

Niveles bajos de vitamina D al mes de vida y su asociación con displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros menores de 32 semanas y/o menores de 1.500 g

Low levels of vitamin D at one month of age and its association with bronchopulmonary dysplasia in premature newborns under 32 weeks and/or under 1500 g

Tamara Velásquez Cárcamo^{a,b}, Carolina Méndez Benavente^c

^aPrograma de Formación de Especialistas en Pediatría, Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

^bServicio de Pediatría, Hospital Regional de Coyhaique. Coyhaique, Chile.

^cServicio de Neonatología, Hospital San Juan de Dios. Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Recibido: 18 de octubre de 2024; Aceptado: 23 de mayo de 2025

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

El déficit de vitamina D es frecuente en prematuros y se ha relacionado con patología respiratoria y displasia broncopulmonar. Sin embargo, respecto al desarrollo de displasia broncopulmonar la evidencia es controversial. En Chile, no se encontraron trabajos que estudien la relación entre niveles de vitamina D medidos al mes de vida y diagnóstico de displasia broncopulmonar.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Se presenta un análisis de datos retrospectivo de fichas clínicas respecto a los niveles de 25-hidroxivitamina D medidos al mes de vida en recién nacidos prematuros y su asociación con displasia broncopulmonar. La mayoría de RNPT tuvo déficit de VD, sin embargo no se observó asociación entre niveles bajos de VD con características perinatales, soporte respiratorio, estadía hospitalaria y comorbilidades evaluadas incluyendo DBP.

Resumen

Los recién nacidos prematuros (RNPT) tienen mayor riesgo de déficit de vitamina D (VD). La VD es actualmente reconocida por sus múltiples funciones, incluyendo su rol en la maduración pulmonar, describiéndose asociación entre su déficit y desarrollo de displasia broncopulmonar (DBP). **Objetivo:** Determinar si existe asociación entre niveles bajos de 25(OH)D medidos al mes de vida en RNPT y displasia broncopulmonar. **Pacientes y Método:** Estudio retrospectivo con recolección de datos de fichas clínicas de RNMBPN (< 1.500 gramos) y/o < 32 semanas de edad gestacional. Se analizaron niveles de 25(OH)D del mes de vida, características perinatales y evolución post natal. Niveles bajos de 25(OH)D < fueron definidos < 30 ng/ml y se determinó asociación estadística con

Palabras clave:

Displasia Broncopulmonar; Prematuridad; Deficiencia de Vitamina D; Vitamina D y Resultado Neonatal; 25-(OH)D

DBP y otras comorbilidades. **Resultados:** Se evaluaron 147 prematuros, el promedio de los niveles de VD fue de $22,0 \pm 10,3$ ng/ml. Un 85,0% (125/147) tuvo niveles bajos y 45,0% (66/147) desarrolló DBP. No se observó asociación entre niveles bajos de 25-(OH)D y comorbilidades incluyendo DBP. El grupo DBP tuvo menor edad gestacional ($p < 0,0001$), peso de nacimiento ($p < 0,0001$) y mayor necesidad de cualquier soporte respiratorio ($p < 0,001$) junto con asociación significativa con todas las comorbilidades evaluadas ($p < 0,001$). **Conclusiones:** La mayoría de prematuros tuvo déficit de VD. No se observó asociación entre niveles bajos de VD y DBP.

Abstract

Premature newborns (PTNBs) are at increased risk of vitamin D (VD) deficiency. VD is currently recognized for its multiple functions, including its role in lung maturation, and a reported association between VD deficiency and the development of bronchopulmonary dysplasia (BPD). **Objective:** To determine whether there is an association between low 25(OH)D levels measured at 1 month of age in PTNBs and BPD. **Patients and Method:** A retrospective study was conducted with data collected from clinical records of VLBW infants ($< 1,500$ grams) and/or < 32 weeks of gestational age. 25(OH)D levels at 1 month of age, perinatal characteristics, and postnatal outcomes were analyzed. Low 25(OH)D levels were defined as < 30 ng/ml, and a statistical association with BPD and other comorbidities was evaluated. **Results:** A total of 147 PTNBs were included in the analysis. The mean VD level was 22.0 ± 10.3 ng/ml. 85.0% (125/147) had low levels and 45.0% (66/147) developed BPD. No association was observed between low 25(OH)D levels and comorbidities, including BPD. The BPD group had a lower gestational age ($p < 0.0001$), birth weight ($p < 0.0001$), and greater need for any respiratory support ($p < 0.001$), along with a significant association with all comorbidities evaluated ($p < 0.001$). **Conclusions:** Most PTNBs had VD deficiency. No association was found between low VD levels and BPD.

Keywords:

Bronchopulmonary
Dysplasia;
Prematurity;
Vitamin D Deficiency;
Vitamin D and
Neonatal Outcome;
25-(OH)D

Introducción

El déficit de vitamina D (VD) es un problema de salud público a nivel mundial¹. En Chile, según la Encuesta Nacional de Salud 2016 – 2017 se estima que sólo el 13% de las mujeres en edad fértil presenta niveles suficientes de VD (≥ 30 ng/ml)^{2,3}.

En el embarazo, la 25-hidroxivitamina D [25-(OH)D] es fundamental para el desarrollo fetal durante las etapas de proliferación, diferenciación y maduración celular, por lo que sus concentraciones óptimas pueden influir en la organogénesis temprana y posteriormente afectar el estado de salud⁴. La 25-(OH)D atraviesa libremente la placenta y los niveles del recién nacido dependen de la madre, correspondiendo entre un 50 a 70% de los niveles maternos^{5,6}.

