

REVISIÓN

Profilaxis con vitamina D

A. Alonso Álvarez¹, V. Martínez Suárez², J. Dalmau Serra³

¹Centro de Salud de Villalegre. Avilés (Asturias). ²Centro de Salud «El Llano». Gijón (Asturias).

³Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital Infantil «La Fe». Valencia

Resumen

En los últimos años la vitamina D ha vuelto a ser tema de actualidad en la literatura científica internacional. Las principales causas de ello son las interesantes hipótesis sobre nuevas funciones no relacionadas con el metabolismo mineral, la persistencia de casos de raquitismo en distintos países del mundo y un nuevo concepto: la deficiencia subclínica, que podría afectar a determinados grupos de población.

Recientemente, algunas guías oficiales sobre profilaxis con vitamina D han experimentado cambios, y el aporte adecuado de vitamina D ha sido revisado y modificado por el Food and Nutrition Board, teniendo en cuenta estas consideraciones.

Actualmente, en nuestro país se recomienda administrar 400 UI/día de vitamina D a todos los lactantes que consuman menos de 1 L de leche fortificada al día, y también a los niños y adolescentes que no consigan este aporte por los alimentos y/o una adecuada exposición solar, que es también la tendencia observada en otros países.

Existen conceptos pendientes de clarificar, como el umbral de deficiencia en los lactantes y niños, la influencia de algunos factores ambientales en dicho umbral y los parámetros de referencia sobre la salud para este grupo de población. Los niños con factores de riesgo específicos, bien definidos, pueden requerir un estudio del metabolismo mineral, y cada situación debe ser individualizada en el contexto de las recomendaciones generales.

Palabras clave

Vitamina D, profilaxis, lactantes

Abstract

Title: Vitamin D prophylaxis

In the last years vitamin D has once again become a topical issue in the scientific literature; interesting hypothesis about new functions not linked to the mineral metabolism, the concern about the return of clinical rickets worldwide and a new concept: the subclinical deficiency, which could affect determined groups of the population, are the main causes.

Recently some official guidelines about prophylaxis with vitamin D have experimented changes and the adequate intake of vitamin D has been revised and modified by the Food and Nutrition Board taking this considerations into account. At present, in our country, the new recommended daily intake of vitamin D is of 400 IU/day for all infants who are ingesting less than 1.000 mL/day of vitamin D-fortified formula or milk. The children and adolescents who do not obtain this amount per day through vitamin D-fortified milk and vitamin D-fortified foods, or by sun exposure, should receive this vitamin D supplement. This recommendation is also common in other countries.

There are controversial concepts, such as the threshold of deficiency in infants and children, the influence of environmental factors in this threshold and the functional outcome for this population. Children with specific risk factors, well defined, may require a study of mineral metabolism, and the situations should be individualized in the context of general recommendations.

Keywords

Vitamin D, prophylaxis, breast-feed

Perspectiva histórica

Tres siglos antes del descubrimiento de la vitamina D, las deformidades óseas presentes en el raquitismo, que impedían a los niños caminar o permanecer de pie, habían sido detalladamente descritas por Glisson. Nada se sabía entonces de la vitamina D, pero la progresión epidémica de la enfermedad en el siglo XIX, en las ciudades industrializadas del norte de Europa, donde los niños carecían de una adecuada alimentación y exposición solar, dirigió la investigación a la

búsqueda de un factor ambiental y/o nutricional cuya carencia motivase esta enfermedad. En 1936, Windaus sintetizó el 7-dehidrocolesterol y por irradiación lo convirtió en vitamina D; tres décadas después se descubrió la síntesis cutánea de este precursor¹. La fortificación de alimentos con vitamina D y el uso de preparados farmacológicos parecían haber puesto fin al problema.

Actualmente sabemos que la mayoría de las acciones biológicas de la vitamina D son mediadas por su receptor nuclear

(VDR), proteína con más de 400 aminoácidos, presente en la mayoría de células y tejidos esenciales de nuestro organismo, y producto de un solo gen, cuyos polimorfismos pueden alterar la funcionalidad del receptor². La ubicuidad de su receptor y la producción local del metabolito activo de la vitamina D en órganos sin vinculación con el metabolismo fosfocálcico han conllevado la elaboración de hipótesis novedosas sobre la implicación de la vitamina D en la salud global de la población³.

