

Effect of Vitamin D3 Supplementation During Pregnancy on Risk of Persistent Wheeze in the Offspring. A Randomized Clinical Trial

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2016	JAMA	44,4	Tratamiento del asma del niño	Chawes BL, Bønnelykke K, Stokholm J, Vissing NH, Bjarnadóttir E, Schoos AMM, et al.	315(4): 353-61

Texto en inglés

IMPORTANCE Observational studies have suggested that increased dietary vitamin D intake during pregnancy may protect against wheezing in the offspring, but the preventive effect of vitamin D supplementation to pregnant women is unknown.

OBJECTIVE To determine whether supplementation of vitamin D₃ during the third trimester of pregnancy reduces the risk of persistent wheeze in the offspring.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS A double-blind, single-center, randomized clinical trial conducted within the Copenhagen Prospective Studies on Asthma in Childhood 2010 cohort. Enrollment began March 2009 with a goal of 708 participants, but due to delayed ethical approval, only 623 women were recruited at 24 weeks of pregnancy. Follow-up of the children (N = 581) was completed when the youngest child reached age 3 years in March 2014.

INTERVENTIONS Vitamin D₃ (2400 IU/d; n = 315) or matching placebo tablets (n = 308) from pregnancy week 24 to 1 week postpartum. All women received 400 IU/d of vitamin D₃ as part of usual pregnancy care.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES Age at onset of persistent wheeze in the first 3 years of life. Secondary outcomes included number of episodes of troublesome lung symptoms, asthma, respiratory tract infections, and neonatal airway immunology. Adverse events were assessed.

RESULTS Of the 581 children, persistent wheeze was diagnosed during the first 3 years of life in 47 children (16%) in the vitamin D₃ group and 57 children (20%) in the control group. Vitamin D₃ supplementation was not associated with the risk of persistent wheeze, but the number of episodes of troublesome lung symptoms was reduced, and the airway immune profile was up-regulated (principal component analysis, P = .04). There was no effect on additional end points. Intrauterine death was observed in 1 fetus (<1%) in the vitamin D₃ group vs 3 fetuses (1%) in the control group and congenital malformations in 17 neonates (5%) in the vitamin D₃ group vs 23 neonates (8%) in the control group.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE The use of 2800 IU/d of vitamin D₃ during the third trimester of pregnancy compared with 400 IU/d did not result in a statistically significant reduced risk of

persistent wheeze in the offspring through age 3 years. However, interpretation of the study is limited by a wide CI that includes a clinically important protective effect.



Efecto de los suplementos de vitamina D3 durante el embarazo sobre el riesgo de disnea persistente de los recién nacidos. Un ensayo clínico aleatorizado

IMPORTANCIA: estudios observacionales han sugerido que el aumento de la ingesta de vitamina D en la dieta durante el embarazo puede proteger contra sibilancias en la descendencia, pero se desconoce el efecto preventivo de la administración de suplementos de vitamina D a las mujeres embarazadas.

OBJETIVO: determinar si la administración de suplementos de vitamina D₃ durante el tercer trimestre del embarazo reduce el riesgo de sibilancias persistentes en la descendencia.

DISEÑO, CONFIGURACIÓN Y PARTICIPANTES: ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, de un solo centro, llevado a cabo dentro de la cohorte del Copenhagen Prospective Studies on Asthma in Childhood 2010. El reclutamiento de participantes comenzó en marzo de 2009 con un objetivo de 708 participantes, reclutándose de manera efectiva 623 mujeres a las 24 semanas de embarazo. El seguimiento de los niños (n = 581) se completó cuando el menor alcanzó la edad de 3 años, en marzo de 2014.

INTERVENCIONES: vitamina D₃ (2.400 UI/d; n = 315) o tabletas de placebo equivalentes (n = 308) desde la semana 24 del embarazo hasta la primera semana postparto. Todas las mujeres recibieron 400 UI /día de vitamina D₃ como parte de la atención habitual durante el embarazo.

PRINCIPALES RESULTADOS Y MEDIDAS: edad al inicio de sibilancias persistentes en los primeros 3 años de vida. Los resultados secundarios incluyeron el número de episodios de síntomas pulmonares significativos, asma, infecciones del tracto respiratorio y D₃, y parámetros inmunológicos de las vías respiratorias del neonato. Se evaluaron los acontecimientos adversos.

RESULTADOS: de los 581 niños, se diagnosticaron sibilancias persistentes durante los primeros 3 años de vida en 47 niños (16 %) en el grupo de vitamina D₃ y 57 niños (20 %) en el grupo control. La administración de suplementos de vitamina D₃ no se asoció con el riesgo de sibilancias persistentes, pero se redujo el número de episodios de síntomas pulmonares significativos y el perfil inmune de las vías respiratorias mostró una regulación positiva (análisis de componentes principales, p = 0,04). No hubo efecto en los puntos finales adicionales. Se observó muerte intrauterina en 1 feto (< 1 %) en el grupo de vitamina D₃ frente a 3 fetos (1 %) en el grupo control y malformaciones congénitas en 17 neonatos (5 %) en el grupo de vitamina D₃ frente a 23 recién nacidos (8 %) en el grupo de control.