La concentración de 25-(OH)D en sangre es utilizada como biomarcador que refleja el estatus corporal de VD debido a su vida media más larga que la de su forma metabólicamente activa [1,25-(OH)2D], siendo de 15 a 20 días versus 10 a 20 horas respectivamente. Además, los niveles séricos de 1,25-(OH)2D son variables dentro de un mismo día^{5,7}. A pesar de los avances en el desarrollo de pruebas sensibles y precisas, no existe consenso sobre su nivel para salud óptima en embarazadas y recién nacidos^{6,8-12} y para toda la población se exponen definiciones variables¹⁰. Además, todas estas recomendaciones suponen una ingesta y absorción

adecuadas de calcio y fósforo, lo que no siempre es el caso⁹. La literatura actual¹⁰⁻¹², considera 3 rangos para establecer el estatus de VD según niveles de 25-(OH)D siendo el rango de suficiencia ≥ 30 ng/ml, insuficiencia entre 20 - 29 ng/ml y deficiencia < 20 ng/ml.

En relación con el déficit de VD, se describen resultados maternos y fetales adversos, siendo un tema emergente su relación con mayor morbilidad respiratoria, incluyendo síndrome de distrés respiratorio neonatal (SDRN)^{1,6,7}, displasia broncopulmonar (DBP)¹³⁻¹⁵ e incluso asociación con sibilancias recurrentes y asma^{5,6,16}.

La DBP es una enfermedad pulmonar crónica que resulta del desarrollo alveolar y vascular pulmonar aberrante que afecta el intercambio gaseoso¹⁷ y es causada por múltiples factores que actúan sobre la vía aérea inmadura¹⁸. Corresponde a la morbilidad a largo plazo más prevalente entre los lactantes prematuros extremos^{5,19}, con una incidencia del 32% al 59% según la definición utilizada¹⁷, siendo inversamente proporcional a la edad gestacional²⁰.

Se ha descrito que la VD previene la inflamación y fibrosis pulmonar reduciendo la incidencia de DBP²¹. También que niveles bajos de 25-(OH)D podrían asociarse con mayor necesidad y duración de ventilación asistida junto con el desarrollo de DBP^{7,18}. Actualmente la asociación entre niveles bajos de VD y DBP es controvertida.

Este estudio tiene por objetivo determinar si existe asociación entre niveles bajos de 25-(OH)D medidos al mes de vida y DBP en recién nacidos prematuros con peso al nacer menor 1500g y/o < 32 semanas de edad gestacional.

Pacientes y Método

Estudio observacional retrospectivo con recolección de datos de fichas clínicas y registros de laboratorio de RNMBPN (<1.500 gramos) y/o <32 semanas de edad gestacional, hospitalizados en el Servicio de Neonatología del Hospital San Juan de Dios (HSJD) de Santiago entre los años 2020 a 2022. Se excluyeron los registros clínicos con datos incompletos, pacientes trasladados desde otros centros, fallecidos antes del mes de vida y aquellos que no requirieron ningún tipo de soporte ventilatorio y/o oxigenoterapia.

Se registraron las características perinatales, tratamientos utilizados y patologías asociadas con la prematuridad y relacionadas con el desarrollo de DBP. Dentro de las morbilidades, se incluyó SDRN con requerimiento de surfactante pulmonar, neumonía connatal, enterocolitis necrotizante (ECN) según clasificación de Bell, ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo (DAP HS), definido por su repercusión en la función cardiovascular evaluado por ecocardiograma y que por lo tanto recibió tratamiento, sepsis clínica y/o comprobada con hemocultivos positivos, DBP diagnosticada en base a la clasificación de Jobe y Bancalari, es decir pacientes que todavía recibían oxígeno suplementario (FiO₂ > 21%) o ventilación mecánica a las 36 semanas de edad gestacional corregida o más. Se registró la edad materna, presencia o ausencia de control prenatal definido según carnet de control prenatal, si recibieron maduración pulmonar completa, definida por 2 o más dosis de corticoide antenatal. Se registró el resultado de los niveles de 25-(OH)D medidos según protocolo local al mes de vida. Se consideraron niveles suficientes ≥ 30 ng/mL y niveles bajos < 30 ng/mL, correspondiendo a insuficiencia entre 20-29 ng/mL y deficiencia < 20 ng/mL¹⁵⁻¹⁷.

En vista de ser un campo de investigación emergente, no se encontraron trabajos para establecer un cálculo de tamaño muestral concordante con la metodología de este estudio.

Los datos fueron tabulados en Microsoft Excel. Las variables continuas se expresaron como promedio más desviación estándar o mediana más rango intercuartílico. Se realizó prueba de normalidad de Shapiro-Wilk, para calcular diferencias estadísticas se utilizó test de T Student para variables paramétricas y para variables no paramétricas se utilizó test de Mann Whitney. Las variables categóricas se expresaron en frecuencia más

porcentaje, y se utilizó test de Fisher y Chi cuadrado para ver asociación entre los grupos y las distintas variables cualitativas. Para analizar la relación entre DBP con los niveles de vitamina D y las variables independientes se utilizó regresión logística binaria. Se consideró una diferencia significativa un valor de $p < 0,05$ con un intervalo de confianza del 95%. Para el análisis de datos, se utilizó software estadístico STATA 16.

El trabajo fue aprobado por el Comité Ético Científico del Hospital San Juan de Dios (acta de revisión protocolo de investigación N° 299 Versión 1.0, fecha 25.07.2024). Se solicitó dispensa del consentimiento informado, realizándose anonimización alfanumérica, de esta manera no se registraron datos sensibles durante el procedimiento de registro de datos.