Metabolismo de la vitamina D

La radiación ultravioleta (RUV) de varios esteroides de origen animal o vegetal induce cambios en su composición química que confieren a estas moléculas capacidad de prevenir y curar el raquitismo: actividad de vitamina D. La principal provitamina de los tejidos animales es el 7-dehidrocolesterol, sintetizado en la piel (estrato basal y espinoso de la epidermis); por irradiación se convierte en colecalciferol, pero su activación biológica requiere dos procesos previos de hidroxilación. Por vía linfática penetra en la circulación general, se transporta ligada a una proteína específica (DBP) y es liberada en el hígado, donde la enzima vitamina D-25-hidroxilasa (CYP27A1) cataliza su primera hidroxilación, en el C25, dando lugar a la 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) o calcidiol, su principal forma circulante y referente del estatus de vitamina D, pero biológicamente inactiva en concentraciones fisiológicas. La hidroxilación renal, mediada por la 25-hidroxivitamina D-1-alfa-hidroxilasa (CYP27B1), da lugar a la 1-25-dihidroxivitamina D (1,25[OH]₂D) o calcitriol, su metabolito activo. Su producción está regulada en este segundo paso de activación por el calcio, el fósforo y la hormona paratiroidea (PTH). La hipofosforemia y la hipocalcemia estimulan la producción renal de calcitriol¹; otros factores de reciente descubrimiento actúan a este nivel: las fosfatoninas (FGF23)⁴. Si disminuye la necesidad de 1-25(OH)₂D, el mayor metabolito sintetizado es el 24-25(OH)₂D; la vía de oxidación del C24 lleva al final al ácido calcitroico. La excesiva exposición a la luz del sol no produce toxicidad porque la previtamina D₃ es entonces degradada a productos inertes⁵.

Funciones de la vitamina D

La función «clásica» y mejor conocida de la vitamina D es mantener los niveles de calcio y fósforo dentro del rango fisiológico normal que permita la realización de funciones metabólicas, la transmisión neuromuscular y la mineralización ósea. Favorece su absorción intestinal y puede promover su liberación desde el hueso al torrente sanguíneo. Si hay mucho calcio disponible, su transporte será predominantemente pasivo, menos dependiente de la vitamina D. En una situación de deficiencia, la absorción intestinal de calcio disminuye a un 10-15% del ingerido; en estos casos los mecanismos compensadores se ponen en marcha, pero si el trastorno persiste en el tiempo, el cociente Ca/P será inadecuado para la mineralización, y de forma crónica abocará a la hipocalcemia, con la expresión clínica correspondiente¹.

Nuevas funciones

La producción local de calcitriol en células ajenas al sistema de regulación del metabolismo mineral y la existencia de VDR en buena parte de los tejidos del organismo han suscitado interesantes hipótesis sobre nuevas funciones, que podríamos denominar no calcémicas y que generan controversia en la bibliografía al respecto. Se ha descrito que unos niveles adecuados de vitamina D podrían disminuir la incidencia de ciertos tumores en la vida adulta^{6,7} y prevenir el desarrollo de enfermedades autoinmunes⁸⁻¹¹; otros estudios descartan recientemente su implicación en determinados tipos de cáncer¹². La 1,25(OH)₂D es un potente inmunomodulador, y la complejidad del sistema inmunitario soporta en algunos casos teorías antagónicas, ya que existen líneas de investigación sobre la alergia y el asma que podrían ser contradictorias, por lo que se requieren estudios adicionales al respecto¹³⁻¹⁵. Es necesario esperar a la realización de estudios prospectivos a largo plazo que examinen los efectos de la suplementación sobre la prevención de enfermedades inmunológicas y tumores, la dosis necesaria y el tiempo de administración, así como una adecuada evaluación de los posibles efectos adversos¹⁶.

El Instituto de Medicina (IOM) de Estados Unidos, tras una reciente revisión acerca de las necesidades de vitamina D y calcio en la población general señala que, si bien los beneficios de la vitamina D en la salud ósea y el crecimiento son evidentes, aún existen pocas pruebas sobre otros beneficios de esta vitamina para la salud¹⁷.

Evaluación del estatus de vitamina D

La hipocalcemia es detectada por el sensor de calcio de las glándulas paratiroides, y el aumento consecuente de la PTH favorece la reabsorción tubular de calcio y estimula la actividad de la 1-alfa-hidroxilasa renal. Este mecanismo compensador hace que en estadios iniciales de deficiencia de vitamina D los niveles de su metabolito activo se encuentren incluso elevados, aunque no resulta un parámetro útil para la evaluación del estatus. Por ello, el marcador de referencia es el metabolito hepático (25[OH]D); los niveles de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina no son suficientemente sensibles para detectar el déficit leve de vitamina D, pero siempre son anormales en el déficit moderado o severo, mientras que la determinación conjunta de PTH y 25(OH)D puede detectar éste en cualquier grado^{1,3,18}. Esto es importante cuando se pretende evaluar el estatus de vitamina D.

