

Deficiencia e insuficiencia de vitamina D en lactantes sanos recibiendo suplementación estándar

Vitamin D deficiency/insufficiency on healthy infants receiving standard supplementation

Paulina Bravo^a, Ernesto Navarro^a, Marcela Mora^a, Marlene Calvanese^a, Marianne Taub^b, Diego Pérez^b, José Barros^c, Mercedes Guevara^a, Angélica Pérez^a, Andrea Canals^d

^aServicio de Pediatría, Clínica Santa María. Santiago, Chile

^bResidente de Pediatría, Universidad de los Andes. Santiago, Chile

^cResidente de Pediatría, Universidad del Desarrollo. Santiago, Chile

^dBioestadística, Dirección Académica. Clínica Santa María. Programa de Bioestadística, Universidad de Chile. Santiago, Chile

Recibido: 12 de noviembre de 2020; Aceptado: 13 de agosto de 2021

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La deficiencia de vitamina D puede causar raquitismo y su suplementación es necesaria durante el primer año de vida, realizándose generalmente con 400 UI diarias por vía oral.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Se evidencia un elevado nivel de insuficiencia y deficiencia de vitamina D en lactantes sanos suplementados con dosis de 400 UI diarias lo que alerta acerca de la efectividad de esta medida, considerando además lo difícil de evaluar su adherencia.

Resumen

La vitamina D (VD) es indispensable para el metabolismo del calcio y fósforo, su deficiencia puede causar raquitismo. En Chile se suplementa con 400 UI/diarias desde el primer mes hasta el año de vida. **Objetivo:** Describir las concentraciones plasmáticas de VD en lactantes sanos suplementados y secundariamente, evaluar la asociación del estatus de VD con estacionalidad y estado nutricional. **Sujetos y Método:** Estudio de corte transversal. Se evaluó a lactantes con lactancia materna exclusiva o mixta que acudían a controles pediátricos mensuales y recibían suplementación de VD a dosis de 400 UI diarias. A los 6 meses de edad se midió la concentración plasmática de VD, el peso y la talla. Posteriormente se clasificó el estado nutricional (peso/edad y peso/talla) según los referentes de la OMS. De acuerdo a la concentración plasmática de VD, se definió como normal ≥ 30 ng/ml, insuficiencia si esta fue entre 20 y 29 ng/ml y deficiencia < 20 ng/ml. **Resultados:** Se estudiaron 40 lactantes, 40% tuvieron concentraciones de VD insuficientes y 40% deficientes. En el modelo de regresión lineal múltiple, las variables que se asociaron, de modo significativo, con una menor concentración de VD fueron: el periodo del año invierno-primavera ($p = 0,007$) y el riesgo de desnutrición ($p = 0,038$). **Conclusiones:** La frecuencia de deficiencia e insuficiencia de VD es elevada en nuestra población suplementada, dicho déficit es mayor durante el invierno y la primavera y en sujetos con riesgo de desnutrición.

Palabras clave:

Vitamina D;
Lactantes;
Raquitismo;
Suplementos Dietarios

Abstract

Vitamin D (VD) is essential for calcium and phosphorus metabolism. Its deficiency can cause rickets. In Chile, newborns receive 400UI/day supplementation from the first day of age until the first year. **Objective:** To describe the VD plasma levels in healthy infants who received supplementation and secondarily to correlate this with seasonality and nutritional status. **Subjects and Method:** Cross-sectional study. Infants on exclusive or mixed breastfeeding, with monthly pediatric checkups receiving 400 UI VD supplementation were evaluated, measuring VD plasma levels at 6 months of age, weight, and length, and their nutritional status was classified according to the WHO growth references (weight/age and weight/length). The VD cut-off concentration values were ≤ 20 ng/ml, 21- 29 ng/ml, and ≥ 30 ng/ml considered as deficiency, insufficiency, and sufficiency, respectively. **Results:** 40 infants were studied, 40% had insufficient levels and 40% presented deficiency. Season and nutritional status were variables significantly related to lower VD values (Winter-Spring $p = 0.007$; at risk of malnutrition $p = 0.038$). **Conclusions:** The population who received supplementation presented a high frequency of VD deficiency and insufficiency which increases during winter and spring and in subjects at risk of malnutrition.

