

Vitamina A y displasia broncopulmonar en recién nacidos de muy bajo peso al nacer

Jose Uberos

Editor Boletín de la SPAO

Editorial

La vitamina A pertenece a un grupo de compuestos liposolubles que participan en la regulación del crecimiento de muchos epitelios necesarios para el normal desarrollo de la retina y pulmones. Brandt RB. y cols. (1), fueron los primeros en describir que el recién nacido pretérmino tienen niveles plasmáticos de vitamina A más bajos que los recién nacidos a término, hallazgos confirmados por otros autores (2). En el modelo experimental murino los niveles plasmáticos de vitamina A se incrementan al final de la gestación, lo que explicaría los bajos niveles plasmáticos de vitamina A en el recién nacido prematuro (3;4), y justificaría la suplementación con vitamina A en el prematuro con peso al nacer extremadamente bajo (ELBW). Las indicaciones que diversos autores (3;5), han dado a esta suplementación son como profilaxis de algunas complicaciones de la prematuridad, como la displasia broncopulmonar (DBP), hemorragia intraventricular (HIV) o retinopatía del prematuro (ROP). Para evitar esta situación de déficit de vitamina A en el recién nacido prematuro y evitar la administración IM repetida en el neonato, algunos autores (6), han propuesto la administración de vitamina A a la gestante en las zonas endémicas de deficiencia de vitamina A.

La vitamina A administrada durante las primeras semanas de vida en los recién nacidos de extremado bajo peso (ELBW) ha mejorado modestamente los resultados respiratorios (5). El estudio de Tyson y cols.

(3), que recoge una serie de 800 recién nacidos de muy bajo peso (VLBW) mostró una reducción significativa de la necesidad de oxígeno y DBP del prematuro tras el uso de vitamina A intramuscular en las primeras semanas de vida.

Aun con niveles en plasma de vitamina A mayores de 30 mcg/dl y retinol sérico de mas de 20 mcg/dl, los niños con DBP pueden tener una deficiencia funcional de vitamina A, como resultado de una excesiva unión de la vitamina A a las proteínas plasmáticas. Por otro lado, en aquellos recién nacidos con proteínas plasmáticas bajas podrían producirse efectos tóxicos como resultado de la administración de vitamina A (7). Valores de 80 mcg/dl en suero se han considerado normales en niños y adultos (8). Sin embargo, los valores a partir de los cuales pueden aparecer manifestaciones de toxicidad en recién nacidos VLBW no han sido establecidas con seguridad (9). Algunos autores (7), han establecido un aumento de los niveles plasmáticos de vitamina A con el uso postnatal de esteroides, circunstancia que podría contribuir en el desarrollo de efectos tóxicos en recién nacidos prematuros tratados con vitamina A. Entre las manifestaciones tóxicas de la vitamina A se han descrito la presencia de vómitos, mala tolerancia y convulsiones, aunque estas manifestaciones en las series publicadas han sido muy infrecuentes (3).

La vitamina A es también un factor importante para el desarrollo de la retina y puede tener un papel protector en el desarrollo de ROP (5). Sin embargo, el mayor impacto de la vitamina A en la prevención de la ROP se debe a la posibilidad de disminuir la dependencia de oxígeno en el recién nacido prematuro (10).

Algunos autores (5;11), en modelos de ensayo clínico y metanálisis han demostrado la eficacia de la vitamina A en la prevención de las complicaciones de la prematuridad, en especial DBP y ROP.

Necesidad de oxigenoterapia y nutrición. Los recién nacidos ELBW suplementados con vitamina A reciben oxigenoterapia durante períodos similares que los recién nacidos que no reciben suplemento de vitamina A. Las necesidades de ventilación mecánica invasiva y los días de CPAP son también similares. En los recién nacidos mayores de 1000 g, los días de oxigenoterapia son ligeramente mayores en el grupo tratado con vitamina A suplementaria.

Nuestro grupo ha podido comprobar que los recién nacidos con DBP reciben durante las dos primeras semanas de vida, aportes calóricos significativamente inferiores que los recién nacidos sin DBP (datos pendientes de publicar), sin embargo no observamos diferencias estadísticamente significativas entre grupos en los días de nutrición parenteral o en el periodo necesario hasta alcanzar la nutrición enteral completa. Tampoco observamos diferencias entre los requerimientos de ventilación mecánica invasiva y los días de CPAP.

DBP y vitamina A.

La tasa de VLBW en nuestro Hospital es de 12.8 por mil nacidos vivos. La tasa de DBP observada en nuestro medio es de 0.7/1000 nacidos vivos, con una prevalencia del 59.4% entre los ELBW y del

27.4% entre los mayores de 1000 g. En nuestra casuística no hemos podido encontrar diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de DBP entre los recién nacidos que reciben vitamina A y los que no la reciben (OR 2.2; CI 95% 0.97 – 5.27). Observamos un nivel sérico de vitamina A de 0.33 mcg/ml (SD 0.26) en los pacientes con DBP y de 0.25 mcg/dl (SD 0.14) en los pacientes sin BPD, no observamos diferencias estadísticamente significativas entre grupos. No observamos manifestaciones clínicas atribuibles a toxicidad por vitamina A en ninguno de nuestros pacientes.