CONCLUSIONES Y RELEVANCIA: el uso de 2.800 UI/d de vitamina D₃ durante el tercer trimestre del embarazo en comparación con 400 UI/d no dio como resultado un riesgo estadísticamente reducido de sibilancias persistentes en la descendencia hasta la edad de 3 años. Sin embargo, la interpretación del estudio está limitada por un amplio intervalo de confianza que incluye un efecto protector clínicamente importante.



Comentario del autor (Miguel Ángel Lobo Álvarez)

La fuente más importante de vitamina D (vD) proviene de la producción endógena en la piel a partir del 7 dehidrocolesterol que, por la acción de la luz ultravioleta, se convierte en colecalciferol y, posteriormente y a nivel hepático, en 25 hidroxicolecalciferol que, finalmente, en el riñón, da lugar a la forma activa de la vD, el 1,25 dihidroxicolecalciferol.

La principal función de la vD es su intervención sobre la mineralización del hueso. La vD tiene, además, receptores en varias células del sistema inmune, incluyendo linfocitos B, linfocitos T y células dendríticas, pudiendo, por tanto, modular la acción de las mismas. Se postula que su intervención sobre estas células y sus productos (IL-6, IL-17, IL-10) puede desempeñar un papel en el equilibrio existente en los mecanismos celulares de la inflamación.

En las últimas décadas se ha observado una aparente disminución de los niveles de vD a nivel poblacional, probablemente debida a una menor exposición a la luz solar. El aumento simultáneo observado en la prevalencia de asma ha originado la hipótesis de que ambos fenómenos poblacionales pudieran estar relacionados.

Se han realizado algunos estudios que relacionaban una escasa ingesta de vD durante el embarazo con el riesgo de desarrollo de asma en la infancia. Otros autores realizaron estudios que intentaban relacionar los niveles de vD durante el embarazo con el riesgo de asma en los niños, sin obtener resultados concluyentes.

Los mismos autores del presente estudio realizaron previamente un estudio observacional en que mostraron una asociación entre niveles bajos de vD en cordón con un mayor riesgo de sibilancias en la infancia.

En el estudio que se comenta, se pretende demostrar que administrar suplementos de vD en el tercer trimestre del embarazo reduce en los niños el riesgo de presentar sibilancias persistentes en los tres primeros años de vida, episodios de síntomas pulmonares, asma e infecciones respiratorias.

En un diseño de ensayo clínico doble ciego, se administraron 400 UI al día de vitamina D₃ a todas las mujeres participantes en el estudio (dosis de suplemento recomendada por las autoridades sanitarias danesas), recibiendo la mitad de ellas, además, un suplemento diario de 2.400 UI diarias adicionales, entre la semana 24 de embarazo y la primera semana posparto (la otra mitad recibió comprimidos similares con placebo).

Estadísticamente, el único resultado analizado para el que se obtuvo significación fue el objetivo secundario "episodios de síntomas pulmonares significativos" (RR 0,83; IC 0,71-0,97; $p < 0,02$). En el objetivo primario ("sibilancias persistentes en los tres primeros años de vida"), en cambio, no se obtuvo significación estadística (HR 0,76; IC 0,52-1,12; $p < 0,16$), del mismo modo que en los demás objetivos secundarios (asma, infecciones de vías respiratorias altas y bajas, eccema, prick test e IgE específica). Hay que considerar que, aunque se realizó un importante esfuerzo de reclutamiento (se pusieron en contacto postal con casi 55.000 mujeres embarazadas de Dinamarca [población diana] de las cuales contestaron 1.876, completando el estudio un total de 591 participantes), no se obtuvo la cantidad de participantes que los autores calcularon que serían necesarias (708) para conseguir un poder de un 80 % para detectar una diferencia entre los dos grupos de tratamiento. Es posible que este problema de tamaño muestral haya limitado las conclusiones que se pueden presentar con los resultados del estudio, dados los amplios intervalos de confianza (IC) apreciados tanto en el mencionado objetivo primario como en los

demás objetivos secundarios, no pudiéndose descartar que, con una n como la inicialmente estimada, se pudiera haber confirmado la hipótesis de los autores.

La pregunta que debemos hacernos es si los resultados de este estudio permiten recomendar o no el uso de suplementos de vD durante el embarazo en dosis mayores que las actualmente recomendadas. Podríamos decir que tal vez un mayor seguimiento de los niños puede aumentar la diferencia entre los dos grupos en las variables propuestas, pero es improbable que así ocurra, dada la evolución natural de dichas variables a medida que aumenta la edad. Podríamos decir también que se necesitan estudios con mayor potencia o tamaño muestral para poder confirmar o descartar con seguridad la hipótesis de los autores. Litonjua et al., en el mismo número de la misma publicación, presentan un estudio similar con unos resultados muy parecidos. En el caso de estos autores, la n obtenida fue muy parecida a la del estudio que aquí se analiza, aunque su valoración preliminar indicaba que tenía suficiente potencia con dicho tamaño muestral. En cualquier caso, los resultados obtenidos en ambos estudios no permiten por el momento responder favorablemente a la pregunta que se formulaba al comienzo de este párrafo.