Fuentes de vitamina D

El 90% de la vitamina D en seres humanos proviene de la síntesis cutánea mediada por el sol¹⁹; el resto puede obtenerse de alimentos que la contienen de forma natural (tabla 1) o que han sido fortificados (tabla 2), y del uso de preparados farmacológicos con este principio activo (figura 1). Por tanto, las fuentes son comunes en todas las etapas de la vida, pero la rentabili-

TABLA 1

Alimentos que contienen vitamina D de forma natural

Alimentos	UI
Aceite de hígado de bacalao	1.360/cucharada
Atún en aceite	200/85 g
Caballa cocida	345/100 g
Hígado cocido	15/100 g
Salmón cocido	360/100 g
Sardinias en aceite	250/50 g
Queso suizo	12/29 g
Yema de huevo	20/unidad

UI: unidades internacionales (1 µg de vitamina D= 40 UI= 2,6 nM).

TABLA 2

Alimentos fortificados con vitamina D en España

Alimentos	Vitamina D
Fórmula adaptada 1	1-1,4 µg/100 mL
Fórmula adaptada 2	1,7-1,8 µg/100 mL
Fórmula sin lactosa	1,1-1,3 µg/100 mL
Fórmula hidrolizada	1,1 µg/100 mL
Fórmula de prematuros	1,7 µg/100 mL
Cereales infantiles	300 UI/100 g
Yogur de leche adaptada	72 UI/unidad
Yogur natural	30 UI/unidad
Yogur desnatado	50 UI/unidad
Leche semidesnatada	0,75 µg/100 mL
Margarina vegetal	240 UI/100 g

5 µg= 200 UI.

dad de éstas depende de múltiples factores (genéticos, culturales, ambientales). El tiempo de exposición al sol puede ser escaso en los primeros meses de vida o en una embarazada que, por razones culturales o religiosas, cubra totalmente su cuerpo.

No existe ninguna revisión sistemática que aclare si hay un nivel de exposición solar suficiente y seguro para mantener un óptimo estatus de vitamina D²⁰. Conseguir un adecuado balance beneficioso/riesgo con la luz del sol y cuantificar el tiempo necesario de exposición ha sido el objetivo de múltiples estudios^{1,21,22}. Actualmente parece recomendable aconsejar en los niños mayores de 1 año una exposición breve (10-15 min) sin protección, al sol de medio día^{23,24}; el cociente RUV-B/RUV-A es más alto en este momento del día y más efectivo en la producción de vitamina D²³.

Respecto al aporte de vitamina D en la dieta, los hábitos culturales y la propia legislación pueden condicionarlo. La for-

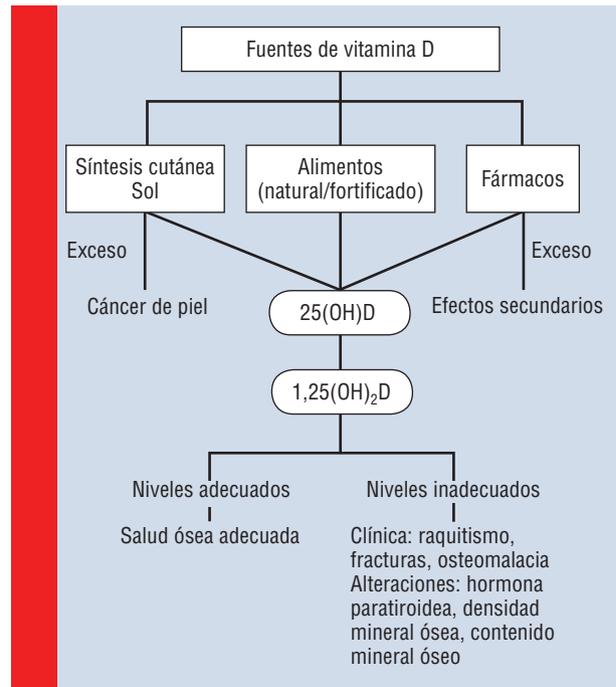


Figura 1. Fuentes de vitamina D. Tomada de: Alonso A, Prieto L. Profilaxis con vitamina D. Recomendaciones en la lactancia. An Pediatr Contin. 2010; 8: 212-216