Resultados

Hubo 187 partos prematuros <32 semanas y/o < 1.500 g hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal del Hospital San Juan de Dios entre los años 2020 a 2022. Se revisaron 206 fichas clínicas y se excluyeron 59 pacientes: 12 con registros clínicos con datos incompletos, 16 trasladados desde otros centros hospitalarios, 21 fallecidos antes del mes de vida y 10 pacientes que no requirieron ningún tipo de soporte ventilatorio y/o oxigenoterapia. Un total de 147 pacientes cumplieron criterios de inclusión, de los cuales 66 pacientes tuvieron DBP (figura 1).

La mediana y desviación estándar (DS) de la edad gestacional al nacer fue de $29,2 \pm 2,2$, el peso de 1.297 ± 374 con género de predominio masculino, siendo el APGAR 1' min de $5,5 \pm 2,5$ y a los 5' min de $8,1 \pm 5,1$. La edad materna fue de $30,0 \pm 6,3$, la mayoría tuvo control prenatal y 59,2% recibió maduración pulmonar completa. Un 74,2% cursó con SDRN requiriendo un 48,3% surfactante, 33,3% cursó con sepsis y un 13,0% con DAP HS. La mediana y DS de los días de oxigenoterapia fue de $41,0 \pm 41,0$, de CPAP fue de $11,0 \pm 13,5$ y de VMI fue de $7,9 \pm 22,0$. Un 45,0% tuvo diagnóstico de DBP. En cuanto a los niveles de 25-(OH)D del mes de vida, el promedio fue $22,0 \pm 10,3$ ng/ml, sólo un 15,0% (22/147) tuvo niveles suficientes de VD (≥ 30 ng/mL) al mes de vida, mientras que el 85,0% (125/147) tuvo niveles bajos < 30 ng/mL (tabla 1).

La mediana para el grupo con niveles suficientes de VD fue de 40ng/mL, siendo estadísticamente significativo ($p = < 0,0001$) en relación con la mediana del grupo con niveles bajos de VD que fue de 17,8 ng/mL. Respecto a resultados perinatales, no hubo diferencia significativa en la mediana entre los grupos según niveles de VD del mes de vida en cuanto a edad gestacional, peso al nacer, género y puntaje de APGAR al 1' y a los 5' minutos. En el grupo con niveles suficientes de VD,

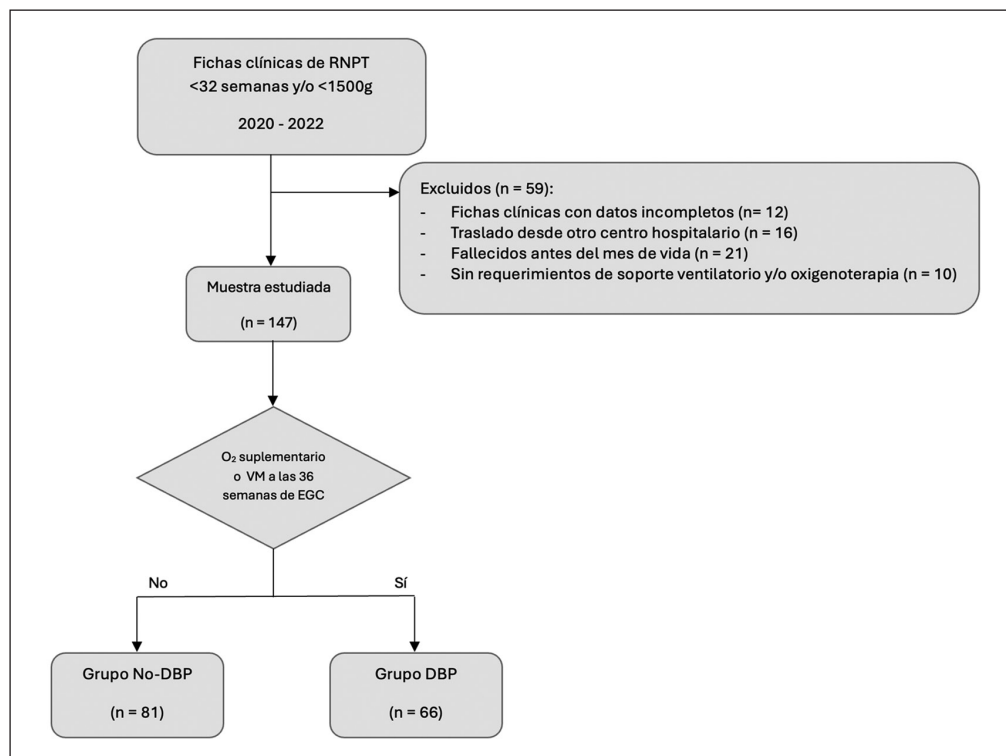


Figura 1. Diagrama de flujo del estudio. RNPT: recién nacido prematuro; O₂: oxígeno; VM: ventilación mecánica; EGC: edad gestacional corregida; DBP: displasia broncopulmonar.

