

## Efecto de dos formas de suplementación de vitamina D en el crecimiento y metabolismo óseo del lactante

Edda Lagomarsino F.<sup>1</sup>; Pilar Arnaiz G.<sup>1</sup>;  
Pablo Vial C.<sup>1</sup>; Felipe Heusser R.<sup>1</sup>; Marisol Cantwell A.<sup>2</sup>;  
María C. Johnson P.<sup>3</sup>; Arnaldo Foradori C.<sup>4</sup>

### Effects of two forms of vitamin D supplementation on bone metabolism and infants growth

The effects of either daily doses of 400 UI vitamin D, along the first six months of life or 600 000 IU doses at ages 1 and 6 month on bone metabolism and growth were evaluated in two groups of normal infants up to the eighth month of life. Weight, height, head circumference, serum calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, parathyroid hormone and 1,25 (OH)<sub>2</sub> vit D, were compared. Statistically significant favourable differences for daily doses were found from the third month on height, from the sixth month on weight and from the eighth month of life on head circumference. Blood pressure was higher specially 30, 60, 90 and 120 days after the first 600 000 IU vit D megadose. Mean serum 1,25 (OH)<sub>2</sub> vit D, was consistently higher in patients given massive vitamin doses, 1110 and 96 pg/ml at third and sixth month, as compared with 55 pg/ml respectively in subjects under daily doses. No statistic other differences were found in other of blood measurements. Supplementation of 400 daily IU, is physiologically sounder as it promotes growth, avoids risk of intoxication and potential of transient induced hypertension at this age. Local recommendations favoring vit D megadoses for rickets prevention should be revised.

**(Key words:** bone metabolism, vitamin D, infant, growth, arterial hypertension.)

La forma activa de la vitamina D (vit D), la 1-25 dihidroxi vit D (1,25 OH<sub>2</sub> vit D), participa como una hormona en la regulación del metabolismo del calcio y fósforo. La cantidad necesaria para alcanzar la función fisiológica óptima en el lactante depende de numerosos factores como edad, ritmo de crecimiento, absorción intestinal, enfermedades coexistentes y clima<sup>1</sup>.

Los requerimientos de vit D durante el primer año de vida se estiman entre 100 y 400 UI diarias<sup>2,3</sup>. La leche materna aporta aproximada-

mente 20 UI/l<sup>4</sup>. No está claro hasta qué punto los lactantes de término, sanos, amamantados, requieren complemento de vit D en los primeros seis meses de vida, ya que la leche humana provee calcio (Ca) y fósforo (P) en una forma más utilizable para la mineralización, sin necesitar grandes cantidades de vit D. Aun así, se recomienda administrar 400 UI • día a estos niños, hasta que el asunto esté totalmente dilucidado<sup>2</sup>.

El Ministerio de Salud de Chile, para prevenir el raquitismo por deficiencia de vit D en menores de un año, ha recomendado para la Región Metropolitana de Santiago un suplemento conocido como "golpe vitamínico" consistente en 600 000 UI de vit D, administrado en los meses primero y sexto de vida. El comité de nutrición de la Academia (Norte) Americana de Pediatría y otros aconsejan aportes diarios de 400 UI de vit D durante el primer año de vida mediante leche enriquecida con la vitamina o, en caso de lactantes alimentados al pecho, un

1. Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad Católica de Chile.

2. Enfermera Universitaria, Centro de Diagnóstico, Facultad de Medicina, Universidad Católica de Chile.

3. Bioquímico, Laboratorio de Medicina Nuclear, Facultad de Medicina, Universidad Católica de Chile.

4. Laboratorio de Medicina Nuclear, Facultad de Medicina, Universidad Católica de Chile.

Fuente de Apoyo: Dirección de Investigaciones Universidad Católica DIUC 90/84.

