudio describe una alta frecuencia de estado subóptimo de vitD (39%) en un grupo de niños con hospitalización prolongada por enfermedades respiratorias crónicas, a pesar de que 94% recibía suplemento de vitD, siendo este aporte el único factor asociado a la concentración de 25(OH)D. Correspon-

de a un grupo de pacientes de alto riesgo, en quienes el bajo nivel de vitD puede afectar la evolución de su enfermedad, dada su influencia en la función pulmonar y en la respuesta inmunológica frente a las infecciones^{11,17,19}.

Se ha reportado insuficiencia de vitD en diferentes poblaciones de niños con enfermedades crónicas: en un estudio local, 32% presentaron insuficiencia de vitD²¹. Esta situación es comparable a la encontrada en el presente trabajo, de 34% insuficiencia y 5% deficiencia, similares a un estudio sueco, con 39% y 6% respectivamente en niños con sibilancias, versus 24% y 3% en los controles sanos²⁸. Por otro lado, otros estudios no han reportado diferencias en preescolares asmáticos vs. sin asma²⁹.

La alta frecuencia encontrada es llamativa porque 94% de los pacientes recibían suplementación con vitD. Confirmamos que la dosis de suplementación era insuficiente, puesto que los pacientes que recibían 800 UI/día tenían mayor 25(OH)D que los que eran suplementados con 400 UI/día, y que hubo normalización de 25(OH)D en 11 pacientes con insuficiencia que pudieron ser controlados posteriormente al aumento de la dosis (datos no mostrados). Sin embargo, debe considerarse que 60% de los niños con 400 UI tenían suficiencia de vitamina D.

El estado subóptimo de vitD en este grupo debe considerarse en contexto de la alta prevalencia de esta deficiencia en población pediátrica en Chile, siendo una minoría aquella derivada de pacientes con enfermedades crónicas como los aquí estudiados. Debido a que la principal fuente de vitD es la síntesis cutánea mediada por la radiación solar, la deficiencia es mayor a mayores latitudes, tanto norte como sur, y varía según la estación del año^{30,31}. En la zona austral se ha reportado deficiencia de hasta 96,3%^{5,32}, el presente estudio se realizó en la zona central de Chile y en período de inicio de la primavera.

El estado de vitD es muy importante en estos niños, puesto que puede afectar la función pulmonar debido a su edad y condiciones generales. En niños con asma se ha planteado que el mecanismo sería la inducción de resistencia a corticoides por parte de la vitD, así como también reduciría la proliferación del músculo liso, la respuesta inflamatoria y la secreción de remodeladores y de mediadores de fibroblastos^{9,33}. En adultos, se ha observado una relación significativa entre 25(OH)D y pruebas de función pulmonar¹⁷ y, por otro lado, con efecto protector de la inmunidad, modulando los efectos de citoquinas a través de distintas células del sistema inmune³⁴.

Destaca la ausencia de otros marcadores de deficiencia de vitD y osteopenia, como son la hipocalcemia, hipofosfemia, aumento de PTH o FA, lo cual concuerda con otros estudios, sin colaborar en identificar

a los niños con deficiencia de vitD y no justificarse su medición de rutina.

La tendencia encontrada de una asociación inversa entre 25(OH)D y la edad de los pacientes concuerda con otros reportes, en los que se adjudica al mayor requerimiento de vitD hacia la pubertad por crecimiento acelerado especialmente en hombres, a la mayor adherencia a la suplementación de vitD en los menores, o al menor número de consultas y solicitud de 25(OH)D en los mayores³⁵⁻³⁷. En nuestro estudio correspondió a que estos últimos requerían dosis mayores de suplementación, lo cual refuerza la necesidad de su adecuada monitorización y ajuste.

En estos pacientes hospitalizados no existe la baja adherencia a la suplementación a largo plazo, aspecto gravitante en los ambulatorios³⁷ y muy frecuente en la población general. La adherencia deficiente en contexto de la alta prevalencia del déficit, justifica la fortificación con vitD de alimentos de consumo extendido como lácteos y harina, estrategia aprobada recientemente en Chile³⁸.

No se encontró diferencia por sexo en 25(OH)D, habiéndose descrito menores valores en mujeres que en hombres³⁶, ni tampoco asociación con la menor función motora, exposición solar o uso de anticonvulsivantes, todos factores de riesgo para la deficiencia de vitD, posiblemente por encontrarse la mayoría con suplementación previa y por el tamaño de esta muestra, calculado para detectar prevalencia de la deficiencia y no para diferencias entre estos grupos.