Algunas revisiones sistemáticas (5), han referido que la administración de suplementos de vitamina A intramuscular en VLBW se asocia con una tendencia a la reducción de muerte o uso de oxígeno al mes de vida, con significación estadística marginal (RR 0.93; CI 95% 0.86-1.0). No observamos diferencias en los factores de riesgo perinatales clásicamente asociados con BPD en los recién nacidos que reciben vitamina A y los que no la reciben. Algunos autores (12;13), han comunicado disminución en la prevalencia de BPD en los últimos años, esta disminución ha coincidido con la mejora en las técnicas ventilatorias con utilización de volumen garantizado y uso más racional de la oxigenoterapia, pero también con el incremento de los aportes proteicos y energéticos nutricionales, según las recomendaciones de la ESPGHAN (14). En nuestra muestra no observamos diferencias entre grupos en la duración de la alimentación parenteral o en los días de vida en que se alcanza la nutrición enteral completa. Además, los días de oxigenoterapia, CPAP y ventilación invasiva tampoco difieren significativamente entre grupos.

ROP y vitamina A.

La tasa de incidencia de ROP leve, moderada y grave en nuestro Hospital es de 1.5, 0.3 y 1.4 por 1000 nacidos vivos

respectivamente. Entre los menores de 1000 g no observamos mejores resultados de ROP en los recién nacidos que reciben vitamina A; tan solo los recién nacidos con mas de 1000 g tienen menos ROP leve cuando reciben vitamina A (OR 0.68; CI 95% 0.24 – 1.9), no observándose diferencias para las formas moderada, severa o Plus.

Shenai JP y cols. (2), observaron una tendencia hacia la disminución del riesgo de ROP en neonatos que reciben suplementación con vitamina A, hallazgos similares a los referidos por Darlow BA y cols. (5), quienes utilizan el artículo de Shenai y cols. en su revisión sistemática. En nuestra muestra sólo evidenciamos una disminución de la ROP grado I en los recién nacidos con mas de 1000 g que reciben suplementación con vitamina A intramuscular. En los menores de 1000 g observamos una tendencia a la disminución de ROP, sin alcanzar significación estadística.

HIV.

La tasa de incidencia de HIV grado I, II, III y IV en nuestro Hospital es de 0.6, 0.7, 0.6 y 0.2 por mil nacidos vivos. No observamos diferencias en la prevalencia de HIV entre los recién nacidos que reciben vitamina A y los que no la reciben. La OR de HIV en recién nacidos con peso inferior a 1000 g es 2.04 (CI 95% 0.55 – 7.5). La OR de HIV en recién nacidos con peso mayor a 1000 g al nacer es 0.79 (CI 95% 0.25 – 2.5).

Sepsis y vitamina A.

Aunque en nuestra casuística no observamos diferencias significativas en la prevalencia de éxitus entre grupos. Independientemente del peso al nacer, el riesgo de sepsis ligado a la suplementación IM con vitamina A es hasta 3 veces mayor que los niños que no la reciben (OR 3,8; CI 95% 1.6 – 8.7). Estratificando por peso al nacer, no observamos diferencias significativas en la prevalencia de infección

entre los ELBW (OR 2.9; CI 95% 0.54 – 16.3), en los recién nacidos con peso al nacer mayor de 1000 g muestran una prevalencia significativamente mayor de sepsis en el grupo que recibe suplementación con vitamina A (OR 3.8; CI 95% 1.7 – 8.7).

A pesar de la eficacia de la vitamina A en la prevención de la DBP demostrada por algunos autores en modelos experimentales (5;15), nuestro estudio sobre la efectividad de la vitamina A, en nuestro medio, no muestra mejores resultados de DBP en los tratados con vitamina A que en los no tratados.

Algunos estudios han comunicado mas episodios de sepsis entre los pacientes que reciben suplementación con vitamina A, aunque sin diferencias estadísticamente significativas (3). Chabra S. y cols. (16) observan mayor frecuencia de infección y/o sepsis entre los pacientes que reciben suplementación con vitamina A. En nuestro estudio, también observamos un mayor riesgo de sepsis ligado a la suplementación con vitamina A, estratificando por peso al nacimiento, observamos una prevalencia significativamente mayor de sepsis en aquellos recién nacidos con peso mayor de 1000 g que reciben suplementación con vitamina A.

Por otro lado, la suplementación con vitamina A en VLBW no esta exenta de riesgos. Algunos autores (7), han establecido un aumento de los niveles plasmáticos de vitamina A con el uso postnatal de esteroides, circunstancia que podría contribuir en el desarrollo de efectos tóxicos en recién nacidos prematuros tratados con vitamina A. Chabra S. y cols. (16), en un estudio retrospectivo realizado en recién nacidos prematuros suplementados con 5000 UI IM de vitamina A, observan que pocos niños que reciben suplementación tienen deficiencia real de vitamina A. Londhe VA y cols. (17), observan que la hipoplasia alveolar originada por la restricción calórica

en niños con retraso del crecimiento intrauterino (IUGR), puede ser revertida con realimentación y suplementación con ácido retinoico. En consecuencia, nuestra opinión es que tan sólo se deberían suplementar aquellos recién nacidos ELBW con niveles séricos de vitamina A por debajo del límite inferior de normalidad (20 mcg/dl) (7).