suplemento acuoso diario, desaconsejando otros alimentos enriquecidos en vitamina D, para evitar la intoxicación<sup>2, 3, 5</sup>. La recomendación local significa una dosis total 20 veces mayor que las recién señaladas. Si bien los informes de morbilidad del ministerio muestran drástica reducción en la incidencia del raquitismo en los niños, no se han evaluado las consecuencias de la megadosis en el metabolismo Ca-P, que podrían ser deletéreos en el desarrollo del niño. Para subsanar esta carencia, se diseñó un estudio prospectivo para comparar las dimensiones corporales, presión arterial, calcemia, fosfemia, fosfatasas alcalinas totales (FA), concentraciones plasmáticas de 1,25 (OH)<sub>2</sub> vit D y hormona paratiroidea (PTH) en lactantes manejados con un régimen de 600 000 UI de vit D<sub>3</sub> al primer y sexto mes de edad o con 400 UI diarias respectivamente, con el propósito de detectar posibles repercusiones en el metabolismo óseo de unos u otros.

### Pacientes y Método

Se incluyeron 78 lactantes en control desde el nacimiento en la unidad de pediatría ambulatoria del Centro de Diagnóstico de la Pontificia Universidad Católica, en Santiago de Chile (CEDIUC), nacidos de término, con peso adecuado para la edad gestacional, sin afecciones neonatales, que recibiesen alimentación materna o fórmulas lácteas de composición y cantidad conocidas y no ingirieran otras vitaminas además de la vit D indicada por el equipo. Los participantes fueron asignados por orden de admisión a programas alternos: un grupo 1, de 35 niños, recibió 600 000 UI de vit D<sub>3</sub> al primer y sexto mes de edad; el grupo 2, de 43 niños, recibió 400 UI de Vit D al día (20 gotas) desde el 15° día hasta completado el sexto mes de vida. Ambos grupos se incorporaron al programa mensual de control de niño sano del CEDIUC. Se evaluó talla, peso, circunferencia craneana (CC) y presión arterial con efecto Doppler en cada control. A los 15 días, primer, tercer, sexto y octavo mes de vida se hicieron mediciones de calcemia, fosfemia, fosfatasas alcalinas, hormona paratiroidea y 1,25 (OH)<sub>2</sub> vit D en todos los casos. En el grupo 1 las muestras del primer y sexto mes se tomaron 24 horas después de suministrar las 600 000 UI de vit D por vía oral. Para las determinaciones de calcemia, fosfemia y fosfatasas alcalinas se utilizó un autoanalizador Technicon de tercera generación, que además informó glicemia, uremia, colesterol, proteínas totales y albuminemia. La 1,25 (OH)<sub>2</sub> vit D se estudió con radioinmunoanálisis en el Laboratorio de Medicina Nuclear de la Universidad Católica y la hormona paratiroidea con el conjunto "PTH Kit D SL" (Diagnostic Systems Laboratories), que mide la fracción media de la hormona, que viene en fragmentos de 44 a 68 aminoácidos. En los niños del grupo 1 se empleó la solución de vit D para uso oral envasada en ampollas de 1 ml

por el Laboratorio Chile, conteniendo 15 mg de vit D<sub>3</sub> o colecalciferol, equivalentes a 600 000 UI. Como en el comercio no era posible obtener una solución oral que tuviese exclusivamente vit D en gotas, el laboratorio mencionado fabricó especialmente para esta investigación un preparado que en 20 gotas contenía 400 UI de vitamina D<sub>3</sub> para los niños del grupo 2. La información fue registrada en fichas precodificadas y procesada en un computador digital DEC-10 del Servicio de Ciencias de la Computación de la Universidad Católica. Para determinar la significación estadística se aplicaron la prueba del  $\chi^2$  para las proporciones y la prueba t de Student para los promedios. La investigación fue sometida a las regulaciones éticas de la Universidad Católica. Los padres dieron su consentimiento, informado por escrito, antes del ingreso de los niños al estudio.

### Resultados

En los primeros cuatro meses de vida el peso y el perímetro craneano aumentaron de manera semejante en ambos grupos, diferenciándose en el sexto y el octavo mes en favor de los niños del grupo 2 ( $p = 0,02$  para ambas medidas). El peso (promedio) a los 8 meses fue de 7 908 g en los niños que recibieron 600 000 UI y 8 712 g ( $p < 0,05$ ) en los del grupo 2. Los promedios del perímetro craneano fueron 44,3 cm y 45,5 cm respectivamente. En talla se registró mayor incremento en el grupo 2 desde los tres meses, para alcanzar una diferencia de 2,7 cm desde el quinto mes ( $p = 0,0003$ ), que persistía después del octavo mes (67,5 cm en el grupo 1 y 70,5 en el grupo 2, figura 1). En las dos series de niños las dimensiones corporales estaban, sin embargo, dentro de una DE de los estándares.