A pesar de presentar esta muestra 31,7% de sobrepeso u obesidad, no hubo asociación de ambos con 25(OH)D. El exceso de peso es un factor de riesgo de deficiencia de vitD, cuyo mecanismo subyacente no está claro; se ha planteado que la vitD se deposita y queda "secuestrada" en el tejido adiposo. Además, los niños con obesidad pueden tener menor exposición solar y bajo consumo de alimentos fortificados. La relación entre obesidad y deficiencia de vitD se ha descrito en muestras de mayor tamaño y edad³⁹⁻⁴¹, lo cual puede influir en nuestros resultados. También puede considerarse que una proporción importante tenía daño neurológico que puede condicionar menor peso por disminución de la masa magra debido a atrofia muscular. En estos pacientes, una mayor masa grasa no determina un aumento del P/T o IMC, parámetros que definen la obesidad y el sobrepeso. La medición de pliegues cutáneos y perímetro braquial permiten estimar la masa grasa y magra, pero en el presente estudio no se incluyeron dichas mediciones.

La principal fortaleza de este estudio, es que describe el estado de vitD en pacientes pediátricos con enfermedades respiratorias crónicas graves hospitalizados por períodos prolongados, que consideró la ingesta to-

tal y la suplementación estable y segura de vitamina D, así como la medición estandarizada de 25(OH)D. Sin embargo, tiene como limitación un tamaño muestral que aunque es adecuado, lo es con un elevado error absoluto. Otras limitaciones son: el no haberse registrado el uso de bloqueador solar, ni en forma más precisa la exposición solar.

Podemos concluir que los niños con enfermedad respiratoria crónica con hospitalización prolongada presentan una alta frecuencia de déficit o insuficiencia de vitamina D, aun recibiendo la suplementación recomendada para la población general. En esta muestra el estado de vitD se asoció solamente a la dosis de suplementación de vitD, pero no a otros factores de riesgo descritos. Recomendamos suplementar a todos y monitorizar 25(OH)D en este grupo de riesgo, al menos anualmente, ajustando la suplementación para posibilitar un mejor estado de vitD, lo cual puede redundar en una mejor evolución de su enfermedad y respuesta inmune frente a las infecciones. Se requieren estudios prospectivos, con mayor tamaño muestral, seguimiento posterior a la suplementación y evaluación de su impacto en la función pulmonar.

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.

Financiamiento

Concurso de Investigación 2012, Fundación Josefina Martínez de Ferrari.

Referencias

- Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, et al. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001-2004. *Pediatrics*. 2009;124:e362-e370. doi: 10.1542/peds.2009-0051.
- Braegger C, Campoy C, Colomb V, et al. Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56:692-701. doi: 10.1097/MPG.0b013e31828f3c05.
- Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18:153-65. doi: 10.1007/s11154-017-9424-1.
- Brito A, Cori H, Olivares M, et al. Less than adequate vitamin D status and intake in Latin America and the Caribbean: a problem of unknown magnitude. *Food Nutr Bull*. 2013;34:52-64. doi:10.1177/156482651303400107.
- Le Roy C, Reyes M, González JM, et al. Estado nutricional de vitamina D en pre escolares chilenos de zonas australes. *Rev Med Chil*. 2013;141:435-41. doi: 10.4067/S0034-98872013000400003
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
- 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;122:1142-52. doi: 10.1542/peds.2008-1862.
- Saggese G, Vierucci F, Boot AM, et al. Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement. *Eur J Pediatr*. 2015;174:565-76. doi: 10.1007/s00431-015-2524-6.
- Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, et al. Skeletal and Extraskelatal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev*. 2019;40:1109-51. doi: 10.1210/er.2018-00126
- Pelajo CF, Lopez-Benitez JM, Miller LC. Vitamin D and autoimmune rheumatologic disorders. *Autoimmun Rev*. 2010;9(7):507-10. doi:10.1016/j.autrev.2010.02.011
- Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39:365-79. doi: 10.1016/j.ecl.2010.02.010.
- Vassallo MF, Camargo CA Jr. Potential mechanisms for the hypothesized link between sunshine, vitamin D, and food allergy in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:217-22. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.011.
- Cepeda SJ, Zenteno AD, Fuentes SC, et al. Vitamina D y enfermedades respiratorias pediátricas. *Rev Chil Pediatr*. 2019;90:94-101. doi: 10.32641/rchped.v90i1.747.
- Rajabbik MH, Lotfi T, Alkhaled L, et al. Association between low vitamin D levels and the diagnosis of asthma in children: a systematic review of cohort studies. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014;10:31. doi: 10.1186/1710-1492-10-31.
- Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:788-95. doi: 10.1093/ajcn/85.3.788
- Jolliffe DA, Camargo CA Jr, Sluyter JD, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomized controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(5):276-92. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00051-6.
- Black PN, Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin d and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey. *Chest*. 2005;128:3792-8. doi: 10.1378/chest.128.6.3792.
- Gilbert CR, Arum SM, Smith CM. Vitamin D deficiency and chronic lung