Tabla 1. Descripción general de la muestra de 147 prematuros < 32 semanas de edad gestacional y/o < 1.500 g

| Variables | n = 147 |
|-----------------------------------|-------------|
| Niveles 25-(OH)D ng/mL | 22,0 ± 10,3 |
| Suficientes ≥ 30 ng/mL | 42 ± 10,0 |
| Insuficiencia 20 - 29 ng/mL | 24,5 ± 2,8 |
| Deficiencia < 20 ng/mL | 15,2 ± 3,2 |
| Edad (semanas) | 29,2 ± 2,2 |
| Peso (gramos) | 1297 ± 374 |
| Sexo masculino (%) | 91 (61,9%) |
| APGAR 1' min | 5,5 ± 2,5 |
| APGAR 5' min | 8,1 ± 5,1 |
| Edad materna (años) | 30,0 ± 6,3 |
| Control prenatal (%) | 132 (90,0%) |
| Maduración pulmonar (%) | 87 (59,2%) |
| Días VMI | 7,9 ± 22,0 |
| Días CPAP | 11,0 ± 13,5 |
| Días oxigenoterapia | 41,0 ± 41,0 |
| Días hospitalización | 69,0 ± 30,3 |
| SDRN (%) | 109 (74,2%) |
| Surfactante (%) | 71 (48,3%) |
| DAP HS (%) | 19 (13,0%) |
| Sepsis clínica y/o comprobada (%) | 49 (33,3%) |
| DBP (%) | 66 (45,0%) |
| Fallecidos | 3 (2,0%) |

Los datos están expresados en promedio ± desviación estándar o n (%). N de pacientes según niveles de 25-(OH)D; suficientes n = 22; insuficientes n = 46; deficientes n = 79. VMI: ventilación mecánica invasiva; SDRN: síndrome de distrés respiratorio neonatal; DAP HS: ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo; DBP: displasia broncopulmonar.

la edad materna fue mayor ($p = 0,0104$) en comparación con el grupo con niveles bajos.

No hubo diferencias entre ambos grupos respecto al control prenatal y maduración pulmonar. En relación con el soporte respiratorio, no hubo diferencias para los grupos según niveles de VD en la mediana de los días de VMI, días de CPAP y días de oxigenoterapia. En cuanto a comorbilidades médicas, en el grupo con niveles suficientes de VD un 68,2% cursó con SDRN requiriendo surfactante un 50,0% versus el grupo con niveles bajos de VD en que un 75,2% cursó con SDRN y 48,0% con requerimiento de surfactante, sin diferencias estadísticamente significativas. Se observó una tendencia en relación con los prematuros que cursaron con DAP HS, de los cuales un 15,2% tuvo niveles bajos de VD, mientras que en el grupo con niveles suficientes de VD ninguno cursó con DAP HS ($p = 0,0500$). No se encontró diferencias entre ambos grupos en cuanto a sepsis clínica y/o comprobada. En el grupo con niveles suficientes de VD, 54,5% desarrollaron DBP en comparación con un 43,2% del grupo con niveles bajos de VD siendo esta variable no significativa. No hubo diferencias en la mediana de los días de hospitalización según niveles de VD (tabla 2). De la muestra estudiada 6 pacientes cursaron con ECN, todos con niveles bajos de VD al mes de vida y 5 pacientes cursaron con neumonía connatal, de los cuales sólo 2 tuvieron niveles suficientes de VD.

En la tabla 3 se resumen las características del grupo DBP y no-DBP. En relación con el promedio y DS

Tabla 2. Características de 147 prematuros según niveles bajos y suficientes de 25-(OH)D medidos al mes de vida

| Variables | Vit D < 30 ng/mL (n = 125) | Vit D ≥ 30 ng/mL (n = 22) | Valor p |
|-----------------------------------|-------------------------------|------------------------------|---------------------|
| Vitamina D (ng/mL) | 17,8 (14,8 – 23,0) | 40,4 (33,4 – 46,9) | < 0,0001* |
| Edad (semanas) | 30,0 (28,0 – 31,0) | 30,0 (28,0 – 30,0) | 0,5512* |
| Peso (gramos) | 1.310,0 (1.015,0 – 1.535,0) | 1.305,0 (882,0 – 1.620,0) | 0,5815* |
| Sexo masculino (%) | 63,2 | 54,5 | 0,4408 [†] |
| APGAR 1' min | 6,0 (3,0 - 8,0) | 7,5 (5,0 - 8,0) | 0,0679* |
| APGAR 5' min | 8,0 (7,0 - 9,0) | 9,0 (8,0 - 9,0) | 0,1987* |
| Edad materna (años) | 29,0 (26,0 - 34,0) | 34,0 (30,0 - 38,0) | 0,0104* |
| Control prenatal (%) | 90,4 | 86,4 | 0,5641 [†] |
| Maduración pulmonar (%) | 59,2 | 59,1 | 0,9923 [†] |
| Días VMI | 1,0 (0,0 - 4,0) | 1,0 (0,0 - 7,0) | 0,8653* |
| Días CPAP | 5,0 (1,0 - 13,0) | 7,0 (1,0 - 30,0) | 0,7457* |
| Días oxigenoterapia | 31,0 (4,0 - 62,0) | 45,5 (2,0 - 80,0) | 0,5142* |
| Días hospitalización | 62,0 (45,0 - 85,0) | 66,0 (56,0 - 87,0) | 0,2429* |
| SDRN (%) | 75,2 | 68,2 | 0,4881 [†] |
| Surfactante (%) | 48,0 | 50,0 | 0,8626 [†] |
| DAP HS (%) | 15,2 | 0 | 0,0500 [†] |
| Sepsis clínica y/o comprobada (%) | 31,2 | 45,5 | 0,1909 [†] |
| DBP (%) | 43,2 | 54,5 | 0,3238 [†] |

Los datos están expresados en mediana (p25 – p75) o n (%). *Test Mann Whitney, [†]Test de proporciones. VMI: ventilación mecánica invasiva; SDRN: síndrome de distrés respiratorio neonatal; DAP HS: ductus arterioso persistente hemodinamicamente significativo; DBP: displasia broncopulmonar.

