

## REUNIÓN DE PRIMAVERA DE LA SCCALP

### Mesa Redonda: Controversias y novedades

#### Profilaxis con vitamina D

M.A. ALONSO ÁLVAREZ

*Pediatra de Atención Primaria. Servicio de Salud del Principado de Asturias.*

#### INTRODUCCIÓN

La profilaxis con vitamina D ha sido en los últimos años objeto de revisión en la comunidad científica internacional y de modificaciones recientes en algunas guías oficiales al respecto. El papel de esta vitamina en el mantenimiento de un metabolismo mineral adecuado no plantea controversia pero la forma de obtener el aporte apropiado, el umbral de suficiencia en niños, y la auténtica relación de éste con la salud ósea, son aspectos muy discutidos y sin consenso en la actualidad<sup>(1-3)</sup>. El hallazgo de su receptor nuclear (VDR) en células y tejidos esenciales del organismo sin vinculación alguna con el metabolismo del calcio ha generado hipótesis sobre nuevas funciones denominadas por algunos extrasqueléticas o no calcémicas, según las cuáles niveles “adecuados” de vitamina D podrían disminuir la prevalencia de enfermedades inmunológicas, como la diabetes mellitus, y de ciertos tumores en la vida adulta<sup>(1,4-10)</sup>. Tal expectativa, sumada a la persistencia de casos de raquitismo (sobre todo en niños con factores de riesgo específicos) (Tabla I), y a la preocupación por un posible déficit subclínico de vitamina D en situaciones como la lactancia materna exclusiva<sup>(11-23)</sup> o en países de franjas muy soleadas donde nunca ha sido práctica habitual la profilaxis farmacológica<sup>(24-28)</sup>, ha llevado a algunas sociedades científicas y grupos de trabajo a modificar sus recomendaciones al respecto, apoyándose en la escasa toxicidad histórica de la vitamina D, en el balance riesgo/beneficio de su uso y extrapolando, en algunos aspectos, datos obtenidos de estudios en adultos<sup>(12)</sup>.

#### PERSPECTIVA HISTÓRICA

La descripción clínica del raquitismo fue publicada tres siglos antes del descubrimiento de la vitamina D. Actualmente sabemos que la mayoría de las acciones biológicas de ésta son mediadas por su receptor nuclear; proteína con gran especificidad y afinidad por la vitamina D y presente en más de 30 tejidos en nuestro organismo<sup>(29)</sup>, y que polimorfismos del gen responsable de su síntesis pueden alterar la funcionalidad del receptor condicionando patología<sup>(30)</sup>; sin embargo, medio siglo después del inicio de la suplementación farmacológica, la polémica sobre la forma de obtener los niveles adecuados e incluso sobre cuáles son estos niveles, persiste.

#### METABOLISMO DE LA VITAMINA D

El proceso de activación biológica de la vitamina D requiere dos hidroxilaciones; el metabolito resultante de la primera es la 25-hidroxivitamina D (25OHD) o calcidiol, cuyos niveles plasmáticos sirven de referencia del estatus global. La 2ª hidroxilación da lugar a la 1-25 dihidroxivitamina D (1-25OH<sub>2</sub>D) o calcitriol, su metabolito activo. Su producción está regulada por varios factores incluyendo el calcio, fósforo, hormona paratiroidea (PTH), y las recientemente descubiertas fosfatoninas<sup>(1,31)</sup>. En situaciones de déficit de vitamina D se produce un aumento de PTH mediado por el sensor de calcio de las glándulas paratiroides, que favorece la reabsorción renal de calcio, la liberación de éste desde el

*Correspondencia:* Dra. María Agustina Alonso Álvarez. Pediatra de Atención Primaria. Servicio de Salud del Principado de Asturias. Plaza del Carbayón, 1. 33001 Oviedo  
*Correo electrónico:* maruchialonso@gmail.com

© 2010 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León  
Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