tificación de alimentos es mayor en Norteamérica que en Europa, aunque es más escaso el aporte de calcio en la dieta²⁵. En España las fórmulas adaptadas, los cereales y otros alimentos de consumo para los niños están fortificados (tabla 2). El contenido final de vitamina D o el aporte de calcio pueden modificarse por la forma de cocinar o la mezcla de alimentos: freír el pescado disminuye su vitamina D; los fitatos, el exceso de proteínas o sodio y el ácido oxálico tienden a producir hipocalcemia por distintos mecanismos^{3,26}.

Requerimientos de vitamina D

La producción endógena de vitamina D es variable y difícil de cuantificar; ello dificulta el establecimiento de una cantidad diaria recomendada (*recommended dietary allowances* [RDA]) para esta vitamina en todos los grupos de población. Hasta noviembre de 2010, los organismos internacionales responsables del establecimiento de estos valores coincidían en señalar 200 UI/día (5 µg) como un aporte diario adecuado (*adequate intake* [AI]) para la vitamina D durante toda la infancia, suponiendo una síntesis cutánea mínima o inexistente²⁷⁻²⁹. El Food and Nutrition Board (FNB) del IOM ha revisado en el último año este capítulo, haciendo públicas recientemente sus conclusiones y las modificaciones realizadas. Durante el primer año de vida se establece un AI de 400 UI/día (10 µg) de vitamina D, y a partir de esa edad se estima un requerimiento nutricional

medio (*estimated average requirement* [EAR]) de 400 UI/día, y una RDA de 600 UI/día en la infancia y la adolescencia¹⁷.

Umbral de suficiencia de vitamina D en los niños

Éste es otro punto controvertido en la actualidad. Algunos autores hablan de deficiencia, depleción, insuficiencia, suficiencia y toxicidad, sin llegar a un consenso acerca de qué significan realmente desde el punto de vista bioquímico o clínico estas situaciones, y tampoco sobre las cifras de 25(OH)D que establecen los límites de cada una en pediatría^{1,30,31}. La escasez de estudios realizados en lactantes y niños, la falta de estandarización de los métodos de laboratorio, los coeficientes de variabilidad y las distintas interpretaciones de los resultados funcionales explican esta controversia²⁰. Los diferentes umbrales utilizados en investigación generan unas estimaciones de prevalencia del déficit del 1-78%^{32,33}. En los adultos, la correlación inversa entre los niveles de 25(OH)D y PTH ha llevado a establecer el umbral de deficiencia en 20 ng/mL, cifra por encima de la cual la PTH deja de descender y se establece una meseta^{3,30}. Esta correlación inversa se ha descrito también en niños mayores y adolescentes³⁴⁻³⁶, pero en lactantes está menos clara³⁷⁻³⁹ y, si bien no hay datos disponibles para extrapolar este concepto a la población infantil, esta cifra tiende a aplicarse también a los niños de cualquier edad⁴⁰. La Academia Nacional de las Ciencias recoge, en su «Dietary references intakes for calcium and vitamin D» de 2010, que, aunque el nivel sérico de 25(OH)D no está validado como sustituto de resultados en salud, puede servir como referencia, y concluye que es razonable considerar 20 ng/mL como el umbral para casi toda la población. La cifra de AI en lactantes se ha establecido considerando este umbral entre 16 y 20 ng/mL¹⁷. Aun así, sigue habiendo controversia respecto a las concentraciones de 25(OH)D deseables, y podría pecar de ingenuidad la pretensión de ofrecer un umbral único de suficiencia para todos los niños⁴¹.

Factores de riesgo de deficiencia de vitamina D

En la tabla 3 se recogen los factores de riesgo de deficiencia de vitamina D, algunos de los cuales son casi constantes en los niños afectados de raquitismo: piel oscura, ausencia de exposición a la luz solar, dieta rica en fitatos y lactantes amamantados de forma exclusiva por madres deficitarias. Suscita especial interés y preocupación la capacidad de la lactancia materna exclusiva para satisfacer las necesidades de vitamina D de los lactantes en el rango de suficiencia, sin suplemento adicional, lo que resulta ciertamente contradictorio con la certeza de que la leche materna es el alimento más completo para los primeros meses de vida y el modelo de referencia con el que comparar los demás, y nunca al revés^{42,43}. La cantidad de

