

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Deficiencia de vitamina D en los niños y su tratamiento: revisión del conocimiento y las recomendaciones actuales

Madhusmita Misra, MD, MPH^a, Danièle Pacaud, MD^b, Anna Petryk, MD^c, Paulo Ferrez Collett-Solberg, MD^d, y Michael Kappy, MD, PhD^e, en nombre del Drug and Therapeutics Committee de la Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society

Dada la reciente avalancha de informes de deficiencia de vitamina D, es necesario repasar nuestro conocimiento de las fuentes, naturales o no, de vitamina D y de los mecanismos mediante los que se puede optimizar la síntesis y la ingestión de vitamina D. Este informe de actualización del Drug and Therapeutics Committee de la Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society trata de realizar esta tarea y también revisa las recomendaciones de la exposición al sol y la ingestión de vitamina D, así como las posibles advertencias asociadas con estas recomendaciones.

La vitamina D es una prohormona esencial para la normal absorción del calcio en el intestino, y su deficiencia se asocia con raquitismo en los niños en crecimiento y con osteomalacia en los adultos. El raquitismo consiste en la falta de mineralización del hueso y el cartílago en crecimiento. Las primeras descripciones del raquitismo se deben a los ingleses Daniel Whistler y Francis Glisson, ya en el siglo XVII. Con la industrialización de principios del siglo XX, esta enfermedad se hizo endémica hasta que se descubrió que tanto la exposición a la luz solar como la ingestión de aceite de hígado de bacalao podían prevenir y tratar el raquitismo^{1,2}. Una vez identificada la vitamina D y desarrollados métodos sencillos para suplementar a los alimentos, el raquitismo nutricional prácticamente desapareció de los países in-

dustrializados¹⁻³. Sin embargo, en las últimas décadas ha reaparecido el raquitismo por deficiencia de vitamina D a causa de numerosos factores, que analizaremos durante esta revisión. Los lactantes de piel oscura con lactancia materna exclusiva e hijos de madre con deficiencia de vitamina D durante el embarazo parecen correr un riesgo especialmente elevado. Sin embargo, también se informa del raquitismo en los niños mayores.

En Estados Unidos y Reino Unido no existen estimaciones actuales precisas de la prevalencia de raquitismo por deficiencia de vitamina D. Ello se debe a que las publicaciones recientes son principalmente casos clínicos o series de casos obtenidas a partir de los registros de ingreso hospitalario. Las dos series de mayor tamaño informan de 126 casos durante un período de diez años en Australia⁴ y de 104 casos durante dos años en Canadá⁵. Los casos notificados y publicados de raquitismo nutricional en Estados Unidos aumentaron desde 65 casos en 1975-1985 a 166 casos en 1986-2003⁶. Desde entonces, tres informes añadieron 62 casos a la bibliografía estadounidense⁷⁻⁹. También debemos reconocer que, en otras partes del mundo, el raquitismo sigue siendo un problema de salud pública¹⁰⁻¹³.

En 2003, la American Academy of Pediatrics (AAP) recomendó el suplemento de vitamina D a: 1) los lactantes con lactancia materna que no consuman al menos 500 ml de una fórmula/bebida reforzada en vitamina D¹⁴ y 2) los lactantes sin lactancia materna que no consuman > 500 ml de bebidas reforzadas en vitamina D. El suplemento se debe instaurar durante los dos primeros meses de vida y mantenerse durante la infancia y la adolescencia. La razón de esta cronología es que los depósitos de vitamina D en el neonato, que se obtienen mediante el paso transplacentario desde la madre con buena cantidad de vitamina D, deben durar durante al menos ocho semanas después del parto, ya que la semivida de la 25(OH)-vitamina D (25(OH)-D) sérica es de unas dos a tres semanas¹⁵. En el recién nacido a término hijo de una madre con buena cantidad de vitamina D, el abastecimiento de vitamina D puede durar incluso más (8-12 semanas) dado el depósito de vitamina D en la grasa. En Estados Unidos, todas las fórmulas infantiles están obligadas a contener 40-100 UI de vitamina D/100 kcal de fórmula (258-666 UI de vitamina D/l de una fórmula de 70 kcal/100 ml^{14,16}) y, en realidad, todas contienen al menos 400 UI de vitamina D/l¹⁷. Así, la inges-

^aPediatric Endocrine and Neuroendocrine Units, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, Estados Unidos; ^bDivision of Pediatric Endocrinology, Department of Pediatrics, University of Calgary, Alberta Children's Hospital, Calgary, Alberta, Canadá; ^cDepartment of Pediatrics, University of Minnesota, Mineápolis, Minnesota, Estados Unidos; ^dInstituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia, Río de Janeiro, Brasil; ^eChildren's Hospital Association, University of Colorado Health Sciences Center, Denver, Colorado, Estados Unidos.

Esta revisión trató de tener valor formativo para los profesionales. No debe ser considerada como indicadora de la política o las pautas oficiales de la Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society.

Correspondencia: Madhusmita Misra, MD, MPH, Massachusetts General Hospital, Pediatric Endocrine and Neuroendocrine Units, Boston, MA 02114, Estados Unidos.

Correo electrónico: mmisra@partners.org

ción diaria de al menos 500 ml de fórmula reforzada en vitamina D garantizaría la ingestión mínima diaria exigida de vitamina D, 200 UI/día. Sin embargo, pese a las actuales pautas de suplementación con vitamina D, persisten las notificaciones de raquitismo.

Es importante recordar que la vitamina D se elabora principalmente en la piel tras la exposición a la radiación ultravioleta (RUV), y que menos del 10% deriva de orígenes dietéticos¹⁸. Las modernas condiciones de vestido, estilo de vida y las recomendaciones respecto a la evitación del sol para disminuir los riesgos del cáncer de piel pueden impedir que una gran proporción de la población elabore cantidades saludables de esta vitamina. Durante las dos últimas décadas, nuestro conocimiento de la síntesis de vitamina D y sus funciones ha aumentado mucho. Este mayor conocimiento y los muchos informes de raquitismo por deficiencia de vitamina D nos obligan a replantear los conceptos tradicionales y las recomendaciones actuales del suplemento con vitamina D y la exposición al sol, y a desarrollar estrategias de tratamiento revisadas. Esta revisión analiza las causas de la deficiencia de vitamina D, especialmente en relación con los protectores solares naturales y artificiales y el estado materno en vitamina D, y el actual conocimiento acerca de la prevención y el tratamiento de la deficiencia de vitamina D.

EFFECTO DE LA DEFICIENCIA DE VITAMINA D

Metabolismo del calcio y del fósforo y el hueso

En un estado suficiente en vitamina D (valores de 25(OH)-D > 50 nmol/l [20 ng/ml]), la absorción intestinal neta de calcio alcanza el 30%, aunque la absorción de calcio puede llegar al 60-80% durante los períodos de crecimiento activo. En un estado de deficiencia en vitamina D, la absorción intestinal de calcio es de sólo el 10-15%, y disminuye la reabsorción máxima total de fosfato. En condiciones de deficiencia de vitamina D¹⁹, los valores de calcio ionizado estimulan la secreción de hormona paratifoidea (PTH), lo que 1) aumenta la reabsorción de calcio en los túbulos renales y 2) aumenta la actividad de la 1- α -hidroxilasa, lo que incrementa la síntesis de 1,25-dihidroxitamina D (1,25(OH)₂-D). El aumento de PTH también provoca pérdida de fósforo por la orina. Los menores valores de fósforo (y también de calcio), y la disminución del producto calcio*fósforo provoca la disminución de la mineralización ósea. Además, los bajos valores de fósforo hacen fracasar la esperada apoptosis de los condrocitos hipertrofiados, con "hinchazón" y desorganización de la placa de crecimiento. El fracaso, o el retraso, de la calcificación de la osteoide conducen a la osteomalacia en los huesos maduros. La osteomalacia en los huesos inmaduros se de-

nomina raquitismo. La expresión raquitismo también describe la anormal organización de la placa cartilaginosa de crecimiento y la consiguiente alteración de la mineralización del cartílago.

La *presentación clínica* del raquitismo por deficiencia de vitamina D incluye los síntomas y signos de deformidad ósea, dolor, o ambos, y puede estar asociada con hipocalcemia y rasgos clínicos asociados²⁰. La enfermedad se puede dividir en tres etapas (tabla 1). La *primera etapa* se caracteriza por osteopenia e hipocalcemia subclínica o evidente (por lo general muy transitoria y, por ello, no documentada), que se sigue en la *segunda etapa* por valores crecientes de PTH. Los aumentos de PTH provocan la movilización del calcio del hueso y la corrección de la hipocalcemia. La matriz de colágeno desmineralizada es propensa a la hidratación y la tumefacción, lo que causa que la cobertura perióstica se expanda hacia fuera, y provoque dolor óseo mediado por las fibras sensoriales periósticas del dolor. En la *última etapa*, las alteraciones óseas se hacen más intensas y la hipocalcemia vuelve a ser evidente.

Los *síntomas* de raquitismo pueden oscilar de ninguno a grados variables de irritabilidad, retraso del desarrollo motor grosero y dolor óseo. Los *signos* incluyen el ensanchamiento de las muñecas y los tobillos, el genu varo o valgo, la prominencia de las uniones condrocostales (rosario raquítrico), el retraso del cierre de las fontanelas, la craneotabes y el abombamiento frontal. La erupción dentaria puede ser tardía, y el esmalte puede ser de mala calidad, la deficiencia de vitamina D se produce *in utero* o al principio de la lactancia, lo que aumenta el riesgo de caries. El raquitismo también puede asociarse con un mal crecimiento (manifestación de la enfermedad ósea asociada) y una mayor susceptibilidad a las infecciones.

La deficiencia de vitamina D que se presenta como convulsiones hipocalcémicas o tetania se notifica con mayor frecuencia en la lactancia y la adolescencia que en la infancia. En estos períodos de mayor velocidad de crecimiento, la mayor demanda de calcio no puede cubrirse de forma adecuada, y el paciente puede presentar una hipocalcemia incluso antes de la aparición de desmineralización ósea o de signos radiológicos de raquitismo^{21,22}. Durante la infancia, las menores demandas metabólicas permiten que el organismo evite la hipocalcemia sintomática recurriendo a los depósitos óseos de calcio secundarios al hiperparatiroidismo en la segunda etapa de la enfermedad. No obstante, se produce a expensas de vaciar de calcio al hueso, provocando signos de desmineralización y posterior deformidad ósea²². Los niños hipocalcémicos con deficiencia de vitamina D pueden presentar rasgos clínicos asociados con la propia *hipocalcemia*, como episodios de apnea,

TABLA 1. Manifestaciones bioquímicas de las distintas etapas de la deficiencia de vitamina D

	Ca ⁺⁺ plasmático	PO ₄ plasmático	FA	PTH	25(OH)-D	1,25(OH) ₂ -D	Alteraciones radiológicas
Temprana	N/↓	N/↓	↑	↑	↓	N	Osteopenia
Moderada	N/↓	↓	↑↑	↑↑	↓↓	↑	Alteraciones raquítricas +
Grave	↓↓	↓↓	↑↑↑	↑↑↑	↓↓↓	↑/N/↓	Alteraciones raquítricas ++

↑: aumento; ↓: disminución; +: cambios suaves; ++: de cambios moderados a fuertes; FA: fosfatasa alcalina; N: normal; PTH: hormona paratifoidea.

Adaptado con autorización de Levine et al. Disorders of calcium, phosphate, PTH and vitamin D metabolism. En: Kappy MS, Allen DB, Geffner ME, editores. *Principles and practice of pediatric endocrinology*, Springfield, IL: Charles C. Thomas Co; 2005. p. 762.



Fig. 1. Raquitismo por deficiencia de vitamina D a la presentación (arriba) y tres meses después del tratamiento con vitamina D y calcio (abajo) en un niño de raza negra de un año de edad. A la presentación, las radiografías de la muñeca (izquierda) y la rodilla (derecha) mostraron separación, acopamiento desflechado y desmineralización de las metáfisis distales del cúbito y el radio, la metáfisis distal del fémur y las proximales de la tibia y el peroné. Después del tratamiento, el niño mostró la resolución casi completa del desflechado metafisario con desarrollo de una densa zona provisional de calcificación en la metáfisis, compatible con la curación del raquitismo.

estrídor o sibilancias, hipotonía, debilidad muscular e hiperreflexia. La intensa deficiencia de vitamina D también puede estar asociada con una miocardiopatía relacionada con la hipocalcemia, que se normaliza con el tratamiento²³.

El diagnóstico de raquitismo depende de la presencia de los rasgos clínicos antes mencionados y de aspectos radiológicos y de laboratorio. Las imágenes radiológicas pueden indicar osteopenia y adelgazamiento cortical de los huesos largos, fracturas de estrés y ensanchamiento y desflechado metafisario. El signo más temprano suele ser la osteopenia, seguida del ensanchamiento de la placa de crecimiento por la proliferación de cartílago y osteoide no calcificados, seguidos del ensanchamiento, la separación, el acopamiento y el desflechado metafisario (fig. 1). Se observa un basto patrón trabecular de la metáfisis. La alteración raquítica más temprana es la pérdida de separación entre la metáfisis y la placa de crecimiento, así como la pérdida de la zona provisional de calcificación²⁰. Se ha desarrollado un índice radiológico de diez puntos como ayuda para valorar la gravedad del raquitismo, basado en los hallazgos en la rodilla y la muñeca²⁴ (tabla 2). Los hallazgos de laboratorio consisten en hipofosfatemia, grados variables de hipocalcemia, aumento de las fosfatasas alcalinas y aumento de los valores de PTH. Los bajos valores de 25(OH)-D confirman el diagnóstico, pero pueden no ser necesarios cuando los demás hallazgos clínicos, radiológicos y de laboratorio son inequívocos. Los valores de 1,25(OH)₂-D pueden aumentar conforme se elevan los valores de PTH con incremento concomitante de la actividad de la

1- α -hidroxilasa. La tabla 1 resume los hallazgos de laboratorio en las tres etapas del raquitismo por deficiencia de vitamina D²⁵.

Efectos extraesqueléticos de la vitamina D

El receptor de vitamina D se encuentra en el intestino delgado, el colon, los osteoblastos, los linfocitos T y B activados, las células beta de los islotes y la mayoría de los órganos del cuerpo, como el cerebro, el corazón, la piel, las gónadas, la próstata, la mama y las células mononucleares. Los estudios epidemiológicos de las dos últimas décadas han sugerido importantes efectos de la vitamina D sobre el sistema inmunitario y en la prevención de determinados cánceres, que se resumen a continuación. Aunque estos hallazgos han generado un gran interés, es necesario tener en cuenta la posibilidad de la existencia de variables de confusión. Vale la pena destacar que el riesgo ajustado atribuible calculado mediante los modelos multivariados sigue siendo considerable para muchos cánceres en condiciones de deficiencia de vitamina D²⁶. Se aguarda a estudios prospectivos a largo plazo que examinen los efectos del suplemento con vitamina D en la prevención de las alteraciones de la inmunidad y los cánceres mediados por ella y puedan estar relacionados con la deficiencia de vitamina D.

Piel

Los queratinocitos expresan el receptor de la vitamina D, y cuando estas células se exponen a la vitamina D, se

TABLA 2. Aspectos radiológicos del raquitismo (en un sistema de valoración de 10 puntos)

Muñeca*: puntuar por separado el cúbito y el radio	
Grado	Aspectos radiológicos
1	Placa de crecimiento ensanchada, bordes metafisarios irregulares, pero sin acopamiento cóncavo
2	Concavidad metafisaria con desflecado de los bordes
2 huesos × 2 puntos = 4 puntos posibles	
Rodilla*: puntuar por separado el fémur y la tibia	
Multiplicar el grado de A por el multiplicador B en cada hueso, y luego sumar las puntuaciones del fémur y de la tibia	
A	
Grado	Grado de transparencia y ensanchamiento de la zona de calcificación provisional
1	Transparencia parcial, borde suave de la metáfisis visible
2	Transparencia parcial, borde suave de la metáfisis no visible
3	Transparencia completa, la epífisis aparece muy separada de la porción distal de la metáfisis
B	
Multiplicador	
0,5	≤ 1 cóndilo o meseta
1	2 cóndilos o mesetas
2 huesos × 1 punto × 3 puntos = 6 puntos posibles	
Total: 10 puntos posibles	

*Puntuar la peor rodilla y la peor muñeca.

