

Relació entre les aportacions enterals de vitamina D i els nivells plasmàtics en nadons prematurs

Judit Ariño, Aitana García, Ester Parada, Mar Albújar

Unitat de Neonatologia. Servei de Pediatria. Hospital Joan XXIII. Tarragona

RESUM

Fonament. En els prematurs, uns nivells inadequats de vitamina D poden comportar més comorbiditat, però hi ha controvèrsia en les recomanacions de suplementació.

Objectiu. Intentar correlacionar aportacions (dieta i suplementació) de vitamina D amb nivells inadequats d'aquesta vitamina.

Mètode. Estudi descriptiu retrospectiu dels prematurs als quals se'ls determina calcifediol (25(OH)D₃) entre els mesos de gener i desembre del 2016 al nostre centre.

Resultats. Incloem 36 determinacions de 25(OH)D₃ de 17 nadons (58,8% de sexe masculí) amb mediana d'edat gestacional de 29,8 setmanes (rang: 24,85-35,14) i mediana de pes de 980 g (rang: 420-2.220 g). La mediana d'edat en dies en el moment de l'extracció és 58,5 (rang: 6-188); la mediana de 25(OH)D₃ és 53,92 ng/ml (rang: 17,1-150). Segons el càlcul de les aportacions de vitamina D, s'obté una mediana de 885 U/dia (rang: 2-1416). Hi ha una correlació estadísticament significativa entre 25(OH)D₃ plasmàtica i aportacions. El 75% que rep aportacions de <400 U tenen nivells insuficients; el 62,5% que rep >1.200 U tenen nivells tòxics. Dels que reben 400-1.200 U, el 84% tenen nivells òptims; hi ha diferència entre els que reben 400-800 U, amb un 60% amb nivells suficients, i els que reben 800-1.200 U, amb un 92% amb nivells adequats. Hi ha diferència en el percentatge de mostres amb nivells insuficients segons la classificació de 2009 respecte de l'actual.

Conclusions. Les aportacions de vitamina D d'entre 800 i 1.200 U/dia s'associen a nivells òptims en un percentatge elevat de nadons. Les aportacions inferiors a 400 U o superiors a 1.200 U s'associen a nivells inadequats.

L'alimentació per si sola no garanteix els requeriments necessaris de vitamina D, però és una dada essencial que s'ha de tenir en compte. Cal individualitzar la dosi segons els nivells plasmàtics.

Paraules clau: Nadó. Prematur. Vitamina D. Nutrició enteral.

RELACIÓN ENTRE LAS APORTACIONES ENTERALES DE VITAMINA D Y LOS NIVELES PLASMÁTICOS EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS

Fundamento. En los prematuros, unos niveles inadecuados de vitamina D pueden comportar mayor comorbilidad, pero existe controversia en las recomendaciones de suplementación.

Objetivo. Intentar correlacionar aportaciones (dieta y suplementación) de vitamina D con niveles inadecuados de esta vitamina.

Método. Estudio descriptivo retrospectivo de los prematuros a los que se les realiza determinación de calcifediol (25(OH)D₃) entre enero y diciembre de 2016 en nuestro centro.

Resultados. Incluimos 36 determinaciones de 25(OH)D₃ de 17 pacientes (58,8% de sexo masculino) con mediana de edad gestacional de 29,8 semanas (rango: 24,85-35,17) y mediana de peso de 980 g (rango: 420-2.220 g). La mediana de edad en días en el momento de la extracción es 58,5 (rango: 6-188); la mediana de 25(OH)D₃ es 53,92 ng/ml (rango: 17,1-150). Según el cálculo de los aportes de vitamina D, se obtiene una mediana de 885 U/día (rango: 2-1.416). Existe una correlación estadísticamente significativa entre niveles de 25(OH)D₃ y aportes. El 75% que recibe aportes de <400 U tienen niveles insuficientes; el 62,5% que recibe >1.200 U tienen niveles tóxicos. De los que reciben 400-1.200 U, el 84% tienen niveles óptimos; existe diferencia entre aquellos que reciben 400-800 U, con un 60% con niveles suficientes, y los que reciben 800-1.200 U, con un 92% con niveles adecuados. Existe diferencia en el porcentaje de muestras con niveles insuficientes según la clasificación de 2009 versus la actual.