**TABLA I.** FACTORES DE RIESGO ESPECÍFICOS PARA EL DÉFICIT DE VITAMINA D.

- Prematuridad
- Etnias específicas con pigmentación oscura de la piel.
- Exclusión de luz solar por razones culturales, religiosas o de cualquier tipo.
- Enfermedad orgánica subyacente crónica o con riesgo aumentado de déficit de absorción de calcio o de producción de vitamina D (insuficiencia renal, trastornos de la absorción intestinal, desnutrición, fibrosis quística de páncreas, enfermedad endocrinológica o metabólica).
- Enfermedad crónica de la piel que requiera el uso frecuente de corticoides tópicos.
- Dietas con alto contenido en fitatos.
- Lactantes que tomen exclusivamente pecho y cuyas madres no se exponen a la luz solar habitualmente, siguen dietas específicas (vegetarianas estrictas, alto contenido en fitatos) o presentan patología crónica que condiciona riesgo de déficit en ellas.

hueso y la síntesis de calcitriol<sup>(1)</sup>. En estadios avanzados, esta situación inicialmente compensadora conllevará un cociente calcio/fósforo inadecuado para el proceso de mineralización y finalmente se producirá la deplección de los depósitos de calcio. Por todo ello, los niveles de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina no son suficientemente sensibles para la detección del déficit leve de vitamina D, pero siempre son anormales en el moderado o severo, mientras que la determinación conjunta de PTH y 25OHD puede detectar el déficit de vitamina D en cualquier grado<sup>(32)</sup>. Esto es importante cuando se pretende evaluar el estatus de vitamina D.

#### ¿CUÁLES SON LAS NECESIDADES DE VITAMINA D?

Todos los organismos internacionales responsables del establecimiento de estos valores coinciden en señalar que 200 UI/día (5 µg) es el aporte adecuado (AI) de vitamina D durante toda la infancia; esta cifra se establece suponiendo que no existe vitamina D disponible procedente de la síntesis cutánea<sup>(33-36)</sup>. En cualquier caso, el *Food and Nutrition Board* (FNB) revisa actualmente este apartado y se prevé nuevo informe en mayo de 2010.

#### ¿CÓMO OBTENER LA CANTIDAD ADECUADA DE VITAMINA D?

Las fuentes de vitamina D son comunes en todas las etapas de la vida, con algunos matices dependientes de la edad.

**TABLA II.** ALIMENTOS QUE DE FORMA NATURAL CONTIENEN VITAMINA D

Alimentos	Medida	UI
Aceite hígado de bacalao	1 cucharada	1.360
Salmon cocido	100 g	360
Caballa cocida	100 g	345
Atún en aceite	85 g	200
Sardinias en aceite	50 g	250
Yema de huevo	1 unidad	20
Hígado cocido	100 g	15
Queso suizo	29 g	12

UI: Unidades Internacionales (1µg de vitamina D = 40 UI = 2,6 nM)

La principal es la síntesis endógena mediada por la luz ultravioleta (280-320 nm); el resto provendrá de los alimentos que de forma natural la contienen (pescado azul, yema huevo, hígado y grasa de mamíferos acuáticos y vísceras) (Tabla II), o de aquellos que han sido previamente fortificados (leche, cereales, yogur, mantequilla) (Tabla III). La etapa de la vida condiciona la exposición al sol y el tipo de alimentación. Al nacimiento los depósitos de vitamina D van a depender de la transmisión materna vía placentaria y por tanto de los niveles de la madre y a partir de este momento, de la producción propia y el aporte exógeno.

Ninguna revisión sistemática aclara si hay un nivel de exposición solar suficiente y seguro para mantener un óptimo estatus de vitamina D<sup>(3)</sup> pero si está demostrado que su exclusión habitual es un riesgo de deficiencia<sup>(37)</sup>. El balance "beneficio/riesgo" de la exposición dificulta la elaboración de mensajes de salud pública no contradictorios. Según Specker, 30'/semana en pañal y 2 horas vestido, sin gorro, permitiría mantener niveles de 25OHD >11 ng/ml<sup>(38)</sup>. Ho (Asia) encontró que exponer la cara 24'/día sería suficiente para eso<sup>(39)</sup>. Holick publica que 1/3-1/6 del MED ("mínimo eritema dosis") en cara y extremidades superiores proporcionaría los niveles recomendados<sup>(1)</sup>.

