

# Dosis de vitamina D, nivel plasmático y profilaxis de la enfermedad metabólica ósea del prematuro

## Vitamin D dose, plasma level and prophylaxis of metabolic bone disease of prematurity

M.<sup>a</sup> Rosa Pérez-Piaya Moreno<sup>1</sup>, Pilar Garrido-Orta<sup>2</sup>, Patricia Pascual-Sánchez<sup>3</sup>, Marta García San Miguel<sup>4</sup>, Isabel Llana-Martín<sup>5</sup>, José Miguel Cárdenas Rebollo<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Neonatal. Hospital Universitario HM Montepríncipe. Boadilla del Monte, Madrid (España)

<sup>2</sup> Oncología. Hospital Universitario Santa Lucía. Cartagena, Murcia (España)

<sup>3</sup> Medicina familiar y comunitaria. Hospital Universitario Rey Juan Carlos. Móstoles, Madrid (España)

<sup>4</sup> Unidad de Neonatología. Hospital Universitario HM Nuevo Belén. Madrid (España)

<sup>5</sup> Unidad de Neonatología. Hospital Universitario Puerta HM del Sur. Móstoles, Madrid (España)

<sup>6</sup> Matemática Aplicada. Universidad San Pablo CEU. Madrid (España)

### Resumen

**Introducción.** La enfermedad metabólica ósea del prematuro (EMOP) afecta, en particular, a menores de 1.500 g y 32 semanas posmenstruales. ¿Qué importancia tiene la vitamina D (VD) en su profilaxis?

**Objetivos.** Conocer la dosificación de VD que reciben nuestros prematuros (alimentación más suplementos vitamínicos), relacionarla con niveles de calcidiol y riesgo de EMOP (fosfatasa alcalina > 500 UI/L y/o fósforo < 4,5 mg/dL) y entre todo ello, y estado de nutrición.

**Diseño.** Retrospectivo en menores de 32 semanas, distribuidos según el peso adecuado o bajo. Se recogieron dosis de VD y valores de fosfatasa alcalina, calcio, fósforo y 1-25-OH vitamina D<sub>3</sub> a los 15 días y al mes de vida.

**Resultados.** La muestra inicial fue de 42 pacientes. A los 15 días, los de bajo peso para la edad gestacional recibían menos VD (254,75 UI frente a 445,13 UI) y la fosforemia era también inferior (3,4 frente a 5,86 mmol/L). Al mes, con una muestra ya de 41, no

había diferencias en ningún biomarcador. A los 15 días, el 45,5% de los prematuros con calcidiol  $\geq 30$  ng/mL (nivel óptimo) presentaba riesgo de EMOP frente al 54,5% de los que tenían <30, sin significación. Al mes, llamativamente, pero también sin significación, el riesgo de EMOP era superior en el grupo de  $\geq 30$  ng/mL (33 frente a 26,6%). Dosis de VD  $\geq 800$  UI (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition) no aportaron ventaja en la salud ósea.

**Conclusión.** No hallamos relación entre aportes subóptimos de VD y niveles de 25-OH-vitamina D<sub>3</sub> o parámetros de osteopenia, excepto para el fósforo a los 15 días. Proponemos individualizar aportes,

### Correspondencia:

M.<sup>a</sup> Rosa Pérez-Piaya Moreno  
Unidad de Neonatal, Hospital Universitario HM Montepríncipe, Avda. Cardenal Herrera Oria 167, 14.º D, 28034, Boadilla del Monte, Madrid, España  
E-mail: mrperezpiaya@gmail.com

### ¿Conocemos los verdaderos aportes de vitamina D<sub>3</sub> a nuestros prematuros? ¿Cuál es su influencia en su salud ósea?



Resumen gráfico

determinando los niveles de calcidiol en analíticas realizadas a nuestros prematuros.

*Palabras clave: Enfermedad metabólica ósea. Prematuridad. Pretérmino. Vitamina D.*

## Abstract

**Introduction.** Metabolic Bone Disease of Prematurity (POMD) particularly affects children under 1500g and 32 weeks postmenstrual. How important is vitamin D (VD) in its prophylaxis?

**Goals.** Know the dosage of VD that our premature babies receive (feeding plus vitamin supplements); relate it to calcidiol levels and risk of EMOP (Alkaline Phosphatase >500 IU/L and/or Phosphorus <4.5 mg/dL), and, among all this, and nutritional status.

**Design.** Retrospective in children under 32 weeks, distributed according to adequate or low weight. VD doses and values of Alkaline Phosphatase, Calcium, Phosphorus and 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> were collected at 15 days and 1 month of age.