Conclusiones. Los aportes de vitamina D entre 800 y 1.200 U/día se asocian a niveles óptimos en un porcentaje elevado de prematuros. Las aportaciones inferiores a 400 U o superiores a 1.200 U se asocian a niveles inadecuados.

La alimentación por sí sola no garantiza los requerimientos necesarios de vitamina D, pero es un dato esencial a tener en cuenta. Es necesario individualizar la dosis en función de los niveles plasmáticos.

Palabras clave: Recién nacido. Prematuro. Vitamina D. Nutrición enteral.

RELATIONSHIP BETWEEN THE ENTERAL INTAKE OF VITAMIN D AND PLASMA LEVELS IN PREMATURE NEWBORNS

Background. Inadequate levels of vitamin D in premature newborns may lead to additional comorbidities; however, controversy exists regarding recommendations for supplementation.

Aquest treball ha estat presentat a la XXIV Reunió de la Societat Catalana de Pediatria (Terrassa, maig 2018), i guanyador del premi a la millor presentació feta per un resident R1-R2.

Correspondència: Judit Ariño Saumell
Servei de Pediatria. Hospital Joan XXIII
C/ Dr. Mallafré Guasch, 4. 43005 Tarragona
jarino.hj23.ics@gencat.cat

Treball rebut: 04.02.2019
Treball acceptat: 27.10.2019

Ariño J, García A, Parada E, Albújar M.
Relació entre les aportacions enterals de vitamina D i els nivells plasmàtics en nadons prematurs.
Pediatr Catalana. 2019;79(4):127-32.

Objective. To analyze correlations between vitamin D intake (diet and supplementation) with inadequate calcifediol (25(OH)D₃) levels.

Method. Descriptive, retrospective study of premature babies, whose 25(OH)D₃ levels were determined between January and December 2016, in our medical centre.

Results. Thirty-six plasma level determinations of 25(OH)D₃ in 17 patients (58.8% male) with median gestational age of 29.8 weeks (range: 24.85-35.14) and median weight of 980g (range 420-2220). The median age in days was 58,5 (range: 6-188) at the moment of determination, and the median plasma level of 25(OH)D₃ was 53,92ng/ml (range:17.1-150). The median vitamin D intake was 885U/day (range: 2-1416). There was a significant correlation between 25(OH)D₃ levels and vitamin D intake. Seventy-five percent of patients who received <400U intake had insufficient levels; and 62,5% who received >1200 had toxic levels. Eighty-four percent of those who received between 400 and 1200U had adequate levels; 60% of premature newborns who received 400-800U had sufficient levels versus 92% of babies who received 800 to 1200U. There were differences in percentage of samples with insufficient levels according to 2009 classification versus the current one.

Conclusions. In a high percentage of premature babies, 800-1200U vitamin D intake result in adequate levels. Vitamin D intake of <400U or >1200U correlate with inadequate levels. It is important to consider that nutrition by itself doesn't guarantee the required vitamin D intake. Individualized doses are needed according to blood plasma levels.

Keywords: Infant. Premature. Vitamin D. Enteral nutrition.

Introducció

La vitamina D és una vitamina liposoluble que es pot obtenir tant de forma endògena com exògena a través de la dieta. La forma endògena produïda a la pell per l'acció de la radiació ultraviolada B (UVB) és la principal font de vitamina D (colecalciferol). De la dieta es pot obtenir tant colecalciferol (D₃) com ergocalciferol (D₂). Aquestes dues provitamines experimenten dues hidroxilacions: la primera a nivell hepàtic, que dona lloc al calcifediol (25(OH)vitD), i la segona a nivell tubular renal, que dona lloc al calcitriol (1,25(OH)₂vitD), que és la forma activa de la vitamina D^{1,2}.

La vitamina D està implicada en la regulació de l'homeòstasi mineral i també s'estudia el paper que té en altres sistemes, ja que s'ha demostrat l'existència de receptors per a calcitriol en la majoria d'òrgans i teixits. Per això s'està postulant que el dèficit o la insuficiència de la vitamina D pot ser rellevant en el desenvolupament de diferents patologies^{1,2}.