Keywords:

Vitamin D;
Infants;
Rickets;
Dietary Supplements

Introducción

La vitamina D (VD) es indispensable para el metabolismo del calcio y fósforo, así como para la mineralización y acreción ósea entre otras funciones. El 90% de la VD corporal total se sintetiza a nivel de la piel luego de la exposición solar, la cual es desaconsejada en el lactante por su mayor susceptibilidad a daño acumulativo¹. El 10% restante, se obtiene de la dieta, conociéndose la baja concentración de VD en la leche humana (5-80 UI/l)².

La síntesis cutánea de la VD es influenciada por factores como la pigmentación de la piel, latitud, estacionalidad, polución ambiental, hora de la exposición durante el día, tipo de ropa y uso de bloqueador solar.³

Varios estudios han demostrado que la hipovitaminosis D es frecuente en toda la población mundial, sobre todo en latitudes más extremas^{4,5} lo que también se ha descrito localmente⁶.

La deficiencia de VD en el embarazo es reportada como un 54% a nivel mundial⁷. Un 50% de la población chilena en edad fértil tendría niveles insuficientes o deficientes⁶.

Hijos de madres deficientes en VD tienen un riesgo aumentado de ser insuficientes, pues existe correlación entre los niveles en cordón umbilical y niveles plasmáticos del recién nacido⁷.

Los niveles de corte para definir deficiencia e insuficiencia se basan en estudios en adultos⁸ considerando los mecanismos de homeostasis del calcio en ellos dado que en niños aún no hay un consenso absoluto acerca de los niveles adecuados^{9,10}.

La suplementación de VD durante el primer año de vida es fundamental para prevenir el raquitismo nutricional, consecuencia de una extrema deficiencia de VD. Es así como el año 2008 la Academia Americana

de Pediatría modificó sus recomendaciones duplicando las dosis profilácticas de VD desde 200 a 400 UI/día durante los primeros 12 meses de la vida¹¹, lo que demostró alcanzar concentraciones sobre 30 ng/ml en lactantes exclusivamente alimentados al pecho materno¹².

El mismo año, Chile instauró como norma nacional la administración diaria vía oral de 400 UI de VD desde el primer mes de vida hasta el año de edad para todos los lactantes.

No conocemos estudios que evalúen el estatus de vitamina D en niños suplementados en nuestro país.

El objetivo de este estudio fue describir la concentración plasmática de vitamina D en un grupo de lactantes sanos que acuden a supervisión de salud a los 6 meses de edad, recibiendo suplementación determinada por las normas nacionales. Secundariamente se evaluó la asociación del efecto de la estación del año y estado nutricional en la concentración plasmática de vitamina D.

Sujetos y Método

Estudio de corte transversal, realizado en Clínica Santa María, Santiago de Chile (latitud 33° S). Se invitó a participar entre enero de 2017 hasta enero de 2019 a madres de lactantes de 3 o 4 meses, que acudían a supervisión de salud mensual, nacidos de término, sanos, alimentados lactancia materna exclusiva o mixta (pero con fórmula de inicio menor a 200 ml/24 h), recibiendo suplementación con vitaminas A, C y D, 10 gotas/día correspondiente a 400 UI de VD2 (ergocalciferol) desde el primer mes de vida. Fueron criterios de exclusión: antecedentes de enfermedades crónicas u hospitalizaciones en periodo de recién nacido o posterior

por enfermedades agudas, recibir VD en presentación o dosificación diferente a la estandarizada, hijos de madres veganas o con anemia.

Se consideraron los siguientes puntos de corte para establecer el estatus de concentraciones plasmáticas de VD: Suficiencia ≥ 30 ng/ml, insuficiencia entre 20-29 ng/ml y deficiencia bajo 20 ng/ml⁸.

Para la evaluación nutricional se utilizaron los datos obtenidos en las supervisiones de salud por los pediatras participantes en el estudio, utilizando la balanza mecánica (SECA® modelo 725 1021009) y la longitud medida en estadiómetro (SECA® modelo 416 1721009, Germany). La clasificación nutricional se realizó de acuerdo con los referentes de la Organización Mundial de la Salud¹³.