Reproducido con autorización de Oxford University Press de Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, Lawson JO, Manaster BJ, Reading JC. Radiographic scoring method for the assessment of the severity of nutritional tickets. *J Trop Pediatr*. 2000;46(3):132-9; ©Oxford University Press.

inhibe el crecimiento y son estimuladas para su diferenciación²⁷. Esto ha conducido al empleo de análogos tópicos de la vitamina D para tratar la psoriasis²⁸.

Efectos inmunitarios

La vitamina D modula la función de los linfocitos B y T^{29,30}. Hay pruebas epidemiológicas de la asociación de la deficiencia de vitamina D con las enfermedades autoinmunes, como la diabetes de tipo I y la esclerosis múltiple^{31,32}. Se dice que los niños de un año de edad deficientes en vitamina D tienen un riesgo de desarrollar diabetes de tipo I cuatro veces mayor que los niños suficientes en vitamina D³³. Además, el riesgo de esclerosis múltiple de las personas que viven en una latitud superior a los 35 grados es mayor que el de los que viven en una latitud menor³⁴, y se ha publicado una relación inversa entre las concentraciones de vitamina D y el riesgo de esclerosis múltiple³⁵. Los datos indican que los estados suficientes en vitamina D en la madre y el recién nacido pueden proteger contra la diabetes de tipo I³⁶ y la esclerosis múltiple³⁷. También se han demostrado los efectos protectores del suplemento con vitamina D contra la artritis reumatoide³⁸ y la enteropatía inflamatoria³⁹.

Cáncer

Las concentraciones de vitamina D > 75 nmol/l (30 ng/ml) mantienen controlado el crecimiento celular e impiden que las células se independicen y desarrollen un cáncer no regulado⁴⁰⁻⁴², y la deficiencia de vitamina D se ha relacionado con el cáncer de mama, de próstata y de colon⁴³⁻⁴⁸.

Alteraciones psiquiátricas

Los valores adecuados de vitamina D en el embarazo se asocian con un menor riesgo de esquizofrenia⁴⁹ y, a la inversa, niveles bajos de exposición solar se asocian con un trastorno afectivo estacional⁵⁰ y alteraciones del esta-

do de ánimo⁵¹. Sin embargo, no está claro si lo relacionado con estas últimas alteraciones es la disminución de la exposición al sol o la deficiencia de vitamina D. Se cree que los estados suficientes en vitamina D en la madre y el lactante están asociados con un menor riesgo de trastorno bipolar⁵². La escasa vitamina D materna puede ejercer un impacto sobre la maduración del cerebro fetal, dado que la vitamina D también interviene en el desarrollo y el funcionamiento del sistema nervioso⁵³.

FUENTES DE VITAMINA D

La mayor parte de la vitamina D se sintetiza a partir de la exposición de la piel a la radiación ultravioleta B (UVB).

Síntesis cutánea de la vitamina D

La síntesis de vitamina D por la piel es la principal fuente de esta prohormona para la mayoría de las personas. La vitamina D₂ (ergocalciferol) es un derivado vegetal, mientras que los animales sintetizan la vitamina D₃ (colecalciferol). La figura 2 muestra el proceso de la síntesis de la vitamina D. El 7-dehidrocolesterol (provitamina D) es una estructura relativamente rígida de cuatro anillos presente en la bicapa lipídica de la membrana plasmática de los queratinocitos epidérmicos y de los fibroblastos dérmicos⁵⁴. Las máximas concentraciones de 7-dehidrocolesterol se encuentran en el estrato basal y el espinoso de la epidermis, por lo que estas capas tienen la máxima capacidad de sintetizar la previtamina D⁵⁵. La exposición a los UVB de una longitud de onda entre 290 y 315 nm inicia la síntesis de la vitamina D mediante la redistribución de los dobles enlaces del anillo B de la provitamina D, lo que provoca la abertura del anillo B, convirtiéndose en la menos rígida previtamina D. La previtamina D se isomeriza a vitamina D y se transfiere al espacio extracelular y a los capilares dérmicos, donde se une a la proteína de fijación de la vitamina D (PFVD). Esta unión garantiza la eficaz conversión de la

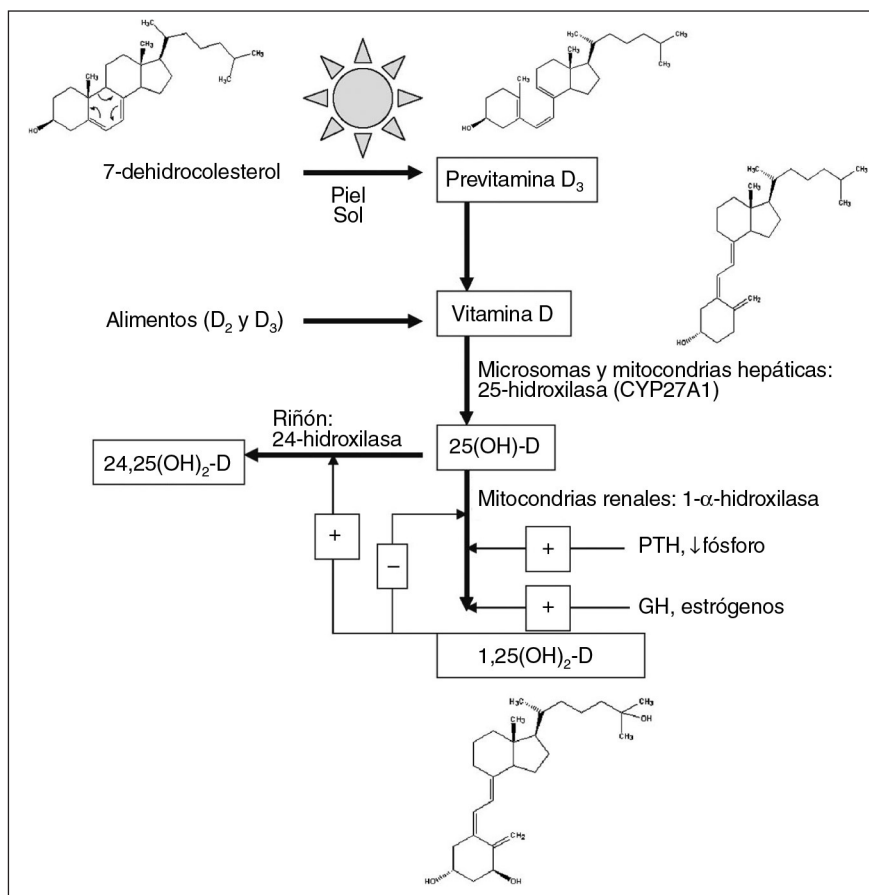


Fig. 2. Síntesis y procesamiento de la vitamina D (adaptado con autorización de Levine et al. Disorders of calcium, phosphate, PTH and vitamin D metabolism. En: Kappy MS, Allen DB, Geffner ME, editores. Principles and practice of pediatric endocrinology. Springfield, IL: Charles C. Thomas Co; 2005: p. 716, 719). PTH: hormona paratifoidea.

previtamina D a vitamina D al desviar el equilibrio hacia la vitamina D. El complejo de PFVD con vitamina D se transporta al hígado para su 25-hidroxilación a 25(OH)-D (calcidiol). Aunque 25(OH)-D es de 2 a 5 veces más potente que la vitamina D, no es biológicamente activa a concentraciones fisiológicas. La 25(OH)-D se libera a la circulación y se transporta al riñón unida a la PFVD para su 1-α-hidroxilación a 1,25-dihidroxivitamina D (1,25(OH)₂-D), y la 24-hidroxilación a 24,25-dihidroxivitamina D⁵⁶ (24,25(OH)₂-D). 1,25(OH)₂-D (calcitriol) es la forma activa de la vitamina D, mientras que la 24,25(OH)₂-D tiene una actividad fisiológica limitada o nula. Los receptores nucleares de 1,25(OH)₂-D se encuentran en más de 30 tejidos. Aunque se han identificado proteínas específicas de unión intracelular a 24,25(OH)₂-D en el tejido óseo y cartilaginoso cicatricial en los asientos de fracturas, todavía no se ha demostrado un papel en la curación de las fracturas⁵⁷. Los estudios indican que la 1-α-hidroxilación también puede ocurrir en lugares distintos al riñón, como los macrófagos alveolares y los queratinocitos, lo que sugiere un papel autocrino-paracrino de 1,25(OH)₂-D.

La melanina epidérmica es un protector solar natural que regula el color de la piel, y se sintetiza a partir de la tirosina por la enzima tirosinasa. Tras la exposición a la radiación UVB, los gránulos de melanina se transfieren de los melanocitos de la epidermis a las células epidérmicas adyacentes, que emigran a la superficie celular produciendo el oscurecimiento de la piel. La migración

de una célula desde el estrato basal a la capa córnea dura unas dos semanas, y la descamación de las células de la capa córnea otras dos semanas. La concentración de melanina en la piel regula la cantidad de UVB que penetra hasta alcanzar las capas epidérmicas con la máxima concentración de 7-dehidrocolesterol, es decir, el estrato basal y el espinoso⁵⁵. Por lo tanto, la melanina 1) protege contra el riesgo de cáncer de piel inducido por la excesiva exposición a la radiación ultravioleta (RUV) y 2) también evita la fotólisis del folato inducida por la RUV, metabolito necesario para el normal desarrollo del tubo neural embrionario y la espermatogénesis. Así pues, confiere una ventaja evolutiva a las personas de piel oscura que viven en áreas con una excesiva exposición solar⁵⁸. Sin embargo, una elevada concentración de melanina puede causar una disminución de la síntesis de vitamina D al impedir que UVB alcance el estrato basal y el espinoso de la epidermis, riesgo que se manifiesta en situaciones de exposición inadecuada a la luz solar. Vale la pena destacar que, en todas las poblaciones, las mujeres tienen la piel más clara que los varones, presumiblemente para abastecer el aumento de las necesidades de vitamina D y de calcio durante el embarazo y la lactancia⁵⁹.

La exposición de la piel a la RUV se mide por la dosis eritematosa mínima (DEM), que es la cantidad de exposición a la RUV que provocará un eritema mínimo (ligeramente sonrosado) de la piel. La cantidad de exposición a la RUV equivalente a una DEM depende de la pigmentación de la piel, y la duración de la exposición

es un factor de la DEM. Se estima que la exposición de todo el cuerpo a una DEM produce la liberación de 10.000 a 20.000 UI de vitamina D a la circulación en 24 h^{60,61} (revisado en 56). La exposición del 40% del cuerpo a un cuarto de la DEM resultará en la generación de ~ 1.000 UI de vitamina D/día, la cantidad mínima de síntesis de vitamina D necesaria para mantener las concentraciones en la gama normal⁵⁶.

Los UVB (290-315 nm) tienen una longitud de onda menor que los UVA (320-400 nm), y son propensos a la dispersión con los rayos oblicuos del inicio o el final del día, por lo que a estas horas se produce poca vitamina D en la piel, incluso en los meses de verano⁶². Al mediodía solar (cuando el sol está en su cenit), la proporción de luz UVB a UVA es la máxima, y el único momento en que el número de fotones UVB que alcanzan la superficie terrestre es suficiente para producir vitamina D en la piel es entre las 10 de la mañana y las 3 de la tarde en primavera, verano y otoño. Por ello es importante la segura exposición al sol a estas horas. En el sur de Estados Unidos, el tiempo de exposición para conseguir 1 DEM al mediodía solar en los meses de verano es de 4-10 min para la piel clara y de 60-80 min para la piel oscura⁵⁶. Vale la pena destacar que los niños, y especialmente los lactantes, pueden necesitar una menor exposición solar para producir cantidades suficientes de vitamina D por la mayor área superficial respecto al tamaño y la mayor capacidad de producir vitamina D que las personas mayores⁶³. En 1985, Specker et al informaron que 30 min semanales de exposición solar de lactantes en pañales, y dos horas semanales de exposición solar de lactantes totalmente vestidos, sin gorro, mantenían unos valores de vitamina D > 27,5 nmol/l (11 ng/ml) en Cincinnati, Ohio⁶⁴. Sin embargo, en los lactantes y niños, la duración de la exposición a la RUV necesaria para mantener los valores de vitamina D > 50 nmol/l (20 ng/ml), el valor actualmente aceptado como suficiencia en vitamina D para los niños, especialmente en relación con el momento del día, la estación o la pigmentación cutánea queda por determinar.

Los efectos de los filtros solares naturales, como la pigmentación de la piel, y los factores geográficos, como la latitud, la estación, el momento del día, la sombra y la contaminación atmosférica, sobre la síntesis cutánea de vitamina D se describirán con mayor detalle en las causas del raquitismo, igual que los efectos de los protectores solares artificiales, como la vestimenta y los filtros solares. Se debe señalar que la excesiva exposición a la luz solar no aumenta la producción de vitamina D. Antes bien, la previtamina D se degrada a productos inertes, como lumisterol-3 y taquisterol-3, la vitamina D₃ se fotoisomeriza a suprasterol y otros productos inertes, sin efectos sobre el metabolismo del calcio. La acumulación de previtamina D₃ se limita al 10-15% de las concentraciones originales de 7-dehidrocolesterol a causa de esta fotoisomerización durante la prolongada exposición solar.

La desventaja de la exposición a la RUV para la generación de vitamina D es la inducción de determinados cánceres y otras alteraciones de la salud. El riesgo de cáncer de piel aumenta con la excesiva exposición al sol⁶⁵⁻⁶⁹, y la American Academy of Pediatrics recomienda que los niños menores de seis meses de edad no sean expuestos a la luz solar directa para disminuir

los riesgos de cáncer de piel⁷⁰. Es importante indicar que el melanoma maligno y el carcinoma basocelular de la piel tienen más probabilidades de producirse tras una exposición excesiva a los UVA, respecto a los UVB⁷¹⁻⁷³. Por lo tanto, al contrario que la creencia general, es menos probable que la exposición al sol de mediodía cause estos cánceres de piel que una exposición similar al sol antes o después de ese período. A la inversa, la queratosis actínica y el carcinoma espinocelular están relacionados con la exposición de por vida a UVB. La protección de los filtros solares contra UVB es mayor que contra UVA, por lo que protegen más contra las últimas alteraciones cutáneas que contra las primeras⁷⁴. La exposición crónica al sol también daña la estructura elástica de la piel, aumentando el riesgo de aparición de arrugas⁷⁵. De la carga total de la enfermedad, el 0,1% es atribuible a la muerte y la discapacidad por el cáncer de piel, las cataratas, los cánceres y pterigios oculares, la quemadura solar y la reactivación de las infecciones virales inducidos por la RUV⁷⁶, y provoca una carga económica de 5.000-7.000 millones de dólares anuales. No obstante, la carga económica de la deficiencia de vitamina D se estima en unos 40.000-53.000 millones de dólares anuales en Estados Unidos⁷⁷. En ello se incluye la carga de enfermedad por el raquitismo y la osteomalacia, las deformidades asociadas, las fracturas óseas, la debilidad muscular y la neumonía, así como la esclerosis múltiple y los cánceres comunes asociados epidemiológicamente con la deficiencia de vitamina D, como el cáncer de próstata, de colon y de mama⁷⁶. Un trabajo estima que de 50.000 a 70.000 ciudadanos estadounidenses mueren de forma prematura cada año por un cáncer relacionado con la insuficiencia en vitamina D⁷⁷. Los costes económicos relacionados con la deficiencia de vitamina D en todo el mundo pueden ser, por lo tanto, fenomenales. Los bien conocidos riesgos de la RUV deben sopesarse contra muchos posibles beneficios.

Fuentes dietéticas de la vitamina D

Fuentes naturales

Incluyen el pescado graso, como el salmón, la caballa y las sardinas, el aceite de hígado de bacalao, el hígado y las vísceras (que, sin embargo, tienen un gran contenido en colesterol) y la yema de huevo (que tiene una cantidad variable de vitamina D). Cabe destacar que el método utilizado para cocinar los alimentos puede ejercer unos importantes efectos sobre su contenido en vitamina D. Por ejemplo, freír el pescado disminuye el contenido activo en vitamina D en cerca del 50%, mientras que asarlo no modifica el contenido en vitamina D del pescado. Además, respecto al pescado, el de piscifactoría puede tener mayor contenido en vitamina D que el crecido en libertad. La tabla 3 describe la cantidad de vitamina D de distintos alimentos. Además, la tabla 4 muestra las fuentes dietéticas de calcio. Por desgracia, los niños no suelen consumir las fuentes más naturales (no reforzadas) de vitamina D, por lo que el refuerzo de los alimentos con vitamina D se hace importante si existe una exposición solar inadecuada.