**Results.** Initial sample of 42 patients. At 15 days, those with low weight for gestational age received less VD (254.75 IU vs 445.13 IU) and phosphoremia was also lower (3.40 vs 5.86 mmol/L). After one month, with a sample size of 41, there were no differences in any biomarker. At 15 days: 45.5% of premature babies with calcidiol  $\geq$  30ng/mL (optimal level) were at risk of EMOP compared to 54.5% of those <30: without significance. At one month, strikingly but also without significance, the risk of EMOP is higher in the  $\geq$  30ng/mL group (33% vs 26.6%). VD doses  $\geq$  800 IU (ESPGHAN) did not provide an advantage in bone health.

**Conclusion.** We found no relationship between suboptimal VD intake and 25-OH-vitamin D<sub>3</sub> levels or osteopenia parameters, except for phosphorus at 15 days. We propose to individualize contributions, determining calcidiol levels in analyzes performed on our premature infants.

*Key words: Metabolic bone disease. Prematurity. Preterm. vitamin D.*

## Introducción

El término vitamina D (VD) engloba un grupo de compuestos liposolubles, cuya forma más activa es la 1-25-OH vitamina D<sub>3</sub>, y la más detectada en la circulación, la 25-OH-vitamina D<sub>3</sub>. Intervienen en la adecuada mineralización ósea: absorción intestinal de calcio, aposición al hueso, y regulación de la actividad osteoblástica y osteoclástica. Además, se

reconocen otras acciones beneficiosas sobre la salud muscular, inmunológica, cardiovascular y de prevención del cáncer<sup>(1)</sup>. Durante el último trimestre de gestación se produce el pico de transferencia placentaria de calcio, fósforo y VD, por lo que el muy prematuro (<32 semanas) sufre carencia de estos factores implicados en la salud ósea. Esta y otras razones hacen de la enfermedad del metabolismo óseo un problema prevalente en esta población<sup>(2,3)</sup>.

La enfermedad metabólica ósea del prematuro (EMOP), antes llamada osteopenia del prematuro, se caracteriza por una disminución del nivel esperado de mineralización ósea<sup>(4)</sup>, que, en su forma más grave, conduce al raquitismo. Las alteraciones bioquímicas y hormonales más importantes son la elevación de la fosfatasa alcalina (FAL), la disminución del fósforo (P) y el incremento de la parathormona. No está claro el papel protector de la VD<sup>(4)</sup>, y se ha publicado que prematuros con EMOP establecida tienen niveles adecuados de VD<sup>(5)</sup>. Sin embargo, un 23% de los < 1.500 g y un 55% de < 1.000 g desarrollarían este trastorno si no recibiesen suplementos apropiados de calcio (Ca), P y VD<sup>(6)</sup>. Evaluamos el riesgo de EMOP determinando periódicamente, en el suero, Ca, Ca<sup>++</sup>, P y FAL. La calcemia suele ser normal por acción de la parathormona, y el P y la FAL quedan como verdaderos biomarcadores de la EMOP. Según resultados de densitometría ósea<sup>(7)</sup>, la FAL muestra la mejor correlación: >500 UI/L detecta riesgo de osteopenia (sensibilidad del 100% y especificidad del >70%); >700 UI/L se asocia a desmineralización ósea; y >900 UI/L, junto con hipofosfatemia (<5,6 mmol/L), tiene sensibilidad diagnóstica del 100%<sup>(8,9)</sup>.

En la actualidad, no existe consenso en cuanto a las cantidades recomendables de vitamina D para prematuros: 400 UI para la Academia Americana de Pediatría (AAP), 400-1.000 para la Sociedad de Endocrinología y 800-1.000 UI para la European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)<sup>(10-12)</sup>. La VD suministrada con la alimentación varía con los días, la condición clínica, y la diferencia de contenido y biodisponibilidad entre distintos tipos de nutrición (parenteral, leche materna, fortificantes y fórmula de prematuro), así que, en la mayoría de las unidades neonatales se opta por dar un suplemento independiente, entre 400 y 800 UI, de colecalciferol. Tampoco la concentración recomendable de 25-OH-vitamina D<sub>3</sub> en prematuros está bien definida: mínimo de 30 ng/mL para la ESPGHAN y de 20 ng/mL para la AAP<sup>(10,11)</sup>. Finalmente, mientras que para algunos investigadores dosis mayores de colecalciferol (800 UI frente a 400 UI) mejoran los niveles en la sangre, pero no la mineralización ósea a los tres meses<sup>(2)</sup>, para otros sí<sup>(13)</sup>.