#### VITAMINA D Y TIPO DE LACTANCIA

Este es uno de los puntos más debatidos actualmente en la literatura sobre el tema que nos ocupa. La leche materna es el alimento más completo para los primeros meses y contiene todo lo que el niño necesita en esa etapa de su vida, de forma exclusiva los primeros 6 meses y complementado con otros alimentos hasta los 2 años o más<sup>(40)</sup>; *el amamantamiento exclusivo debe ser el modelo de referencia con el que com-*

parar los demás y nunca al revés<sup>(41)</sup>. Todos los Organismos Internacionales y Sociedades Científicas coinciden en este punto. Existe sin embargo gran controversia en los últimos años en cuanto a la capacidad de ésta para satisfacer las necesidades de vitamina D de los lactantes, lo cuál resulta ciertamente contradictorio. La leche materna ofrece una cantidad variable de vitamina D que dependerá de las reservas maternas durante la gestación y de la alimentación y exposición solar de la madre, estimándose entre 25-136 UI/litro; este hecho, sumado al hallazgo de niveles inferiores de 25OHD en lactantes amamantados de forma exclusiva<sup>(11-23,42)</sup> y a la publicación de casos de raquitismo en nuestro país en niños inmigrantes con lactancia materna prolongada habitualmente (africanos, asiáticos, musulmanes)<sup>(43-45)</sup> ha generado preocupación llegando a mencionarse la lactancia materna exclusiva como factor de riesgo de deficiencia en vitamina D, igual que la falta de exposición solar<sup>(46)</sup>. Sin embargo, trabajos que determinan niveles de 25OHD en lactantes de pecho, sin profilaxis, no han encontrado diferencias significativas en los niveles de PTH de estos niños respecto a otros que sí la recibieron<sup>(42)</sup> o alimentados con fórmulas fortificadas desde el nacimiento<sup>(47)</sup>. Ensayos clínicos y estudios que han evaluado hace años la relación de los niveles de 25OHD con parámetros de salud ósea (contenido mineral óseo, densidad mineral ósea, fracturas, PTH) no han podido objetivar diferencias significativas en estos parámetros en lactantes con niveles de 25OHD significativamente diferentes<sup>(13,14,47)</sup>, con igual resultado en algún estudio efectuado en niños mayores<sup>(48)</sup>. El Centro de Medicina Basada en la Evidencia de la Universidad de Ottawa, a instancias de la *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)* emitió en agosto de 2007 un informe que sintetiza la literatura sobre salud ósea y vitamina D concluyendo que hay una *inconsistente evidencia para una asociación entre la concentración sérica de 25OHD y el contenido mineral óseo en lactantes*<sup>(49)</sup>. Pese a ello, trabajos publicados en Norteamérica y otros países del mundo, incluido el nuestro, insisten en la necesidad de ofrecer suplementos con vitamina D a todos los niños que reciben lactancia materna exclusiva<sup>(12,15,19,20,24,42,50,51)</sup>.

Las fórmulas adaptadas están fortificadas en nuestro país con cantidades estándar de vitamina D (Tabla III) de forma que entre 300-500 cc aportarán 200 UI de vitamina D, siendo por ello los niveles de 25OHD en niños que las reciben, habitualmente más altos que los de los niños amamantados, pero tampoco se conoce como se relacionan estos niveles con la absorción óptima del calcio y es posible que la biodisponibilidad del calcio de la leche materna sea diferente y el transporte menos dependiente de la vitamina D<sup>(52)</sup>; no obstante, no se dispone de percentiles de niveles de

TABLA III. ALIMENTOS FORTIFICADOS EN ESPAÑA

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

25OHD y PTH para la población infantil española con y sin profilaxis.

