

Effect of Vitamin D Supplementation on Recurrent Wheezing in Black Infants Who Were Born Preterm: The D-Wheeze Randomized Clinical Trial

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2018	JAMA	47.7	Circunstancias especiales	Hibbs AM, Ross K, Kerns LA, Wagner C, Fuloria M, Groh-Wargo S, Zimmerman T, Minich N, Tatsuoka C	319(20): 2086-94

Texto en inglés

IMPORTANCE

Black infants born preterm face high rates of recurrent wheezing throughout infancy. Vitamin D supplementation has the potential to positively or negatively affect wheezing through modulation of the pulmonary and immune systems.

OBJECTIVE

To assess the effectiveness of 2 vitamin D dosing strategies in preventing recurrent wheezing.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS

A randomized clinical trial enrolled 300 black infants born at 28 to 36 weeks' gestation between January 2013 and January 2016 at 4 sites in the United States, and followed them up through March 2017. Randomization was stratified by site and maternal milk exposure.

INTERVENTIONS

Patients were enrolled prior to discharge from the neonatal intensive care unit or newborn nursery and received open-label multivitamin until they were consuming 200 IU/d of cholecalciferol from formula or fortifier added to human milk, after which they received either 400 IU/d of cholecalciferol until 6 months of age adjusted for prematurity (sustained supplementation) or placebo (diet-limited supplementation). One-hundred fifty three infants were randomized to the sustained group, and 147 were randomized to the diet-limited group.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES

Recurrent wheezing by 12 months' adjusted age was the primary outcome.

RESULTS

Among 300 patients who were randomized (mean gestational age, 33 weeks; median birth weight, 1.9 kg), 277 (92.3%) completed the trial. Recurrent wheezing was experienced by 31.1% of infants in the sustained supplementation group and 41.8% of infants in the diet-limited supplementation group (difference, -10.7% [95% CI, -27.4% to -2.9%]; relative risk, 0.66 [95% CI, 0.47 to 0.94]).

Upper and lower respiratory tract infections were among the most commonly reported adverse events. Upper respiratory infections were experienced by 84 of 153 infants (54.9%) in the sustained group and 83 of 147 infants (56.5%) in the diet-limited group (difference, -1.6% [95% CI, -17.1% to 7.0%]). Lower respiratory infections were experienced by 33 of 153 infants (21.6%) in the sustained group and 37 of 147 infants (25.2%) in the diet-limited group (difference, -3.6% [95% CI, -16.4% to 4.4%]).

CONCLUSIONS AND RELEVANCE

Among black infants born preterm, sustained supplementation with vitamin D, compared with diet-limited supplementation, resulted in a reduced risk of recurrent wheezing by 12 months' adjusted age. Future research is needed to better understand the mechanisms and longer-term effects of vitamin D supplementation on wheezing in children born preterm.

Efecto de los suplementos de vitamina D sobre las sibilancias recurrentes en niños prematuros de raza negra: el ensayo clínico aleatorizado D-Wheeze

IMPORTANCIA

Los bebés de raza negra nacidos prematuros presentan una alta tasa de sibilancias recurrentes durante la infancia. El suplemento con vitamina D puede afectar de manera positiva o negativa sobre las sibilancias a través de la modulación de los sistemas pulmonar e inmunológico.

OBJETIVO

Evaluar la efectividad de dos estrategias de dosificación de vitamina D en la prevención de sibilancias recurrentes.

DISEÑO, ENTORNO Y PARTICIPANTES

Un ensayo clínico aleatorizado reclutó a 300 bebés de raza negra nacidos entre las 28 y las 36 semanas de gestación entre enero de 2013 y enero de 2016 en 4 lugares distintos de los EEUU, realizando un seguimiento hasta marzo de 2017. La asignación al azar se estratificó por el lugar y por la exposición a la leche materna.

INTERVENCIONES

Los pacientes fueron reclutados antes del alta hospitalaria en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales o en el Servicio de Neonatos y recibieron un preparado multivitamínico de forma abierta con 200 UI/d de colecalciferol de una fórmula de lactancia artificial o como complemento a la leche materna hasta el alta, tras lo cual recibieron 400 UI/d de colecalciferol hasta los 6 meses de edad ajustada a la prematuridad (suplementación sostenida) o placebo (suplementación limitada a la dieta).

Ciento cincuenta y tres bebés fueron asignados al azar al grupo de suplementación sostenida y 147 al grupo con suplementación limitada a la dieta.

PRINCIPALES RESULTADOS Y MEDIDAS

El resultado primario fue la existencia de sibilancias recurrentes a los 12 meses de edad ajustada.