## Objetivos

- Saber si los prematuros de nuestras unidades reciben **cantidades apropiadas** de VD: al menos, 400 UI.
- Relacionar la cantidad total de VD recibida (nutrición parenteral [NP], fórmula de prematuro, fortificante de leche materna y complemento vitamínico) con **concentraciones plasmáticas**: óptimo,  $\geq 30$  ng/mL; carencial,  $< 20$  ng/mL.
- Relacionar niveles de 25-OH-vitamina D<sub>3</sub> con **parámetros bioquímicos de riesgo de EMOP<sup>6</sup>**: FAL  $> 500$  UI/L y/o niveles de P  $< 4,5$  mg/dL.
- Relacionar niveles de 25-OH-vitamina D<sub>3</sub> con el **estado de nutrición del prematuro, según peso y edad posmenstrual**.

## Población y métodos

Es un estudio retrospectivo observacional, descriptivo y analítico, entre el 1 de abril de 2020 y el 30 de abril de 2022, sobre pretérminos  $< 32$  semanas de edad gestacional de dos maternidades de un grupo hospitalario. Se excluyó a los prematuros con patología en el nacimiento o en los primeros días que impidiera progresar normalmente en la alimentación (por ejemplo, malformaciones congénitas que requiriesen intervención precoz y períodos largos de ayuno, enterocolitis necrotizante, etc.), y fallecidos antes de la valoración clínica de los 15 días de vida: cinco en total. La muestra final es de 42 pacientes (Tabla I).

A los 15 días de vida, se clasificaron según el peso en el nacimiento: peso adecuado para la edad gestacional (PAEG), si  $\geq p10$ , y bajo peso para la edad gestacional (BPEG), si  $< p10$ . Al mes de vida, se empleó el peso en ese momento:  $\geq p10$  corresponde a peso adecuado para la edad corregida (PAEC)

y  $< p10$ , a bajo peso para la edad corregida (BPEC). Dada la vida media de la VD en la sangre, a los 15 días escogimos el peso del nacimiento, porque buena parte de su concentración plasmática proviene del paso transplacentario (Figura).

En el nacimiento, 4 de los 42 prematuros (9,5%) eran BPEG. Al mes de vida, ya eran 16 sobre 41 (39%) los que quedaban bajo el p10 para la edad corregida (Tabla I).

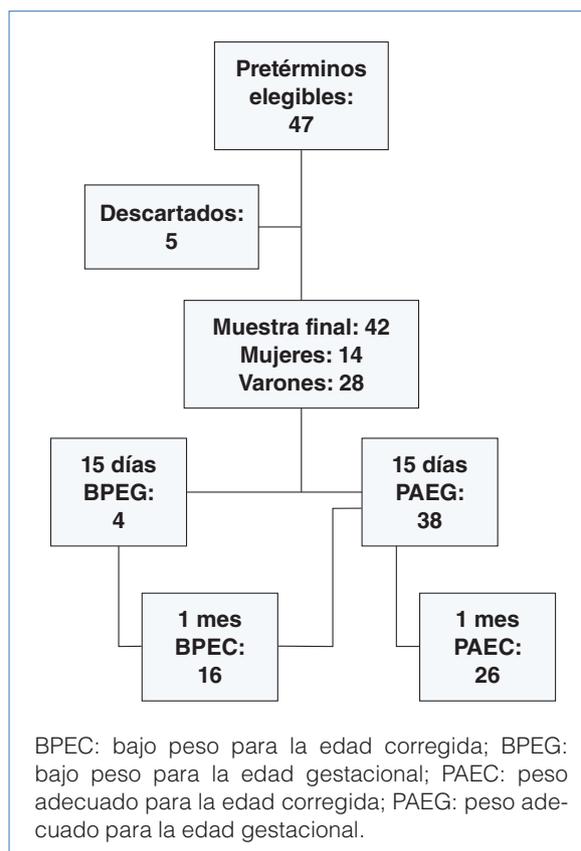


Figura. Distribución de pacientes de acuerdo con su peso (adecuado o bajo), a los 15 días y 1 mes de vida.

Tabla I. Características demográficas de la población a estudio, a los 15 días y 1 mes de vida.

	En el nacimiento N = 42	Al mes de vida N = 41
<b>Sexo</b> Varones: 28 Mujeres: 14	Varones: 28 Mujeres: 14	Varones: 27 Mujeres: 14
<b>Edad posconcepcional media (rango)</b>	29 <sup>5</sup> (25 <sup>6</sup> -31 <sup>6</sup> )	35 <sup>1</sup> (29 <sup>6</sup> -36 <sup>4</sup> )
<b>Peso: media (rango)</b>	1.268,26 (790-1.740) g	1.748,05 (980-2.300) g
<b>Bajo peso para la edad gestacional/corregida: n.º (%)</b>	4 (9,52%)	16 (39%)
<b>Peso adecuado para la edad gestacional/corregida: n.º (%)</b>	38 (90,47%)	25 (61%)

Peso adecuado a la edad gestacional ( $\geq p10$ ); bajo peso para la edad gestacional ( $> p10$ ); peso adecuado para la edad corregida ( $\geq p10$ ); bajo peso para la edad corregida ( $> p10$ ).