TABLA 3

Factores de riesgo específicos para el déficit de vitamina D

Prematuridad

- Etnias específicas
 - Pigmentación oscura de la piel
 - Exclusión de luz solar
 - Dieta con alto contenido en fitatos, o baja en calcio
- Enfermedad orgánica subyacente
 - Insuficiencia renal
 - Trastornos de la absorción intestinal
 - Desnutrición
 - Fibrosis quística de páncreas
 - Enfermedad endocrinológica o metabólica
- Tratamiento con fármacos
 - Anticonvulsivos
 - Corticoides
- Lactancia materna prolongada
 - Madres con escasa exposición a la luz solar
 - Dietas específicas: vegetarianas estrictas, fitatos
 - Patología crónica con riesgo de déficit

vitamina D de la leche materna depende de las reservas maternas durante la gestación y de la alimentación y la exposición solar de la madre, estimándose entre 25 y 136 UI/L; este hecho, sumado al hallazgo de niveles inferiores de 25(OH)D en lactantes amamantados de forma exclusiva⁴⁴⁻⁵¹ y a la publicación de casos de raquitismo en nuestro país en niños inmigrantes con lactancia materna prolongada⁵²⁻⁵⁵, ha llevado a que la lactancia materna ocupe un lugar entre los denominados factores de riesgo de deficiencia en vitamina D^{3,24,56}. Muy pocos estudios han evaluado los parámetros de salud ósea en relación con los niveles de 25(OH)D en lactantes, y los que lo han hecho muestran resultados poco consistentes^{39,57,58}. El Centro de Medicina Basada en la Evidencia de la Universidad de Ottawa, a instancias de la Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), en un informe emitido en 2007 que sintetiza la bibliografía sobre salud ósea y vitamina D, recoge también esta conclusión²⁰. No obstante, la tendencia actual en todas las publicaciones, incluidas las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría (AAP) desde 2008, es insistir en la suplementación de lactantes amamantados de forma exclusiva^{37,40,45,49-51,59,60}. Las fórmulas adaptadas, fortificadas en nuestro país con cantidades estándar de vitamina D, aportarán 400 UI/600-1.000 mL; los niveles de 25(OH)D en niños que las reciben habitualmente son más altos que los de los niños amamantados, pero tampoco se sabe cómo se relacionan estos niveles con la absorción óptima del calcio, y es posible que la biodisponibilidad del calcio de la leche materna sea diferente y el transporte menos dependiente de la vitamina D⁶¹; no obstante, no se dispone de percentiles de niveles séricos de 25(OH)D y PTH para la población infantil española, con y sin profilaxis.

Después de la etapa de la lactancia existen ciertos factores de riesgo para una adecuada adquisición de la masa ósea, como el uso prolongado de corticoides, sobre todo por vía oral, el reposo prolongado, los trastornos del comportamiento alimentario, la enfermedad inflamatoria intestinal y ciertos hábitos

cada vez más precoces, como el consumo habitual de alcohol, que interfiere en la absorción intestinal de calcio y el metabolismo de la vitamina D. Los dos periodos críticos para la adquisición del pico de masa ósea son los tres primeros años de vida y la adolescencia, con una probable menor capacidad de recuperación de las deficiencias adquiridas en el segundo⁶².

Recomendaciones actuales sobre la profilaxis con vitamina D

Desde octubre de 2008, la AAP recomienda administrar 400 UI/día de vitamina D a todos los lactantes y niños mayores que no ingieran al menos 1 L diario de leche fortificada, así como en adolescentes que no adquieran este aporte a través de la leche y otros alimentos que la contengan; incluso recomienda hacer un seguimiento de los niveles de 25(OH)D, PTH y contenido mineral óseo en los niños con un riesgo orgánico específico, realizando un control de la 25(OH)D trimestral y de la PTH y el contenido mineral óseo cada 6 meses hasta su normalización⁴⁰.

En España, el Grupo de Trabajo sobre Prevención en la Infancia y Adolescencia, de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria²⁴, y el Comité de Lactancia Materna de la Asociación Española de Pediatría suscriben, con algunos matices, estas recomendaciones desde agosto de 2009, aconsejando 400 UI/día a todos los niños menores de 1 año que tomen menos de 1 L diario de leche fortificada, así como a los niños mayores de 1 año y adolescentes que no adquieran esta cantidad por medio de la leche, de otros alimentos ricos en vitamina D o de una adecuada exposición solar²⁴. El Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría se hacía eco en 2006 de la necesidad de suplementación con vitamina D a todos los lactantes, de acuerdo con las normas dadas por el Comité de Nutrición de la AAP⁶³.