### ¿CUÁL ES EL NIVEL ADECUADO DE VITAMINA D EN NIÑOS?

Este es otro punto controvertido y sin respuesta definitiva en la actualidad. Algunos autores hablan de deficiencia, deplección, insuficiencia, suficiencia y toxicidad sin llegar a un consenso acerca de qué significan realmente desde el punto de vista bioquímico o clínico estas situaciones y tampoco sobre las cifras de 25OHD que establecen los límites de cada una en pediatría<sup>(1,2,53)</sup>. La escasez de estudios en lactantes y niños, la falta de estandarización de los métodos de laboratorio, los coeficientes de variabilidad y las distintas interpretaciones de los resultados funcionales explican la controversia<sup>(9)</sup>. La falta de consenso en la cifra que define el umbral de deficiencia<sup>(50,54-60)</sup> (Tabla IV) genera cifras de prevalencia muy diferentes<sup>(61)</sup> y poco consistentes, por tanto; cuanto más alto es el umbral escogido mayor será la prevalencia de déficit<sup>(3)</sup>. El Instituto de Medicina (IOM) de USA en su *Dietary Reference Intakes* define la deficiencia de vitamina D como una concentración de 25OHD < 11 ng/ml<sup>(62)</sup>.

En adultos, la correlación inversa entre los niveles de 25OHD y PTH ha llevado a establecer el umbral de deficiencia en 20 ng/ml, cifra por encima de la cuál la PTH deja de descender y se establece una meseta<sup>(2,12)</sup>. Esta correlación inversa se ha publicado también en niños mayores y adolescentes<sup>(63-65)</sup> pero en lactantes está menos clara<sup>(13,14,47,50,55,66)</sup> y no hay datos disponibles para extrapolar este concepto a la población infantil; así lo reconoce incluso la Academia Americana de Pediatría (AAP) que recientemente ha modificado sus recomendaciones de profilaxis basándose en este umbral<sup>(12)</sup>. Son necesarios estudios adicionales en lactantes

TABLA IV. DISTINTOS CRITERIOS DE DEFICIENCIA UTILIZADOS EN LOS ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN EN LOS ÚLTIMOS AÑOS.

Autores/Año	País	Edad	Deficiencia (ng/ml)
Dawodu A et al /2003 <sup>(55)</sup>	Arabia Saudí	Lactantes	< 10
Lapatsanis et al/2005 <sup>(56)</sup>	Grecia	3-18 años	< 10
Lee et al /2007 <sup>(3)*</sup>	Estados Unidos	RN y madres	< 12
Bodnar et al/2007 <sup>(3)*</sup>	Estados Unidos	RN	< 15
Ziegler et al/2006 <sup>(50)</sup>	Canadá	Lactantes	< 11
Weng et al/2007 <sup>(3)*</sup>	Estados Unidos	6-21 años	< 30
Willis et al/2007 <sup>(3)*</sup>	Estados Unidos	4-8 años	<20
Stein et al/2006 <sup>(48)</sup>	Estados Unidos	4-8 años	<11
Kemp et al/2007 <sup>(3)*</sup>	Estados Unidos	1-8 años	< 16
Cabezuelo y col/2007 <sup>(42)</sup>	España	Lactantes	<10
Cabezuelo y col/2005 <sup>(44)</sup>	España	Lactantes	<9
Gessner et al/2003 <sup>(57)</sup>	Estados Unidos	6-23 meses	< 15
Thomson et al/2004 <sup>(58)</sup>	Australia	4-10 meses	<12
Rockell et al/2005 <sup>(54)</sup>	Nueva Zelanda	5-14 años	<7
Roth et al/2005 <sup>(59)(3)*</sup>	Canadá	2-16 años	<10

RN: Recién nacido. <sup>(3)\*</sup> Mencionados en referencia 3.

y niños para establecer la cifra límite de la deficiencia y algunos autores sugieren que el rango sea adaptado al aporte de calcio en la dieta<sup>(67,68)</sup>, diferente entre países. La fortificación de alimentos es mayor en Norteamérica que en Europa, pero ocurre lo contrario con el aporte de calcio<sup>(69)</sup>.