La presión arterial era similar en ambas series antes de iniciar la ingestión de vit D. Después fue sostenidamente mayor en el grupo 1, existiendo diferencias significativas entre los promedios ( $p = 0,0002$ ) y por mes de control ( $p = 0,0014$ ), especialmente en los meses segundo, tercero y cuarto. Las cifras de ambos grupos estuvieron dentro del percentil 95 para la edad, pero las del grupo 1 sobrepasaron el percentil 90 para la edad (figura 2).

No se encontraron diferencias significativas en las concentraciones plasmáticas de Ca, P, fosfatasas alcalinas, glucosa, nitrógeno ureico, colesterol, proteínas totales, albúmina. Las concentraciones séricas de Ca, P y fosfatasa alcalina variaron en el transcurso de los meses, pero siempre se mantuvieron dentro de límites normales para la edad (figura 3).

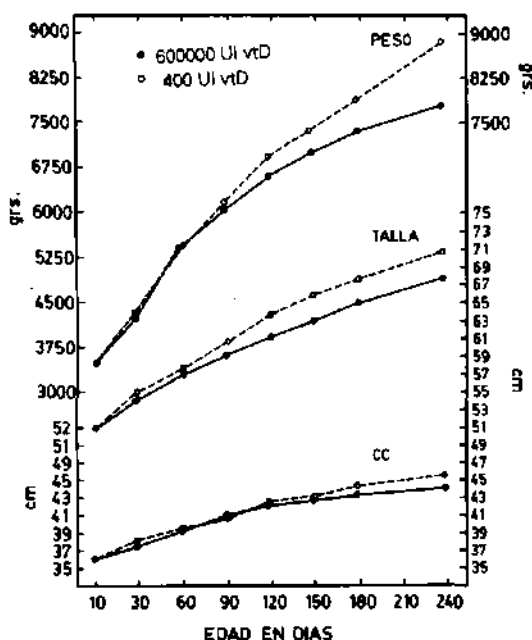


Figura 1: Peso, talla y circunferencia craneana (CC) en lactantes que recibieron vitamina D 600 000 UI (●) al primer y sexto mes y 400 UI (○) diarias, entre los 15 y 240 días de vida.

Las concentraciones plasmáticas (promedios) de 1,25 (OH)<sub>2</sub> vit D en el grupo 1 fueron 110 y 96 pg/ml el primero y sexto mes de vida, res-

pectivamente, y fluctuaron entre 50 y 60 pg/ml en el grupo 2 (figura 4).

### Comentario

La concepción tradicional de la relación entre vit D y Ca es demasiado limitada y ha sido ampliamente superada<sup>6,7</sup>. Se ha demostrado receptores 1-25 (OH)<sub>2</sub> vit D, en variados tejidos, por lo que se considera que la vit D<sub>3</sub> es una activadora y moduladora somatotrófica general. Además de su conocida acción a nivel del intestino, riñón y hueso, actúa también en el tejido nervioso, endocrino y órganos efectores como mamas y útero, influyendo en la regulación endocrina de todas las hormonas, en la innervación muscular, en la respuesta al estrés, en funciones inmunitarias, fertilidad, embarazo y lactancia<sup>8,9</sup>.

El exceso de vit D puede ser dañino. La intoxicación se expresa en hipercalcemia, alteraciones de la mineralización ósea y aumento del producto Ca-P<sup>7</sup>. Sus manifestaciones se confunden con otras afecciones frecuentes en la infancia: poliuria, vómitos, hipertensión arterial, detención del crecimiento<sup>2</sup>. En Chile se administra vit D<sub>2</sub> o D<sub>3</sub>, que tienen una vida media fisiológica de aproximadamente un mes, en dosis