Tabla 3. Características de 147 prematuros < 32 semanas de edad gestacional según grupo DBP y No-DBP

| Variables | Grupo No-DBP (n = 81) | Grupo DBP (n = 66) | Valor p |
|-----------------------------------|--------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Vitamina D (ng/mL) | 21,3 ± 9,3 | 22,9 ± 11,4 | 0,3314* |
| Edad (semanas) | 30,2 ± 1,6 | 28,0 ± 2,2 | < 0,0001* |
| Peso (gramos) | 1416,4 ± 325,2 | 1150,0 ± 379,5 | < 0,0001* |
| Sexo masculino (% , IC 95%) | 56,8 (45,3 - 67,7) | 68,2 (55,5 - 79,1) | 0,1572 [†] |
| APGAR 1' min | 5,9 ± 2,4 | 5,2 ± 2,5 | 0,0782* |
| APGAR 5' min | 8,7 ± 6,7 | 7,3 ± 1,7 | 0,0749* |
| Edad materna (años) | 30,2 ± 5,9 | 29,8 ± 6,8 | 0,7448* |
| Control prenatal (% , IC 95%) | 92,6 (84,5 – 97,2) | 86,4 (75,6 - 93,5) | 0,2146 [†] |
| Maduración pulmonar (% , IC 95%) | 58,0 (46,5 - 68,9) | 60,6 (47,8 - 72,4) | 0,7514 [†] |
| Días VMI | 1,8 ± 4,6 | 15,3 ± 30,5 | 0,0006* |
| Días CPAP | 5,3 ± 8,9 | 17,5 ± 15,1 | < 0,0001* |
| Días oxigenoterapia | 16,5 ± 24,4 | 70,7 ± 36,6 | < 0,0001* |
| Días hospitalización | 54,5 ± 20,2 | 86,8 ± 31,2 | < 0,0001* |
| SDRN (%) IC 95% | 58,0 (46,5 - 68,9) | 93,9 (85,2 - 98,3) | < 0,0001 [†] |
| Surfactante (%) IC 95% | 29,6 (19,9 - 40,8) | 71,2 (58,7 - 81,6) | < 0,0001 [†] |
| DAP HS (%) | 4,9 (1,3 – 12,1) | 22,7 (13,3 - 34,6) | 0,0014 [†] |
| Sepsis clínica y/o comprobada (%) | 19,8 (11,7 - 30,0) | 50,0 (37,4 - 62,5) | 0,0001 [†] |

Los datos están expresados en promedio ± desviación estándar o n (%). *Test T Student, [†]Test de proporciones. VMI: ventilación mecánica invasiva; SDRN: síndrome de distrés respiratorio neonatal; DAP HS: ductus arterioso persistente hemodinamicamente significativo; DBP: displasia broncopulmonar.

Tabla 4. Descripción según niveles de vitamina D por grupo No-DBP y DBP

| Niveles 25-(OH)D ng/mL | Grupo No-DBP (n = 81) N (%) | Grupo DBP (n = 66) N (%) | Valor p |
|-----------------------------|--------------------------------|-----------------------------|----------------|
| Suficientes ≥ 30 ng/mL | 10 (12,4) | 12 (18,2) | 0,614 χ^2 |
| Insuficiencia 20 - 29 ng/mL | 26 (32,1) | 20 (30,3) | |
| Deficiencia < 20 ng/mL | 45 (55,6) | 34 (51,2) | |

Los datos están expresados en n (%). χ^2 Test de Chi Cuadrado. DBP: displasia broncopulmonar.

de los niveles de vitamina D del mes de vida, no hubo diferencia significativa entre ambos grupos. En el grupo DBP, tanto la edad gestacional ($p = < 0,0001$) y peso al nacer ($p = < 0,0001$) fueron significativamente menores que el grupo no-DBP, sin diferencias en cuanto al género, puntaje de APGAR al 1' y a los 5' minutos, edad materna, control prenatal y maduración pulmonar. El grupo que desarrolló DBP tuvo mayor necesidad de todos los tipos de soporte respiratorio, con más días de VMI ($p = 0,0006$), de CPAP ($p = < 0,0001$) y de oxigenoterapia ($p = < 0,0001$), además de una estadía hospitalaria más prolongada ($p = < 0,0001$) versus el grupo no-DBP. En el grupo DBP un 71,2% cursó con SDRN con requerimiento de surfactante ($p = < 0,0001$) versus un 29,6% en el grupo no-DBP. También se observó asociación entre el grupo DBP y la presencia de DAP HS ($p = 0,0014$) y sepsis clínica y/o comprobada ($p = 0,0001$).

Finalmente se analizaron los niveles de vitamina D por rango de suficiencia, insuficiencia y deficiencia para el grupo DBP y no-DBP (tabla 4). Un 53,7% de la muestra tuvo niveles de VD en rango de deficiencia y 31,3% tuvo niveles de VD en rango de insuficiencia al mes de vida. No se encontró asociación entre DBP y niveles bajos de VD (< 30 ng/mL) al mes de vida.

Discusión

La deficiencia de VD se observa frecuentemente en embarazadas y lactantes. En el embarazo, la deficiencia de VD se ha reportado entre 47 y 83% en mujeres blancas y negras, respectivamente⁴. Varios estudios han evaluado el estado de la VD en sangre de cordón, observándose una alta prevalencia de deficiencia entre los recién nacidos que oscila entre el 28% en Polonia y más del 80% en Alemania y Tailandia⁶. En prematuros, se describe deficiencia en el 70% con un rango entre 33 a 80%²². Estas cifras concuerdan con nuestros resultados, en que la mayoría tuvo niveles deficitarios de VD y globalmente un 85% tuvo niveles bajos de VD. Respecto al régimen nutricional según el protocolo local, se inicia estímulo enteral a las 24 a 48 h de vida, ini-

ciando la nutrición parenteral (NP) desde el primer día de vida y el aporte de vitaminas y oligoelementos desde el 4° día de vida incluida en la NP. Se fortifica la leche materna (LM) cuando se alcanza volumen enteral de 80 a 100 cc/kg/día, y cuando se suspende la NP se inicia 800 UI de VD (400 UI en base a vitaminas ACD y 400 UI de vitamina D) administrada vía mucosa oral. La fortificación de LM se inicia al 2% y se aumenta cada 2 días hasta el 6% según tolerancia. El volumen total de alimentación es de 150cc/kg/día. La alimentación puede ser con leche materna o fórmula de prematuro.