Se recogieron los valores de Ca, P, FAL y 25-OH-vitamina D<sub>3</sub> a los 15 días y al mes de vida, anotando el peso y la edad posmenstrual o corregida. Además, en cada uno de esos momentos, se registró:

- Tipo y cantidad de nutrición: parenteral, enteral con fórmula de prematuro o lactancia materna con o sin fortificante.
- La cantidad de VD que recibe (UI) de cualquier procedencia:
  1. Nutrición parenteral: solución para perfusión de vitaminas liposolubles (40 UI de ergocalciferol/mL); dosis de 4 mL/kg de peso en el nacimiento (mínimo, 4 mL, y máximo, 10 mL). Esta cantidad permanece fija hasta la retirada completa de la NP.
  2. Fortificante de leche materna (20 UI de colecalciferol/25 mL de leche materna).
  3. Fórmulas de prematuro (en torno a 40 UI de colecalciferol/30 mL de leche reconstituida).
  4. Complemento vitamínico de administración enteral (colecalciferol). Comienza a administrarse al suspender la NP: dosis inicial de 400 UI, con posibles incrementos posteriores según criterio clínico.
  5. Leche materna no fortificada: cantidad de VD insignificante y no contabilizada.

### Plan de análisis estadístico

Se calculó la relación entre variables continuas y cualitativas, mediante la *t* de Student para muestras independientes, previo test de homogeneidad de varianzas de Levene, cuando las variables eran de distribución normal, y el test no paramétrico de la U de Mann-Whitney en caso contrario. La asociación entre variables cualitativas se calculó mediante el test de

chi cuadrado o test exacto de Fisher, el más adecuado a cada situación. Se utilizó el programa SPSS statistics Versión 24; se consideró un nivel de alfa de 0,05 como significativo para todos los análisis.

### Aspectos éticos y legales

Es una investigación aprobada por el comité de ética de investigación con medicamentos del grupo hospitalario (21.01.1756-GHM). Se revisaron las historias clínicas de los pacientes incluidos, de acuerdo con la normativa del centro y la Ley de Protección de Datos.

### Resultados

#### Vitamina D recibida y niveles de calcidiol, calcio, fósforo y fosfatasa alcalina (Tabla II)

A los 15 días de vida, los prematuros con BPEG recibían significativamente menos VD que los de PAEG: 254,75 UI frente a 510,59 UI ( $p = 0,038$ ), pero sus concentraciones de calcidiol no presentaron diferencias (29,8 frente a 32,9 ng/mL). De los cuatro pacientes con BPEG, tres recibían incluso < 200 UI, todos nutridos por vía parenteral de forma predominante. De ellos, dos pacientes tenían un calcidiol inferior subóptimo, pero no carencial (21,8 y 25,3 ng/mL).

La fosforemia estuvo relacionada con el peso en el nacimiento: 3,4 mmol/L en los de BPEG frente a 5,86 mmol/L en los de PAEG ( $p < 0,01$ ). No se obtuvo esta relación con el Ca ni con la FAL.

Al mes, tanto los de BPEC como los de PAEC recibían cantidades de vitamina D  $\geq 400$  UI (753,9 para los de PAEC frente a 775,6 para los de BPEC), y no había diferencias entre ellos ni en niveles de calcidiol ni en perfil bioquímico óseo.

Tabla II. Determinaciones relativas a salud ósea y suplementación con vitamina D<sub>3</sub>. Distribución de los pacientes según el peso en el nacimiento y al mes (test U de Mann-Whitney).

	PAEG 15 ddv	BPEG 15 ddv	<i>p</i>	PAEC 1 mes de vida	BPEC 1 mes de vida	<i>p</i>
25-OH-vitamina D <sub>3</sub> ng/mL (DS)	32,8 (8,1)	29,8 (11,6)	0,499	35,70 (9,4)	34,47 (14,7)	0,77
F.Alcalina UI/L (DS)	398,74 (169,9)	375,15 (120,9)	0,785	413,51 (143,6)	416,52 (119,1)	0,94
P mmol/l (DS)	5,86 (1)	3,40 (0,7)	<b>&lt;0,01</b>	5,99 (1,3)	6,08 (0,7)	0,79
Ca mmol/L (DS)	10,04 (0,6)	9,37 (0,8)	0,052	9,99 (0,5)	10,13 (0,5)	0,38
Suplementos de vitamina DUI	510,59	254,75	<b>0,038</b>	753,9	775,6	0,77

BPEC: bajo peso para la edad corregida; BPEG: bajo peso para la edad gestacional; ddv: días de vida; OH-vitamina: hidroxivitamina; PAEC: peso adecuado para la edad corregida; PAEG: peso adecuado a la edad gestacional.