A las madres participantes se les solicitó un consentimiento informado, previamente aprobado por el Comité de Ética de la Clínica Santa María.

Se realizó control clínico mensual desde los 3 hasta los 6 meses para asegurar adherencia a la suplementación, revisar alimentación, estado nutricional y de salud. Se entregó material educativo para promover la continuación de lactancia materna y la correcta introducción de la alimentación complementaria. El pediatra a cargo, así como la madre, completaron un cuestionario especialmente diseñado, tanto para la primera evaluación, como para el seguimiento mensual.

Se estudiaron niveles de VD a los 6 meses de vida. Para medir los niveles de 25 OH- VD se utilizó la técnica de ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay), VIDA 3®, de Bio Merieux, Francia¹⁴. La medición de VD fue financiada por fondos del Concurso de Investigación de la Dirección Académica de Clínica Santa María del año 2017. A aquellos que presentaron bajas concentraciones a los 6 meses, se les indicó dosis de tratamiento de 1000 UI diarias de colexicalferol oral.

Tamaño muestral

Se realizó un cálculo basado en la literatura local¹⁵⁻¹⁶ con el objetivo de estimar frecuencia de insuficiencia y deficiencia de VD en el grupo de lactantes

sanos. Considerando un nivel de confianza del 95% y un error de 5%, se obtuvo un tamaño muestral de 55 lactantes. Durante el estudio se estimó que los resultados eran categóricos en demostrar un elevado nivel de deficiencia y baja respuesta a la suplementación, por lo que se decidió junto al Comité de Ética, suspender el estudio e iniciar el análisis luego de 40 pacientes enrolados a los 6 meses.

Se calculó la potencia para la comparación de la proporción de lactantes con VD inferiores a 30 ng/ml con un valor de 6,8%¹⁷, obteniendo un valor de 100%. Esto muestra que, si bien no se logró el tamaño muestral previamente calculado, el tamaño muestral obtenido fue suficiente para la estimación de esta proporción

Métodos estadísticos

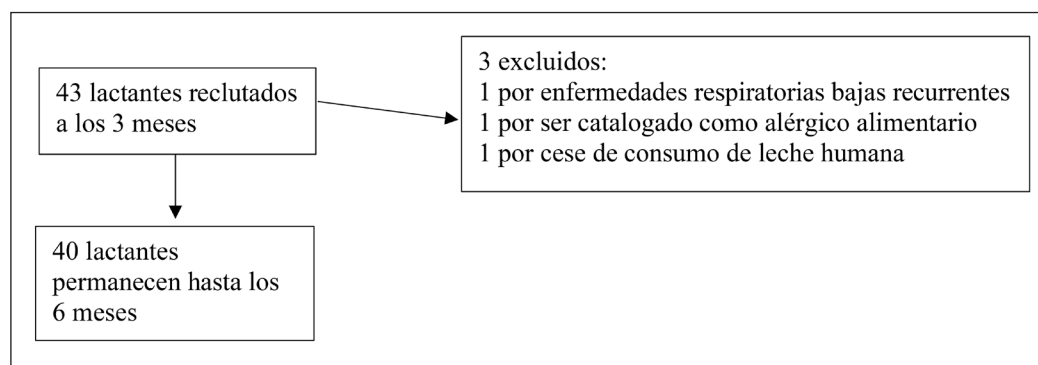
Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables registradas. Se calcularon medidas de resumen para variables cuantitativas y distribución de frecuencias absoluta y porcentual para variables cualitativas. Se evaluó la normalidad de las variables cuantitativas por medio del test de Shapiro-Wilk. Para evaluar el efecto de las distintas variables (estación, estado nutricional y tipo de lactancia) en los valores de VD, se realizó un análisis de regresión lineal, con variable respuesta VD y las variables predictoras mencionadas.

Resultados

Se ingresaron 43 pacientes al estudio, 3 fueron excluidos previo a los 6 meses (ver flujograma), 57,5% fueron hombres. La edad materna promedio fue $33,3 \pm 4,5$ años.

A los 6 meses, el 40% de los lactantes tuvo deficiencia y otro 40% presentó insuficiencia de VD (tabla 1). Las muestras fueron tomadas durante todas las estaciones del año, siendo levemente menor en invierno y primavera (diferencia no significativa).