Dado el potencial riesgo de la repetida administración intramuscular de vitamina A y los modestos resultados clínicos comunicados, pensamos que en el momento actual no se justifica la administración universal de vitamina A a todos los recién nacidos con peso inferior a 1000 g. Creemos que la determinación de los niveles de vitamina A en los primeros días de vida puede útil para decidir cuando suplementar con vitamina A y cuando no. Por otro lado, aspectos como la prevalencia de infección nosocomial de cada Centro o la prevalencia de DBP pueden ser factores a tener en cuenta a la hora de decidir la suplementación con vitamina A (18).

REFERENCIAS

1. Brandt RB, Mueller DG, Schroeder JR, Guyer KE, Kirkpatrick BV, Hatcher NE, et al. Serum Vitamin-A in Premature and Term Neonates. *Journal of Pediatrics* 1978;92(1):101-4.
2. Shenai JP, Kennedy KA, Chytil F, Stahlman MT. Clinical-Trial of Vitamin-A Supplementation in Infants Susceptible to Bronchopulmonary Dysplasia. *Journal of Pediatrics* 1987 Aug;111(2):269-77.
3. Tyson JE, Wright LL, Oh W, Kennedy KA, Mele L, Ehrenkranz RA, et al. Vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *N Engl J Med* 1999 Jun 24;340(25):1962-8.
4. Laughon MM, Brian Smith P, Bose C. Prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2009 Dec;14(6):374-82.
5. Darlow BA, Graham PJ. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short and long-term morbidity in very low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD000501.
6. Guimaraes H, Guedes MB, Rocha G, Tome T, Albino-Teixeira A. Vitamin A in prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Curr Pharm Des* 2012;18(21):3101-13.
7. Kennedy KA, Stoll BJ, Ehrenkranz RA, Oh W, Wright LL, Stevenson DK, et al. Vitamin A to prevent bronchopulmonary dysplasia in very-low-birth-weight infants: Has the dose been too low? *Early Human Development* 1997 Jul 24;49(1):19-31.
8. International Vitamin A Consultative Group (IVACG). The safe use of vitamin A: a report of the International Vitamin A Consultative Group (IVACG) . 1 ed. Washington DC: The Nutrition Foundation; 1980.
9. Wardle SP, Hughes A, Chen S, Shaw NJ. Randomised controlled trial of oral vitamin A supplementation in preterm infants to prevent chronic lung disease. *Arch Dis Child* 2001 Jan;84(1):F9-F13.
10. Mactier H. Vitamin A for preterm infants; where are we now? *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2013 Mar 1;(0).
11. Wiedmeier JE, Joss-Moore LA, Lane RH, Neu J. Early postnatal nutrition and programming of the preterm neonate. *Nutr Rev* 2011 Feb;69(2):76-82.
12. Pinto Cardoso G, Abily-Donval L, Chadie A, Guerrot AM, Pinquier D, Marret S. évolution de la mortalité, de la morbidité

et de la prise en charge des grands prematures dans un centre de niveau III-à: comparaison des années 2000, 2005-àet 2010. Archives de P+®diatrie 2013 Feb;20(2):156-63.

13. Theile AR, Radmacher PG, Anschutz TW, Davis DW, Adamkin DH. Nutritional strategies and growth in extremely low birth weight infants with bronchopulmonary dysplasia over the past 10 years. J Perinatol 2012 Feb;32(2):117-22.

14. Aggett PJ, Agostoni C, Axelsson I, De CM, Goulet O, Hernell O, et al. Feeding preterm infants after hospital discharge: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006 May;42(5):596-603.

15. Darlow BA, Graham PJ. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in very low birthweight infants. Cochrane Database Syst Rev 2002;4(CD000501).

16. Chabra S, Mayock DE, Zerzan J, Bittner R, Neufeld MD, Gleason CA. Vitamin A Status After Prophylactic Intramuscular Vitamin A Supplementation in Extremely Low Birth Weight Infants. Nutr Clin Pract 2013 Mar 5;28(3):381-6.

17. Londhe VA, Nolen TL, Das A, Higgins RD, Tyson JE, Oh W, et al. Vitamin A Supplementation in Extremely Low-Birth-Weight Infants: Subgroup Analysis in Small-for-Gestational-Age Infants. Am J Perinatol 2013 Jan 17;30(9):771-80.

18. J. Uberos, M. Miras-Baldo, A. Jerez-Calero, and E. Narbona-Lopez. Effectiveness of Vitamin A in the Prevention of Complications of Prematurity. *Pediatrics & Neonatology* 2014. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1875957214000242>