Vitamina D y la Salud: La vitamina que los humanos necesitan

Autores: Szu-Wen Chang y Hung-Chang Lee

Fuente de artículo traducido:

Lee, S.-W. C.-C. (2019). Vitamin D and health - The missing vitamin in humans. *Pediatrics and Neonatology*.

La deficiencia severa de vitamina D puede causar raquitismo en bebés o niños y osteomalacia en adultos, aunque actualmente es poco común en países desarrollados. Sin embargo, la insuficiencia de vitamina D tiene mayor prevalencia y se relaciona con osteoporosis y una mayor incidencia de caídas o fracturas. Se ha reportado que el 96% de los niños con raquitismo fueron alimentados por lactancia materna, ya que la leche materna contiene una cantidad insuficiente de vitamina D. En 2008, la Academia Americana de Pediatría recomendó que los bebés que recibían lactancia materna exclusiva o parcialmente necesitaban 400 unidades internacionales de vitamina D diarias desde los primeros días de vida. Además, dado que los receptores de vitamina D se encuentran en todo el cuerpo, un estado insuficiente de vitamina D puede estar relacionado con varios efectos extraesqueléticos, como complicaciones relacionadas con el embarazo y alteración del sistema inmune. Este estudio analiza las investigaciones sobre los efectos de la vitamina D a nivel sistémico, los posibles factores de riesgo que llevan a la deficiencia de vitamina D y las recomendaciones sobre los requerimientos de vitamina D. Es ampliamente conocido que la vitamina D se puede obtener a través de la exposición al sol o fuentes dietéticas naturales limitadas. La Academia Americana de Dermatología ha declarado que la radiación ultravioleta es un carcinógeno cutáneo conocido, por lo que puede no ser seguro ni eficaz obtener vitamina D a través de la exposición al sol u otras fuentes artificiales. Por lo tanto, muchos pediatras y médicos recomiendan la suplementación adecuada de vitamina D para lograr una concentración plasmática óptima. Actualmente se están llevando a cabo ensayos para evaluar los efectos de restablecer la vitamina D y obtener su nivel sérico óptimo. Por lo que en consecuencia el asesoramiento médico sobre la suplementación de vitamina D debe ser individualizado.

1. DESCUBRIMIENTO DE LA VITAMINA D

El raquitismo, una condición caracterizada por una mineralización deficiente del tejido óseo y las placas de crecimiento, puede provocar debilidad en los huesos en bebés y niños. El término "raquitismo" se utilizó por primera vez en 1634 **[1]**. Según informes del Royal Infirmary en Manchester, se descubrió que el aceite de hígado de bacalao era efectivo para tratar el raquitismo **[2]**. En 1822, Sniadecki destacó la relación entre la luz solar y el raquitismo. Al final de la Primera Guerra Mundial, cuando el raquitismo era un problema importante e incurable en Viena, Harriet Chick lideró un grupo del Consejo de Investigación Médica Británico para estudiar esta condición **[3]**. Concluyeron que tanto el aceite de hígado de bacalao como la exposición al sol podían ser eficaces en el tratamiento del raquitismo. En 1922, McCollum y otros propusieron el término "Vitamina D" en artículos que sugerían la existencia de una vitamina que promueve la deposición de calcio **[4]**.