El estado nutricional de los niños fue mayoritariamente eutrófico (72,5%). Un 95% estaba alimentado



Flujograma de pacientes.

con lactancia materna exclusiva, solo 2 lactantes recibieron lactancia mixta siendo la fórmula láctea menor a 200 ml diarios.

Relación de niveles de vitamina D con estaciones del año

Al analizar el total de mediciones de VD, según estación del año se observa que la mediana va disminuyendo de verano a invierno (figura 1). El análisis

Tabla 1. Distribución variables de interés a los 6 meses

Variable	Promedio y DS	Rango
Vitamina D (ng/ml)	23,6 ± 9,5	8,10-54,80
	n	%
Vitamina D (ng/ml)		
Deficiencia (< 20)	16	40
Insuficiencia (20 a 29)	16	40
Suficiencia (≥ 30)	8	20
Estado nutricional		
Desnutrición	0	00,0
Riesgo de desnutrición	5	12,5
Eutrofia	29	72,5
Sobrepeso	5	12,5
Obesidad	1	2,5
Recibe lactancia materna	38	95

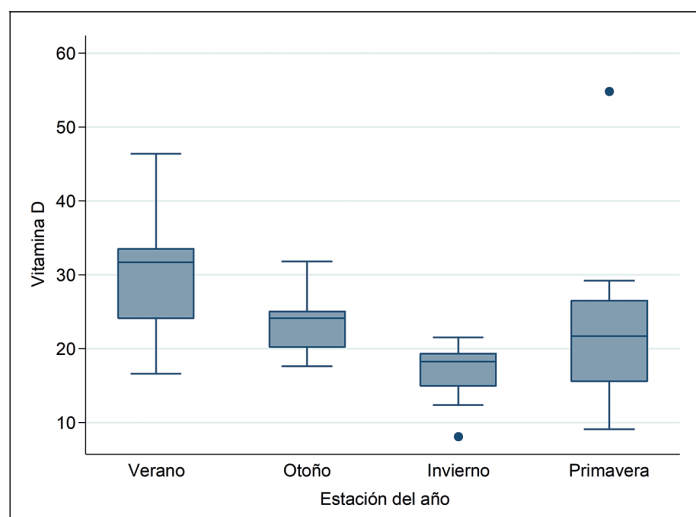


Figura 1. Variación de niveles plasmáticos de Vitamina D (ng/ml) durante las estaciones del año.

de regresión lineal multinivel de efectos mixtos mostró que las variables relacionadas significativamente con menores valores de VD fueron el periodo del año invierno-primavera y estado nutricional riesgo de desnutrición. Los valores de VD disminuyen en promedio 8,29 unidades cuando la medición es realizada en el periodo invierno-primavera respecto del periodo verano-otoño. Respecto del estado nutricional, en lactantes en riesgo de desnutrición los valores de vitamina D serían menores en 9,28 unidades en promedio, respecto de lactantes eutróficos. Los valores de vitamina D en lactantes con sobrepeso u obesidad no serían significativamente diferentes a sus pares eutróficos (tabla 2).

Discusión

Existe una elevada frecuencia de deficiencia e insuficiencia de VD en nuestra población estudiada.

Al momento de partir este estudio, en Chile no se contaba con datos que reflejaran el estado nutricional de VD en lactantes sanos suplementados. Recientemente, Pacheco y cols¹⁷ reportaron nula deficiencia y sólo un 6,8% de insuficiencia en lactantes de 6 meses que acuden a consultorio público de Santiago (Latitud 33°S) en un ensayo clínico aleatorizado diseñado para comparar suplementación estándar vs dosis única, en este estudio no se establece en que estación del año se realizaron las mediciones siendo la frecuencia de lactancia materna exclusiva de 55%.

Por otro lado, la prevalencia internacional de deficiencia e insuficiencia de VD en lactantes sanos suplementados es variable pues depende de múltiples factores entre ellos los geográficos, raciales y nutricionales yendo desde cerca de 9,8 y 9,5% en Kayseri, Turquía¹⁸ (latitud 38°N), 12 y 40% en Boston, EEUU¹⁹ (latitud 42°N) y 41-44% en Taiwan²⁰ (latitud 23°N).