### Concentración óptima de 25-OH-vitamina D<sub>3</sub> (≥30 ng/mL) y nutrición

De los 42 prematuros, a las dos semanas de edad se obtuvieron 33 determinaciones de 25-OH-vitamina D<sub>3</sub>: 29 fueron PAEG, y cuatro, BPEG. De ellos, 18 (62,1%) y uno (25%), respectivamente, tuvieron valores adecuados de VD, sin alcanzarse diferencia significativa entre ellos. Al mes, de los 41 pacientes aún ingresados (25 del grupo de PAEC y 16 del de BPEC), se determinó el calcidiol en todos. El 68% de los de PAEC y el 50% de los de BPEC tenían niveles ≥ 30, sin diferencia estadística.

### Concentración óptima de 25-OH-vitamina D<sub>3</sub> y riesgo de EMOP

A los 15 días de edad, el 45,5% de los pacientes con patrón bioquímico de riesgo de EMOP tenía calcidiol ≥ 30 ng/mL, y no existía relación entre estos

**Tabla III.** Relación entre los valores de 25-OH-vitamina D<sub>3</sub> y riesgo de enfermedad del metabolismo óseo del prematuro (EMOP) a las 15 días y 1 mes (test exacto de Fisher).

	Riesgo de EMOP	Sin riesgo de EMOP	p
15 días de vida y 25-OH-vitamina D <sub>3</sub> < 30	6	8	
15 días de vida y 25-OH-vitamina D <sub>3</sub> ≥ 30	5	14	
			0,46
1 mes de vida y 25-OH-vitamina D <sub>3</sub> < 30	4	11	
1 mes de vida y 25-OH-vitamina D <sub>3</sub> ≥ 30	8	16	
			0,74

25-OH-vitamina: 25-hidroxivitamina.

niveles y la salud ósea. Al mes de edad, el 33,3% de los pacientes con calcidiol ≥ 30 ng/mL tenía patrón de riesgo de EMOP frente al 26,6% de los que tenían niveles < 30, sin significación (Tabla III).

### Calcidiol, riesgo de EMOP y dosis de colecalciferol ≥ 800 UI al mes de vida

Al mes de vida, 24 pacientes recibían <800 UI (media: 585,14 UI), y 17, ≥800 UI (media: 977,27 UI). El 58,3% del primer grupo y el 68,7% del segundo alcanzaban valores adecuados de calcidiol: 45,92 ng/mL y 42,95 ng/mL. El 37,5% de los prematuros que recibían <800 UI y un 20% de los que recibían ≥800 UI presentaron patrón bioquímico de riesgo de EMOP, sin significación estadística (Tabla IV).

### Discusión

La NP prolongada es un reconocido factor de riesgo para la osteopenia del prematuro<sup>(12)</sup>, tanto por el menor aporte de vitamina D como de P. A ello se une el hecho de que la suplementación oral, en nuestros centros, no se comenzaba a la vez que la nutrición enteral, sino hasta la retirada completa de la parenteral. En nuestra muestra, los de BPEG, con más tiempo de nutrición parenteral, recibieron dosis de VD muy inferiores a 400 UI, pero no tenían valores plasmáticos inferiores a los de PAEG. La dosificación de la VD es igualitaria para todos los recién nacidos, no ajustada al peso<sup>(14)</sup>, de forma que la teórica infradosificación podría no serlo si supiéramos las UI/kg de peso que necesita un prematuro. Mientras desconozcamos este dato, es importante adecuar la suplementación a los niveles plasmáticos de 25-OH-vitamina D<sub>3</sub>. Respecto al perfil bioquímico de riesgo de EMOP, sólo obtuvimos diferencia significativa en la fosforemia a los 15 días, inferior en los de bajo peso, todos alimentados, preferentemente, de forma parenteral. Las características de solubilidad y precipitación de la NP<sup>(12,15)</sup> limitan, sobre todo, el aporte de fósforo.

**Tabla IV.** Al mes de vida: relación entre suplementos altos de vitamina D y el riesgo de enfermedad del metabolismo óseo del prematuro (EMOP), y entre estos suplementos y los niveles en sangre de 25-OH-vitamina D<sub>3</sub> (test exacto de Fisher).

	Riesgo de EMOP FAL > 500 / P < 4,5	Sin riesgo de EMOP FAL < 500/P > 4,5	p	25-OH-vitamina D < 30	25-OH-vitamina D ≥ 30	p
Suplemento de vitamina D ≥ 800 UI	3	12		6	11	
Suplemento de vitamina D < 800 UI	9	15		10	14	
			p = 0,3			p = 0,68

25-OH-vitamina: 25-hidroxivitamina; FAL: fosfatasa alcalina; P: fósforo.