- disease. *Can Respir J*. 2009;16(3):75-80. doi: 10.1155/2009/829130.
19. Zosky GR, Berry LJ, Elliot JG, et al. Vitamin D deficiency causes deficits in lung function and alters lung structure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:1336-43. doi: 10.1164/rccm.201010-1596OC
 20. Reyes ML, Hernández MI, Urrejola P, et al. Normal values of biochemical and densitometric test on bone metabolism in Chilean children 2-18 year old. *Bone*. 2005; 36:S70-71.
 21. Reyes ML, Hernández MI, Palisson F, et al. Deficiencia de vitamina D en niños con enfermedades crónicas evaluados por osteopenia. *Rev Med Chil*. 2002;130:645-50. <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872002000600007>.
 22. Munns CF, Cowell CT. Prevention and treatment of osteoporosis in chronically ill children. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2005;5(3):262-72.
 23. Vanstone MB, Oberfield SE, Shader L, et al. Hypercalcemia in children receiving pharmacologic doses of vitamin D. *Pediatrics*. 2012;129:e1060-e1063. doi:10.1542/peds.2011-1663.
 24. Vega-Briceño L, Contreras I, Prado F, et al. Hospital Josefina Martínez: Una breve reseña histórica. *Neumol Pediatr*. 2007;2(1):3-5.
 25. WHO Child Growth Standards. Available from: <https://www.who.int/tools/child-growth-standards>
 26. WHO. Growth reference data for 5-19 years. Available from: <https://www.who.int/toolkits/growth-reference-data-for-5to19-years>
 27. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, et al. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 1997;39(4):214-23. doi: 10.1111/j.1469-8749.1997.tb07414.x
 28. Stenberg Hammar K, Hedlin G, Konradsen JR, et al. Subnormal levels of vitamin D are associated with acute wheeze in young children. *Acta Paediatr*. 2014;103:856-61. doi: 10.1111/apa.12666.
 29. Dogru M, Kirmizibekmez H, Yesiltepe Mutlu RG, et al. Clinical effects of vitamin D in children with asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;164:319-25. doi: 10.1159/000366279.
 30. Rockell JE, Green TJ, Skeaff CM, et al. Season and ethnicity are determinants of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in New Zealand children aged 5-14 y. *J Nutr*. 2005;135(11):2602-8. doi: 10.1093/jn/135.11.2602.
 31. Munasinghe LL, Yuan Y, Willows ND, et al. Vitamin D deficiency and sufficiency among Canadian children residing at high latitude following the revision of the RDA of vitamin D intake in 2010. *Br J Nutr*. 2017;117:457-65. doi: 10.1017/S0007114517000320.
 32. Brinkmann K, Le Roy C, Iñiguez G, et al. Deficiencia severa de vitamina D en niños de Punta Arenas, Chile: influencia de estado nutricional en la respuesta a suplementación. *Rev Chil Pediatr*. 2015;86:182-8. doi: 10.1016/j.rchipe.2015.03.001.
 33. Poon AH, Mahboub B, Hamid Q. Vitamin D deficiency and severe asthma. *Pharmacol Ther*. 2013;140:148-55. doi:10.1016/j.pharmthera.2013.06.006.
 34. Huang Y, Fu L, Yang Y. Age-Related Vitamin D Deficiency Is Associated with the Immune Response in Children with Community-Acquired Pneumonia. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2017;63(1):1-7. doi: 10.3177/jnsv.63.1.
 35. Wang LL, Wang HY, Wen HK, et al. Vitamin D status among infants, children, and adolescents in southeastern China. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2016;17:545-52. doi: 10.1631/jzus.B1500285
 36. Vissing Landgrebe A, Asp Vonsild Lund M, Lausten-Thomsen U, et al. Population-based pediatric reference values for serum parathyroid hormone, vitamin D, calcium, and phosphate in Danish/North-European white children and adolescents. *Clin Chim Acta*. 2021;523:483-90. doi: 10.1016/j.cca.2021.10.024.
 37. Arancibia CM, Reyes GML, Cerda J. Adherencia a la suplementación con vitamina D y factores determinantes de ella, durante el primer año de vida. *Rev Chil Pediatr*. 2014;85:428-36. doi: 10.4067/S0370-41062014000400004.
 38. Rodríguez Osic L. Una nueva política pública estructural para Chile: Fortificación con Vitamina D. *Andes pediatr*. 2022;93(6):791-3. doi: 10.32641/andespediatr.v93i6.4549
 39. Fiamenghi VI, Mello ED. Vitamin D deficiency in children and adolescents with obesity: a meta-analysis. *J Pediatr (Rio J)*. 2021;97:273-9. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.08.006.
 40. Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F, Chueca-Guindulain MJ, et al. Prevalencia de hipovitaminosis D y factores asociados en la edad infantojuvenil. *Aten Primaria*. 2018;50:422-9. doi: 10.1016/j.aprim.2017.06.003.
 41. Pérez-Bravo F, Duarte L, Arredondo-Olgún M, et al. Vitamin D status and obesity in children from Chile. *Eur J Clin Nutr*. 2022;76(6):899-901. doi: 10.1038/s41430-021-01043-9.