Existe una variada oferta de preparados comerciales con vitamina D; tanto la vitamina D₂ como la D₃ pueden utilizarse para la profilaxis, y el mantenimiento de niveles en sangre será similar cuando se administran dosis diarias⁶⁴; no parece congruente utilizar multivitamínicos para la profilaxis con vitamina D.

Conclusiones

Aunque existen muchos aspectos pendientes de esclarecer sobre el uso preventivo de la vitamina D en la infancia, algunos conceptos han cambiado en los últimos años, y ello ha conllevado una modificación en las recomendaciones vigentes a la espera de disponer de mayor evidencia. Estos cambios afectan básicamente a las nuevas ingestas dietéticas de referencia para la vitamina D, el umbral de suficiencia de 25(OH)D y el uso de profilaxis farmacológica universal.

Aun teniendo en cuenta las recomendaciones actuales, el pediatra ha de tener presente la necesidad de atender indivi-

dualmente cada caso, elegir el preparado adecuado y supervisar el tratamiento pautado⁶⁵.

Bibliografía

- Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest.* 2006; 116: 2.062-2.072.
- Jofré R. Polimorfismos del gen del receptor de la vitamina D (VDR) y función paratiroidea. *Nefrología.* 2001; 21: 51-55.
- Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics.* 2008; 122: 398-417.
- Negri AL. El FGF23 en la insuficiencia renal crónica y el postrasplante renal. *Nefrología.* 2009; 29: 196-202.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 357: 266-281.
- Gandini S, Raimondi S, Gnagnarella P, Doré JF, Maisonneuve P, Testori A. Vitamin D and skin cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2009; 45: 634-641.
- Chen P, Hu P, Xie D, Qin Y, Wang F, Wang H. Meta-analysis of vitamin D, calcium and the prevention of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 121: 469-477.
- Huynh T, Greer RM, Nyunt O, Bowling F, Cowley D, Leong GM, et al. The association between ketoacidosis and 25(OH)-vitamin D levels at presentation in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes.* 2009; 10: 38-43.
- Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2008; 93(6): 512-517.
- Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willet WC, et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84: 18-28.
- Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, et al. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and the immune system. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80: 17S-20S.
- Helzlsouer KJ. VDPP Steering Committee. Overview of the Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. *Am J Epidemiol.* 2010; 172: 4-9.
- Milner JD, Stein DM, McCarter R, Moon RY. Early infant multivitamin supplementation is associated with increased risk for food allergy and asthma. *Pediatrics.* 2004; 114: 27-32.
- Hyppönen E, Sovio U, Wjst M, Patel S, Pekkanen J, Hartikainen AL, et al. Infant vitamin D supplementation and allergic conditions in adulthood: northern Finland birth cohort 1966. *Ann NY Acad Sci.* 2004; 1.037: 84-95.
- Wjst M, Hyppönen E. Vitamin D serum levels and allergic rhinitis. *Allergy.* 2007; 62: 1.085-1.086.
- Lerch C, Meissner T. Interventions for the prevention of nutritional rickets in term born children. *Cochrane Database of Systematic Reviews,* 2007; Issue 4, CD006164 [citado en noviembre de 2010]. Disponible en: <http://www.cochrane.org/reviews>
- IOM (Institute of Medicine). Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press [citado en diciembre de 2010]. Disponible en: <http://www.nap.edu>
- Hashemir S. The status of biochemical parameters in varying degrees of vitamin D deficiency. *J Bone Miner Metab.* 2006; 24: 213-218.
- Wagner CL, Taylor SN, Hollis BW. Does vitamin D make the world go "round"? *Breastfeed Med.* 2008; 3: 239-250.

20. Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, Weiler HA, Pui L, Ooi DS, et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. Evidence Report/Technology Assessment n.º 158 [monografía en internet]. Rockville: University of Ottawa Evidence-Based Practice Center). AHRQ, 2007 [citado en noviembre de 2010]. Disponible en: <http://www.ahrq.gov/>
21. Specker B, Valanis B, Hertzberg V, Edwards N, Tsang RC. Sunshine exposure and serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in exclusively breastfed infants. *J Pediatr.* 1985; 107: 372-376.
22. Ho ML, Yen HC, Tsang HC, Specker BL, Chen XC, Nichols BL. Randomized study of sunshine exposure and serum 25OHD in breast-fed infants in Beijing, China. *J Pediatr.* 1985; 107: 928-931.
23. Holick MF. Vitamin D. A lightful health perspective. *Nutr Rev.* 2008; 66: 182S-194S.
24. Alonso DC, Ureta VN, Pallás AC. Recomendaciones Previnfad/ APPS. Vitamina D Profiláctica. 2009 [citado en diciembre de 2010]. Disponible en: <http://www.aepap.org/previnfad>
25. Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN. Vitamin D intake: a global perspective of current status. *J Nutr.* 2005; 135: 310-316.
26. Davey GK, Spencer EA, Appleby PN, Allen NE, Knox KH, Key TJ. Epic-Oxford: lifestyle characteristics and nutrient intakes in a cohort of 33,883 meat-eaters and 31,546 non-meat-eaters in the United Kingdom. *Public Health Nutr.* 2003; 6: 259-268.
27. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. Washington, DC, 1997 [citado en marzo de 2007]. Disponible en: <http://www.nap.edu>
28. FAO/WHO. Vitamin D. En: Human vitamin and mineral requirements. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation. Roma: FAO, 2002; 109-118. Disponible en: <http://www.fao.org/docrep>
29. Karim NA. Vitamin D. En: RNI. Recommended nutrient intakes for Malaysia. A report of the Technical Working Group on Nutritional Guidelines. National Coordinating Committee on Food and Nutrition [monografía en Internet]. Malasia: Mohd Ismail Noor, Khor Geok Lin, Tee E Siong, 2005 [citado en abril de 2007]. Disponible en: <http://www.moh.gov.my/>
30. Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective DRI for vitamin D. *J Nutr.* 2005; 135: 317-322.
31. Morris HA. Vitamin D. A hormone for all seasons-how much is enough? Understanding the new pressures. *Clin Biochem Rev.* 2004; 25: 21-32.
32. Rovner AJ, O'Brien KO. Hypovitaminosis D among healthy children in the United States. A review of the current evidence. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008; 162: 513-519.
33. Mansbach JM. Serum 25-hydroxyvitamin D levels among US children aged 1-11 years: do children need more vitamin D? *Pediatrics.* 2009; 124: 1.404-1.410.
34. Pettifor JM. Rickets and vitamin D deficiency in children and adolescents. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005; 34: 537-553.
35. Gordon CM, De Peter KC, Feldman HA, Grace E, Emans SJ. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004; 158: 531-537.
36. Rajakumar K, Fernstrom JD, Janosky JE, Greenspan SL. Vitamin D insufficiency in preadolescent African-American children. *Clin Pediatr (Phila).* 2005; 44: 683-692.
37. Ziegler EE, Hollis BW, Nelson SE, Jeter JM. Vitamin D deficiency in breastfed infants in Iowa. *Pediatrics.* 2006; 118: 603-610.
38. Dawodu A, Agarwal M, Hossain M, Kochiyil J, Zayed R. Hypovitaminosis D and vitamin D deficiency in exclusively breast-feeding infants and their mothers in summer: a justification for vitamin D supplementation of breast-feeding infants. *J Pediatr.* 2003; 142: 169-173.
39. Park MJ, Namgung R, Kim DH, Tsang RC. Bone mineral content is not reduced despite low vitamin D status in breast milk-fed infants versus cow's milk based formula-fed infants. *J Pediatr.* 1998; 132: 641-645.
40. Wagner CL, Greer FR; Section on Breastfeeding and Committee on Nutrition. American Academy of Pediatrics. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children and adolescents. *Pediatrics.* 2008; 122: 1.142-1.152.
41. Greer FR. Defining vitamin D deficiency in children: beyond 25-OH-vitamin D serum concentrations. *Pediatrics.* 2009; 124: 1.471-1.473.
42. Hernández MT, Maldonado AJ. La lactancia materna. Cómo promover y apoyar la lactancia materna en la práctica pediátrica. Recomendaciones del Comité de Lactancia de la AEP. *An Esp Pediatr.* 2005; 63: 340-356.
43. Cattaneo A, Fallon M, Kewitz G, Mikiel-Kostyra K, Robertson A. Alimentación de los lactantes y niños pequeños: normas recomendadas por la Unión Europea. EUNUTNET (Red Europea para la Nutrición Pública Saludable: Trabajo en red, monitorización, intervención y formación). Comisión Europea (SPC2003320). 2005-2006 [citado en marzo de 2010]. Disponible en: <http://www.aeped.es/lactanciamaterna/otros-doc>
44. Gartner LM, Greer FR. Section on Breastfeeding and Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency: new guidelines for vitamin D intake. *Pediatrics.* 2003; 111: 908-910.
45. Balasubramanian S, Ganesh R. Vitamin D deficiency in exclusively breast-fed infants. *Ind J Med Res.* 2008; 127: 250-255.
46. Allen LH. Multiple micronutrients in pregnancy and lactation: an overview. *Am J Clin Nutr.* 2005; 81: 1.206S-1.212S.
47. Greer FR. Do breastfed infants need supplemental vitamins? *Pediatr Clin North Am.* 2001; 48: 415-423.
48. Balasubramanian S, Shivbalan S, Kumar PS. Hypocalcemia due to vitamin D deficiency in exclusively breastfed infants. *Indian Pediatr.* 2006; 43: 247-251.
49. Turck D. Comité de Nutrition de la Société Française de Pédiatrie. Breast feeding: health benefits for child and mother. *Arch Pediatr.* 2005; 12: 145S-165S.
50. Ward LM. Vitamin D deficiency in the 21st century: a persistent problem among Canadian infants and mothers. *CMAJ.* 2005; 172: 769-770.
51. Cabezuelo HG, Vidal MS, Abeledo GA, Frontera IP. Niveles de 25-hidroxivitamina D en lactantes. Relación con la lactancia materna. *An Pediatr.* 2007; 66: 491-495.
52. Cabezuelo HG, Vidal MS, Frontera IP. Deficiencia de vitamina D en una madre lactante y raquitismo grave en su hijo. *An Pediatr.* 2005; 63: 561-568.
53. Yeste D, Carrascosa A. Raquitismo carencial en la infancia: análisis de 62 casos. *Med Clin (Barc).* 2003; 121: 23-27.
54. Walter C. Hipocalcemia sintomática secundaria a raquitismo carencial. Presentación de dos casos clínicos. *An Pediatr.* 2010; 72: 343-346.
55. Ojeda L. Raquitismo carencial en un lactante de 5 meses. Patología poco común en nuestro medio. *An Pediatr.* 2010; 73: 225-227.
56. López GMM, Martín FME. Indicaciones actuales de la profilaxis con vitamina D. *An Pediatr Contin.* 2006; 4: 193-195.
57. Kim MJ, Na B, No SJ, et al. Nutritional status of vitamin D and the effect of vitamin D supplementation in Korean breast-fed infants. *J Korean Med Sci.* 2010; 25: 83-89.