Debido a la conocida restricción del crecimiento posnatal<sup>(15,16)</sup>, pasamos de un 9,5% de prematuros con bajo peso a un 39% al mes de vida. Intuitivamente, los pacientes con menor peso, por peor nutrición durante la gestación o los primeros días de vida, tendrían menores valores de calcidiol, pero ni a los 15 días ni al mes de edad se pudo demostrar relación entre ambas variables. A los 15 días, el pequeño tamaño de la cohorte de BPEG explicaría la falta de significación estadística. Además, la VD en la sangre tiene una vida media de 12-15 días, por lo que su nivel plasmático a las dos semanas proviene, en parte, de la recibida por paso transplacentario. El déficit de VD en la gestante es un factor de riesgo para alcanzar un nivel adecuado en el prematuro<sup>(17)</sup>, pero también lo son la insuficiencia placentaria y la menor duración de la gestación, y no tanto el peso del neonato. En el intervalo de realización de nuestro estudio, en la mayor parte de las gestantes de nuestros prematuros no se realizaron determinaciones de calcidiol, por lo que no ha sido posible establecer una relación clara entre los niveles de las madres y los de los hijos. Al mes, la mayoría de los prematuros no reciben NP y se alimentan con leche materna fortificada y/o fórmula para prematuros, ambas con mayor contenido vitamínico; además, al retirar la NP, indicamos suplementación directa con colecalciferol (empezando por 400 UI). En este momento, en el grupo de PAEC, el 68% alcanzó niveles óptimos de calcidiol y, entre los de BPEC, los alcanzó un 50%; sólo un prematuro de un mes tuvo un nivel carencial (<20 ng/mL) a pesar de recibir aporte adecuado. Dado que la suplementación con VD era constantemente más adecuada al mes de vida, se esperaban mejores resultados en ambos grupos.

Se admite que el perfil bioquímico de riesgo de EMOP se corresponde con FAL > 500 UI/L y P < 4,5 mg/dL (Figueras-Aloy et al)<sup>(7)</sup>, y el primer parámetro es el de mejor correlación. Teóricamente, un buen nivel de calcidiol en la sangre debería asociarse a mejor salud ósea. En nuestra muestra, esto sucede a los 15 días: entre los pacientes con niveles óptimos de 25-OH-vitamina D<sub>3</sub>, el porcentaje de los que tienen patrón de riesgo de EMOP es mucho menor que el de los que tienen niveles subóptimos; sin embargo, al mes, son llamativos unos resultados contrarios. Además del tamaño muestral, otra explicación se halla en la limitada importancia de la VD en la osificación. Para Bronner et al<sup>(6)</sup>, la suplementación con VD no aumentaría la absorción de Ca y P, que tiene lugar, principalmente, por permeabilidad intestinal. Si al mes de vida la mayoría de los pacientes tienen una alimentación enteral completa en cantidad, composición, y aportes de calcio y fósforo, el principal factor negativo sería la escasa movilidad del prematuro. Montaner et al<sup>(18)</sup> tampoco encontraron relación entre las concentraciones de calcidiol en la sangre y la osteopenia.

No hay consenso en la cantidad de VD recomendada para un prematuro extremo: 200-400 UI/día para la AAP y 800-1000 UI para la ESPGHAN. Tampoco está definida la concentración plasmática ideal de calcidiol: se recomienda >30 ng/mL en población adulta, pero no hay verdadera definición de deficiencia en prematuros<sup>(13)</sup>. A la amplitud en el rango de las dosificaciones recomendadas se une el hecho de que no se suelen sumar aportes provenientes de fuentes alimentarias y suplementos vitamínicos puros. La frecuente mezcla de distintos tipos de alimentación, añadido a que, muchas veces, la cantidad y la composición prescritas no se corresponden con lo que el paciente es capaz de comer (problemas de tolerancia, fundamentalmente), dificulta el cálculo exacto. Nosotros sumamos la VD total aportada, lo más aproximadamente posible, y comprobamos que, frecuente y, a veces, inadvertidamente, nuestros prematuros recibían, al mes, lo que para la ESPGHAN serían cantidades óptimas (>800 UI)<sup>(10)</sup>. Tomando esta dosis como referencia, analizamos los niveles en la sangre de calcidiol y los parámetros bioquímicos de riesgo de EMOP<sup>(7)</sup>, comparando prematuros que recibían ≥800 UI frente a los que no alcanzaban esta dosis. Para ninguno de los parámetros se hallaron diferencias. Anderson-Berry et al<sup>(13)</sup> sí que las encuentran: mayores niveles de calcidiol y mejor densidad ósea. Estos autores sólo contabilizaban suplementos directos, por lo que el total suministrado debía ser mucho más elevado. Natarajan et al<sup>(2)</sup> sí suman las unidades en la alimentación y en el suplemento independiente, y encuentran menos incidencia de déficit de VD en el grupo de 800 UI, pero no mejor densidad ósea. Nuestro trabajo, considerando todas las formas de administración, no halla mejor perfil de metabolismo óseo en el grupo de mayor dosis. Por último, señalamos el insuficiente conocimiento sobre la equivalencia entre el ergocalciferol (forma incluida en la NP) y el colecalciferol (en fórmulas de prematuro, fortificantes y suplementos vitamínicos). Según un estudio en adultos, el primero es menos efectivo para lograr subir la concentración de calcidiol plasmático<sup>(19)</sup>, mientras que las Recomendaciones del Consenso Mundial sobre Prevención y Tratamiento del Raquitismo Nutricional establecen la igualdad de ambas formas de VD<sup>(20)</sup>. Este aspecto tiene menos importancia, pues, por vía parenteral, se administra significativamente menos VD que por vía enteral, lo que, por sí solo, explica la diferencia en estos niveles. Además, la suficiencia de vitamina D en prematuros se ha tomado de estudios en adultos, pero no existe una verdadera definición de insuficiencia en esta edad que tenga en cuenta sus funciones biológicas en esta edad<sup>(21)</sup>.