#### ¿CÓMO SE ABORDA EL PROBLEMA DE LA PROFILAXIS EN LOS DISTINTOS PAÍSES?

La forma de aumentar exógenamente el aporte de vitamina D es muy variada. En Estados Unidos y Canadá se mantiene una política de fortificación obligatoria de la leche y margarina permitiendo la fortificación opcional de otros alimentos y además se recomienda la profilaxis farmacológica universal; en el Reino Unido, Irlanda, Escocia, y Australia, entre otros, la fortificación es sólo opcional en productos como los cereales y la margarina, y la profilaxis con vitamina D está condicionada a la existencia de factores de riesgo para el déficit (Tabla I). En otros países de Europa y el resto del mundo la fortificación está incluso restringida por la legislación y no se realiza ningún tipo de profilaxis. Los hábitos culturales condicionan a veces el estatus de vitamina D; en Noruega y Japón la fortificación es escasa, pero el elevado consumo de pescado compensa esta deficiencia, como se comprueba en estudios que evalúan niveles plasmáticos de 25OHD<sup>(69)</sup>.

#### ¿CUÁL ES LA SITUACIÓN EN ESPAÑA?

En España son múltiples los alimentos infantiles que están fortificados con vitamina D (Tabla III). Respecto al uso de profilaxis farmacológica, la situación en los últimos años ha sido muy irregular en nuestro país coexistiendo pautas muy variadas en dosis y tiempo de administración. Algunos grupos de trabajo (Comité de Lactancia Materna de la Asociación Española de Pediatría; Grupo de Trabajo de Prevención en la Infancia y Adolescencia)<sup>(40)</sup> recomendaban hasta 2009 la administración de 200-400 UI/día a niños con factores de riesgo específicos. En agosto de 2009 esta recomendación ha sido sustituida por la profilaxis generalizada con 400 UI/día de vitamina D para todos los lactantes que no ingieran al menos 1 litro de leche fortificada al día; y también a niños y adolescentes con factores de riesgo de déficit que no aseguren este aporte diario (<http://www.aeped.es/lactanciamaterna/rpmf6.htm>), ([http://www.aepap.orgprevinfad/pdfs/previnfad\\_vitamina\\_D.pdf](http://www.aepap.orgprevinfad/pdfs/previnfad_vitamina_D.pdf)). Estas son las directrices que ofrece desde octubre de 2008 la AAP<sup>(12)</sup> que ha modificado su guía previa de 2003<sup>(41)</sup> argumentando que 400UI/día permitiría mantener niveles de 25OHD > 20 ng/ml (umbral de deficiencia en adultos) en lactantes alimentados con pecho exclusivamente y mencionando además que los preparados comercializados en Estados Unidos suministran 400 UI/ml o gota y no 200 UI.

## EN RESUMEN

1. No existe consenso sobre el umbral de deficiencia de vitamina D en lactantes y niños; este umbral se ha establecido en adultos en 20 ng/ml, pero probablemente en la actualidad no hay evidencia para extrapolar esta cifra a neonatos y lactantes.
2. No existe por el momento evidencia consistente de relación entre niveles de 25OHD y la salud ósea en lactantes.
3. Las últimas recomendaciones sobre profilaxis con vitamina D en nuestro país aconsejan la administración de 400 UI/día a todos los lactantes amamantados y aquellos que no reciban al menos 1 litro de leche fortificada al día; estas recomendaciones coinciden con la Guía publicada en 2008 por la AAP. Probablemente las publicaciones sobre nuevas funciones atribuidas a la vitamina D han contribuido a esta modificación; sin embargo, no sabemos exactamente cuáles son los niveles óptimos de 25OHD en cada etapa de la vida y para el desarrollo de las nuevas funciones preventivas.
4. La multitud de factores (genéticos, ambientales, culturales) que influyen en el estatus de vitamina D debe condicionar la extrapolación de datos de otros países.

*La profilaxis con vitamina D aún seguirá siendo objeto de debate e investigación en los próximos años.*