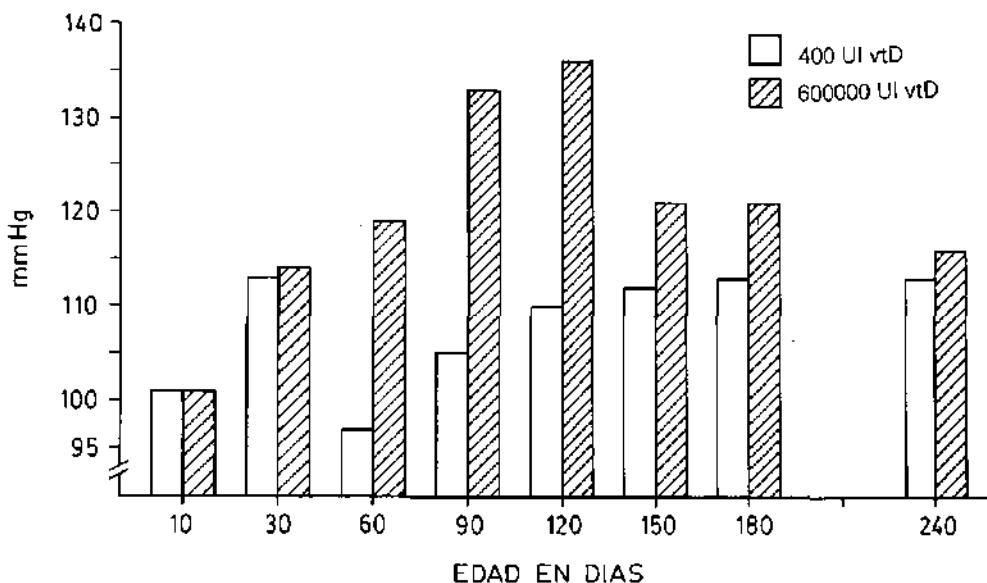


Figura 2: Presión arterial en lactantes que recibieron vitamina D 600 000 UI al primer y sexto mes y 400 UI diarias entre los 15 y 240 días de vida.

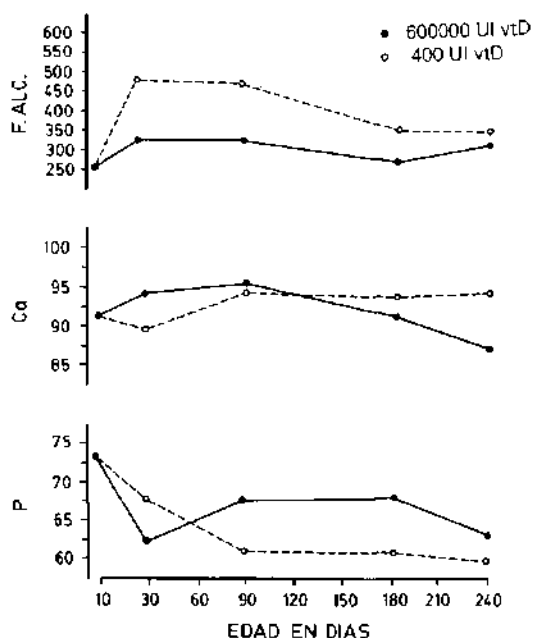


Figura 3: Concentraciones plasmáticas de fósforo (P), calcio (Ca) y fosfatasa alcalina (F. ALC.) en lactantes que recibían vitamina D 600 000 UI (●) al primero y sexto mes y 400 UI (○) diarias entre los 15 y 240 días de vida.

de 600 000 UI al primero y sexto mes de vida. Puesto que la vitamina se almacena en el organismo, esta práctica puede ocasionar intoxicaciones, de las que ha habido reportes<sup>10-12</sup>. Esta forma peculiar de administración se originó en la alta tasa de raquitismo que se registraba hace algunos años en Chile: 24% de los menores de 4 años en 1931 y 38,3% entre los niños hospitalizados<sup>13-14</sup>. Si bien con suplementos más fisiológicos de vit D se obtiene igual efecto antirraquítico<sup>8</sup>, el buen éxito de la antigua recomendación ha hecho renuentes a las autoridades de salud a cambiarla, posiblemente por desconfianza en el cumplimiento del esquema de administración oral diaria, prefiriéndose otro controlado. En nuestra experiencia no hubo dificultades para que las madres de estratos económicos medio y medio bajo entregasen a sus hijos el aporte diario de vit D que requerían, por lo que pensamos que la desconfianza no se justifica actualmente. Además avalan esta creencia la actitud favorable de la comunidad nacional ante campañas de salud pública como inmunizaciones y preven-

ción del cólera y una experiencia de 8 años en el CEDIUC, en que hemos indicado a todos los lactantes bajo control dosis diarias de 400 UI sin haber registrado casos de raquitismo por falta de vit D.