En relación con los distintos regímenes de aporte de VD en prematuros, Yang y cols. no observaron diferencias entre los grupos de dosis altas (800-1.000 UI/día) y dosis bajas (400 UI/día) en las concentraciones de calcio, fósforo, 25-(OH)D y DBP. Sin embargo, la longitud, el perímetro cefálico y los niveles de IgA e IgG aumentaron significativamente en el grupo con dosis altas²³. Un estudio publicado recientemente, observó que la deficiencia de VD en prematuros se asocia con mayor duración de NP y menor ingesta de LM, afectando los niveles de calcio y PTH²⁴.

Hubo altos niveles de sepsis entre los prematuros (tabla 1), sin relación con los niveles de VD (tabla 2). En distintos estudios con medición de 25-(OH)D en sangre de cordón y en las primeras 72 h de vida, no se encontró relación entre déficit de VD y sepsis^{1,18,25}, sin embargo, en el trabajo de Kim y cols., se observó mayor frecuencia de sepsis en prematuros con déficit severo (< 10 ng/mL)¹⁸. La inflamación sistémica inducida por la sepsis ya sea precoz o tardía, afecta el desarrollo pulmonar y vascular normal, siendo un factor de riesgo para DBP²⁶, lo cual se refleja en nuestros resultados, siendo más frecuente en el grupo DBP (tabla 3).

Los RNPT tienen mayor riesgo de deficiencia de VD, dado que la transferencia transplacentaria de 25-(OH)D, es principalmente en el tercer trimestre de gestación^{5,22}. Varios factores de riesgo materno contribuyen a las bajas concentraciones materno-fetales de 25-(OH)D, provocando insuficiencia neonatal⁶ con riesgo de afectar parámetros antropométricos, salud esquelética, sistema inmunológico, desarrollo neurológico, incluso de aumentar el riesgo de asma y diabe-

tes tipo 1, siendo todavía un campo de investigación emergente^{5,6}. En este contexto, Motlagh y cols. midieron niveles de 25-(OH)D maternos y de prematuros en las primeras 72 h de vida, observando una alta tasa de insuficiencia y deficiencia de VD en la madre (44%) y los prematuros (49%), planteando el posible impacto a largo plazo en la salud pública de la prevención de la deficiencia de VD⁴ especialmente en el período crítico del desarrollo²⁷, realizando la recomendación de investigar los trastornos de la VD en las embarazadas para prevenir complicaciones⁴. Un estudio randomizado (n = 2.500) buscó determinar la efectividad de un programa de screening prenatal para optimizar los niveles de 25-(OH)D y prevenir complicaciones del embarazo, disminuyendo la preeclampsia, la diabetes mellitus gestacional y el parto prematuro, en un 60%, 50% y 40%, respectivamente, en el grupo de embarazadas con screening²⁸, formulando que el screening y tratamiento prenatal de VD es un enfoque eficaz para detectar a las mujeres con deficiencia, mejorar los niveles de 25-(OH)D y disminuir los resultados adversos en el embarazo^{4,28}.

Los efectos biológicos de la forma metabólicamente activa de la VD, 1,25-(OH)₂D están mediados por el receptor de VD (VDR), informándose que más de 3000 genes tienen VDR, muchos de los cuales están implicados en el desarrollo pulmonar regulando las etapas pseudoglandular y sacular, donde se forman las vías respiratorias proximales y distales respectivamente⁷. Estudios experimentales han demostrado que la VD desempeña un papel en la morfogénesis y producción de surfactante pulmonar, dado que el VDR también está presente en neumocitos tipo II^{7,21,29}. La VD tiene acciones antifibróticas, antioxidantes, antiinflamatorias, ayuda en el desarrollo y maduración pulmonar teniendo un rol esencial en la producción de surfactante, estructura y función alveolar²¹. En modelos animales, la deficiencia de VD durante el desarrollo pulmonar se asoció con inhibición de la proliferación de fibroblastos y neumocitos II, menor producción de surfactante y antioxidantes. La deficiencia prenatal de VD se ha relacionado con un desarrollo anatómico pulmonar deficiente, incluido cartílago irregular, mayor masa de músculo liso y función pulmonar alterada²².

En los últimos años, la VD y la aparición de enfermedades pulmonares se ha convertido en un tema candente. Se ha descrito que la VD previene la inflamación y fibrosis pulmonar reduciendo la incidencia de DBP²¹ y que niveles bajos de VD podrían aumentar el riesgo de DBP, asociando el déficit con mayor necesidad y duración de ventilación asistida, mayor duración de soporte ventilatorio junto con el desarrollo de DBP^{7,18}. Un estudio randomizado en prematuros extremos evaluó la suplementación precoz de VD (800 UI/día) en las primeras 48 h de vida, reduciéndose significa-

tivamente la incidencia de DBP y disminuyendo los niveles de marcadores inflamatorios como PCR, IL-6 y TNF- α , sugiriendo que el inicio temprano de VD puede prevenir la inflamación y mejorar los resultados en prematuros^{29,30}.