2. Metabolismo y actividad biológica de la vitamina D

La vitamina D es una vitamina liposoluble. Se muestra el diagrama de flujo de su proceso en la (**Figura 1**). Pocos alimentos contienen naturalmente vitamina D (pescados grasos como sardinas, arenques, atún, caballa, salmón, aceite de hígado de bacalao, yemas de huevo, setas shiitake, hígado u órganos), por lo que la síntesis de la piel mediante la radiación ultravioleta-B (UVB) sigue siendo la principal vía para obtener vitamina D, representando el 90% de la reposición de vitamina D **[5]**. El colecalciferol (vitamina D_3) proviene de fuentes animales y el ergocalciferol (vitamina D_2) proviene de fuentes vegetales **[6]**. El precursor similar al colesterol (7-dehidrocolesterol) en las células epidérmicas de la piel puede convertirse después de la radiación UVB (longitud de onda 290-315 nm) en pre-vitamina D, la cual también se isomeriza a vitamina D_3. Tanto la vitamina D_3 como la D_2 son biológicamente inactivas y requieren una conversión enzimática adicional para activarse. En primer lugar, en el hígado se produce una 25-hidroxilación para formar 25(OH)D (calcidiol), la forma circulante principal de vitamina D, con una vida media de 2-3 semanas. Luego, se convierte en los riñones a través de la 1-alfa-hidroxilación a su forma más activa, $1,25(OH)_2D$ (calcitriol), con una vida media de 4-6 horas. Este proceso está regulado por la hormona paratiroidea (PTH) y otros mediadores, incluyendo la hipofosfatemia y la hormona del crecimiento **[7,8]**. La 1-alfa-hidroxilación también se da fuera del riñón, como los macrófagos alveolares, osteoblastos, ganglios linfáticos, placenta, colon, mamas y queratinocitos, lo que sugiere un posible papel autocrino-paracrino de $1,25(OH)_2D$ **[7,8]**. Funciona a través de un receptor de vitamina D (VDR) que se expresa de manera universal en células nucleadas. Su función biológica más importante es promover la diferenciación de los enterocitos y la absorción intestinal de calcio, facilitando la homeostasis del calcio. En situaciones de hipocalcemia, el nivel plasmático de calcio ionizado disminuye, lo cual es detectado por los receptores de calcio de la glándula paratiroides. La glándula paratiroides secreta la hormona paratiroidea (PTH), la cual estimula la 1-alfa-hidroxilación en los riñones para producir mayor cantidad de 1,25(OH)2D a partir de la forma circulante de 25(OH)D. El aumento de 1,25(OH)2D favorece el transporte de calcio en los intestinos, huesos y riñones, y regula la actividad de los osteoblastos y osteoclastos. A medida que el calcio plasmático regresa a sus niveles normales, la secreción adicional de PTH disminuye. Este ciclo fisiológico de la vitamina D y la homeostasis del calcio demuestra la importancia de contar con niveles adecuados de 25(OH)D circulante para mantener una síntesis adecuada de 1,25(OH)2D y el nivel de calcio en plasma. No obstante, la deficiencia de vitamina D puede resultar en niveles insuficientes de 25(OH)D circulante, lo que disminuye la síntesis de $1,25(OH)_2D$ y la absorción de calcio, elevando los niveles de PTH. Por lo tanto, es recomendable que los nutricionistas se enfoquen en los niveles plasmáticos de 25(OH)D y PTH para evaluar clínicamente la vitamina D. Además, dado que los receptores de vitamina D se encuentran no solo en el intestino delgado, sino también en el colon, osteoblastos, linfocitos T y B activados, células mononucleares, células de los islotes beta y en órganos principales como el cerebro, corazón, piel, gónadas, próstata y mamas **[8]**, se espera la presencia de efectos extraesqueléticos coexistentes en caso de deficiencia de vitamina D. (**Tabla 1**).