RESULTADOS

De los 300 pacientes que fueron asignados al azar (edad gestacional media: 33 semanas; peso

promedio al nacer: 1,9 kg), 277 (92,3 %) completaron el ensayo. El 31,1 % de los lactantes experimentó sibilancias recurrentes en el grupo de suplementación sostenida y el 41,8 % de los lactantes en el grupo de suplementación limitada a la dieta (diferencia: -10,7 % [95 % CI, -27,4 % a -2,9 %]; riesgo relativo: 0,66 [IC 95 %, 0,47 a 0,94]). Las infecciones del tracto respiratorio superior e inferior fueron los acontecimientos adversos más comúnmente observados. Las infecciones respiratorias superiores se observaron en 84 de 153 niños (54,9 %) en el grupo con suplementación sostenida y en 83 de 147 niños (56,5 %) en el grupo de suplementación limitada a la dieta (diferencia: -1,6 % [IC 95 %, -17,1 % a 7,0 %]). Las infecciones respiratorias inferiores se observaron en 33 de 153 niños (21,6 %) en el grupo con suplementación sostenida y en 37 de 147 niños (25,2 %) en el grupo de suplementación limitada a la dieta (diferencia: -3,6 % [95 % CI, -16,4 % a 4,4 %]).

CONCLUSIONES Y RELEVANCIA

Entre los bebés de raza negra nacidos prematuros, la suplementación sostenida con vitamina D, en comparación con la suplementación limitada a la dieta, dio como resultado un riesgo reducido de sibilancias recurrentes a los 12 meses de edad ajustada. Se necesitan investigaciones futuras para comprender mejor los mecanismos y los efectos a largo plazo de la suplementación con vitamina D sobre las sibilancias en niños nacidos prematuros.

Comentario del autor (Dr. Miguel Ángel Lobo)

La vitamina D, además de estar implicada en el metabolismo del calcio, a través de receptores específicos en el núcleo de muchas células, interviene en los procesos de transcripción genética y participa, a través de sus diversos metabolitos, en procesos relacionados con los mecanismos inflamatorios e inmunes de diversos órganos y aparatos, entre los que se encuentra el respiratorio. Con este planteamiento, basado en estudios *in vitro*, numerosos investigadores han intentado demostrar los efectos clínicos favorables de la vitamina D. En esta misma sección ya se comentó otro estudio reciente de la misma publicación (JAMA) en el que se intentaba demostrar la utilidad de la administración de la vitamina D en las mujeres embarazadas para prevenir el asma en sus futuros hijos. En esta ocasión, se pretende actuar directamente sobre los neonatos, administrándoles suplementos de vitamina D y eligiendo además una población especialmente vulnerable: prematuros de raza afroamericana. Los mismos autores ya habían estudiado previamente la menor concentración de vitamina D en niños de la raza mencionada. La población elegida es, a su vez, más susceptible de sufrir sibilancias recurrentes.

En el estudio que aquí se comenta, se administró un suplemento de vitamina D similar en los dos grupos de bebés, establecidos aleatoriamente, durante la estancia de estos en la Unidad de Cuidados Especiales. Al darles de alta, se procedió a suministrar un suplemento de 400 UI al día de vitamina D a uno de los dos grupos. Esta cantidad es la que recomienda la Academia Americana de Pediatría como suplemento en prematuros. El otro grupo no recibió suplementación adicional a la que le pudiera proveer la leche materna o la fórmula de alimentación que cada uno utilizara según la prescripción de su pediatra. En este sentido, hay que indicar que no se intentó realizar ninguna intervención sobre la dieta de los bebés que no recibieron suplementación de vitamina D. En cualquier caso, no se alcanzaron en ningún momento en ninguno de los dos grupos las cantidades máximas de suplementación que se recomienda no exceder ni, en los controles analíticos realizados durante el estudio, las concentraciones sanguíneas máximas y mínimas recomendadas por la propia Academia Americana. Estos datos indican que el estudio se realizó en condiciones adecuadas de

seguridad para los participantes y garantizan, además, un control aceptable de los parámetros de la intervención en cada grupo, a pesar de la variabilidad relativa de la dieta de los bebés del grupo control. Se midieron varios parámetros de resultado, como la incidencia de infecciones respiratorias altas y bajas, pero el más destacable, que fue la variable principal de resultado, fue la existencia de sibilancias recurrentes a los 12 meses de edad ajustada por prematuridad. Éste fue el único parámetro en el que se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de bebés, con ventaja para los tratados con la suplementación de vitamina D. La diferencia encontrada entre los dos grupos en este parámetro se puede considerar también clínicamente significativa pues se observaron 10,7 puntos porcentuales menos de incidencia de sibilancias en términos absolutos (31,1 % frente a 41,8 %) en el grupo de intervención, lo que significa un 34,4 % más de sibilancias en términos relativos en el grupo control. Estos datos parecen indicar que la intervención propuesta de suplementar la alimentación de los bebés con 400 UI/día de colecalciferol hasta los 6 meses de edad es útil para prevenir las sibilancias en la infancia, pero no se debe olvidar que la población seleccionada por los autores es una población muy específica y muy vulnerable en padecer déficit de vitamina D y en presentar problemas respiratorios relacionados con el desarrollo. Por tanto, debe admitirse la utilidad de este estudio para recomendar el suplemento indicado de vitamina D en bebés prematuros de raza afroamericana, pero más allá de esta población será necesario realizar otros estudios en poblaciones con características más generalizables.