Vitamina D en la leche materna

Aunque la leche materna constituye la mejor nutrición para el neonato a término, el contenido en vitamina D de la leche materna no es suficiente para cubrir la ingestión recomendada de vitamina D. El contenido en vitamina D de la leche materna promedia ~ 22 UI/l (límites, 15 a 50 UI/l) en una madre suficiente en vitamina D⁷⁸. Suponiendo un consumo medio de 750 ml/día⁷⁹, la lactancia materna exclusiva sin exposición al sol ofrecería sólo 11-38 UI de vitamina D/día, cantidad muy inferior a la ingestión mínima recomendada de 200 UI/día¹⁴.

Alimentos reforzados en vitamina D

Las prácticas de refuerzo de los alimentos varían en todo el mundo. Las fórmulas infantiles estadounidenses están obligadas a contener 40-100 UI de vitamina D/100 kcal porque este contenido en vitamina D sería suficiente para cubrir la ingestión diaria recomendada de vitamina D en la mayoría de los lactantes⁸⁰. En Canadá, es obligatorio el refuerzo en vitamina D de determinados alimentos, como la leche y la margarina. Sin embargo, en Estados Unidos, el refuerzo de los alimentos en vitamina D no suele ser obligatorio, pero es necesario si la etiqueta indica que el alimento está reforzado. Por lo tanto, mientras que Canadá exige que toda la leche sea reforzada en vitamina D, en Estados Unidos sólo es obligatorio que contenga vitamina D la leche con la etiqueta "reforzado en vitamina D". Respecto a la leche y al zumo de naranja, el contenido en vitamina D tras el refuerzo debería consistir en 400 UI/l. Por desgracia, 1) la leche no tiene un consumo uniforme en Estados Unidos, 2) dado el actual, y oportuno, énfasis en la lactancia materna, no se consume de manera uniforme las fórmulas infantiles y 3) el impulso para disminuir el consumo de zumos como medida contra la creciente prevalencia de obesidad significa que el zumo de naranja no se consume de manera tan uniforme como antes. Por lo tanto, el refuerzo de la leche y el zumo de naranja no implica necesariamente el adecuado suplemento de vitamina D para la población en su conjunto. Calvo et al revisaron el refuerzo de los alimentos con vitamina D en Estados Unidos y demostraron que muchos artículos alimenticios, incluyendo muchos productos lácteos conocidos por su refuerzo en vitamina D, en realidad no están reforzados⁸¹. Otras circunstancias que aumentan la variabilidad del contenido en vitamina D de los alimentos son: 1) la variación natural de la vitamina D según la estación y las condiciones atmosféricas, 2) el estado del flujo de refuerzo de los alimentos en el mercado y 3) las variaciones de los procedimientos aplicados para reforzar la leche⁸² (condiciones de almacenamiento para la preparación de la vitamina, método aplicado para añadir la vitamina D a la leche, momento del proceso en que se añade la vitamina D). Las revisiones del cumplimiento de diversos productos lácteos sujetos a la normativa de refuerzo en vitamina D en Estados Unidos indican que muchas muestras no la cumplen, principalmente por no alcanzar el valor del refuerzo^{24,82-84}. En Europa, la margarina y algunos cereales también están reforzados con vitamina D y en Estados Unidos se está considerando la obligatoriedad del refuerzo uniforme del queso, el pan y los cereales.

TABLA 3. Contenido en vitamina D de los alimentos

Alimento	Contenido en vitamina D, UI
Leche de vaca	3-40/1
Leche/fórmulas infantiles reforzadas	400/1
Zumo de naranja/leche de soja/leche de arroz reforzada	400/1
Mantequilla	35/100 g
Margarina reforzada	60/cucharada
Yogur (normal, total o parcialmente descremado)	89/100 g
Queso <i>cheddar</i>	12/100 g
Queso parmesano	28/100 g
Queso suizo	44/100 g
Cereales reforzados	40/ración
Tofu reforzado (1/5 bloque)	120
Hongo shiitake fresco	100/100 g
Hongo shiitake desecado (no irradiado)	1.660/100 g
Yema de huevo	20-25/yema
Gambas	152/100 g
Hígado de ternera	15-50/100 g
Lata de atún/sardinassalmón/caballa en aceite	224-332/100 g
Lata de salmón rosado con espinas en aceite	624/100 g
Salmón/caballa cocinado	345-360/100 g
Caballa del Atlántico (cruda)	360/100 g
Arenque del Atlántico (crudo)	1.628/100 g
Arenque ahumado	120/100 g
Arenque en escabeche	680/100 g
Bacalao (crudo)	44/100 g
Aceite de hígado de bacalao	175/g; 1.360 UI/cucharada

Adaptado de http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/Data/Other/vit_99.pdf

TABLA 4. Contenido en calcio de los alimentos

	Ración	Contenido en calcio (mg)
Leche entera	244 g (1 taza)	276
Leche semidescremada 2%	244 g (1 taza)	285
Leche descremada 1%	244 g (1 taza)	290
Zumo de naranja reforzado	1 taza	300
Queso mozzarella/ <i>cheddar</i> /suizo	30 g	204-224
Requesón, leche semidescremada 2%	226 g (1 taza)	156
Requesón, leche descremada 1%	226 g (1 taza)	138
Yogur natural, leche entera	227 g	275
Yogur natural, leche semidescremada	227 g	415
Yogur natural, leche descremada	227 g	452
Tofu (duro, 1/4 bloque)	81 g	163
Tofu (blando)	120 g (1 pieza)	133
Lata de sardinassalmón en aceite con espinas	85 g	325
Lata de salmón rosado en aceite con espinas	85 g	181
Pan negro o blanco	3 rebanadas	100
Pan integral	3 rebanadas	55
Judías cocidas, enlatadas con salsa	253 g (1 taza)	142
Espinacas/berzas/soja guisada, cocida, secada sin sal	180-190 g (1 taza)	245-266
Brócoli/col rizada guisada, cocida, secada sin sal	130-156 g (1 taza)	62-94
Judías en lata, como judías ojinegras, judías blancas, alubias, garbanzos	1/2 taza	35-70
Almendras (enteras secas y tostadas)	1/3 taza	126

Adaptado de <http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/Data/SR17/wtrank/sr17w301.pdf>

Suplementos

Se dispone de suplementos de vitamina D con 200-1.000 UI/píldora, y de presentaciones con dosis muy superiores. Los suplementos utilizan tanto vitamina D₂ (ergocalciferol: derivado de las plantas) como D₃ (colecalciferol: derivado de los animales). Aunque tradicionalmente D₂ y D₃ se han considerado equipolentes, al menos dos estudios señalan alguna diferencia en su potencia. En un estudio en el que los pacientes recibieron 4.000 UI de vitamina D₂ o D₃ durante 14 días, los valores

de 25(OH)-D tras la administración de D_3 fueron 1,7 veces mayores que tras la administración de D_2 ⁸⁵. Otro estudio reciente demostró mayores períodos de valores sostenidos de 25(OH)-D tras una sola gran dosis (50.000 UI) de vitamina D_3 que tras la de vitamina D_2 , debido en gran medida a la mayor afinidad de la PFVD por 25(OH)- D_3 respecto a 25(OH)- D_2 . Por estos datos, los autores indicaron que la vitamina D_3 puede ser al menos tres veces más potente que la vitamina D_2 ⁸⁶. Aunque la mayor parte de los preparados polivitamínicos comerciales contienen vitamina D_2 (Drisdol, la mayoría de los polivitamínicos infantiles masticables, incluyendo Flintstones y Garfield, los polivitamínicos Prenatal y Women's), algunos, como Poly-Vi-Sol, contienen vitamina D_3 . Los suplementos que contienen colecalciferol pueden ser preferibles a los que contienen ergocalciferol, especialmente cuando se utilizan como gran dosis aislada.

LÍMITES DE LA CONCENTRACIÓN SANGUÍNEA NORMAL Y ANORMAL DE VITAMINA D

La escasa fiabilidad de las determinaciones de vitamina D habitualmente utilizadas, y la falta de concordancia de la definición de población normal ha provocado cierta dificultad para establecer los límites normales de la concentración sérica de 25(OH)-D. Ésta es la forma circulante principal de la vitamina D, y sus valores son el mejor indicador del estado corporal total en vitamina D. La semivida de 25(OH)-D es de dos a tres semanas, mucho mayor que la del metabolito activo, 1,25(OH) $_2$ -D, cuya semivida es de sólo cuatro horas. Esta última no es un buen indicador de los depósitos de vitamina D, al contrario que 25(OH)-D, porque: 1) sutiles disminuciones de la concentración de calcio en la deficiencia de vitamina D provocan aumentos de PTH que pueden inducir un incremento de la actividad de 1- α -hidroxilasa, resultando en unos valores normales o elevados de 1,25(OH) $_2$ -D, y 2) circula normalmente a concentraciones que son 100-1.000 veces menores que las de 25(OH)-D.

Dificultades para el empleo de límites estándar de referencia con las determinaciones actuales de vitamina D

Para que los límites de referencia recomendados sean universalmente aplicables es necesario que las determinaciones de 25(OH)-D sean exactas, reproducibles y normalizadas internacionalmente. También es importante interpretar correctamente las concentraciones de 25(OH)-D notificadas. La descripción completa de las determinaciones de 25(OH)-D escapa al ámbito de esta revisión, y aquí sólo mencionaremos los aspectos principales. La vitamina D cutánea y la mayoría de las fuentes naturales de vitamina D derivan del colecalciferol o vitamina D_3 . A la inversa, la vitamina D generada al irradiar levaduras es el ergocalciferol (vitamina D_2), igual que la vitamina D obtenida de la mayoría de los suplementos en Estados Unidos. Ambas presentaciones se utilizan para reforzar los alimentos. Por lo tanto, los estudios empleados para determinar los valores de 25(OH)-D deben poder medir los derivados tanto de D_2 como de D_3 . Si el estudio sólo mide el derivado natural de D_3 se puede diagnosticar incorrectamente la deficiencia y, por ello, administrar un tratamiento excesivo. Esto

es particularmente cierto porque la vitamina D medicamentosa suele adoptar (pero no siempre) la forma de D_2 .

Las inmunodeterminaciones actualmente utilizadas con anticuerpos monoclonales muy específicos (m-AB) a 25(OH)-D se han mostrado más exactas que las antiguas determinaciones competitivas de fijación de proteínas, que tenían problemas con la interferencia y la capacidad de reacción cruzada (revisadas en 87 y 88). Los distintos estudios competitivos de fijación proteica utilizan diferentes fuentes de proteínas de fijación de la vitamina D, una extracción y procedimientos preliminares de purificación variables, y un período de incubación distinto, lo que condujo a resultados variables. Estos estudios resultaron a menudo en valores de 25(OH)-D mayores que los de otros métodos, probablemente por la carencia de un paso de separación cromatográfica^{89,90}. El estudio de fijación proteica quimioluminiscente utiliza un reactivo para separar a la vitamina D de sus proteínas de fijación, y de forma similar a los antiguos estudios de fijación proteica, carece de paso de separación cromatográfica⁹¹. Como muchos de los estudios de fijación proteica, esta determinación produjo valores de 25(OH)-D mayores que el RIA y la HPLC en un estudio⁸⁸. Los RIA que utilizan m-AB tuvieron unos resultados inicialmente parecidos a los de la HPLC, aunque se ha demostrado que muestran cierta variabilidad⁸⁸, probablemente porque algunos anticuerpos detectan los metabolitos tanto de 25(OH)- D_2 como los de 25(OH)- D_3 , mientras que otros infravaloran el metabolito de D_2 ⁹². Con los estudios típicos de laboratorio se informa una variabilidad superior al 30-50% en la detección de los metabolitos 25(OH)- D_2 y D_3 . La HPLC o la espectroscopia de masas en tándem se propugnan como la referencia para las determinaciones de los metabolitos de la vitamina D. Mientras que los estudios con m-AB tienen una importante afinidad preferente por los analitos D_2 o D_3 , y pueden causar una grosera sobre o infravaloración de los valores totales, según los patrones utilizados, la HPLC y la espectroscopia de masas tienen la ventaja de poder separar los metabolitos de D_2 y D_3 . Sin embargo, la HPLC es lenta y tiene una aplicabilidad clínica limitada, y ni la HPLC ni la espectroscopia de masa son universalmente accesibles.

La tabla 5 clasifica los estados de deficiencia, suficiencia y exceso de vitamina D según los valores de 25(OH)-D. Los datos considerados para determinar los límites normales de los valores de 25(OH)-D incluyen marcadores biológicos, como los cambios en la fosfatasa alcalina (FA), la densidad ósea y la absorción de calcio a distintas concentraciones de 25(OH)-D, así como la evidencia de raquitismo.

TABLA 5. Estado de vitamina D en relación con los valores de 25(OH)-D

Estado de vitamina D	Valor de 25(OH)-D, nmol/l (ng/ml)
Deficiencia intensa	$\leq 12,5$ (5)
Deficiencia	$\leq 37,5$ (15)
Insuficiencia	37,5-50,0 (15-20)
Suficiencia	50-250 ^a (20-100)
Exceso	> 250 ^b (100)
Intoxicación	> 375 ¹⁰⁴ (150)

^aLos datos en adultos indican que es deseable un valor > 80 nmol/l (> 35 ng/ml).

^bLímite arbitrario.

Deficiencia intensa de vitamina D

En la actualidad, la deficiencia intensa se define, de forma algo arbitraria, como una $25(\text{OH})\text{-D} \leq 12,5 \text{ nmol/l}^{63}$ (5 ng/ml). Un estudio indica que el 86% de los niños con valores de $25(\text{OH})\text{-D} < 20 \text{ nmol/l}$ (8 ng/ml) sufre raquitismo, y el 94% de los niños hipocalcémicos con deficiencia de vitamina D tiene valores $< 20 \text{ nmol/l}^4$ (8 ng/ml). Presumiblemente, estas proporciones serían mayores con un límite de $12,5 \text{ nmol/l}$ (5 ng/ml).

Deficiencia e insuficiencia de vitamina D

En los niños se ha recomendado que una $25(\text{OH})\text{-D}$ sérica $\leq 37,5 \text{ nmol/l}$ (15 ng/ml) se considere indicativa de deficiencia y la $> 50 \text{ nmol/l}$ (20 ng/ml) de suficiencia en vitamina D⁹³. La descripción detallada de los estudios que constituyen la base de estas recomendaciones escapa al ámbito de esta revisión, y aquí sólo se describen algunos. En un estudio sobre chicas finlandesas de 14-16 años de edad, la densidad ósea en el antebrazo de las chicas con valores de $25(\text{OH})\text{-D} \leq 40 \text{ nmol/ml}$ (16 ng/ml) fue baja⁹⁴. Sin embargo, se observa un raquitismo nutricional con alteraciones radiológicas demostradas en los lactantes de raza negra con lactancia materna y valores de $25(\text{OH})\text{-D}$ de hasta $40\text{-}45 \text{ nmol/l}^{95,96}$ (16-18 ng/ml), y se observa un aumento de los valores de FA con valores séricos de $25(\text{OH})\text{-D} < 50 \text{ nmol/l}^{97,98}$ (20 ng/ml).

Suficiencia de vitamina D

Aunque el límite inferior de 40 nmol/l (20 ng/ml) para los valores de $25(\text{OH})\text{-D}$ sigue considerándose indicador de la suficiencia en vitamina D, los datos sobre adultos indican un límite algo superior, basado en estudios que informan de una alteración de la absorción del calcio⁹⁹ y una menor densidad ósea (100) a valores de $25(\text{OH})\text{-D} < 80 \text{ nmol/l}^{60,99-101}$ (32 ng/ml). Según éstos y otros datos, se acepta cada vez más un límite inferior de 80 nmol/l (32 ng/ml) como límite inferior de la normalidad para los valores de $25(\text{OH})\text{-D}$ en los adultos. Es necesario realizar más estudios que examinen las asociaciones de FA, absorción de calcio y de densidad mineral ósea con valores de $25(\text{OH})\text{-D}$ en los lactantes y los niños para determinar si el mayor límite de suficiencia utilizado actualmente en los adultos debería aplicarse también a los niños. También es importante identificar otros marcadores biológicos que pueden indicar un estado de insuficiencia o deficiencia de la vitamina D en los niños. Son esenciales mejores y más normalizados estudios dada la gran variabilidad de los utilizados actualmente⁸⁸.