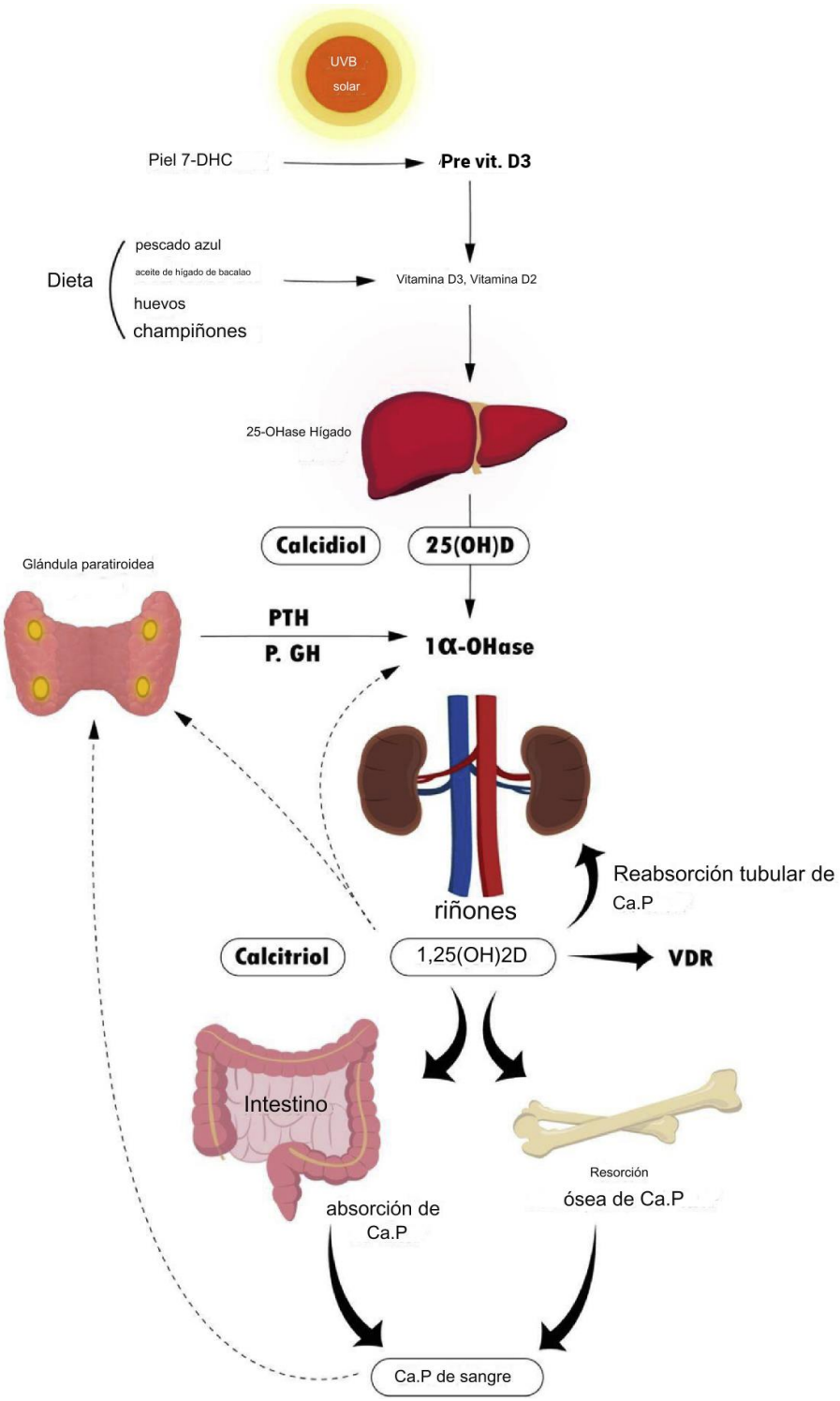

Figura 1: El metabolismo y la actividad biológica de la vitamina D. Diagrama de flujo del metabolismo de la vitamina D.

Las flechas sólidas representan los efectos directos de sus productos, mientras que las líneas punteadas indican la retroalimentación negativa del calcio plasmático o $1,25(OH)_2D$ (**Ca**: calcio; **7-DHC**: 7-dehidrocolesterol; **GH**: hormona del crecimiento; **1α-OHase**: 1-alfa-hidroxilasa; **25-OHase**: 25-hidroxilasa; **P:** fosfato, **PTH:** hormona paratiroidea; **VDR**: receptor de vitamina **D**; Vit: vitamina).

Tabla 1. Aspectos de la vitamina D y la Salud

Tabla 1 Aspectos de la vitamina D y la salud
Descubrimiento de la vitamina D
Metabolismo y actividad biológica de la vitamina D
Efectos esqueléticos y extraesqueléticos de la vitamina D
La vitamina D y la salud ósea
¿Puede la vitamina D prevenir caídas y fracturas?
Requerimiento de vitamina D en el embarazo y la lactancia
La vitamina D y el sistema inmunológico
Vitamina D y otros efectos sistémicos
Deficiencia de vitamina D
Definición de deficiencia de vitamina D
Factores de riesgo de la deficiencia de vitamina D
Requerimiento recomendado de vitamina D
Suplementación de vitamina D
Intoxicación por vitamina D y complicaciones