El aumento significativo del metabolito activo de la vit D en el plasma al día siguiente de la administración de una megadosis de vit D no se tradujo en variaciones simultáneas en el plasma de Ca, P, hormona paratiroidea y fosfatasa alcalina, esta última una isoenzima ósea que expresa indirectamente actividad osteoblástica. Sin embargo se registró aumento de la presión arterial, que podría deberse a mayor disponibilidad de Ca en las paredes de los vasos sanguíneos<sup>15</sup>. Existe una correlación positiva entre la concentración de Ca plasmático y la presión arterial<sup>16</sup>, pero el rol de la vit D, al respecto, no ha sido aclarado, aunque se han descrito elevaciones transitorias de la presión arterial con dosis terapéuticas de vit D<sup>17, 18</sup>. Es posible que un estudio prospectivo de seguimiento poblacional permitiese dilucidar el efecto que con el tiempo pudiese tener esta hipertensión relativa.

El mayor crecimiento asociado a dosis pequeñas diarias de vitamina D sugiere que esta forma de administración tiene ventajas claras de tipo fisiológico sobre las megadosis, en coincidencia con publicaciones de hace treinta años<sup>19, 20</sup>. El control a largo plazo de estos niños sería útil

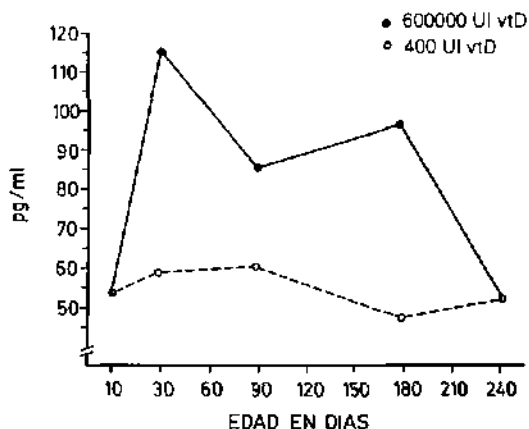


Figura 4: Concentraciones plasmáticas de 1,25 dihidroxi vitamina D en lactantes que recibieron 600 000 UI (●) al primero y sexto mes y 400 UI (○) diarias de vitamina D entre los 15 y 240 días de vida.

para determinar si estas diferencias persisten. Con dosis orales de 400 UI de vit D suministradas a lactantes alimentados con leche materna o leche de vaca modificada y enriquecida con vit D se ha logrado erradicar totalmente el raquitismo<sup>3-5</sup>.

Parece llegado el momento de revisar la antigua norma ministerial, ya que un suplemento de 400 UI de vit D parece ser fisiológicamente más adecuado que en megadosis de 600 000 UI dos veces al año, pues los índices de crecimiento son mejores con el primer esquema y los "golpes vitamínicos" representan riesgos documentados de intoxicación y potenciales, no bien calculados aún, sobre la presión arterial.

### Resumen

Se evaluó el efecto sobre el metabolismo óseo y crecimiento del lactante menor de suplementos de vitamina D de 600 000 UI en el primero y sexto mes (norma ministerial) ante una dosis diaria de 400 UI hasta el sexto mes, en dos grupos de lactantes normales. En controles mensuales se midieron peso, talla, circunferencia craneana, presión arterial, calcemia, fosfemia, fosfatasa alcalina, hormona paratiroidea y 1,25 (OH)<sub>2</sub> vit D. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en favor de los niños que recibían 400 UI diariamente, a contar del tercer mes en la talla, del sexto mes en el peso y del octavo mes en la circunferencia craneana. La presión arterial fue más alta en los pacientes que recibieron megadosis semestrales de la vitamina, especialmente 30, 60, 90 y 120 días después de la primera de ellas. La concentración plasmática media de 1,25 (OH)<sub>2</sub> vit D fue más alta en los casos tratados con megadosis (110 y 96 pg/ml en el primero y el sexto mes respectivamente), que en los que recibía dosis diarias (55 pg/ml en el primero y sexto mes). No se encontraron diferencias en las restantes variables sanguíneas analizadas. La administración de 400 UI diarias es más fisiológica, promueve mayor crecimiento, evita riesgos de intoxicación a corto plazo y potencial a largo plazo por la hipertensión inducida a esta edad. La norma ministerial debiera ser revisada.