Exceso e intoxicación de vitamina D

En el otro extremo del espectro, las personas con valores de $25(\text{OH})\text{-D} > 250 \text{ nmol/l}$ (100 ng/ml) se han calificado, de forma arbitraria, como con exceso de vitamina D y de estar en riesgo de intoxicación por vitamina D¹⁰². Algunos laboratorios utilizan un límite superior de la normalidad de 200 nmol/l (80 ng/ml). Sin embargo, los que toman baños de sol y los socorristas alcanzan valores de $25(\text{OH})\text{-D} > 250 \text{ nmol/l}$ (100 ng/ml) sin mostrar intoxicación por vitamina D, y la administración de suplementos de vitamina D que provocan valores de $25(\text{OH})\text{-D}$ de 250 nmol/l (100 ng/ml) no

se asocia con efectos nocivos¹⁰³. A la inversa, la hipercalcemia se asocia claramente con unos valores de $25(\text{OH})\text{-D} > 325 \text{ nmol/l}^{104}$ (150 ng/ml).

CAUSAS DE LA DEFICIENCIA DE VITAMINA D

La tabla 6 describe distintas causas de la deficiencia de vitamina D.

Disminución de la síntesis de vitamina D

El importante papel de la luz ultravioleta en la gama UVB sobre la síntesis cutánea de vitamina D se ha descrito anteriormente en esta revisión. La reaparición del raquitismo por deficiencia de vitamina D en Europa del norte y Norteamérica se asocia principalmente con los niños de piel oscura con dietas vegetarianas estrictas, dietas culturales o de moda, lactantes de piel oscura con lactancia materna exclusiva durante más de 3-6 meses de edad, neonatos prematuros e hijos de madres con deficiencia de vitamina D. El empleo excesivo de filtros solares también puede contribuir a la disminución de la síntesis cutánea de vitamina D. En todo el mundo, el raquitismo persiste en los lactantes con lactancia materna durante un prolongado período de tiempo o alejados de la luz solar durante períodos prolongados, como en India, China y Oriente Medio. Los fetos de embarazadas con intensa deficiencia de vitamina D por el empleo del velo tradicional pueden desarrollar un raquitismo intrauterino, y presentar hipocalcemia y tetania al nacimiento (raquitismo congénito). Todo esto ha fomentado un estudio detenido de los factores que afectan a la síntesis de vitamina D, como la pigmentación cutánea, la exposición a la luz solar, la geografía y los patrones de alimentación infantil. Los beneficios de una sensata exposición a la RUV deben sopesarse frente a los riesgos de la deficiencia de vitamina D, al menos en ciertas poblaciones. En este apartado revisaremos los factores que afectan a la síntesis de vitamina D en la piel.

Deficiencia de vitamina D en relación con la pigmentación cutánea

La pigmentación cutánea determina la duración necesaria de la exposición solar para conseguir una determi-

TABLA 6. Causas de deficiencia de vitamina D

Disminución de la síntesis de vitamina D
Pigmentación cutánea
Agentes físicos que bloquean la exposición a la RUV
Filtros solares, vestimenta
Sombra
Geografía
Latitud, estación
Contaminación atmosférica, nubosidad, altitud
Disminución de la ingestión nutricional de vitamina D
Disminución de los depósitos maternos de vitamina D y lactancia materna exclusiva
Malabsorción: enfermedad celíaca, insuficiencia pancreática (fibrosis quística), obstrucción biliar (atresia biliar)
Disminución de la síntesis o aumento de la degradación de $25(\text{OH})\text{-D}$: hepatopatía crónica y fármacos como la rifampicina, la isoniazida y los anticonvulsivantes

RUV: radiación ultravioleta.

Adaptado con autorización de Levine et al. Disorders of calcium, phosphate, PTH and vitamin D metabolism. En: Kappy MS, Allen DB, Geffner ME, editores. *Principles and practice of pediatric endocrinology*. Springfield, IL: Charles C. Thomas Co; 2005. p. 760.

nada concentración de vitamina D. Sin embargo, cuando la exposición a UVB no se limita a una cantidad fija de energía (de radiación UVB), sino que se expresa en DEM (dosis eritematosa mínima o cantidad de UVB necesaria para producir un color ligeramente sonrosado de la piel), la exposición de todo el cuerpo a UVB hasta una DEM equivalente resulta en valores similares de vitamina D. Vale la pena destacar que es necesaria más UVB para producir una DEM en los individuos de piel más oscura, por lo que estas personas necesitan una mayor duración de la exposición al sol que las personas de piel clara para conseguir una respuesta similar¹⁰⁵. En concreto, se cree que un hindú asiático necesita una exposición a UVB triple, y un afroestadounidense de seis a diez veces mayor, que una persona de piel clara para conseguir unas concentraciones equivalentes de vitamina D^{60,106}.

Se ha informado de menores valores de 25(OH)-D en las personas de raza negra respecto a las de raza blanca en 1) los lactantes < 6 meses de edad en Cincinnati⁶⁴, 2) las niñas prepuberales del sudeste de Estados Unidos¹⁰⁷ y 3) las chicas adolescentes posmenárquicas¹⁰⁸, especialmente en los meses de invierno. En un estudio de Boston, el 36% de los adolescentes de raza negra tuvo valores de 25(OH)-D < 37,5 nmol/l o 15 ng/ml⁹³. En dos estudios sobre niños con raquitismo, el 83-91% de los niños con raquitismo de 2-45 meses de edad¹⁰⁹ y 4-54 meses⁶ eran de raza negra, y los nueve niños con raquitismo de un informe de Texas eran de piel oscura⁷. Este último estudio indica que vivir en un área geográfica con abundante luz solar no garantiza la protección contra el desarrollo de un raquitismo nutricional en los niños de piel oscura. La deficiencia de vitamina D también se notifica fuera de Estados Unidos en relación con la pigmentación de la piel. En un estudio prospectivo de Reino Unido sobre niños de 0-5 años de edad¹¹⁰, el raquitismo por deficiencia de vitamina D fue muy habitual en los niños de ancestros en el África negra o afrocaribeñas, seguido por los niños de ancestros del sudeste asiático y los de origen étnico blanco. Doce de los 17 casos de raquitismo remitidos a un hospital infantil de Toronto entre 1988 y 1993 eran hijos de padres de piel oscura¹¹¹.

Deficiencia de vitamina D en relación con los agentes físicos que bloquean la exposición a la RUV

Vestimenta

Es importante la cantidad de piel expuesta al sol. La exposición de todo el cuerpo, frente a la de sólo la cara, los brazos y las manos, se asocia con notables diferencias de la síntesis de vitamina D⁶⁰. Por ejemplo, un lactante totalmente vestido sin gorra necesita una exposición solar cuádruple que la de un lactante en pañales para conseguir unas concentraciones similares de 25(OH)-D⁶⁴. Para que aumenten las concentraciones sanguíneas de vitamina D se debe exponer a los UVB al menos el 20% de la superficie corporal. Por lo tanto, las mujeres y los niños de Arabia Saudí portadores de vestimentas tradicionales corren grave riesgo de deficiencia de vitamina D. La deficiencia subclínica de vitamina D también es habitual en las mujeres kuwaitíes con velo, y algunas presentan una franca osteomalacia¹¹². La naturaleza del vestido es importante, de forma que la lana negra absorbe, y por ello evita la transmisión de la radiación UVB a la piel, con una eficacia doble que el

algodón blanco¹¹³. Además, la lana más tupida provoca una mayor atenuación de UVB¹¹⁴. Aparte de la vestimenta, el calor de los meses veraniegos en determinadas partes del mundo lleva a evitar el sol y, por ello, a una exposición inadecuada a la luz solar^{115,116}.

Filtros solares

Los filtros solares absorben la luz UVB y parte de la UVA e impide que lleguen a y penetren en la piel. Un filtro solar con factor de protección solar (FPS) 8 puede disminuir la capacidad sintética de vitamina D₃ en un 95%, y con FPS 15 en un 98%¹¹⁷ (revisado en 56). En los adultos que se aplican correctamente un filtro solar (2 mg/cm²), la cantidad de vitamina D₃ producida disminuye en un 95%. Sin embargo, el efecto de los filtros solares sobre la producción de vitamina D también puede verse afectado por la geografía, con una adecuada producción de vitamina D pese a la aplicación de filtros solares en áreas de excesiva exposición a la luz solar¹¹⁸. Farrerons et al demostraron menores valores de vitamina D en las personas que utilizaron FPS 15 que en las que no utilizaron filtro solar, aunque esta disminución de valores no fue suficiente para provocar aumentos de PTH¹¹⁹. La exposición al sol de mediodía (entre las 10 de la mañana y las 3 de la tarde) durante diez a quince minutos en la primavera, el verano y el otoño se considera suficiente para conseguir una adecuada síntesis de vitamina D en los individuos de piel clara, ya que aporta cerca del 25% de la DEM. Tras esta exposición se recomienda la aplicación de un filtro solar con FPS ≥ 15 para impedir los efectos nocivos de la excesiva exposición crónica a la luz del sol^{62,120-123}. Vale la pena destacar que el 48% de las niñas de raza blanca de 9-11 años de edad que viven en Maine tiene valores de 25(OH)-D < 50 nmol/l (20 ng/ml) al final del invierno y el 17% sigue con una insuficiencia de vitamina D al final del verano por el empleo de filtros solares y la práctica de la protección solar completa¹²⁴.

Sombra

El aumento de la urbanización y el mayor tiempo pasado en interiores en el trabajo en estos lugares puede conducir a una disminución del tiempo pasado en el exterior y, por ello, a una disminución de la síntesis de vitamina D, incluso en las poblaciones de piel clara. La sombra disminuye la cantidad de radiación solar en un 60%, y el vidrio de la ventana bloquea la radiación UV¹²⁵. La tercera parte de los estudiantes de la Boston University que permanecen en interiores durante períodos prolongados y siempre utilizan protección solar es insuficiente en vitamina D (valores de 25(OH)-D ≤ 50 nmol/l [20 ng/ml]) al final del invierno¹²⁶. De forma similar, los niños discapacitados y los que permanecen en interiores pueden no recibir el refuerzo estival de vitamina D¹²⁷.

Deficiencia de vitamina D en relación con la geografía

Latitud y estación

El raquitismo por deficiencia de vitamina D se notifica en los niños de raza blanca de los estados del norte con mayor frecuencia que en los del sur⁶. Esto se atribuye a una disminución de la RUV incidente al aumentar

la *latitud* porque el ángulo oblicuo al que la luz solar alcanza la atmósfera obliga a recorrer un mayor trayecto a través de la atmósfera y la capa de ozono, con la consiguiente mayor dispersión y absorción de la RUV¹²⁸. De forma similar, en los meses de invierno, los rayos del sol entran en la atmósfera en un ángulo oblicuo, los fotones UVB deben recorrer mayor distancia por la atmósfera y el número de fotones UVB absorbidos por el ozono es mayor. Por ello, el número de fotones por unidad de área que golpean la tierra es menor. Hacia los 37° de latitud norte, el número de fotones UVB que alcanza la atmósfera de la tierra en los meses invernales disminuye en un 80-100%, y en consecuencia se produce poca vitamina D en la piel⁵⁶. Para la producción de vitamina D es necesaria una cantidad mínima de UVB, que puede no alcanzarse a una latitud > 40° en invierno, incluso con una prolongada exposición al sol¹²⁹. Por lo tanto, existen cuatro o cinco meses en invierno en los que UVB no puede producir vitamina D en lugares como Boston¹³⁰ (42,5° norte). Los valores de vitamina D en el hemisferio norte alcanzan su nadir en febrero y marzo¹³⁰.

Los niños de cualquier edad son más susceptibles a los bajos valores de vitamina D durante el invierno, comparado con los meses de verano. Un informe de Iowa (41° norte) indicó que, durante el invierno, el 78% de los lactantes con lactancia materna no suplementada de distintas pigmentaciones cutáneas tenía unos valores de 25(OH)-D < 27,5 nmol/l (11 ng/ml), frente a sólo el 1% de estos lactantes durante el verano¹³¹. Los lactantes con raquitismo florido se presentan por primera vez a finales de invierno o principios de primavera, a los 6-12 meses de edad, con hipocalcemia y rasgos clínicos asociados, a menudo con tetania franca o convulsiones, también conocidas como "tetania primaveral". En Edmonton, Canadá (52° norte), la prevalencia de valores de 25(OH)-D inferiores a 40 nmol/l (18 ng/ml) al final del invierno fue del 22% y del 8% en los niños y niñas de 2-8 años de edad, y del 69% y 35% en los chicos y chicas de 9-16 años de edad¹³².

Los valores estivales de vitamina D suelen ser adecuados, y se plantea la duda de si la suficiente exposición al sol durante la primavera, el verano y el otoño basta para mantener unas concentraciones normales de vitamina D durante el invierno. En otras palabras, ¿podría la vitamina D producida en el verano y otros meses quedar almacenada en la grasa corporal y liberarse para ser utilizada en el invierno? Los estudios han demostrado asociaciones inversas entre la grasa corporal y los valores circulantes de 25(OH)-D, lo que sugiere que el secuestro de vitamina D en el tejido adiposo en los individuos obesos o la mayor capacidad de almacenamiento de vitamina D en la grasa podría prevenir la adecuada liberación de vitamina D, lo que conduce a estados de deficiencia^{133,134}. Por lo tanto, en las latitudes septentrionales, pese a la exposición al sol durante el verano, puede ser necesario el suplemento con vitamina D para mantener unos valores óptimos de vitamina D durante el invierno.

Tiempo nublado, contaminación atmosférica y altitud

El tiempo nublado, el aumento del vapor de agua y de la contaminación industrial puede disminuir la cantidad de UVB que alcanza la superficie de la tierra, lo que se ha asociado con una mayor prevalencia de raquitismo

por deficiencia de vitamina D¹³⁵. Por el contrario, las mayores altitudes (como en las Montañas Rocosas) se asocian con una mayor RUV a causa del menor grosor de la atmósfera y la menor cantidad de ozono atmosférico, lo que protege contra la deficiencia de vitamina D, incluso en las latitudes septentrionales.

Disminución de la ingestión nutricional de vitamina D

La menor ingestión de los alimentos reforzados en vitamina D, especialmente la leche y los cereales reforzados, puede resultar en un raquitismo por deficiencia de vitamina D en determinadas poblaciones, especialmente en los individuos de piel oscura que viven a mayor latitud durante los meses invernales. La disminución de la ingestión puede ser voluntaria o por necesidad en las sociedades pobres e incapaces de comprar estos alimentos. La disminución de la ingestión de leche reforzada es frecuente en los adolescentes y las mujeres jóvenes en edad fértil, lo que resulta en una disminución de la concentración sanguínea de vitamina D.

Estado materno en vitamina D, prematuridad y lactancia materna exclusiva

Deficiencia de vitamina D por mal estado materno en vitamina D

En Estados Unidos, el 12% de las mujeres de 20-29 años de edad (años de máxima fecundidad) tienen un valor sérico de 25(OH)-D inferior al umbral aceptado de la deficiencia de vitamina D¹³⁶ (37,5 nmol/l o 15 ng/ml), deficiencia más frecuente en las mujeres de raza negra (42%) que en las de raza blanca¹³⁷ (4%). Se han notificado grandes tasas de deficiencia de vitamina D en las mujeres embarazadas de piel más oscura^{138,139}, especialmente en los meses invernales y en las mayores latitudes¹⁴⁰, y los bajos valores de vitamina D durante el embarazo se han asociado con RCIU, trabajo de parto prematuro e hipertensión, todo lo cual aumenta el riesgo de bajo peso al nacimiento¹⁴¹⁻¹⁴³. Desde luego, las madres de raza negra y las de ascendencia asiática tienen mayores tasas de neonatos de bajo peso al nacimiento en Estados Unidos que las estadounidenses de ascendencia europea o las hispanoamericanas¹⁴⁴⁻¹⁴⁶. Los menores valores de vitamina D en la madre resultan en una disminución de la transferencia transplacentaria de la vitamina D y de menores depósitos al nacimiento. La concentración sérica de 25(OH)-D en los neonatos está relacionada con la 25(OH)-D en el suero materno⁶⁴.

Deficiencia de vitamina D por la prematuridad

Los neonatos prematuros tienen menos tiempo para acumular los depósitos de vitamina D por la transferencia transplacentaria de la madre, y también necesitan más vitamina D que los neonatos a término¹⁴⁷. Por lo tanto, tienen más probabilidades de ser deficientes en vitamina D. Se ha publicado que tienen más probabilidades de presentar defectos del esmalte en los dientes, tanto deciduales como definitivos, porque es necesaria la suficiencia en vitamina D para un desarrollo fetal normal de los dientes^{148,149}.