Mejoraríamos el estudio de la salud ósea del prematuro midiendo la parathormona<sup>(22)</sup> y realizando densitometría a partir de la edad de término. A pesar de las dudas sobre la importancia de la VD en esta pa-

tología y de la idoneidad de una u otra dosificación, no se deben olvidar otros beneficios, como la disminución del riesgo de síndrome de distrés respiratorio, que no ha sido objeto de nuestro estudio<sup>(23)</sup>.

Recientemente Yuet-Ling et al<sup>(24)</sup> han comunicado la ausencia de relación entre concentración plasmática y aportes de VD en una cohorte de prematuros de cualquier edad gestacional; no obstante, el trabajo no resulta comparable, porque la edad a la que se realizaron las evaluaciones analíticas es muy superior a la de nuestros pacientes.

Las limitaciones del trabajo se deben a su carácter retroactivo, que motiva la pérdida de varias determinaciones plasmáticas. Tampoco fue posible contar con la valoración de la concentración plasmática de las madres, por no realizarse de manera rutinaria. Asimismo, no se tuvieron en cuenta otros factores que influyen en la correcta mineralización ósea, como el empleo de diuréticos de asa o los corticoides.

No podemos concluir que las suplementaciones de vitamina D<sub>3</sub> más elevadas, como las recomendadas por la ESPGHAN, den lugar a un mejor perfil bioquímico de metabolismo óseo. No hay conocimiento preciso de la cantidad de vitamina D<sub>3</sub> que ha de recibir un prematuro, y tampoco de los niveles plasmáticos adecuados y su trascendencia en su salud ósea. Mientras se establecen los márgenes de dosificación según el peso del paciente y la concentración en la sangre, al menos creemos necesario determinar periódicamente la 25-OH-vitamina-D<sub>3</sub> como parte del estudio de metabolismo óseo que se realiza a nuestros prematuros. Asimismo, se deberían tener en cuenta todas las fuentes de aporte a la hora de calcular la dosis total que queremos administrarles.

### Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Referencias bibliográficas

1. Charoenngam N, Shirvani A, Holick MF. Vitamina D para la salud esquelética y no esquelética: lo que debemos saber. *J Clin Orthop Trauma* 2019; 10: 1082-93.