Al naixement, independentment de l'edat gestacional, entre el 50 i el 70% dels nivells de vitamina D deriven dels nivells maternals³. Tant els nadons prematurs com els de pes baix al naixement són un grup de risc per desenvolupar un dèficit d'aquesta vitamina.

En aquests nadons, un dèficit de vitamina D pot agreujar una malaltia metabòlica òssia del prematur, amb una incidència de fins al 55% en nadons amb menys de 1.000 g. En els nadons prematurs, el dèficit de vitamina D incrementa el risc de patir una infecció respiratòria, així com de broncodisplàsia pulmonar³.

La classificació dels nivells de vitamina D es fa segons la mesura de la 25(OH)vitD. Aquesta és la principal forma circulant en plasma, amb una vida mitjana de 2-3 setmanes, a diferència de l'1,25(OH)vitD, que té una vida mitjana de poques hores^{1,4}.

Des del 2014 hi ha hagut un canvi en la valoració dels nivells de vitamina D, tal com s'indica en la Taula I^{1,4-5}. Tant aquesta classificació com les recomanacions de suplementar són punts controvertits. L'Acadèmia Americana de Pediatria (AAP) recomana des del 2009 un suplement d'entre 200 i 400 U/dia en els nadons, tant a terme com prematurs alimentats amb nutrició enteral completa. L'*European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN) suggereix entre 800 i 1.000 U/dia. L'Associació Espanyola de Pediatria (AEP) subscriu les recomanacions de l'AAP amb alguns matisos. En el darrer Consens Global sobre la prevenció i el maneig del raquitisme nutricional, que data del 2014, es recomana una suplementació universal de 400 U/dia, independentment del tipus d'alimentació, fins als 12 mesos, i posteriorment, aconseguir unes aportacions totals de 600 U/dia ja sigui per la dieta o amb suplementació^{1,3,4}. Actualment s'està fent un estudi en prematurs per tal d'establir la pauta òptima de suplementació³.

TAULA I

Classificació dels nivells de 25(OH)D₃ en plasma

	Classificació AAP 2009	Classificació AAP/ ESPGHAN 2014
Dèficit	<20 ng/mL (<50 nmol/mL)	<12 ng/mL (<30 nmol/mL)
Insuficiència	<30 ng/mL (<75 nmol/mL)	12-20 ng/mL (30-50 nmol/mL)
Suficiència	30-80 ng/mL (75-200 nmol/mL)	>20 ng/mL (>50 nmol/mL)
Excés/intoxicació	>80 ng/mL (>200 nmol/mL)	>100 ng/mL (>250 nmol/mL)*

*Associat a hipercalcèmia, hipercalcèmia i parathormona suprimida.
AAP: Acadèmia Americana de Pediatria. ESPGHAN: European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.

L'objectiu d'aquest estudi és descriure la relació entre les aportacions de vitamina D (tant nutricionals com de suplementació) i els seus nivells sèrics en nadons prematurs.

Pacients i mètodes

Es fa un estudi descriptiu i retrospectiu dels nadons preterme nascuts a l'Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona, als quals se'ls va determinar 25(OH)vitD en el període comprès entre els mesos de gener i desembre del 2016 durant la seva estada a la Unitat Neonatal.

Es registren sexe, ètnia, edat gestacional, pes al naixement, retard del creixement intrauterí, edat i època en el moment de l'extracció de la mostra, tipus de nutrició

(enteral o parenteral), tipus de llet, suplementació en forma de compostos vitamínics, nivells de 25(OH)vitD, de calci, fosfat i fosfatasa alcalina.

Les aportacions totals de vitamina D corresponen a la suma de les unitats de vitamina D en forma de compostos vitamínics (orals i endovenosos) i les aportacions rebudes per l'alimentació enteral. Els compostos vitamínics són principalment en forma de calcifediol. Les unitats aportades per la llet s'obtenen multiplicant el volum de llet que ha rebut en les 24 hores prèvies a la realització de l'anàlisi per la concentració de vitamina D referida pel fabricant en el cas de fórmules adaptades (Taula II) i per 0,05 mcg / 100 ml en el cas de llet materna⁶. En el cas del prematur que reben llet materna fortificada, s'afegeix el contingut de vitamina D del fortificant.