Deficiencia de vitamina D por lactancia materna exclusiva

Previamente hemos descrito que, suponiendo un consumo medio de 750 ml/día⁷⁹, la lactancia materna exclusiva sin exposición al sol ofrecería sólo 11-38 UI de vitamina D/día¹⁴. Es importante recordar que el contenido en vitamina D de la leche varía según el color de la piel, con menores concentraciones de vitamina D en la leche materna de las mujeres de raza negra, comparadas con las de raza blanca¹⁵⁰. Por lo tanto, los lactantes con lactancia materna necesitan obtener vitamina D adicional mediante la exposición al sol o el suplemento. La cantidad de exposición al sol de los lactantes y los niños pequeños descrita anteriormente en esta revisión, siguiendo las recomendaciones de Specker et al⁶⁴, es suficiente para mantener la concentración sérica de 25(OH)-D por encima de 27,5 nmol/l (11 ng/ml). Sin embargo, esta recomendación tiene sus limitaciones, especialmente porque, según las recomendaciones actuales, los valores de 25(OH)-D deben ser > 50 nmol/l (20 ng/ml), y algunos podrían defender incluso que un límite inferior de 80 nmol/l (32 ng/ml) es más fisiológico. Aunque la síntesis de vitamina D en la piel es una importante fuente de vitamina D en los lactantes y los niños, las actuales recomendaciones de la American Academy of Pediatrics, que limitan la exposición al sol en los lactantes menores de seis meses de edad por los nocivos efectos sobre la piel de UVB¹⁵¹, hacen a los lactantes con lactancia materna más vulnerables al desarrollo de una deficiencia de vitamina D.

La lactancia materna exclusiva sin la adecuada exposición al sol o suplemento de vitamina D es un importante factor de riesgo de deficiencia de vitamina D^{95,152-156}. En una revisión de 65 casos clínicos de raquitismo en niños de 2-45 meses de edad, notificados entre 1975 y 1985 en once publicaciones, Cosgrove y Dietrich observaron que, en el momento del diagnóstico, los niños seguían con lactancia materna o recibían una dieta vegetariana sin leche¹⁰⁹. Weisberg et al publicaron hace poco 166 casos de raquitismo en niños de 4-54 meses de edad entre 1986-2003 en 22 publicaciones⁶, e informaron que el 96% recibía lactancia materna. De los lactantes con lactancia materna, sólo el 5% estaba recibiendo suplementos de vitamina D. Los lactantes con lactancia materna exclusiva nacidos en invierno en Wisconsin tuvieron unos valores medios de 25(OH)-D < 25 nmol/l (10 ng/ml) a los seis meses de edad si no recibían suplementos¹⁵⁷, y el 98% de los lactantes de Alaska con unos valores de 25(OH)-D < 62,5 nmol/l (25 ng/ml) recibían lactancia materna exclusiva¹⁵⁸. Así pues, los lactantes con lactancia materna necesitan obtener vitamina D adicional mediante el suplemento^{159,160} (infantil o materno) o la adecuada exposición al sol.

Deficiencia de vitamina D en los niños alimentados con fórmula

Aunque la deficiencia de vitamina D es habitual en los niños con lactancia materna exclusiva, también puede observarse en los lactantes alimentados con fórmula. En un estudio británico prospectivo sobre niños de 0-5 años de edad, el 50% de los niños con raquitismo que presentan convulsiones hipocalcémicas recibía lactancia

artificial¹¹⁰. El contenido en vitamina D de las fórmulas puede no ser suficiente para compensar el impacto de la deficiencia prenatal de vitamina D.

La malabsorción puede causar raquitismo al disminuir la absorción de vitamina D, calcio, fosfato, o alguno de ellos

La absorción de vitamina D depende de los quilomicrones y, por consiguiente, los niños con enfermedades que interfieren con la absorción de grasa corren riesgo de desarrollar deficiencia de vitamina D. El raquitismo debido a la malabsorción se puede encontrar en los niños con enfermedad celíaca¹⁶¹, alergias alimentarias¹⁶², tras la resección gástrica y del intestino delgado, en la insuficiencia pancreática incluyendo la fibrosis quística, la enfermedad de Crohn y las hepatopatías colestáticas. El análisis completo de la deficiencia de vitamina D debida a la malabsorción escapa al ámbito de esta revisión. Tampoco analizaremos la deficiencia de vitamina D debida al consumo crónico de medicamentos, como los anticonvulsivantes o los glucocorticoides.

LIMITACIONES DE LAS ACTUALES RECOMENDACIONES PARA LA INGESTIÓN DE VITAMINA D

Es muy dudoso que la ingestión recomendada de vitamina D (200 UI/día según las pautas de 2003 de la American Academy of Pediatrics) sea suficiente para todos los lactantes con lactancia materna, sea cual sea el estado en vitamina D de las madres durante el embarazo, la pigmentación cutánea, el empleo de filtros solares, la latitud geográfica, los hábitos de vestimenta y la ingestión dietética de calcio. La premisa de esta recomendación es que la ingestión diaria de 200 UI de vitamina D es suficiente para mantener la concentración sérica de 25(OH)-D por encima de 27,5 nmol/l (11 ng/ml) para prevenir el raquitismo. Sin embargo, un valor de 27,5 nmol/l (11 ng/ml) no es suficiente para prevenir todos los casos de raquitismo florido^{95,96,163}, y el raquitismo puede aparecer a concentraciones de 25(OH)-D entre 25 y 50 nmol/l^{95,96} (10-20 ng/ml). En los lactantes de 7-12 meses de edad, la ingestión de 200 UI de vitamina D permite mantener unos valores de 25(OH)-D > 25 nmol/l (10 ng/ml), aunque estas concentraciones son inferiores a las alcanzadas en los lactantes sin suplemento en el verano¹⁶⁴. Como estudiamos anteriormente, se debe pretender alcanzar unos valores de 25(OH)-D superiores a 50 nmol/l^{165,166} (20 ng/ml) (suficiencia en vitamina D) para prevenir los aumentos de los valores de FA^{97,98}, y los datos históricos indican que la ingestión diaria de 400 UI de vitamina D en forma de aceite de hígado de bacalao es suficiente para prevenir el raquitismo manteniendo los valores de 25(OH)-D por encima de este límite, y no es nociva^{167,168}. En 1998, la American Academy of Pediatrics ha recomendado la suplementación con 400 UI diarias de vitamina D en los lactantes intensamente pigmentados con lactancia materna¹⁶⁹; sin embargo, esto no se reafirmó en las pautas de la American Academy of Pediatrics de 2003. Las recomendaciones actuales de la ingestión de vitamina D no tienen en cuenta la pigmentación cutánea ni los efectos de la geografía. Vale la pena destacar que la Cana-

dian Paediatric Society recomienda 800 UI diarias de vitamina D para los lactantes con lactancia materna durante los meses invernales^{5,170}, dada la gran prevalencia de la deficiencia de vitamina D en las madres canadienses y sus hijos¹⁷¹ (46% y 36%, respectivamente). Así pues, las necesidades dietéticas de vitamina D pueden ser mayores en las latitudes septentrionales, especialmente en invierno, quizá más cercanas a la ingestión de vitamina D recomendada por la Canadian Paediatric Society.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DEL RAQUITISMO POR LA DEFICIENCIA NUTRICIONAL DE VITAMINA D

Prevención

Exposición a la luz solar (síntesis cutánea de vitamina D por la exposición a UVB solar)

La exposición a la luz solar es la principal fuente de vitamina D de la mayoría de los niños y los adolescentes. Sin embargo, la limitada capacidad de la piel para sintetizar vitamina D en los meses invernales, especialmente a latitudes superiores a 37,5° y en los individuos de piel oscura, hace necesario el suplemento con vitamina D. Por ello, es necesario un equilibrio entre la limitación de la exposición al sol para evitar los riesgos de cáncer de piel y permitir una exposición suficiente para optimizar los valores de vitamina D y prevenir el raquitismo, así como el desarrollo de enfermedades inmunitarias y el futuro cáncer. Es necesario realizar nuevos estudios para volver a evaluar los riesgos y los beneficios de la RUV respecto no sólo a los costes de la asistencia sanitaria, sino también del sufrimiento humano, y para desarrollar nuevas recomendaciones para una exposición segura al sol de los lactantes, los niños y los adolescentes según el color de la piel, la geografía, la cultura y las prácticas de lactancia materna.

Las actuales recomendaciones de la AAP consisten en mantener alejados de la luz solar directa a los lactantes menores de seis meses de edad, seleccionar actividades infantiles que reduzcan al mínimo la exposición a la luz solar y emplear vestimenta protectora y filtros solares⁷⁰. Estas recomendaciones pueden mantenerse para los niños de piel clara en las menores latitudes, especialmente en los meses estivales. Sin embargo, es necesario explorar los efectos de la exposición a UVB en los lactantes, niños y adolescentes de piel oscura que viven en latitudes mayores, así como estudios para determinar la duración de la exposición segura al sol que permita la suficiente generación de vitamina D para mantener unos valores de 25(OH)-D > 50 nmol/l (20 ng/ml) a estas mayores latitudes y en los lactantes y los niños con pigmentación cutánea más oscura.

Refuerzo del alimento con vitamina D

Son pocos los alimentos que contienen vitamina D natural, y por estar la mayoría basados en la carne o el pescado, pueden no ser aceptables para las culturas que fomentan la dieta vegetariana. En la actualidad, pocos alimentos están reforzados en vitamina D. Se debe considerar el refuerzo rutinario en vitamina D de la leche y otros productos alimentarios, especialmente en las mayores latitudes.

Las actuales estrategias de refuerzo de alimentos pueden no ser suficientes para prevenir la deficiencia de vitamina D en los individuos de piel oscura, especialmente en los meses invernales y a mayor latitud. Como el consumo de leche y de cereales "preparados" de la población de raza negra es menor que el de la raza blanca en Estados Unidos, también se debe considerar las prácticas dietéticas para determinar la idoneidad de las prácticas de refuerzo. Resultaría útil un plan de refuerzo de los alimentos basado en la pigmentación cutánea y la geografía y, teniendo en cuenta las normas culturales, sería útil, ya que los requisitos del suplemento dietético con vitamina D son mayores para las poblaciones de piel oscura y en las mayores latitudes. Mientras no se disponga de este plan, avalamos la obligación actual de que las fórmulas infantiles contengan 40-100 UI de vitamina D/100 kcal de fórmula.

Es necesario considerar la monitorización durante el embarazo del estado en vitamina D de las mujeres de piel oscura que residan a gran latitud y recomendar el suplemento con vitamina D a las mujeres deficientes en ella. Durante los períodos de rápido crecimiento, como la lactancia y la adolescencia, es importante garantizar el suplemento de vitamina D^{14,172}, especialmente para los niños de piel oscura y los niños que viven a gran latitud.

Empleo de suplementos

Dado que: 1) 200 UI de vitamina D no son suficientes para mantener los valores de 25(OH)-D por encima de 50 nmol/l (20 ng/ml), el límite de la insuficiencia en vitamina D, y 400 UI de vitamina D son suficientes para prevenir el raquitismo y mantener los valores por encima de 50 nmol/l (20 ng/ml), 2) los valores de 25(OH)-D son muy escasos en los niños con lactancia materna que no reciben suplementos y 3) la exposición al sol suficiente para mantener los valores de 25(OH)-D en los límites recomendados puede no ser posible a gran latitud durante los meses invernales, recomendamos que todos los lactantes con lactancia materna, y los lactantes con lactancia artificial y los niños que no ingieran al menos un litro de leche reforzada en vitamina D al día reciban 400 UI diarias de vitamina D en forma de suplemento¹⁷². El consumo diario de un litro de fórmula reforzada puede ser alcanzado en los lactantes mayores con lactancia artificial exclusiva, pero es poco probable en los lactantes con lactancia mixta, por lo que el suplemento con 400 UI diarias es necesario en todos los lactantes con lactancia materna. Recomendamos iniciar el suplemento a los pocos días del nacimiento, dado que la deficiencia de vitamina D puede comenzar temprano e incluso intrauterinamente cuando la madre es deficiente en vitamina D. Esta cantidad de suplemento de vitamina D no se asocia con efectos adversos, y los costes asociados no son importantes. Zipitis et al informan que el coste de la prevención primaria de la deficiencia de vitamina D en una población de alto riesgo en Reino Unido es ventajoso, tanto en el plano médico como en el financiero, respecto al tratamiento de la enfermedad establecida¹⁷³. Es necesario realizar estudios similares en otras partes del mundo para evaluar la rentabilidad del suplemento con dosis de vitamina D superiores a las actualmente recomendadas.

Los niños de piel oscura con lactancia materna exclusiva deberían recibir al menos 400 UI diarias de vitamina D en forma de suplemento, pero pueden necesitar una mayor cantidad. Los niños pretérmino deben recibir suplemento desde el nacimiento con 400-800 UI diarias por la inadecuada transferencia de los depósitos maternos de vitamina D, así como los temas asociados con la prematuridad, como la mala alimentación, las dificultades gastrointestinales que alteran la absorción y, a veces, la alteración hepática y renal. Se debe prestar consideración a las recomendaciones de la Canadian Paediatric Society, que sugiere la suplementación con 800 UI diarias de los lactantes con lactancia materna durante los meses invernales. Esto sería particularmente importante para los hijos de madre de piel oscura que reciben lactancia materna exclusiva y viven a gran latitud. Se debe controlar, al menos anualmente, los valores de 25(OH)-D de los lactantes y niños que reciban dosis mayores de vitamina D en forma de suplemento. Debemos destacar que cada vez más pruebas indican que la ingestión dietética recomendada de vitamina D para los adultos en Estados Unidos debe ser cercana a las 1.000 UI. Es necesario realizar estudios para determinar si estas recomendaciones también debieran aplicarse a los niños.

Datos recientes indican que la administración de grandes dosis de vitamina D (4.000-6.400 UI diarias) a madres durante la lactancia consigue aumentar los valores de 25(OH)-D en el lactante hasta una cifra similar a la observada con la suplementación del lactante, pero sin producir hipervitaminosis D en la madre, y aumenta la actividad antirraquítica de la leche materna^{159,160}. Así pues, el suplemento con grandes dosis de vitamina D a las madres durante la lactancia constituye otra posible estrategia para mejorar el estado en vitamina D de los lactantes con lactancia materna exclusiva.

Estudio sistemático

Los pediatras deberían ser propensos al estudio sistemático de la deficiencia de vitamina D: 1) en presencia de síntomas inespecíficos, como el escaso crecimiento, el retraso motor grosero y la irritabilidad poco habitual, 2) en los lactantes de piel oscura que viven a gran latitud y durante los meses de invierno y primavera, 3) en los niños que reciben anticonvulsivos o glucocorticoides de forma crónica y 4) en los niños con enfermedades crónicas asociadas con la malabsorción, como la fibrosis quística y la enteropatía inflamatoria. Otro posible grupo a considerar para el estudio sistemático de la deficiencia de vitamina D es el de niños con fracturas frecuentes y escasa densidad mineral ósea, en los que el mantenimiento de un valor óptimo de vitamina D sería importante para llevar al máximo la absorción de calcio. Una ayuda para la detección sistemática del raquitismo por deficiencia de vitamina D es la FA sérica¹⁷⁴, que, si está elevada para su edad, debe seguirse de la medición del valor sérico de 25(OH)-D, calcio, fósforo y PTH, junto con una exploración radiológica de los extremos distales de: 1) el cúbito y el radio (imagen AP de la muñeca) o 2) la tibia y el fémur (imagen AP de la rodilla), según sea la edad del niño⁹⁶. Los valores de FA suelen ser < 500 UI/l en los neonatos, < 1.000 UI/l hasta los 9 años de edad y disminuyen tras la pubertad¹⁷⁵, aunque

la gama varía según el método utilizado para la determinación. Sin embargo, algunos estudios indican que, mientras que todos los niños con pruebas radiológicas de raquitismo tienen un bajo valor de vitamina D, no todos tienen unos valores elevados de fosfatasa alcalinas, y argumentan que la radiografía de muñeca pudiera ser la prueba más fiable para la detección del raquitismo subclínico^{176,177}.

Tratamiento

La tabla 7 detalla los protocolos de tratamiento de la deficiencia de vitamina D.

¿Cuándo tratar?