58. Ponnappakkam T, Bradford E, Gensure R. A treatment trial of vitamin D supplementation in breast-fed infants: universal supplementation is not necessary for rickets prevention in Southern Louisiana. *Clin Pediatr (Phila)*. 2010; 49: 1.053-1.060.
59. Challa A, Ntourntoufi A, Cholevas V, Bitsori M, Galanakis E, Andronikou S. Breastfeeding and vitamin D status in Greece during the first 6 months of life. *Eur J Pediatr*. 2005; 164: 724-729.
60. Gordon CM, Feldman HA, Sinclair L, Williams AL, Kleinman PK, Pérez-Rosselló J, et al. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy infants and toddlers. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008; 162: 505-512.
61. Leis TR, Tojo SR. Guías prácticas sobre nutrición. Alimentación en el lactante. Unidad de Investigación en Nutrición y Desarrollo Humano de Galicia. Sociedad Española de Gastroenterología Pediátrica. *An Esp Pediatr*. 2001; 54: 145-159.
62. Alonso FM, Redondo del Río MP, Suárez Cortina L; Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. Nutrición infantil y salud ósea. *An Pediatr*. 2010; 72: 80.e1-e11.
63. Gil A, Uauy R, Dalmau S; Comité de Nutrición de la AEP. Bases para una alimentación complementaria adecuada de los lactantes y los niños de corta edad. *An Pediatr*. 2006; 65: 479-493.
64. Holick MF. Vitamin D₂ is as effective as vitamin D₃ in maintaining circulating concentrations of 25-OH vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 677-681.
65. Alentado M Cabo MT, Vitoria MI, Dalmau SJ. Polivitamínicos y minerales en la infancia. ¿Son necesarios? *Acta Pediatr Esp*. 2010; 68: 25-33.