TAULA II

Quantitat de vitamina D en llets, complexos vitamínics i fortificant usats a l'estudi

Tipus llet / suplement	Quantitat vit D (mcg/100 mL)	Subtipus vitamina
Llet materna - banc	0,05	Colecalciferol
Damira 2000®	1,3	Colecalciferol
Infatrini Peptisorb®	1,7	Colecalciferol
NAN Alprem Clinic®	3,7	Colecalciferol
Nidina1®	1,1	Colecalciferol
Infasource®	1,7	Colecalciferol
Alfamino®	1	Colecalciferol
Sanutri Natur®	1,1	Colecalciferol
PreNAN FM85®	94 mcg en cada sobre d'1 g	Colecalciferol
Hidroferol®	6.000	Calcifediol
Hidropolivit®	600	Colecalciferol

S'ha utilitzat el programa SPSS versió 19.0 per a l'anàlisi estadística de les dades. Un valor de $p < 0,05$ es considera estadísticament significatiu.

Resultats

Durant aquest període es fan 36 determinacions en 17 nadons; les característiques dels pacients registrades i recollides a la Taula III mostren que el 58,8% són nadons de sexe masculí, amb una mediana de setmanes gestacionals al naixement de 29,8 i una mediana de pes de 980 g; el 64,7% presenten retard del creixement intrauterí. El 82,3% són d'ètnia caucàsica.

En relació amb els resultats exposats a la Figura 1 sobre les variables estudiades, s'observa que la mediana d'edat en dies de vida al fer l'anàlisi sanguínia és de 58,5. La mediana de calcifediol és 53,9 ng/ml i la d'aportacions, 885 U/dia. Queden recollits nivells de calci (mediana 9,7 mg/dL), fosfatasa alcalina (mediana 444 mg/dL) i fosfat (mediana 5,8 mg/dL).

TAULA III

Dades demogràfiques dels pacients inclosos a l'estudi

		n 17
Sexe masculí		10 (58,8%)
Edat gestacional (SG)	Mitjana (DE)	29,7 (3,1)
Pes naixement (g)	Mitjana (DE)	1071,8 (505)
RCIU		11 (64,7%)
Estació naixement		
	Primavera	5 (29,4%)
	Estiu	4 (23,5%)
	Tardor	3 (17,6%)
	Hivern	5 (29,4%)
Ètnia		
	Caucàsica	14 (82,3%)
	Africana	1 (5,8%)
	Llatinoamericana	2 (11,7%)

RCIU: retard creixement intrauterí. SG: setmanes gestacionals. DE: desviació estàndard.

En la Figura 2 queden recollits els nivells de calcifediol dels nadons inclosos a l'estudi. Segons la classificació validada per l'Associació Americana de Pediatria el 2009, un 50% presenten nivells inadequats, ja sigui per dèficit (11,1%), insuficiència (19,4%) o excés (19,4%). En canvi, segons la classificació actual validada a l'últim consens sobre prevenció i maneig del raquitisme nutricional del 2014, el 75% presenten nivells suficients, mentre que el 25% restant presenten insuficiència (11,1%) o excés (13,9%).

L'aplicació del coeficient de correlació de Pearson evidencia que hi ha una correlació estadísticament significativa entre els nivells plasmàtics de 25(OH)D₃ i les unitats ingerides al dia ($p < 0.001$).

A la Taula IV queden exposats els nivells i les aportacions de vitamina D. Les aportacions es van anar augmentant segons els nivells plasmàtics, sense seguir uns criteris definits. L'únic pacient amb aportacions inferiors a 200 U no és valorable, ja que estava a dieta absoluta els dies previs per patologia digestiva. Segons la classificació de l'AAP de 2009, el 75% dels pacients que reben menys de 400 U es troben en rang insuficient o deficient. El 62,5% de pacients que reben més de 1.200 U es troben en rang tòxic. Els dos casos de ni-

TAULA IV

Taula de contingència: nivells i aportacions de vitamina D

		Nivells de vitamina D (ng/mL)				Total
		< 20	20-29,9	30-79,9	> 80	
Aportacions vitamina D (U/dia)	0-200	0	1	0	0	1
	201-400	1	2	1	0	4
	401-800	2	1	4	1	8
	801-1.200	1	3	10	1	15
	> 1.201	0	0	3	5	8
Total		4	7	18	7	36