El tratamiento con vitamina D es necesario en los lactantes y niños que manifiestan rasgos clínicos de hipocalcemia por deficiencia de vitamina D o raquitismo, y cuando los valores de vitamina D están en la zona de deficiencia.

Sustitución de vitamina D y de calcio

Se puede utilizar la vitamina D a dosis diarias de 25-250 mcg (1.000-10.000 UI) (según la edad del niño) durante un período de 2-3 meses para normalizar los valores de 25(OH)-D y rellenar los depósitos. Recomendamos el empleo de dosis de 1.000 UI diarias para los lactantes < 1 mes de edad, 1.000-5.000 UI diarias para los lactantes de 1-12 meses de edad y > 5.000 UI diarias para los niños de > 12 meses de edad⁶³. Con el tratamiento se observan pruebas radiológicas de curación al cabo de dos a cuatro semanas, tras lo cual se puede disminuir la dosis de vitamina D a 400 UI diarias. La falta de cumplimiento es una importante causa de la falta de respuesta, y una opción tras el primer mes de vida es administrar grandes dosis de vitamina D en una sola administración^{178,179} (100.000 a

TABLA 7. Tratamiento del raquitismo por deficiencia de vitamina D: suplemento de vitamina D y de calcio control del tratamiento

Vitamina D (ergocalciferol)
Dosis doble de vitamina D: 20 µg (800 UI)/día × 3-4 meses O
Dosis farmacológica de vitamina D: 25-125 µg (1.000-10.000 UI) diarias × 8-12 semanas, según la edad del niño, luego mantener a 10-25 µg (400-1.000 UI) diarias O
Tratamiento "stoss": ~ 2,5-15 mg o 100.000-600.000 UI de vitamina D por vía oral (durante uno a cinco días), luego mantener a 10-25 µg (400-1.000 UI) diarias de vitamina D, o 1,25 mg o 50.000 UI semanales de vitamina D ₂ durante 8 semanas por vía oral (adolescentes y adultos)
Calcio
30-75 mg/kg/día de calcio elemento fraccionados en 3 dosis (comenzar a dosis elevada y disminuir hasta el extremo inferior de la gama durante 2-4 semanas)
Control del tratamiento
Al mes: calcio, fósforo, FA
A los 3 meses: calcio, fósforo, magnesio, FA, PTH, 25(OH)-D, cociente urinario calcio/creatinina (la frecuencia depende de la intensidad del raquitismo y la hipocalcemia). Volver a controlar los hallazgos radiológicos al cabo de 3 meses
Al año y anualmente: 25(OH)-D

FA: fosfatasa alcalina; PTH: hormona paratiroidea.

Adaptado con autorización de Levine et al. Disorders of calcium, phosphate, PTH and vitamin D metabolism. En: Kappy MS, Allen DB, Geffner ME, editores. *Principles and practice of pediatric endocrinology*. Springfield, IL: Charles C. Thomas Co; 2005. p. 741.

600.000 UI durante 1-5 días), en lugar de dosis menores durante un período más prolongado, seguido de dosis de mantenimiento. Puede ser necesario repetir de forma intermitente una dosis elevada de vitamina D (por lo general cada 3 meses) si persiste el mal cumplimiento con la dosis de mantenimiento. Cuando es necesario administrar grandes dosis de vitamina D (tratamiento "stoss", del alemán *stossen*, que significa "empujar") se debe extremar la precaución si se utilizan presentaciones orales de vitamina D que contienen propileno glicol, como Drisdol, porque el propileno glicol puede ser tóxico a dosis muy elevadas. Un posible abordaje en los niños pequeños es: 1) empapar una cápsula de 50.000 UI en una pequeña cantidad de agua para reblandecerla y administrar la cápsula intacta con un alimento mezclado como zumo de manzana¹⁷⁸ o 2) triturar un comprimido de 25.000 a 50.000 UI de vitamina D antes de su administración, para evitar la excesiva administración de propileno glicol. Shah y Finberg han conseguido administrar 100.000 UI de vitamina D cada 2 h durante un período de 12 h¹⁷⁸. En los adolescentes y los adultos se ha podido administrar 50.000 UI de vitamina D por vía oral una vez a la semana durante 8 semanas¹⁶⁵.

La hipocalcemia debería tratarse con suplementos de calcio (tabla 7). Es necesario administrar calcio parenteral en forma de gluconato (10-20 mg de calcio elemento/kg i.v. lento durante 5-10 min; administrado habitualmente como 1-2 ml/kg de gluconato cálcico al 10%) en caso de tetania o convulsiones manifiestas. En ocasiones también pueden ser necesarios reiterados bolos, así como la administración de calcio con los líquidos intravenosos. Luego se debe mantener los valores de calcio con suplementos orales de calcio. Incluso en los niños no claramente hipocalcémicos, los suplementos de calcio son importantes para evitar la posterior hipocalcemia por una disminución de la desmineralización ósea y un aumento de la mineralización ósea cuando se normalizan los valores de PTH (síndrome del "hueso hambriento"), especialmente con el tratamiento "stoss". Las dosis recomendadas de calcio elemento son 30-75 mg/kg/día fraccionados en tres dosis. Además de los suplementos de calcio puede ser necesario calcitriol a dosis de 20-100 ng/kg/día fraccionados en 2-3 dosis hasta la normalización de los valores de calcio. Son necesarias grandes dosis de calcio al inicio del tratamiento, tras lo que se disminuyen a la mitad durante las siguientes una o dos semanas. Una vez disminuido el suplemento oral con vitamina D a 400 UI diarias, con valores normales de PTH y 25(OH)-D, el suplemento de calcio suele dejar de ser necesario.

Presentaciones disponibles de vitamina D y de calcio

La tabla 8 describe las presentaciones habituales de vitamina D y calcio. La vitamina D inyectable constituye una excelente opción para el tratamiento "stoss", pero ya no se comercializa. No obstante, se ha preparado por farmacéuticos locales cuando ha sido necesario. Se debe alentar a las compañías farmacéuticas a fabricar esta presentación parenteral de vitamina D, dada su utilidad en las situaciones de mal cumplimiento. En el tratamiento "stoss" no se utiliza calcitriol. Es caro, tiene una semivida corta y no incrementa los depósitos de vitamina D. Por lo tanto, su empleo en la deficiencia nu-

tricional de vitamina D no es óptimo, y se limita a tratar la hipocalcemia asociada aislada. Además, la administración de calcitriol a grandes dosis puede causar hipercalcemia por su rápida aparición de acción, lo que limita la cantidad que puede ser administrada. De forma similar, el dihidrotaquisterol sólo puede tratar la hipocalcemia asociada con la deficiencia de vitamina D, pero no incrementa los depósitos de vitamina D.

La tabla 8 muestra los preparados de calcio habitualmente utilizados. Destaca que el aumento de actividad de 1- α -hidroxilasa por los elevados valores de PTH en la segunda fase del raquitismo puede causar una hipercalcemia transitoria tras el tratamiento con vitamina D por el aumento de 1,25(OH)₂-D muy por encima del límite superior de la gama normal.

Control del tratamiento

Es importante determinar los valores de calcio, fósforo y FA un mes después de iniciado el tratamiento. En el tratamiento "stoss", la respuesta bioquímica ocurre al cabo de una o dos semanas, siendo el primer signo un aumento de la tasa de formación ósea. Además, suele producirse un aumento inicial de los valores de 1,25(OH)₂-D. Luego, los valores de FA y de 1,25(OH)₂-D disminuyen a la normalidad, y los de 25(OH)-D aumentan hasta el valor normal. La curación radiológica completa puede tardar meses, pero los cambios son evidentes al cabo de una semana. Es importante determinar los valores de calcio, fósforo, magnesio, FA, 25(OH)-D y PTH a los 3 meses, y se puede considerar la toma de una muestra de orina para determinar la razón calcio/creatinina. También se debe repetir la radiografía a los 3 meses. Luego, se debe controlar anualmente los valores de 25(OH)-D.

¿Cuándo se debe trasladar al paciente?

Si con la sustitución de vitamina D y calcio no existen

TABLA 8. Preparaciones de vitamina D, calcio y fósforo

Vitamina D y sus análogos
Vitamina D ₂ (ergocalciferol): disponible como solución de 200 µg/ml (8.000 UI/ml) en propileno glicol cápsulas gelatinosas de 1.250 µg (50.000 UI) comprimidos de 625 µg (25.000 UI) y 1.250 µg (50.000 UI) Nombres comerciales: Calciferol, Drisdol, la mayoría de los polivitamínicos infantiles masticables, incluyendo Flintstones y Garfield, polivitamínicos Prenatal y Women's
Vitamina D ₃ (colecalciferol): puede ser tres veces más potente que la vitamina D ₂
Nombres comerciales: Delta-D, Poly-Vi-Sol 1,0 µg de vitamina D = 40 UI; 1,0 mg de vitamina D = 40.000 UI
Preparaciones de calcio
Gluconato de calcio: inyección 10%, solución sin conservantes, 100 mg/ml; calcio elemento 9 mg/ml
Cloruro de calcio: inyección 10%, solución sin conservantes, 100 mg/ml; calcio elemento 27,2 mg/ml
Carbonato de calcio: suspensión oral 1.250 mg/5 ml (calcio elemento 500 mg/5 ml); comprimidos masticables (400 mg de calcio elemento/1 g de carbonato de calcio); nombres comerciales: Tums, Viactiv, Caltrate, OsCal y otros
Glubionato de calcio: solución oral 1.800 mg/5 ml (calcio elemento 115 mg/5 ml); nombre comercial: Calcionate
Fosfato tribásico de calcio: píldoras que contienen 600 mg de calcio y 280 mg de fósforo (390 mg de calcio elemento/g de fosfato tribásico de calcio); nombre comercial: Posture

pruebas de cierta cicatrización al cabo de 3 meses, se debe considerar la malabsorción, la hepatopatía o la falta de cumplimiento con el tratamiento de sustitución. También se debería descartar el consumo de medicamentos que puedan afectar a los valores de la vitamina D. En los pacientes que desarrollan deficiencia de vitamina D como consecuencia de la malabsorción es necesario utilizar dosis de vitamina D superiores a las recomendadas para la deficiencia de vitamina D (hasta 4.000-10.000 UI/día). Suele administrarse en forma de solución acuosa, como Drisdol, con un suplemento oral de calcio. Una gran dosis de vitamina D administrada como inyección intramuscular en aceite es eficaz en las situaciones de malabsorción. Sin embargo, la disponibilidad de esta inyección es variable, lo que limita su empleo. También es necesaria una mayor dosis de vitamina D como tratamiento o suplemento en los niños que reciben anticonvulsivos o glucocorticoides.

Wharton y Bishop¹⁷⁵ revisaron detalladamente las indicaciones para considerar otras causas de raquitismo, que se resumen aquí. Incluyen la prueba radiológica de raquitismo a < 6 meses de edad y entre los 3 y 10 años. A edades muy jóvenes, la deficiencia de vitamina D tiene más probabilidades de presentarse en forma de hipocalcemia que como raquitismo, y las necesidades de la vitamina D no son tan marcadas en los años infantiles como en los puberales. Las radiografías que muestran una reacción perióstica y una metáfisis apolillada en lugar de los hallazgos descritos anteriormente en esta revisión deberían despertar la sospecha de alteraciones distintas al raquitismo por deficiencia de vitamina D. De forma similar, los valores normales de FA y 25(OH)-D, los valores muy altos o muy bajos de 1,25(OH)₂-D y elevados de BUN y creatinina son alertas para considerar otras causas de raquitismo. Entre ellas se incluye la deficiencia de calcio y de fósforo, las formas hereditarias de raquitismo hipofosfatémico y las mutaciones del receptor de la vitamina D. Estas alteraciones no se revisarán aquí, pero es importante tenerlas en cuenta.

CONCLUSIÓN

El creciente número de informes sobre el raquitismo en los países occidentales industrializados está relacionado con la práctica de la lactancia materna exclusiva sin suplemento coetáneo de vitamina D en las latitudes septentrionales, la disminución de la exposición a UVB, especialmente en las personas de piel oscura, y el empleo excesivo de filtros solares. Las recomendaciones de suplemento de vitamina D en los lactantes con lactancia materna deberían tener en cuenta la pigmentación cutánea y la geografía. Es necesario que las recomendaciones para el refuerzo de los alimentos utilizados habitualmente con la vitamina D encajen con diversas normas culturales de la ingestión de alimentos y la geografía. Las actuales recomendaciones de exposición al sol y suplemento con vitamina D están limitadas por la escasez de estudios en los niños, la falta de homogeneidad de las determinaciones de 25(OH)-D utilizadas en los estudios de investigación y la carencia de uniformidad en la descripción de los valores normales y anormales de 25(OH)-D en los niños. Es necesario realizar más estudios sobre niños, con determinaciones normalizadas, para determinar los valores de seguridad de la exposición

al sol y de los consiguientes valores de vitamina D, así como los valores de 25(OH)-D por debajo de los cuales comienzan las alteraciones patológicas. Se recomienda un umbral bajo para evaluar la suficiencia en vitamina D de los lactantes, los niños y los adolescentes, dado el creciente conocimiento de los efectos de la vitamina D no sólo sobre el metabolismo mineral óseo, sino también sobre el sistema inmunitario y en la prevención de diversos tipos de cáncer. Los datos indican unos mayores costes de la asistencia sanitaria de las enfermedades relacionadas con la deficiencia de vitamina D que los originados por la exposición excesiva a la RUV, lo que indica la necesidad de volver a valorar las recomendaciones del comportamiento de evitación del sol, incluyendo el empleo de filtros solares.

RESUMEN Y PAUTAS

1. El riesgo de deficiencia de vitamina D es mayor en las poblaciones de piel oscura, los niños que viven a mayor latitud, los lactantes y niños con lactancia materna exclusiva, los hijos de madre deficiente en vitamina D y los neonatos prematuros, y también puede verse afectado por las prácticas culturales (incluyendo la naturaleza del vestido y el empleo de filtros solares).

2. Los valores de 25(OH)-D deben mantenerse al menos por encima de 50 nmol/l (20 ng/dl) (límite de la suficiencia en vitamina D) en los lactantes y niños, y son necesarios estudios para determinar si se debe considerar un valor de 80 nmol/l (32 ng/ml) como límite de la suficiencia en vitamina D en la población pediátrica, como se recomienda para la población adulta.

Los riesgos asociados con la exposición a la radiación ultravioleta (como el cáncer de piel) deben sopesarse frente a los asociados a la deficiente síntesis cutánea de vitamina D (raquitismo, efectos sobre el sistema inmunitario y determinados cánceres), en especial si la ingestión de vitamina D en los alimentos y los suplementos no es suficiente. La exposición al sol actualmente recomendada para los lactantes no es suficiente para mantener los valores de vitamina D en la gama recomendada en los lactantes y niños de piel oscura, especialmente a mayor latitud y durante los meses de invierno. Recomendamos realizar más estudios para evaluar la duración de una exposición segura al sol que permita la síntesis de una cantidad suficiente de vitamina D en estas situaciones.

3. Al determinar los valores de 25(OH)-D es importante comprobar que la determinación utilizada mide los derivados tanto de la vitamina D₂ como de la vitamina D₃. La vitamina D₃ (colecalfiferol) proviene de la síntesis cutánea y de orígenes animales. La vitamina D₂ (ergocalciferol) proviene de orígenes vegetales. En el refuerzo de los alimentos se utiliza tanto vitamina D₂ como vitamina D₃, y la mayoría de los suplementos contiene vitamina D₂. La vitamina D₃ puede ser casi tres veces más potente que la vitamina D₂, aunque ambas contribuyen al estado de vitamina D.

4. Aunque apoyamos la obligación actual de que las fórmulas infantiles contengan 40-100 UI de vitamina D/100 kcal de fórmula, recomendamos investigar las estrategias de refuerzo de otros alimentos infantiles, como todos los tipos de leche y productos lácteos, cereales y pan. Las actuales prácticas de refuerzo son insuficientes

para mantener unos valores óptimos de 25(OH) vitamina D en la mayoría de los niños, especialmente los de piel oscura que viven a gran latitud y en los meses invernales.

5. El suplemento con 40-100 UI de vitamina D debe comenzar a los pocos días del nacimiento en todos los neonatos con lactancia materna, así como en los lactantes y niños sin lactancia materna que no ingieran diariamente al menos un litro de leche reforzada en vitamina D.