(Palabras clave: metabolismo óseo, vit D, crecimiento lactantes, hipertensión arterial.)

### Referencias

1. Lichtenstein P, Speaker L, Tsang RC, Mimouni F, Gormley C: Calcium-regulating hormones and minerals from birth to 18 months of age: a cross sectional study. Effects of sex, race, age, season and diet on vitamin D status. *Pediatrics* 1986; 6: 883-890.
2. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition: The prophylactic requirement and the toxicity of vitamin D. *Pediatrics* 1963; 33: 512-525.
3. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition: Vitamin and mineral supplement needs in normal children in the United States. *Pediatrics* 1980; 66: 1015-1021.
4. Greer F, Hollis B, Cripps D, Tsang R: Effects of maternal ultraviolet B irradiation on vitamin D content of human milk. *J Pediatr* 1984; 3: 431-433.
5. Bransby ER, Berry W, Taylor D: Study of vitamin D intakes of infants in 1960. *Brit Med J* 1964; 1: 1661-1663.
6. De Luca HF, Schnoes HK: Vitamin D: Recent advances. *Ann Rev Biochem* 1983; 52: 411-439.
7. Stumpf WE: Vitamin D solitrol the heliogenic steroid hormone: somatotropic activator and modulator. Discoveries from histochemical studies lead to new concepts. *Histochem* 1988; 89: 209.
8. Specker BL, Tsang RC: Vitamin D in infancy and childhood: factors determining vitamin D status. *Adv Pediatr* 1986; 33: 1-22.
9. Specker BL, Lichtenstein P, Mimouni F, Gormley C, Tsang RC: Calcium-regulating hormones and minerals from birth to 18 month of age: a cross sectional study. II effects of sex, race, age season and diet on serum minerals parathyroid hormone and calcitonin. *Pediatrics* 1986; 77: 891-896.
10. Patterson C: Vitamin D poisoning. Survey of causes in 21 patients with hypercalcemia. *Lancet* 1980; 31: 1164-1167.
11. Molina H, Mena P, Vial P, Fernández E, Alcázar M, Muzzo S: Intoxicación por vitamina D en el lactante. *Rev Chil Pediatr* 1984; 55: 270-273.
12. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition: Vitamin D intake and the hypercalcemia syndrome. *Pediatrics* 1965; 35: 1002-1023.
13. Baeza-Goffi A: Raquitismo, su frecuencia en Santiago de Chile. *Rev Chil Pediatr* 1931; 2: 141-146.
14. Schwarzenberg J: Profilaxis del raquitismo por medio del golpe vitamínico. *Rev Chil Pediatr* 1942; 13: 502-615.
15. Karanja B, McCarron D: Calcium and hipertension. *Ann Rev Nutr* 1986; 6: 475-494.
16. Earl JM, Kurtzman NA, Moser RH: Hypercalcemia and hipertension. *Ann Intern Med* 1966; 64: 378-381.
17. Sowers MF, Wallace RB, Lemke JH: The association of intakes of vit D and calcium with blood pressure among women. *Am J Clin Nutr* 1985; 42: 135-142.
18. Linden V: Vitamin D and myocardial infarction. *Br Med J* 1974; 3: 647-650.
19. Stearns G, Jeans PC, Wandecar V: The effect of vitamin D on linear growth in infancy. *J Pediatr* 1936; 9: 14-16.
20. Slyker F, Poole H, Cooley T, Macy J: Relationship between vitamin D intakes and linear growth in infants. *Proc Soc Exp Biol Med* 1937; 37: 499-502.