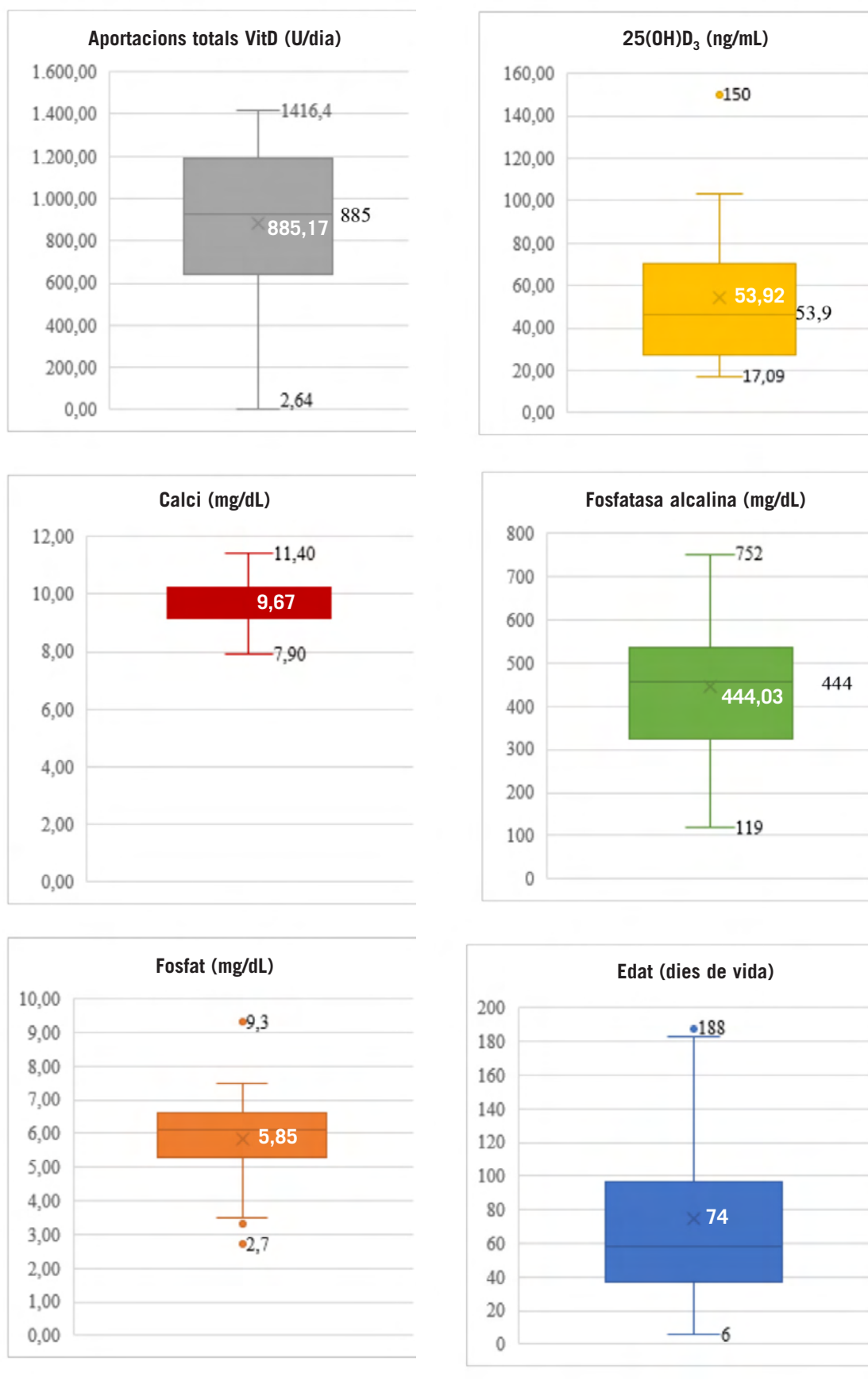


Fig. 1. Gràfic tipus BoxPlot de les aportacions enterals de vitamina D, els nivells obtinguts de vitamina D en plasma i altres variables d'interès.