6. Los neonatos prematuros, los lactantes y niños de piel oscura y los niños que viven a gran latitud (particularmente a más de 40°) pueden necesitar mayores cantidades de suplemento con vitamina D, especialmente en los meses de invierno, y se debe prestar consideración al suplemento con hasta 800 UI diarias de vitamina D. En estos lactantes y niños se debe mantener un gran índice de sospecha de deficiencia de vitamina D.

7. Se puede utilizar la fosfatasa alcalina para detectar sistemáticamente el raquitismo, con la precaución de que a veces se ha notificado un raquitismo con valores normales de fosfatasa alcalina. Cuando existe una intensa sospecha se debe solicitar una radiografía de muñecas o de rodillas. La mejor manera de valorar el estado de vitamina D es medir los valores de 25(OH)-D.

8. Recomendamos tratar a los lactantes y niños insuficientes o deficientes en vitamina D con 1.000 UI diarias de vitamina D en los lactantes < 1 mes de edad, 1.000-5.000 UI diarias en los niños de 1-12 meses de edad y > 5.000 UI diarias en los niños > 12 meses de edad. Luego, se mantendrán los valores de vitamina D con 400 UI diarias de suplemento de vitamina D. Los pacientes que muestran mal cumplimiento pueden recibir una gran dosis de vitamina D, de forma única o repetida con intermitencias. Es importante recordar que: 1) es necesario el suplemento simultáneo con calcio por el riesgo de hipocalcemia por una menor desmineralización del hueso y un aumento de su remineralización cuando se normalizan los valores de PTH, 2) la hipocalcemia sintomática necesita de la sustitución parenteral de calcio y 3) el calcitriol y el dihidrotaquisterol pueden ayudar a tratar la hipocalcemia asociada con el raquitismo, pero no aumentan los depósitos de vitamina D.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a los actuales y anteriores miembros del Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society (LWPES) Drug and Therapeutics Committee la meticulosa revisión del manuscrito y sus instructivos comentarios: Mark Palmert, MD; David Geller, MD; Erica Eugster, MD; Phyllis Speiser, MD; Dorothy Shulman, MD; Alan D. Rogol, MD. También damos las gracias a los tres expertos revisores seleccionados por el Board of Directors de la LWPES para revisar y criticar este manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Loomis WF. Rickets. *Sci Am*. 1970;223(6):76-82 passim.
2. Weick MT. A history of rickets in the United States. *Am J Clin Nutr*. 1967;20(11):1234-41.
3. Lovinger RD. Grand round series: rickets. *Pediatrics*. 1980;66(3):359-65.
4. Robinson PD, Hogler W, Craig ME, et al. The re-emerging burden of rickets: a decade of experience from Sydney. *Arch Dis Child*. 2006;91(7):564-8.
5. Ward LM. Vitamin D deficiency in the 21st century: a persistent problem among Canadian infants and mothers. *CMAJ*. 2005;172(6):769-70.
6. Weisberg P, Scanlon KS, Li R, Cogswell ME. Nutritional rickets among children in the United States: review of ca-

- ses reported between 1986 and 2003. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6 suppl):1697S-705S.
7. Shah M, Salhab N, Patterson D, Seikaly MG. Nutritional rickets still afflict children in north Texas. *Tex Med*. 2000;96(6):64-8.
8. Mylott BM, Kump T, Bolton ML, Greenbaum LA. Rickets in the Dairy State. *WMJ*. 2004;103(5):84-7.
9. McAllister JC, Lane AT, Buckingham BA. Vitamin D deficiency in the San Francisco Bay Area. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006;19(3):205-8.
10. Wondale Y, Shiferaw F, Lulseged S. A systematic review of nutritional rickets in Ethiopia: status and prospects. *Ethiop Med J*. 2005;43(3):203-10.
11. Muhe L, Lulseged S, Mason KE, Simoes EA. Case-control study of the role of nutritional rickets in the risk of developing pneumonia in Ethiopian children. *Lancet*. 1997;349(9068):1801-14.
12. Harris NS, Crawford PB, Yangzom Y, Pinzo L, Gyaltsen P, Hudes M. Nutritional and health status of Tibetan children living at high altitudes. *N Engl J Med*. 2001;344(5):341-7.
13. Banajeh SM, al-Sunbali NN, al-Sanahani SH. Clinical characteristics and outcome of children aged under 5 years hospitalized with severe pneumonia in Yemen. *Ann Trop Paediatr*. 1997;17(4):321-6.
14. Gartner LM, Greer FR; American Academy of Pediatrics, Section on Breastfeeding and Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency: new guidelines for vitamin D intake. *Pediatrics*. 2003;111(4 pt 1):908-10.
15. Fraser DR. Vitamin D. *Lancet*. 1995;345(8942):104-7.
16. Life Sciences Research Office Report. Assessment of nutrient requirements for infant formulas. *J Nutr*. 1998;128(11 suppl):2059S-293S.
17. Tsang RC, Zlotkin SH, Nichols BL, Hansen JW, editores. *Nutrition during infancy: Principles and practice*. 2.^a ed. Cincinnati, OH: Digital Education Publishing; 1997. p. 467-84.
18. Norris JM. Can the sunshine vitamin shed light on type 1 diabetes? *Lancet*. 2001;358(9292):1476-8.
19. Holick M. Vitamin D. En: Shils ME, Olson J, Shike M, Ross CA, editores. *Modern nutrition in health and disease*. 9.^a ed. Baltimore, MD: Williams & Williams; 1999. p. 329-45.
20. Pettifor JM. Nutritional and drug-induced rickets and osteomalacia. En: Favus MJ, editor. *Nutritional and drug-induced rickets and osteomalacia: Primer on the metabolic and bone diseases and disorders of bone metabolism*. 5.^a ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research; 2006. p. 330-8.
21. Narchi H, El Jamil M, Kulaylat N. Symptomatic rickets in adolescence. *Arch Dis Child*. 2001;84(6):501-3.
22. Ladhani S, Srinivasan L, Buchanan C, Allgrove J. Presentation of vitamin D deficiency. *Arch Dis Child*. 2004;89(8):781-4.
23. Uysal S, Kalayci AG, Baysal K. Cardiac functions in children with vitamin D deficiency rickets. *Pediatr Cardiol*. 1999;20(4):283-6.
24. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, Lawson JO, Manaster BJ, Reading JC. Radiographic scoring method for the assessment of the severity of nutritional rickets. *J Trop Pediatr*. 2000;46(3):132-9.
25. Levine M, Zapalowski C, Kappy M. Disorders of calcium, phosphate, parathyroid hormone and vitamin D metabolism. En: Kappy MS, Allen DB, Geffner ME, editores. *Principles and practice of pediatric endocrinology*. Springfield, IL: Charles C. Thomas Co; 2005. p. 695-813.
26. Lucas RM, Ponsonby AL. Considering the potential benefits as well as adverse effects of sun exposure: can all the potential benefits be provided by oral vitamin D supplementation? *Prog Biophys Mol Biol*. 2006;92(1):140-9.
27. Smith EL, Walworth NC, Holick MF. Effect of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ on the morphologic and biochemical differentiation of cultured human epidermal keratinocytes grown in serum-free conditions. *J Invest Dermatol*. 1986;86(6):709-14.

28. Smith EL, Pincus SH, Donovan L, Holick MF. A novel approach for the evaluation and treatment of psoriasis: oral or topical use of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ can be a safe and effective therapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1988;19(3):516-28.
29. Tsoukas CD, Provvedini DM, Manolagas SC. 1,25-dihydroxyvitamin D₃: a novel immunoregulatory hormone. *Science*. 1984;224(4656):1438-40.
30. Bhalla AK, Amento EP, Clemens TL, Holick MF, Krane SM. Specific high-affinity receptors for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in human peripheral blood mononuclear cells: presence in monocytes and induction in T lymphocytes following activation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;57(6):1308-10.
31. McMichael AJ, Hall AJ. Does immunosuppressive ultraviolet radiation explain the latitude gradient for multiple sclerosis? *Epidemiology*. 1997;8(6):642-5.
32. Staples JA, Ponsonby AL, Lim LL, McMichael AJ. Ecologic analysis of some immune-related disorders, including type 1 diabetes, in Australia: latitude, regional ultraviolet radiation, and disease prevalence. *Environ Health Perspect*. 2003;111(4):518-23.
33. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birthcohort study. *Lancet*. 2001;358(9292):1500-3.
34. Hernán MA, Olek MJ, Ascherio A. Geographic variation of MS incidence in two prospective studies of US women. *Neurology*. 1999;53(8):1711-8.
35. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*. 2006;296(23):2832-8.
36. Willis JA, Scott RS, Darlow BA, Lewy H, Ashkenazi I, Laron Z. Seasonality of birth and onset of clinical disease in children and adolescents (0-19 years) with type 1 diabetes mellitus in Canterbury, New Zealand. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002;15(5):645-7.
37. Willer CJ, Dymond DA, Sadovnick AD, Rothwell PM, Murray TJ, Ebers GC. Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study. *BMJ*. 2005;330(7483):120.
38. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum*. 2004;50(1):72-7.
39. Cantorna MT, Munsick C, Bemiss C, Mahon BD. 1,25-Dihydroxycholecalciferol prevents and ameliorates symptoms of experimental murine inflammatory bowel disease. *J Nutr*. 2000;130(11):2648-52.
40. Tangpricha V, Flanagan JN, Whitlatch LW, et al. 25-Hydroxyvitamin D-1alpha-hydroxylase in normal and malignant colon tissue. *Lancet*. 2001;357(9269):1673-4.
41. Mawer EB, Hayes ME, Heys SE, et al. Constitutive synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ by a human small cell lung cancer cell line. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79(2):554-60.
42. Cross HS, Bareis P, Hofer H, et al. 25-Hydroxyvitamin D(3)-1alpha-hydroxylase and vitamin D receptor gene expression in human colonic mucosa is elevated during early cancerogenesis. *Steroids*. 2001;66(3-5):287-92.
43. Grant WB. An ecologic study of dietary and solar ultraviolet-B links to breast carcinoma mortality rates. *Cancer*. 2002;94(1):272-81.
44. Bodiwala D, Luscombe CJ, French ME, et al. Susceptibility to prostate cancer: studies on interactions between UVR exposure and skin type. *Carcinogenesis*. 2003;24(4):711-7.
45. Pritchard RS, Baron JA, Gerhardsson de Verdier M. Dietary calcium, vitamin D, and the risk of colorectal cancer in Stockholm, Sweden. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1996;5(11):897-900.
46. Garland CF, Comstock GW, Garland FC, Helsing KJ, Shaw EK, Gorham ED. Serum 25-hydroxyvitamin D and colon cancer: eight-year prospective study. *Lancet*. 1989;2(8673):1176-8.
47. Garland FC, Garland CF, Gorham ED, Young JF. Geographic variation in breast cancer mortality in the United States: a hypothesis involving exposure to solar radiation. *Prev Med*. 1990;19(6):614-22.
48. Tuohimaa P, Tenkanen L, Ahonen M, et al. Both high and low levels of blood vitamin D are associated with a higher prostate cancer risk: a longitudinal, nested case-control study in the Nordic countries. *Int J Cancer*. 2004;108(1):104-8.
49. McGrath J, Saari K, Hakko H, et al. Vitamin D supplementation during the first year of life and risk of schizophrenia: a Finnish birth cohort study. *Schizophr Res*. 2004;67(2-3):237-45.
50. Mersch PP, Middendorp HM, Bouhuys AL, Beersma DG, Van den Hoofdakker RH. Seasonal affective disorder and latitude: a review of the literature. *J Affect Disord*. 1999;53(1):35-48.
51. Rasanen P, Hakko H, Järvelin MR. Prenatal and perinatal risk factors for psychiatric diseases of early onset: results are different if seasons are categorised differently. *BMJ*. 1999;318(7198):1622-3.
52. Hare EH, Price JS. Mental disorder and season of birth: comparison of psychoses with neurosis. *Br J Psychiatry*. 1969;115(522):533-40.
53. Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN, Berger F, Wion D. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab*. 2002;13(3):100-5.
54. Holick MF, Tian XQ, Allen M. Evolutionary importance for the membrane enhancement of the production of vitamin D₃ in the skin of poikilothermic animals. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(8):3124-6.
55. Norman AW. Sunlight, season, skin pigmentation, vitamin D, and 25-hydroxyvitamin D: integral components of the vitamin D endocrine system. *Am J Clin Nutr*. 1998;67(6):1108-10.
56. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6 suppl):1678S-88S.
57. Kato A, Seo EG, Einhorn TA, Bishop JE, Norman AW. Studies on 24R,25-dihydroxyvitamin D₃: evidence for a nonnuclear membrane receptor in the chick tibial fracture-healing callus. *Bone*. 1998;23(2):141-6.
58. Jablonski NG, Chaplin G. The evolution of human skin coloration. *J Hum Evol*. 2000;39(1):57-106.
59. Glimcher ME, Garcia RI, Szabo G. Organ culture of mammalian skin and the effects of ultraviolet light and testosterone on melanocyte morphology and function. *J Exp Zool*. 1978;204(2):229-37.
60. Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr*. 2005;135(2):317-22.
61. Stamp TC, Haddad JG, Twigg CA. Comparison of oral 25-hydroxycholecalciferol, vitamin D, and ultraviolet light as determinants of circulating 25-hydroxyvitamin D. *Lancet*. 1977;1(8026):1341-3.
62. Holick MF. Vitamin D: A millennium perspective. *J Cell Biochem*. 2003;88(2):296-307.
63. Munns C, Zacharin MR, Rodda CP, et al. Prevention and treatment of infant and childhood vitamin D deficiency in Australia and New Zealand: a consensus statement. *Med J Aust*. 2006;185(5):268-72.
64. Specker BL, Valanis B, Hertzberg V, Edwards N, Tsang RC. Sunshine exposure and serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in exclusively breast-fed infants. *J Pediatr*. 1985;107(3):372-6.
65. Veierød MB, Weiderpass E, Thorn M, et al. A prospective study of pigmentation, sun exposure, and risk of cutaneous malignant melanoma in women. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(20):1530-8.
66. Grodstein F, Speizer FE, Hunter DJ. A prospective study of incident squamous cell carcinoma of the skin in the nurses' health study. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87(14):1061-6.
67. Kennedy C, Bajdik CD, Willemze R, De Gruijl FR, Bouwes Bavinck JN. The influence of painful sunburns and lifetime sun exposure on the risk of actinic keratoses, se-