## BIBLIOGRAFÍA

1. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest.* 2006; 116: 2062-2072.
2. Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective DRI for vitamin D. *J Nutr.* 2005; 135: 317-322.
3. Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, Weiler HA, Puil L, Ooi DS, et al. "Effectiveness and Safety of Vitamin D in Relation to Bone Health." Evidence Report/Technology Assessment N° 158 [Monografía en Internet]. Rockville: University of Ottawa Evidence-Based Practice Center). AHRQ; 2007 [acceso junio 2008]. Disponible en: <http://www.ahrq.gov/>.
4. Huynh T, Greer RM, Nyunt O, Bowling F, Cowley D, Leong GM, et al. The association between ketoacidosis and 25(OH)-vitamin D levels at presentation in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes.* 2009; 10: 38-43.
5. Raghuvanshi A, Joshi SS, Christakos S. Vitamin D and multiple sclerosis. *J Cell Biochem.* 2008; 105: 338-343.
6. Kragt J, Van Amerongen B, Killestein J, Dijkstra C, Uitdehaag B, Polman C, et al. Higher levels of 25-hydroxyvitamin D are associated with a lower incidence of multiple sclerosis only in women. *Mult Scler.* 2009; 15: 9-15.
7. Gissel T, Rejnmark L, Mosekilde L, Vestergaard P. Intake of vitamin D and risk of breast cancer- a meta-analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2008; 111: 195-199.
8. Gandini S, Raimondi S, Gnagnarella P, Doré JF, Maisonneuve P, Testori A. Vitamin D and skin cancer: A meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2009; 45: 634-641.
9. Cannell JJ. Autism and vitamin D. *Med Hypotheses.* 2008; 70: 750-759.
10. Yan J, Feng J, Craddock N, Jones IR, Cook EH, Goldman D, et al. Vitamin D receptor variants in 192 patients with schizophrenia and other psychiatric diseases. *Neurosci Lett.* 2005; 30: 37-41.
11. Gartner LM, Greer FR. Section on Breastfeeding and Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency: new guidelines for vitamin D intake. *Pediatrics.* 2003; 111: 908-910.
12. Wagner CL, Greer FR. Prevención del raquitismo y la deficiencia de vitamina D en lactantes, niños y adolescentes. *Pediatrics.* (Ed esp.) 2008; 66: 321-331.
13. Greer FR, Searcy JE, Levin RS, Steichen JJ, Steichen-Asche PS, Tsang RC. Bone mineral content and serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in breast-fed infants with and without supplemental vitamin D: one year follow-up. *J Pediatr.* 1982; 100: 919-922.
14. 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: 204-212.
15. Balasubramanian S, Ganesh R. Vitamin D deficiency in exclusively breast-fed infants. *Ind J Med Res.* 2008; 127: 250-255.
16. Allen LH. Multiple micronutrients in pregnancy and lactation: an overview. *Am J Clin Nutr.* 2005; 81: 1206S-1212S.
17. Greer FR. Do breastfed infants need supplemental vitamins? *Pediatr Clin North Am.* 2001; 48: 415-423.
18. Balasubramanian S, Shivbalan S, Kumar PS. Hypocalcemia due to vitamin D deficiency in exclusively breastfed infants. *Indian Pediatr.* 2006; 43: 247-251
19. Turck D. Comité de Nutrition de la Société Française de Pédiatrie. Breast feeding: health benefits for child and mother. *Arch Pediatr.* 2005; 12: S145-165
20. Ward LM. Vitamin D deficiency in the 21st century: a persistent problem among Canadian infants and mothers. *CMAJ.* 2005; 172: 769-770
21. Rajakumar K, Thomas SB. Reemerging nutritional rickets: a historical perspective. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005; 159: 335-341
22. Wagner CL, Taylor SN, Hollis BW. Does vitamin D make the world go round. *Breastfeed Med.* 2008; 3: 239-250
23. Girish M, Subramaniam G. Rickets in exclusively breast fed babies. *Indian J Pediatr.* 2008; 75: 641-643
24. Challa A, Ntourntoufi A, Cholevas V, Bitsori M, Galanakis E, Andronikou S. Breastfeeding and vitamin D status in Greece during the first 6 months of life. *Eur J Pediatr.* 2005; 164: 724-729
25. Abdullah MA, Salhi HS, Bakry LA, Okamoto E, Abomelha AM, Stevens B, et al. Adolescent rickets in Saudi Arabia: a rich and sunny country. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002; 15: 1017-1025