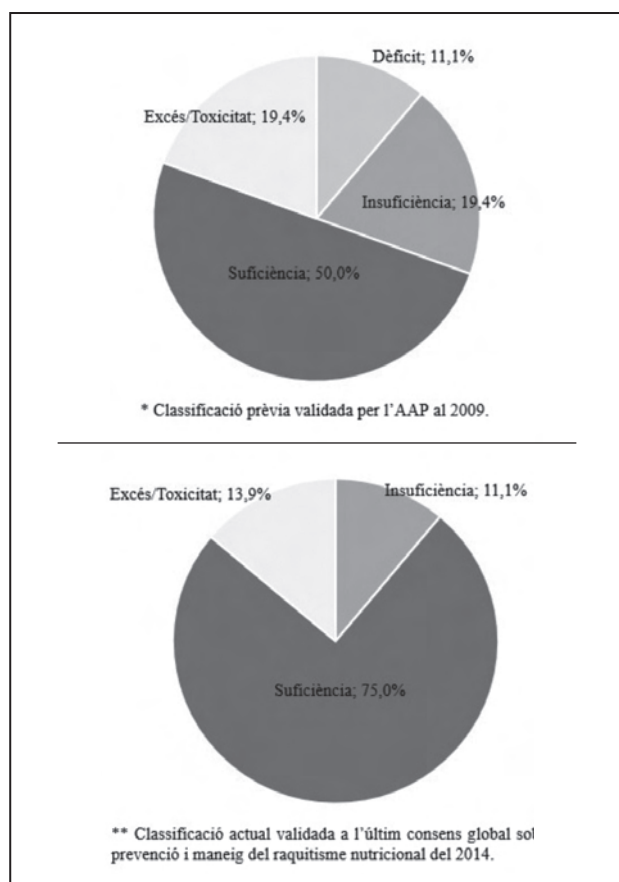


Fig. 2. Nivells de calcifediol dels nadons inclosos a l'estudi representats segons la classificació de l'Acadèmia Americana de Pediatria (2009) i segons la classificació proposada al darrer Consens Global sobre prevenció i maneig del raquitisme nutricional (2014).

vells tòxics amb aportacions inferiors a 1.200 U/dia són controls analítics fets al cap de 15 dies de disminuir les aportacions, al veure prèviament que es trobaven en nivells tòxics. En els resultats destaca que dels pacients que reben aportacions d'entre 400 i 1.200 U, un 33% presentaven nivells insuficients o deficients, tot i que amb la classificació actual tan sols seria un 14%.

Pel que fa a l'estudi del tipus d'alimentació i l'època en el moment de l'extracció, no s'obtenen correlacions estadísticament significatives: les analítiques extretes a l'hivern no mostren més dèficit que les de l'estiu (25% vs 25%); en el moment de l'extracció, el 41% reben fórmula artificial de forma exclusiva i el 26% són deficients, mentre que dels que reben lactància materna el 33% també ho són.

Tampoc s'obtenen correlacions estadísticament significatives entre els nivells plasmàtics de calci, fosfatasa alcalina i fosfat amb els nivells sèrics de vitamina D ni les aportacions diàries.

Discussió

El dèficit de vitamina D i calci és un problema de salut pública a nivell mundial. Per intentar resoldre'l, el pas-

sat maig del 2014 es va celebrar l'últim Consens Global sobre prevenció i maneig del raquitisme nutricional, on es va definir el raquitisme nutricional i la interacció entre el nivell de vitamina D i la ingesta de calci, així com les recomanacions de suplementació universal: 400 U/dia als menors de 12 mesos independentment del tipus d'alimentació i seguir amb aportacions de 600 U/dia a partir de l'any de vida, ja sigui amb la dieta o amb suplementació. En relació amb la suplementació, es recomana que sigui per via oral, tant amb colecalciferol (vitamina D₃) com amb ergocalciferol (vitamina D₂)^{1,4}.

Les recomanacions mencionades són per a la població general, però en el cas que ens ocupa, tant la prematuritat com el baix pes en néixer són dos factors de risc de patir una deficiència de vitamina D¹.