2. Natarajan CK, Sankar MJ, Agarwal R, Pratap OT, Jain V, Gupta N, et al. Ensayo de suplementación diaria de vitamina D en bebés prematuros. *Pediatría* 2014; 133: e628-34.
3. Abrams SA; Comité de Nutrición. Requerimientos de calcio y vitamina D de lactantes prematuros alimentados por vía enteral. *Pediatría* 2013; 131: e1676-83.
4. Rústico SE, Calabria AC, Garber SJ. Enfermedad ósea metabólica del prematuro. *J Clin Transl Endocrinol* 2014; 1: 85-91.
5. Bronner F, Salle BL, Putet G, Rigo J, Senterre J. Absorción neta de calcio en bebés prematuros: resultados de 103 estudios de equilibrio metabólico. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 1037-44.
6. Orth LE, O'Mara KL. Impacto de la exposición temprana a los diuréticos versus la tardía sobre la enfermedad ósea metabólica y el crecimiento en recién nacidos prematuros. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2018; 23: 26-33.
7. Figueras-Aloy J, Álvarez-Domínguez E, Pérez-Fernández JM, Moretones-Suñol G, Vidal-Sicart S, Botet-Mussons F. Enfermedad ósea metabólica y densidad mineral ósea en lactantes muy prematuros. *J Pediatr* 2014; 164: 499-504.
8. Abdallah EAA, Said RN, Mosallam DS, Moawad EMI, Kamal NM, Fathallah MGE. Fosfatasa alcalina sérica en serie como biomarcador temprano de la osteopenia del prematuro. *Medicina (Baltimore)* 2016; 95: e4837
9. Faienza MF, D'Amato E, Natale MP, Grano M, Chiarito M, Brunetti G, et al. Enfermedad ósea metabólica del prematuro: diagnóstico y tratamiento. *Front Pediatr* 2019; 7: 143.
10. Bronsky J, Campoy C, Braegger C; Grupo de trabajo ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN sobre nutrición parenteral pediátrica. Guía ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN sobre nutrición parenteral pediátrica: Vitaminas. *Clin Nutr* 2018; 2366-78.
11. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Sociedad Endocrina. Evaluación, tratamiento y prevención de la deficiencia de vitamina D: una guía de práctica clínica de la Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1911-30.
12. Nehra D, Carlson SJ, Fallon EM, Kalish B, Potemkin AK, Gura KM, et al. Sociedad Estadounidense de Nutrición Parenteral y Enteral. Directrices clínicas de ASPEN: apoyo nutricional de pacientes neonatales con riesgo de enferme-

- dad ósea metabólica. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013; 37: 570-98.
13. Anderson-Berry A, Thoene M, Wagner J, Lyden E, Jones G, Kaufmann M, et al. Ensayo aleatorio de dos dosis de vitamina D3 en bebés prematuros <32 semanas: impacto de la dosis en el logro de la 25 (OH) D3 sérica deseada en una población de UCIN. *PLoS One* 2017; 12: e0185950.
  14. Fort P, Salas AA, Nicola T, Craig CM, Carlo WA, Ambalavanan N. Comparación de tres regímenes de dosificación de vitamina D en bebés extremadamente prematuros: un ensayo controlado aleatorio. *J Pediatr* 2016; 174: 132-8.e1.
  15. Mena P, Milad M, Vernal P, Escalante MJ; en representación de la Rama de Neonatología, Sociedad Chilena de Pediatría. Nutrición intrahospitalaria del prematuro. Recomendaciones de la Rama de Neonatología de la Sociedad Chilena de Pediatría. *Rev Chil Pediatr* 2016; 87: 305-21.
  16. Pereira-da-Silva L, Virella D, Fusch C. Evaluación nutricional en bebés prematuros: un enfoque práctico en la UCIN. *Nutrients* 23 ; 11: 1999.
  17. Álvarez-Silvares E, Vilouta-Romero M, Borrajo-Hernández E, Morales-Serrano ML, Alves-Pérez MT. Concentraciones séricas maternas de 25-hidroxivitamina D en el primer trimestre y resultados adversos gestacionales. *Ginecol Obstet Mex* 2016; 84: 150-63.
  18. Montaner Ramón A, Fernández Espuelas C, Calmarza Calmarza P, Rite Gracia S, Oliván Del Cacho MJ. Factores de riesgo y marcadores bioquímicos de la enfermedad metabólica ósea del recién nacido prematuro. *Rev Chil Pediatr* 2017; 88: 487-94.
  19. Seijo M, Mastaglia S, Brito G, Somoza J, Oliveri B. ¿Es equivalente la suplementación diaria con vitamina D2 o vitamina D3 en adultos mayores? *Medicina (Buenos Aires)* 2012; 72: 195-200.
  20. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thatcher TD, Ozono K, et al. Recomendaciones del consenso mundial sobre prevención y tratamiento del raquitismo nutricional. *Horm Res Pediatr*.2016; 85: 83-106.
  21. Oliver C, Watson C, Crowley E, Gilroy M, Page D, Weber K, et al. Prácticas de suplementación de vitaminas y minerales en bebés prematuros: una encuesta de unidades de cuidados especiales e intensivos neonatales de Australia y Nueva Zelanda. *Nutrients* 2019; 12: 51.
  22. Marín S. Enfermedad metabólica ósea del prematuro. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2022; 13 (Supl 2): S80-7.
  23. Zang R, Zhang Y, Zhang H, Zhang X, Lv Y, Li D. Asociación entre el nivel de vitamina D y el síndrome de dificultad respiratoria neonatal: una revisión sistemática y un metanálisis. *Pediatra frontal* 2022; 9: 803143.
  24. Yuet-ling Tung, Calabria AC, Kelly A. Estado de vitamina D en bebés prematuros con riesgo de enfermedad ósea metabólica del prematuro. *Matern Pediatr Nutr* 2017, 3: 1.