El primer estudio que propone una posible asociación entre los niveles maternos/neonatales de 25-(OH)D y el desarrollo de DBP fue publicado el 2015 por Çetinkaya y cols. (Turquía), que incluyó 132 prematuros \leq 32 semanas con SDRN. Un 31% desarrolló DBP, todos con VD al ingreso $<$ 10 ng/ml, siendo significativamente más bajos que en los RNPT sin DBP¹³. En el 2021, Lu y cols. (China), midieron niveles de 25-(OH)D a 286 prematuros $<$ 37 semanas y $<$ 1.500 g, al nacer y 6 meses después de cumplir 40 semanas de edad corregida con el objetivo de investigar la relación entre el nivel de 25-(OH)D al nacer, DBP y función pulmonar a largo plazo. Los RNPT con DBP tenían niveles más bajos al nacer que los del grupo no-DBP, sugiriendo que el valor de 25-(OH)D al nacer tiene un papel en el deterioro de la función pulmonar a largo plazo¹⁴. Park HW y cols. (Korea), realizaron una revisión sistemática y metaanálisis para evaluar la relación entre niveles de VD al nacer y DBP, incluyendo 8 trabajos con un total de 909 RNPT, encontrando que tanto la deficiencia y niveles bajos de vitamina D al nacer se asociaron con DBP²².

En contraparte con los estudios anteriormente señalados, Joung y cols. (USA), midieron niveles de 25-(OH)D del cordón umbilical de 44 RNPT $<$ 29 semanas y a las 36 semanas de edad corregida, encontrando que ni los niveles de VD al nacer ni a las 36 semanas se asociaron con el desarrollo de DBP¹⁹. En Chile, en el año 2023, Vera y Bancalari publicaron un trabajo que incluyó RNPT $<$ 32 semanas en los que se midió 25-(OH)VD en las primeras 72 h de vida sin observar asociación entre niveles bajos y desarrollo de DBP²⁵.

De acuerdo con nuestro conocimiento, este es el primer trabajo realizado en Chile que estudia la relación entre niveles de VD medidos al mes de vida y diagnóstico de DBP. Nuestros resultados en relación con las características del grupo DBP son consistentes con lo descrito en la literatura respecto a su asociación con mayor necesidad y días de soporte respiratorio, desarrollo inversamente proporcional a la edad gestacional y peso de nacimiento, mayor estadía hospitalaria y asociación con SDRN y requerimiento de surfactante, sin encontrar asociación entre niveles bajos de VD del mes de vida y DBP y otras variables médicas descritas. Sin embargo, se observó que los RNPT con niveles bajos presentaban con mayor frecuencia DAP HS, similar a lo descrito en otros estudios^{13,25}, y todos los RNPT que cursaron con ECN tuvieron niveles bajos de VD al mes de vida. En este contexto, se ha descrito una posible asociación por el aumento en la expresión de

los receptores tipo Toll 2 y 4 en prematuros con ECN, los cuales serían modulados por niveles adecuados de VD²⁵.

Este es un estudio preliminar que contempla varias limitaciones, incluyendo un análisis de datos retrospectivo a partir de registros clínicos que pueden contener errores, con un tamaño reducido de la población estudiada y limitado a un solo centro. Se evaluaron niveles de 25-(OH)D en prematuros suplementados, sin contar con niveles maternos, antecedente de suplementación prenatal ni con niveles de VD de sangre de cordón o previo al inicio de la suplementación. Tampoco se cuenta con el método de medición de la VD, ya que se procesaron en un laboratorio externo. En este punto es importante considerar que existen varios métodos para medir niveles de 25-(OH)D con distintos rendimientos, sobre todo a bajas concentraciones de VD, siendo el gold estándar la espectrometría de masa en tándem con cromatografía líquida¹⁵.

Conclusiones

La mayoría de RNPT tuvo déficit de VD al mes de vida. No se observó asociación entre niveles bajos de VD con características perinatales, soporte respiratorio, estadía hospitalaria y comorbilidades evaluadas incluyendo DBP. El grupo DBP tuvo menor edad gestacional, peso de nacimiento y mayor necesidad y duración de cualquier soporte respiratorio junto con asociación significativa con todas las comorbilidades descritas.

Por ahora, son necesarios más estudios multicéntricos y prospectivos que demuestren la relación en-

tre niveles de VD evaluados en distintos momentos y su asociación con la evolución respiratoria y displasia broncopulmonar.

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: Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de Investigación correspondiente. Los autores declaran que la información ha sido obtenida de datos previos en forma anonimizada.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

A Bárbara Leyton, estadística de la Universidad de Chile, por su contribución en el análisis de datos; y a José Ignacio Sepúlveda por su colaboración en la tabulación de datos.