La mayor debilidad de nuestro estudio es el reducido número de pacientes estudiados. Otra de las debilidades corresponde a la dificultad para objetivar la adherencia al suplemento, la cual ha sido reportada como baja en estudios locales y extranjeros²¹⁻²². En nuestro estudio las madres fueron consultadas por la administración del suplemento, acudieron a controles mensuales, contestaron encuestas y recibieron educación regular desde los 3 meses, además de aceptar pun-

Tabla 2. Resultados regresión lineal múltiple para predicción de valores de vitamina D

Variable		Coefficiente	IC 95%	Valor-p
Estación	Invierno-Primavera	-8,29	(-14,18; -2,41)	0,007
Estado nutricional	Riesgo desnutrición	-9,28	(-18,02; -0,53)	0,038
	Sobrepeso-Obesidad	-1,34	(-9,28; 6,61)	0,735

*Categorías de referencia: estación verano-otoño y estado nutricional eutrofia.

cionar a sus hijos sanos para conocer las concentraciones plasmáticas de esta vitamina, por lo que se podría inferir una motivación para recibirla.

Por otro lado, la población estudiada corresponde a población beneficiaria del sistema privado de salud, generalmente con mayor acceso a controles médicos, mejor tipo de alimentación y nivel socioeconómico que la gran mayoría de nuestra población nacional, situación que debe alertar y que nos desafía a diseñar un próximo estudio que abarque al sistema público de salud y áreas diversas de la Región Metropolitana. También debemos considerar en nuevos estudios a aquellos lactantes que no cuentan ni con leche materna ni con fórmulas lácteas, sino que con leche de vaca modificada no fortificada con VD, ampliamente utilizada en Chile.

Otro aspecto para investigar a futuro son los niveles maternos y la suplementación durante el embarazo, considerando que la vida media de este suplemento sería de 3 semanas, siendo corta la instancia de traspaso al feto²³.

A pesar de todo lo anterior, el presente estudio establece un precedente para evaluar alternativas a la dosis de suplementación actualmente usada, por ejemplo, considerar mayores dosis diarias o el uso de cargas semanales o mensuales, tipo de suplementación (ergocalciferol usada en este estudio versus colecalciferol) y la monitorización de su adherencia.

Al igual que en otros estudios realizados en niños mayores y adultos, en este estudio se reproduce la variación estacional de los niveles de VD, aumentando en forma clara en el periodo de verano-otoño²⁴. Por lo anterior se puede extrapolar que la exposición solar incidiría en lactantes menores aun cuando las recomendaciones son de no exponer.

En nuestro estudio no se observaron diferencias significativas en concentraciones de VD entre lactantes eutróficos y aquellos catalogados como en sobrepeso u obesos, ampliamente descrito en mayores edades¹⁶, pero si se demostraron menores concentraciones en aquellos en riesgo de desnutrición versus eutrofia.

En conclusión, se requieren más estudios acerca del estado nutricional de la vitamina D en lactantes suple-

mentados con dosis diarias de 400 UI, más aún luego del periodo de prolongado confinamiento que estamos viviendo al escribir este artículo.

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.

Agradecimientos

Agradecemos a nuestras secretarías del Centro Médico Pediátrico, Mirza Troncoso y Cecilia Reyes por su permanente colaboración en este proyecto. Así también a el personal administrativo y técnico del Laboratorio de Clínica Santa María quien desinteresadamente colaboró en este estudio.

Financiamiento

Este estudio contó con financiamiento obtenido a través del Concurso de Investigación de Clínica Santa María del año 2017.