26. Anatoliotaki M, Tsilimigaki A, Tsekoura T, Schinaki A, Stefanaki S, Nicolaidou P. Congenital rickets due to maternal vitamin D deficiency in a sunny island of Greece. *Acta Paediatr.* 2003; 92: 389-391
27. Lippi G, Montagnana M, Targher G. Vitamin D deficiency among Italian children. *CMAJ.* 2007; 177: 1529-1530
28. Al-Atawi MS, Al-Alwan IA, Al-Mutair AN, Tamim HM, Al-Jurayan NA. Epidemiology of nutritional rickets in children. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2009; 20: 260-265
29. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics.* 2008; 122: 398-417
30. Jofré R. Polimorfismos del gen del receptor de la vitamina D (VDR) y función paratiroidea. *Nefrología.* 2001; XXI: 51-55
31. Negri AL. El FGF23 en la insuficiencia renal crónica y el postrasplante renal. *Nefrología.* 2009; 29: 196-202
32. Hashemipour S, Larijani B, Adibi H, Sedaghat M, Pajohui M, Bastan-Hagh MH. The status of biochemical parameters in varying degrees of vitamin D deficiency. *J Bone Miner Metab.* 2006; 24: 213-218
33. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Washington, DC; 1997. [Acceso en marzo 2007]. Disponible en: <http://www.nap.edu>
34. Gabarra AG. Ingesta de Nutrientes: Conceptos y Recomendaciones Internacionales (1ª parte). *Nutr Hosp.* 2006; 21: 291-299
35. FAO/WHO. Vitamin D. En: Human Vitamin and Mineral Requirements. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation. Roma: FAO; 2002. p 109-118. Disponible en: <http://www.fao.org/docrep>
36. Karim NA. Vitamin D. En: RNI. Recommended Nutrient Intakes for Malaysia. A Report Of the Technical Working Group on Nutritional Guidelines. National Coordinating Committee on Food and Nutrition. [Monografía en internet] Malaysia: Mohd Ismail Noor, Khor Geok Lin, Tee E Siong; 2005 [Acceso en abril 2007]. Disponible en <http://www.moh.gov.my/>
37. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87: 1080S-1086S.
38. Specker B, Valanis B, Hertzberg V, Edwards N and Tsang RC. Sunshine exposure and serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in exclusively breastfed infants. *J Pediatr.* 1985; 107: 372-376.
39. Ho ML, Yen HC, Tsang HC, Specker BL, Chen XC, Nichols BL. Randomized study of sunshine exposure and serum 25OHD in breast-fed infants in Beijing, China. *J Pediatr.* 1985; 107: 928-931.
40. Hernández A MT, Maldonado AJ. La lactancia materna. Cómo promover y apoyar la lactancia materna en la práctica pediátrica. Recomendaciones del Comité de Lactancia de la AEP. *An Esp Pediatr.* 2005; 63: 340-356.
41. Cattaneo A, Fallon M, Kewitz G, Mikiel-Kostyra K, Robertson A. Alimentación de los lactantes y niños pequeños: Normas Recomendadas por la Unión Europea. EUNUTNET (Red Europea para la Nutrición Pública Saludable: Trabajo en red, monitorización, intervención y formación). Comisión Europea (SPC2003320). 2005-2006. [Acceso en marzo 2010]. Disponible en <http://www.aeped.es/lactanciamaterna/otros-doc>
42. Cabezuelo HG, Vidal MS, Abeledo GA, Frontera IP. Niveles de 25-hidroxivitamina D en lactantes. Relación con la lactancia materna. *An Pediatr.* 2007; 66: 491-495.
43. López N, Bonet M, García O. Raquitismo carencial en inmigrantes asiáticos. *An Esp Pediatr.* 2002; 57: 227-230.
44. Cabezuelo HG, Vidal MS, Frontera IP. Deficiencia de vitamina D en una madre lactante y raquitismo grave en su hijo. *An Pediatr.* 2005; 63: 561-568
45. Yeste D, Carrascosa A. Raquitismo carencial en la infancia: análisis de 62 casos *Med Clin.* 2003;121: 23- 27.
46. López GMM, Martín FME. Indicaciones actuales de la profilaxis con vitamina D. *An Pediatr Contin.* 2006; 4:193-195
47. Park MJ, Namgung R, Kim DH, Tsang RC. Bone mineral content is not reduced despite low vitamin D status in breast milk-fed infants versus cow`s milk based formula- fed infants. *J Pediatr.* 1998; 132: 641-645.
48. Stein EM, Laing EM, Hall DB; Hausman DB, Kimlin MG, Johnson MA, 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: 75-81
49. Cranney A, Weiler HA, O'Donnell S, Puil L. Summary of evidence-based review on vitamin D efficacy and safety in relation to bone health. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88: 513S-519S.
50. Ziegler EE, Hollis BW, Nelson SE, Jeter JM. Vitamin D deficiency in breastfed infants in Iowa. *Pediatrics.* 2006; 118: 603-610.
51. Gordon CM, Feldman HA, Sinclair L, Williams AL, Kleinman PK, Perez-Rossello J, et al. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy infants and toddlers. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008; 162: 505-512
52. Leis TR, Tojo SR. Guías prácticas sobre Nutrición. Alimentación en el lactante. Unidad de Investigación en Nutrición y Desarrollo Humano de Galicia. Sociedad Española de Gastroenterología Pediátrica. *An Esp Pediatr.* 2001; 54: 145-159
53. Morris HA. Vitamin D: A hormone for all seasons-how much is enough? *Understanding the new pressures.* *Clin Biochem Rev.* 2004; 25:21-32
54. Rockell JE, Green TJ, Skeaff CM, Whiting SJ, Taylor RW, Williams SM, et al. Season and ethnicity are determinants of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in New Zealand children aged 5-14 y. *J Nutr.* 2005; 135: 2602-2608.
55. Dawodu A, Agarwal M, Hossain M, Kochiyil J, Zayed R. Hypovitaminosis D and vitamin D deficiency in exclusively breast-feeding infants and their mothers in summer: a justification for vitamin D supplementation of breast-feeding infants. *J Pediatr.* 2003; 142: 169-173
56. Lapatsanis D, Moulas A, Cholevas V, Soukakos P, Papadopoulou ZL, Challa A. Vitamin D: a necessity for children and adolescents in Greece. *Calcif Tissue Int.* 2005; 77: 348-355
57. Gessner BD, Plotnik J, Muth PT. 25-hydroxyvitamin D levels among healthy children in Alaska. *J Pediatr.* 2003; 143: 434-437
58. Thomson K, Morley R, Grover SR, Zacharin MR. Postnatal evaluation of vitamin D and bone health in women who were vitamin D-deficient in pregnancy, and in their infants. *Med J Aust.* 2004; 181: 486-488