- borrheic warts, melanocytic nevi, atypical nevi, and skin cancer. *J Invest Dermatol*. 2003;120(6):1087-93.
68. Ziegler A, Jonason AS, Leffell DJ, et al. Sunburn and p53 in the onset of skin cancer. *Nature*. 1994;372(6508):773-6.
 69. Garland CF, Garland FC, Gorham ED. Rising trends in melanoma: an hypothesis concerning sunscreen effectiveness. *Ann Epidemiol*. 1993;3(1):103-10.
 70. American Academy of Pediatrics, Committee on Environmental Health. Ultraviolet light: a hazard to children. *Pediatrics*. 1999;104(2 pt 1):328-33.
 71. Armstrong BK, Kricke A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol B*. 2001;63(1-3):8-18.
 72. Garland CF, Garland FC, Gorham ED. Epidemiologic evidence for different roles of ultraviolet A and B radiation in melanoma mortality rates. *Ann Epidemiol*. 2003;13(6):395-404.
 73. Wang SQ, Setlow R, Berwick M, et al. Ultraviolet A and melanoma: a review. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(5):837-46.
 74. Millen AE, Tucker MA, Hartge P, et al. Diet and melanoma in a case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(6):1042-51.
 75. Contet-Audonneau JL, Jeanmaire C, Pauly G. A histological study of human wrinkle structures: comparison between sunexposed areas of the face, with or without wrinkles, and sun-protected areas. *Br J Dermatol*. 1999;140(6):1038-47.
 76. Lucas RM, Repacholi MH, McMichael AJ. Is the current public health message on UV exposure correct? *Bull World Health Organ*. 2006;84(6):485-91.
 77. Grant WB, Garland CF, Holick MF. Comparisons of estimated economic burdens due to insufficient solar ultraviolet irradiance and vitamin D and excess solar UV irradiance for the United States. *Photochem Photobiol*. 2005;81(6):1276-86.
 78. Leerbeck E, Sondergaard H. The total content of vitamin D in human milk and cow's milk. *Br J Nutr*. 1980;44(1):7-12.
 79. Henderson A. Vitamin D and the breastfed infant. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2005;34(3):367-72.
 80. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D requirements during lactation: high-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6 suppl):1752S-8S.
 81. Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN. Vitamin D fortification in the United States and Canada: current status and data needs. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6 suppl):1710S-6S.
 82. Chen TC, Shao A, Heath H 3rd, Holick MF. An update on the vitamin D content of fortified milk from the United States and Canada. *N Engl J Med*. 1993;329(20):1507.
 83. Hicks T, Hansen AP, Rushing JE. Procedures used by North Carolina dairies for vitamins A and D fortification of milk. *J Dairy Sci*. 1996;79(2):329-33.
 84. Murphy SC, Whited LJ, Rosenberry LC, Hammond BH, Bandler DK, Boor KJ. Fluid milk vitamin fortification compliance in New York State. *J Dairy Sci*. 2001;84(12):2813-20.
 85. Trang HM, Cole DE, Rubin LA, Pierratos A, Siu S, Vieth R. Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *Am J Clin Nutr*. 1998;68(4):854-8.
 86. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(11):5387-91.
 87. Hollis BW, Horst RL. The assessment of circulating 25(OH)D and 1,25(OH)(2)D: where we are and where we are going. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007;103(3-5):473-6.
 88. Binkley N, Krueger D, Cowgill CS, et al. Assay variation confounds the diagnosis of hypovitaminosis D: a call for standardization. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(7):3152-7.
 89. Lips P, Chapuy MC, Dawson-Hughes B, Pols HA, Holick MF. An international comparison of serum 25-hydroxyvitamin D measurements. *Osteoporos Int*. 1999;9(5):394-7.
 90. Vieth R. Problems with direct 25-hydroxyvitamin D assays, and the target amount of vitamin D nutrition desirable for patients with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2000;11(7):635-6.
 91. Roth HJ, Zahn I, Alkier R, Schmidt H. Validation of the first automated chemiluminescence protein-binding assay for the detection of 25-hydroxycalciferol. *Clin Lab*. 2001;47(7-8):357-65.
 92. Hollis BW. Comparison of commercially available (125)Ibased RIA methods for the determination of circulating 25-hydroxyvitamin D. *Clin Chem*. 2000;46(10):1657-61.
 93. Gordon CM, DePeters KC, Feldman HA, Grace E, Emans SJ. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158(6):531-7.
 94. Outila TA, Karkkainen MU, Lamberg-Allardt CJ. Vitamin D status affects serum parathyroid hormone concentrations during winter in female adolescents: associations with forearm bone mineral density. *Am J Clin Nutr*. 2001;74(2):206-10.
 95. Kreiter SR, Schwartz RP, Kirkman HN Jr, Charlton PA, Calikoglu AS, Davenport ML. Nutritional rickets in African American breast-fed infants. *J Pediatr*. 2000;137(2):153-7.
 96. Spence JT, Serwint JR. Secondary prevention of vitamin D-deficiency rickets. *Pediatrics*. 2004;113(1 pt 1). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/113/1/e70
 97. Jones G, Blizzard C, Riley MD, Parameswaran V, Greenaway TM, Dwyer T. Vitamin D levels in prepubertal children in Southern Tasmania: prevalence and determinants. *Eur J Clin Nutr*. 1999;53(10):824-9.
 98. Jones G, Dwyer T, Hynes KL, Parameswaran V, Greenaway TM. Vitamin D insufficiency in adolescent males in Southern Tasmania: prevalence, determinants, and relationship to bone turnover markers. *Osteoporos Int*. 2005;16(6):636-41.
 99. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr*. 2003;22(2):142-6.
 100. Bischoff-Ferrari H, Dietrich T, Orav E, Dawson-Hughes B. Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med*. 2004;116(9):634-9.
 101. Vieth R, Ladak Y, Walfish PG. Age-related changes in the 25-hydroxyvitamin D versus parathyroid hormone relationship suggest a different reason why older adults require more vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(1):185-91.
 102. Hollis B. Overview of the proceedings from Experimental Biology 2004 symposium: vitamin D insufficiency: a significant risk factor in chronic diseases and potential disease-specific biomarkers of vitamin D sufficiency. *J Nutr*. 2005;135(2):301-3.
 103. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(1):204-10.
 104. Holick MF. The role of vitamin D for bone health and fracture prevention. *Curr Osteoporos Rep*. 2006;4(3):96-102.
 105. Lo CW, Paris PW, Holick MF. Indian and Pakistani immigrants have the same capacity as Caucasians to produce vitamin D in response to ultraviolet irradiation. *Am J Clin Nutr*. 1986;44(5):683-5.
 106. Holick M. Photosynthesis, metabolism and biological actions of vitamin D. En: Glorieux FH, editor. *Rickets*. NY: Raven Press;1991. p. 1-22 Vol. 2. Nueva York.
 107. Stein EM, Laing EM, Hall DB, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in girls aged 4-8 y living in the southeastern United States. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(1):75-81.
 108. Harkness L, Cromer B. Low levels of 25-hydroxy vitamin D are associated with elevated parathyroid hormone in healthy adolescent females. *Osteoporos Int*. 2005;16(1):109-13.

109. Cosgrove L, Dietrich A. Nutritional rickets in breast-fed infants. *J Fam Pract.* 1985;21(3):205-9.
110. Callaghan AL, Moy RJ, Booth IW, Debelles G, Shaw NJ. Incidence of symptomatic vitamin D deficiency. *Arch Dis Child.* 2006;91(7):606-7.
111. Binet A, Kooh SW. Persistence of vitamin D-deficiency rickets in Toronto in the 1990s. *Can J Public Health.* 1996;87(4):227-30.
112. el-Sonbaty MR, Abdul-Ghaffar NU. Vitamin D deficiency in veiled Kuwaiti women. *Eur J Clin Nutr.* 1996;50(5):315-8.
113. Matsuoka LY, Wortsman J, Dannenberg MJ, Hollis BW, Lu Z, Holick MF. Clothing prevents ultraviolet-B radiation-dependent photosynthesis of vitamin D₃. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75(4):1099-103.
114. Salih FM. Effect of clothing varieties on solar photosynthesis of previtamin D₃: an in vitro study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2004;20(1):53-8.
115. Sedrani SH. Low 25-hydroxyvitamin D and normal serum calcium concentrations in Saudi Arabia: Riyadh region. *Ann Nutr Metab.* 1984;28(3):181-5.
116. Taha SA, Dost SM, Sedrani SH. 25-Hydroxyvitamin D and total calcium: extraordinarily low plasma concentrations in Saudi mothers and their neonates. *Pediatr Res.* 1984;18(8):739-41.
117. Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin JA, Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D₃ synthesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;64(6):1165-8.
118. Marks R, Foley PA, Jolley D, Knight KR, Harrison J, Thompson SC. The effect of regular sunscreen use on vitamin D levels in an Australian population: results of a randomized controlled trial. *Arch Dermatol.* 1995;131(4):415-21.
119. Farrerons J, Barnadas M, Rodriguez J, et al. Clinically prescribed sunscreen (sun protection factor 15) does not decrease serum vitamin D concentration sufficiently either to induce changes in parathyroid function or in metabolic markers. *Br J Dermatol.* 1998;139(3):422-7.
120. Holick MF. McCollum Award Lecture, 1994: vitamin D – new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr.* 1994;60(4):619-30.
121. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(3):362-71.
122. Chen T. Photobiology of vitamin D. En: Holick MF, editor. *Vitamin D: Physiology, molecular biology, and clinical applications.* Totowa, NJ: Humana Press; 1999. p. 17-38.
123. Lu Z, Chen T, Kline L, et al. Photosynthesis of previtamin D₃ in cities around the world. En: Holick MF, Kligman A, editores. *Biological effects of light.* Berlín, Alemania: Walter de Gruyter; 1992. p. 48-52.
124. Sullivan S, Rosen C, Chen T, Holick M. Seasonal changes in serum 25(OH)D in adolescent girls in Maine. En: *Proceedings of the American Society for Bone and Mineral Research Annual Meeting.* Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research; 2003:S407.
125. Holick MF. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 1995;61(3 suppl):638S-45S.
126. Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC, Holick MF. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med.* 2002;112(8):659-62.
127. Del Arco C, Riancho JA, Luzuriaga C, Gonzalez-Macias J, Florez J. Vitamin D status in children with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 1992;36(pt 3):251-7.
128. Diamond J. Evolutionary biology: geography and skin colour. *Nature.* 2005;435(7040):283-4.
129. Matsuoka LY, Wortsman J, Haddad JG, Hollis BW. In vivo threshold for cutaneous synthesis of vitamin D₃. *J Lab Clin Med.* 1989;114(3):301-5.
130. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D₃: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D₃ synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67(2):373-8.
131. Ziegler EE, Hollis BW, Nelson SE, Jeter JM. Vitamin D deficiency in breastfed infants in Iowa. *Pediatrics.* 2006;118(2):603-10.
132. Roth DE, Martz P, Yeo R, Prosser C, Bell M, Jones AB. Are national vitamin D guidelines sufficient to maintain adequate blood levels in children? *Can J Public Health.* 2005;96(6):443-9.
133. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(3):690-3.
134. Snijder MB, Van Dam RM, Visser M, et al. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):4119-23.
135. Agarwal KS, Mughal MZ, Upadhyay P, Berry JL, Mawer EB, Puliyl JM. The impact of atmospheric pollution on vitamin D status of infants and toddlers in Delhi, India. *Arch Dis Child.* 2002;87(2):111-3.
136. Looker AC, Gunter EW. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med.* 1998;339(5):344-345; author reply 345-6.
137. Nesby-O'Dell S, Scanlon KS, Cogswell ME, et al. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(1):187-92.
138. van der Meer I, Karamali N, Boeke A, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in pregnant non-Western women in the Hague, Netherlands. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(2):350-3.
139. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D deficiency during pregnancy: an ongoing epidemic. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(2):273.
140. Lee JM, Smith JR, Philipp BL, Chen TC, Mathieu J, Holick MF. Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. *Clin Pediatr (Phila).* 2007;46(1):42-4.
141. Fuller KE. Low birth-weight infants: the continuing ethnic disparity and the interaction of biology and environment. *Ethn Dis.* 2000;10(3):432-45.
142. Mannion CA, Gray-Donald K, Koski KG. Association of low intake of milk and vitamin D during pregnancy with decreased birth weight. *CMAJ.* 2006;174(9):1273-7.
143. Hollis BW, Wagner CL. Nutritional vitamin D status during pregnancy: reasons for concern. *CMAJ.* 2006;174(9):1287-90.
144. Gould JB, Madan A, Qin C, Chavez G. Perinatal outcomes in two dissimilar immigrant populations in the United States: a dual epidemiologic paradox. *Pediatrics.* 2003;111(6 pt 1). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/111/6/e676
145. Alexander GR, Kogan M, Bader D, Carlo W, Allen M, Mor J. US birth weight/gestational age-specific neonatal mortality: 1995-1997 rates for whites, Hispanics, and blacks. *Pediatrics.* 2003;111(1). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/111/1/e61
146. Branum AM, Schoendorf KC. Changing patterns of low birthweight and preterm birth in the United States, 1981-98. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2002;16(1):8-15.
147. Greer FR. Fat-soluble vitamin supplements for enterally fed preterm infants. *Neonatal Netw.* 2001;20(5):7-11.
148. Aine L, Backstrom MC, Maki R, et al. Enamel defects in primary and permanent teeth of children born prematurely. *J Oral Pathol Med.* 2000;29(8):403-9.
149. Purvis RJ, Barrie WJ, MacKay GS, Wilkinson EM, Cockburn F, Belton NR. Enamel hypoplasia of the teeth associated with neonatal tetany: a manifestation of maternal vitamin-D deficiency. *Lancet.* 1973;2(7833):811-4.
150. Specker BL, Tsang RC, Hollis BW. Effect of race and diet on human-milk vitamin D and 25-hydroxyvitamin D. *Am J Dis Child.* 1985;139(11):1134-7.
151. Gilchrist BA, Eller MS, Geller AC, Yaar M. The pathogenesis of melanoma induced by ultraviolet radiation. *N Engl J Med.* 1999;340(17):1341-8.
152. Bhowmick SK, Johnson KR, Rettig KR. Rickets caused by vitamin D deficiency in breast-fed infants in the southern United States. *Am J Dis Child.* 1991;145(2):127-30.

153. Eugster EA, Sane KS, Brown DM. Minnesota rickets: need for a policy change to support vitamin D supplementation. *Minn Med.* 1996;79(8):29-32.
154. Edidin DV, Levitsky LL, Schey W, Dumbovic N, Campos A. Resurgence of nutritional rickets associated with breast-feeding and special dietary practices. *Pediatrics.* 1980;65(2):232-5.
155. Tomashek KM, Nesby S, Scanlon KS, et al. Nutritional rickets in Georgia. *Pediatrics.* 2001;107(4). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/107/4/e45
156. Mughal MZ, Salama H, Greenaway T, Laing I, Mawer EB. Lesson of the week: florid rickets associated with prolonged breast feeding without vitamin D supplementation. *BMJ.* 1999;318(7175):39-40.
157. Greer FR, Marshall S. Bone mineral content, serum vitamin D metabolite concentrations, and ultraviolet B light exposure in infants fed human milk with and without vitamin D2 supplements. *J Pediatr.* 1989;114(2):204-12.
158. Gessner BD, Plotnik J, Muth PT. 25-Hydroxyvitamin D levels among healthy children in Alaska. *J Pediatr.* 2003;143(4):434-7.
159. Basile LA, Taylor SN, Wagner CL, Horst RL, Hollis BW. The effect of high-dose vitamin D supplementation on serum vitamin D levels and milk calcium concentration in lactating women and their infants. *Breastfeed Med.* 2006;1(1):27-35.
160. Wagner CL, Hulsey TC, Fanning D, Ebeling M, Hollis BW. High-dose vitamin D3 supplementation in a cohort of breastfeeding mothers and their infants: a 6-month follow-up pilot study. *Breastfeed Med.* 2006;1(2):59-70.
161. Pazianas M, Butcher GP, Subhani JM, et al. Calcium absorption and bone mineral density in celiacs after long term treatment with gluten-free diet and adequate calcium intake. *Osteoporos Int.* 2005;16(1):56-63.
162. Fox AT, Du Toit G, Lang A, Lack G. Food allergy as a risk factor for nutritional rickets. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15(6):566-9.
163. Greer FR. Issues in establishing vitamin D recommendations for infants and children. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(6 suppl):1759S-62S.
164. Institute of Medicine, Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board. DRI: Dietary Reference Intakes For Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Washington, DC: National Academy Press; 1999.
165. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet.* 1998;351(9105):805-6.
166. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med.* 1998;338(12):777-83.
167. Park E. The therapy of rickets. *JAMA.* 1940;115(5):370-9.
168. Rajakumar K, Thomas S. Reemerging nutritional rickets: a historical perspective. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005;159(4):335-41.
169. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition; Kleinman RE, editores. *Pediatric Nutrition Handbook.* 4.^a ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 1998.
170. Canadian Paediatric Society, Indian and Inuit Health Committee. Vitamin D supplementation in northern Native communities [position statement]. *Paediatr Child Health.* 2002;7(7):459-63.
171. Weiler H, Fitzpatrick-Wong S, Veitch R, et al. Vitamin D deficiency and whole-body and femur bone mass relative to weight in healthy newborns. *CMAJ.* 2005;172(6):757-61.
172. Calikoglu AS, Davenport ML. Prophylactic vitamin D supplementation. *Endocr Dev.* 2003;6:233-58.
173. Zipitis CS, Markides GA, Swann IL. Vitamin D deficiency: prevention or treatment? *Arch Dis Child.* 2006;91(12):1011-4.
174. Joiner TA, Foster C, Shope T. The many faces of vitamin D deficiency rickets. *Pediatr Rev.* 2000;21(9):296-302.
175. Wharton B, Bishop N. Rickets. *Lancet.* 2003;362(9393):1389-400.
176. Goel KM, Sweet EM, Logan RW, Warren JM, Arneil GC, Shanks RA. Florid and subclinical rickets among immigrant children in Glasgow. *Lancet.* 1976;1(7970):1141-5.
177. Pettifor JM, Isdale JM, Sahakian J, Hansen JD. Diagnosis of subclinical rickets. *Arch Dis Child.* 1980;55(2):155-7.
178. Shah BR, Finberg L. Single-day therapy for nutritional vitamin D-deficiency rickets: a preferred method. *J Pediatr.* 1994;125(3):487-90.
179. Hochberg Z, Bereket A, Davenport M, et al. Consensus development for the supplementation of vitamin D in childhood and adolescence. *Horm Res.* 2002;58(1):39-51.