Referencias

1. Paller AS, Hawk JL, Honig P, et al. New insights about infant and toddler skin: implications for sun protection. *Pediatrics* 2011;128(1):92-102.
2. Hollis BW, Wagner CL, Howard CR, et al. Maternal Versus Infant Vitamin D Supplementation During Lactation: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics* 2015; 136 (4):625-34.
3. Fink C, Peters RL, Koplin JJ, Brown J, Allen KJ. Factors Affecting Vitamin D Status in Infants. *Children (Basel)* 2019;6(1):7.
4. Mansbach JM, Ginde AA, Camargo CA Jr. Serum 25-hydroxyvitamin D levels among US children aged 1 to 11 years: do children need more vitamin D? *Pediatrics* 2009;124(5):1404-10.
5. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr* 2016;103(4):1033-44.
6. Ministerio de Salud. Encuesta Nacional de Salud 2016-2017. Primeros resultados. Santiago: Departamento de Epidemiología, División de Planificación Sanitaria, Subsecretaría de Salud Pública; 2017. Disponible en: http://web.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/11/ENS-2016-17_PRIMEROS-RESULTADOS.pdf

7. Saraf R, Morton SM, Camargo CA Jr, Grant CC. Global summary of maternal and newborn vitamin D status - a systematic review. *Matern Child Nutr* 2016;12(4):647-68.
8. Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(8):466-479.
9. Bowyer L, Catling-Paull C, Diamond T, Homer C, Davis G, Craig ME. Vitamin D, PTH and calcium levels in pregnant women and their neonates. *Clin. Endocrinol* 2008; 70:372-7.
10. Saggese G, Vierucci F, Prodam F, et al. Vitamin D in pediatric age: consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians. *Ital J Pediatr* 2018;44(1):51.
11. Wagner CL, Greer FR, American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding & American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2008; 122(5):1142-52.
12. Wagner CL, Hulsey TC, Fanning D, Ebeling M, Hollis BW. High dose vitamin D3 supplementation in a cohort of breastfeeding mothers and their infants: a six-month follow-up pilot study. *Breastfeed Med* 2006;1(2):59-70.
13. Patrones de crecimiento para la evaluación nutricional de niños, niñas y adolescentes, desde el nacimiento hasta los 19 años de edad. Disponible en: <http://www.bibliotecaminsal.cl/wp/wp-content/uploads/2018/03/2018.03.16-Patrones-de-crecimiento-para-la-evaluaci%C3%B3n-nutricional-de-ni%C3%B1os-y-adolescentes-2018.pdf>
14. Moreau E, Durand C, Villard C, et al. Development of the VIDAS® 25 OH Vitamin D Total assay. Poster presented at Euromedlab Milano, May 2013.
15. Le Roy C, Reyes M, González JM, Pérez-Bravo F, Castillo-Durán C. Estado nutricional de vitamina D en pre escolares chilenos de zonas australes. *Rev Med Chile* 2013;141(4):435-41.
16. Brinkmann K, Le Roy C, Iñiguez G, Bortzuzky A. Deficiencia severa de vitamina D en niños de Punta Arenas, Chile: Influencia de estado nutricional en la respuesta a suplementación. *Revista Chilena de Pediatría* 2015; 86(3):182-8.
17. Pacheco-Acosta J, Pizarro F. Efecto de la suplementación con vitamina D en dosis única sobre el estado nutricional de vitamina D. *Rev Chil Pediatr* 2020;91(5):684-690.
18. Ozcan A, Kendirci M, Kondolot M, Kardas F, Akın L. Evaluation of vitamina D profilaxis in 3-36 month old infants and children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2017; 30(5):543-9.
19. Gordon CM, Feldman HA, Sinclair L, et al. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy infants and toddlers. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162(6):505-12.
20. Chen CM, Mu SC, Chen YL, et al. Infants' Vitamin D Nutritional Status in the First Year of Life in Northern Taiwan. *Nutrients*. 2020;12(2):404.
21. Arancibia M, Reyes ML, Cerda J. Adherence to vitamin D supplementation and determinant factors during the first year of life. *Rev Chil Pediatr* 2014; 85(4):428-36.
22. Perrine C, Sharma A, Jefferds M, Serdula M, Scanlon K. Adherence to vitamin D recommendations among US infants. *Pediatrics* 2010; 125:627-32.
23. Roth DE, Leung M, Mesfin E, Qamar H, Watterworth J, Papp E. Vitamin D supplementation during pregnancy: State of the evidence from a systematic review of randomised trials. *BMJ* 2017; 29:359.
24. Siafarikas A, Deichl A, Jahreis G, et al. Cross-sectional analysis of universal vitamin D supplementation in former East Germany during the first year of life. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2017;30(4):395-404.