59. Roth DE, Martz P, 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: 443-449
60. Canadian Paediatric Society. Vitamin D supplementation: recommendations for Canadian mothers and infants. *Paediatr Child Health*. 2007;12: 583-598. Disponible en: <http://www.cps.ca/english/publications/>
61. Rovner AJ, O'Brien KO. Hypovitaminosis D among healthy children in the United States. A review of the current evidence. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008; 162: 513-519
62. Whiting SJ, Calvo MS. Dietary recommendations for vitamin D: a critical need for functional end points to establish an estimated average requirement. *J Nutr*. 2005; 135: 304-309
63. Pettifor JM: Rickets and vitamin D deficiency in children and adolescents. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2005; 34: 537-553
64. Gordon CM, De Peter KC, Feldman HA, Grace E, Emans SJ. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004; 158: 531-517
65. Rajakumar K, Fernstrom JD, Janosky JE, Greenspan SL. Vitamin D insufficiency in preadolescent African-American children. *Clin Pediatr (Phila)*. 2005; 44: 683-692
66. Zeghoud F, Vervel C, Guillozo H, Walrant-Debray O, Boutignon H, Garabédian M. Subclinical vitamin D deficiency in neonates: definition and response to vitamin D supplements. *Am J Clin Nutr*. 1997; 65: 771-778
67. Pettifor JM. . Vitamin D &/or calcium deficiency rickets in infants & children: a global perspective. *Indian J Med Res*. 2008; 127: 245-249
68. De Lucia MC, Mitnick ME, Carpenter TO. Nutritional rickets with normal circulating 25-hydroxyvitamin D: a call for reexamining the role of dietary calcium intake in North American infants. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 3539-3545
69. Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN. Vitamin D intake: A global perspective of current status. *J Nutr*. 2005; 135: 310-316.