En aquest estudi, l'interval de dosi que s'associa més a nivells òptims de vitamina D són les aportacions d'entre 800 i 1.200 U, amb el 92% de pacients amb nivells òptims. Això mateix ho recomanen Anderson-Berry et al, segons un estudi multicèntric aleatoritzat fet a Nebraska amb nadons prematurs de menys de 32 setmanes. En aquest article s'analitzen els nivells de 25(OH)D₃, creixement a l'alta i comorbiditats en dos grups de nadons, un que rep 400 U/dia i un altre que en rep 800. Conclouen que tant l'administració de 400 U com la de 800 augmenta els nivells, però que l'administració de 800 U/dia ho fa de forma significativa. Aquesta suplementació es relaciona, segons aquest estudi, amb menys risc d'alteració de la densitat òssia i amb una millor tendència de creixement lineal a l'alta⁷.

Tant en l'estudi d'Anderson-Berry et al. com en aquest cas, s'observen nadons amb nivells insuficients tot i rebre aportacions de 800 U/dia. Es podria plantejar atribuir aquesta deficiència al tipus de vitamina administrada (colecalciferol contra calcifediol) o bé a factors individuals en el metabolisme de la vitamina D⁷. Davant aquesta variabilitat interindividual és recomanable fer controls dels nivells plasmàtics de 25(OH)D₃ periòdics i modificar les aportacions segons el resultat obtingut per mantenir uns nivells òptims.

En aquest estudi, vuit pacients reben més de 1.200 U/dia; aquestes aportacions s'atribueixen al fet que es manté la suplementació independentment del contingut en vitamina D que reben de l'alimentació. La major part d'aquests pacients presenten nivells tòxics, i això suggereix que les aportacions per l'alimentació són rellevants i que sempre s'han de tenir en compte, sobretot amb la tendència actual d'usar fórmules artificials cada cop més enriquides.

Les limitacions més importants d'aquest estudi són la mida mostral petita ($n=36$) cosa que no permet extreure conclusions; el fet de realitzar diferents mesures en un mateix pacient, que pot implicar un biaix

estadístic, i finalment mencionar que el nombre d'unitats/dia es calculen amb les aportacions que rep el nadó només el dia abans de l'extracció analítica. Tenint en compte la variabilitat de les aportacions orals per possible patologia concomitant, seria més adequat fer una aproximació de les unitats/dia rebudes al llarg de la setmana prèvia a l'analítica i usar-ne la mitjana.

Finalment, tal com recomanen les guies internacionals, és tant important el cribratge en el nadó, determinant la 25(OH)D₃ plasmàtica, com la prevenció, ja sigui amb exposició solar, fortificació dels aliments i/o suplementació vitamínica¹. També seria interessant plantejar iniciar un cribratge durant l'embaràs i suplementar les mares que tinguin nivells insuficients en cas que vulguin alimentar el nadó amb lactància materna exclusiva.

Bibliografia

1. Ortigosa-Gómez S, Bonet M, Masvidal RM, Riera D. Dèficit de vitamina D i raquitisme nutricional. *Pediatr Catalana*. 2018;78(1):25-33.
2. Martínez O, Puerta V, Suárez MD. Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición. Vitamina D. A: Gil A, Fontana L, Sánchez de Medina F, ed. *Tratado de nutrición*. Barcelona: Panamericana SA; 2010;572-92.
3. Kołodziejczyk A, Borszewska-Kornacka MK, Seliga-Siwecka J. Monitored supplementation of VitaminD in preterm infants (MOSVID trial): Study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2017;18(1):424.
4. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *Horm Res Paediatr*. 2016;85(2):83-106.
5. Wagner CL, Greer FR, and the Section on Breastfeeding and Committee on Nutrition. Prevention of Rickets and Vitamin D Deficiency in Infants, Children, and Adolescents. *Pediatrics*. 2008;122(5):1142-52.6.
6. Murtaugh MA, Sharbaugh C. Nutrición y lactancia. Composición de la leche materna. A: Brown JE. *Nutrición en las diferentes etapas de la vida*. Barcelona: McGrawHill. 2006;143-72.
7. Anderson-Berry AL, Thoene M, Wagner J, Lyden E, Jones G, Kaufmann M, et al. Randomized trial of two doses of vitamin D3 in preterm infants <32 weeks: Dose impact on achieving desired serum 25(OH)D3 in a NICU population. *PLoS ONE*. 2017;12(10):e0185950.