Referencias

- Park S, Lee M, Hong S, Lim C, Koh Y, Huh J. Effect of vitamin D deficiency in Korean patients with acute respiratory distress syndrome. *Korean J Intern Med.* 2018;33(6):1129-36. doi: 10.3904/kjim.2017.380
- González C, Fuentes H, Aguilera R, Urbano S, Vera V. El rol de la vitamina D sobre el riesgo de preeclampsia: Revisión narrativa. *Rev. chil. nutr.* 2021;48(1),118-125. doi: 10.4067/S0717-75182021000100118
- Ministerio de Salud. Informe Encuesta Nacional de Salud 2016-2017: Vitamina D. Ministerio de Salud: Santiago de Chile; 2018. Disponible en: <http://epi.minsal.cl/resultados-encuestas/>
- Motlagh A, Davoodvandi A, Saeieh S. Association between vitamin D level in mother's serum and the level of vitamin D in the serum of pre-term infants. *BMC Pediatr.* 2023;23(1):97. doi: 10.1186/s12887-023-03854-0
- Mohamed A, Mohamed D, Refaat N, Abdalla H. Association between serum 25 (OH) vitamin D level at birth and respiratory morbidities among preterm neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(20):2649-55. doi: 10.1080/14767058.2017.1350162
- Treiber M, Mujezinović F, Pečovnik B, Gorenjak M, Maver U, Dovnik A. Association between umbilical cord vitamin D levels and adverse neonatal outcomes. *J Int Med Res.* 2020;48(10):300060520955001. doi: 10.1177/0300060520955001
- Kim Y, Lim G, Lee R, Chung S, Son J, Park H. Association between vitamin D level and respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2023;18(1):e0279064. doi: 10.1371/journal.pone.0279064
- Gatera V, Abdulah R, Musfiroh I, Judistiani R, Setiabudiawan B. Updates on the Status of Vitamin D as a Risk Factor for Respiratory Distress Syndrome. *Adv Pharmacol Sci.* 2018;2018:8494816. doi: 10.1155/2018/8494816
- Stoffers A, Weber D, Levine M. An Update on Vitamin D Deficiency in the twenty-first century: nature and nurture. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2022;29(1):36-43. doi: 10.1097/MED.0000000000000691
- Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(8):466-79. doi: 10.1038/nrendo.2017.31
- Burris H, Van Marter L, McElrath T,

- 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
12. Bravo P, Navarro E, Mora M, et al. Deficiencia e insuficiencia de vitamina D en lactantes sanos recibiendo suplementación estándar. *Andes pediatri.* 2022;93(1):59-64. doi: 10.32641/andespediatr.v93i1.3377
 13. Çetinkaya M, Çekmez F, Erener-Ercan T, et al. Maternal/neonatal vitamin D deficiency: a risk factor for bronchopulmonary dysplasia in pretermers? *J Perinatol.* 2015;35(10):813-7. doi: 10.1038/jp.2015.88
 14. Lu T, Liang B, Jia Y, et al. Relationship between bronchopulmonary dysplasia, long-term lung function, and vitamin D level at birth in preterm infants. *Transl Pediatr.* 2021;10(11):3075-81. doi: 10.21037/tp-21-494
 15. Zang R, Zhang Y, Zhang H, Zhang X, Lv Y, Li D. Association Between Vitamin D Level and Neonatal Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr.* 2022;9:803143. doi: 10.3389/fped.2021.803143
 16. Cepeda J, Zenteno D, Fuentes C, Bustos R. Vitamina D y enfermedades respiratorias pediátricas. *Rev Chil Pediatr.* 2019;90(1):94-101. doi: 10.32641/rchped.v90i1.747
 17. Hennelly M, Greenberg RG, Aleem S. An Update on the Prevention and Management of Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatric Health Med Ther.* 2021;12:405-19. doi: 10.2147/PHMT.S287693
 18. Kim I, Kim S, Song J, Yoon S, Park G, Lee Y. 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/kjp.2018.06632
 19. Joung K, Burris H, Van Marter L, et al. Vitamin D and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *J Perinatol.* 2016;36(10):878-82. doi: 10.1038/jp.2016.115
 20. Rocha G, Guimarães H, Pereira-da-Silva L. The Role of Nutrition in the Prevention and Management of Bronchopulmonary Dysplasia: A Literature Review and Clinical Approach. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(12):6245. doi: 10.3390/ijerph18126245
 21. Elfarargy M, AlAshmawy G, El Hady H. Vitamin D supplementation in the prevention of neonatal bronchopulmonary dysplasia: Is it beneficial? *J Clin Neonatol* 2022;11:1-6. doi: 10.4103/jcn.jcn_114_21
 22. Park HW, Lim G, Park Y, Chang M, Son J, Lee R. Association between vitamin D level and bronchopulmonary dysplasia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15(7):e0235332. doi: 10.1371/journal.pone.0235332
 23. Yang Y, Li Z, Yan G, et al. Effect of different doses of vitamin D supplementation on preterm infants-an updated meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018; 31(22):3065-74. doi: 10.1080/14767058.2017.1363731
 24. Cho H, Lee Y, Oh S, Heo JS. Risk factors and outcomes of vitamin D deficiency in very preterm infants. *Pediatr Neonatol.* 2025;66(1):31-6. doi: 10.1016/j.pedneo.2024.04.004
 25. Vera M, Bancalari A. Niveles de Vitamina D y morbimortalidad en el recién nacido prematuro de muy bajo peso al nacer. *Andes pediatri.* 2023;94(4): 512-9. doi: 10.32641/andespediatr.v94i4.4441
 26. Salimi U, Dummula K, Tucker MH, Dela Cruz CS, Sampath V. Postnatal Sepsis and Bronchopulmonary Dysplasia in Premature Infants: Mechanistic Insights into “New BPD”. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2022;66(2):137-45. doi: 10.1165/rcmb.2021-0353PS
 27. 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(10):1336-43. doi: 10.1164/rccm.201010-1596OC
 28. Rostami M, Tehrani FR, Simbar M, et al. Effectiveness of Prenatal Vitamin D Deficiency Screening and Treatment Program: A Stratified Randomized Field Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(8):2936-48. doi: 10.1210/jc.2018-00109
 29. Radu IA, Ognean ML, Ștef L, Giurgiu DI, Cucerea M, Gheonea C. Vitamin D: What We Know and What We Still Do Not Know About Vitamin D in Preterm Infants-A Literature Review. *Children (Basel).* 2025;12(3):392. Published 2025 Mar 20. doi: 10.3390/children12030392
 30. Ge H, Qiao Y, Ge J, et al. Effects of early vitamin D supplementation on the prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Pediatr Pulmonol.* 2022;57(4):1015-21. doi: 10.1002/ppul.25813