3. VITAMINA D Y SALUD ÓSEA

La deficiencia severa de vitamina D puede causar raquitismo en bebés o niños y osteomalacia en adultos, aunque estas enfermedades son poco comunes en la mayoría de los países desarrollados. Sin embargo, la insuficiencia de vitamina D tiene mayor prevalencia y puede estar relacionada con osteoporosis y una mayor incidencia de caídas o fracturas. La deposición mineral en los huesos comienza en el embarazo, especialmente durante el tercer trimestre **[9]**. La masa ósea aumenta aproximadamente 40 veces desde el nacimiento hasta la adultez, alcanzando el 90% de la masa ósea máxima al final de la segunda década de la vida (adolescencia temprana) **[10]**. La infancia y la adolescencia son períodos críticos para la deposición mineral en los huesos **[11]**. Una evaluación de salud pública realizada en 2010 concluyó que la suplementación de calcio en niños sanos no disminuyó significativamente la incidencia de fracturas. Una dieta equilibrada y saludable que cumpla con la ingesta recomendada de calcio fue más beneficiosa que la suplementación diaria de calcio **[11,12]**. Debido a la escasez de fuentes dietéticas naturales de vitamina D y a la exposición solar insuficiente en la mayoría de los niños y adolescentes, se requiere la suplementación con vitamina D. No se recomienda realizar exámenes de rutina de los niveles de 25(OH)D, excepto en aquellos que presenten mayor riesgo (como se detalla en la **Tabla 2**), o en niños con crecimiento deficiente, retraso en el desarrollo motor grueso o irritabilidad inusual; aquellos hospitalizados o residentes en instituciones con exposición solar limitada; o aquellos con niveles elevados de fosfatasa alcalina sérica (ALP) (>500 UI/L en recién nacidos o >1000 UI/L en niños de hasta 9 años) **[7, 13, 14]**.

Tabla 2. Factores de riesgo de deficiencia de Vitamina D

Tabla 2 Factores de riesgo de deficiencia de vitamina D.
Síntesis cutánea inadecuada de vitamina D.
Piel oscura
Edad (bebés, adolescentes y ancianos)
Obesidad
Bloqueo físico de la exposición a los rayos ultravioleta B (ropa, uso de protectores solares,…)
Factores relacionados con la geografía (mayor latitud, estación invernal, menor altitud,…)

Ingesta dietética inadecuada de vitamina D.
Dieta desequilibrada
Vegetarianos, trastornos alimentarios (anorexia nerviosa, bulimia nerviosa,…)
Síndrome de malabsorción
Malabsorción intestinal (Enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa,…)
Insuficiencia pancreática (fibrosis quística)
Síndrome de colestasis (atresia biliar)
Después de una resección intestinal (síndrome del intestino corto)
Factores perinatales
Deficiencia materna de vitamina D durante el embarazo
Precocidad
Amamantado exclusivamente después de los tres a seis meses de edad.
Trastornos genéticos o endocrinos.
Enfermedades hepáticas/renales crónicas
Hiperparatiroidismo, deficiencia de la hormona del crecimiento, diabetes mellitus.
Resistencia hereditaria de la vitamina D.
Medicamentos
Anticonvulsivos (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, topiramato)
Agentes antirretrovirales para el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana.
Agentes antifúngicos azol (ketoconazol)
glucocorticoide

4. ¿PUEDE LA VITAMINA D PREVENIR CAÍDAS Y FRACTURAS?

Dado que la vitamina D es esencial para la homeostasis del calcio y el metabolismo óseo, es importante analizar la suplementación de vitamina D y su función en la prevención de caídas y fracturas. Sin embargo, la evidencia al respecto es contradictoria. Varios metaanálisis han demostrado una disminución en el riesgo de caídas en personas mayores después de restablecer los niveles de vitamina D con dosis de 700-1000 unidades internacionales (UI) al día (riesgo relativo (RR) de aproximadamente 20%), especialmente en aquellos con niveles bajos de vitamina D preexistentes **[15]**. Un metaanálisis realizado en 2007 concluyó que el tratamiento combinado (800 UI de vitamina D más 1200 mg de calcio al día) fue más efectivo en la reducción de fracturas de cadera y la mortalidad en pacientes que residen en instituciones **[16]**. Sin embargo, revisiones posteriores indicaron que la vitamina D sola o en combinación con calcio no redujo significativamente el riesgo de caídas y fracturas en adultos que viven en la comunidad **[17]**. Además, la terapia combinada con vitamina D y calcio podría aumentar la incidencia de cálculos renales **[17]**. Otro ensayo clínico realizado por Sanders et al. encontró un riesgo aún mayor de caídas y fracturas al administrar dosis altas de vitamina D (una dosis única alta de 500,000 UI anualmente, lo que resulta en un nivel crónico de 25(OH)D en suero > 40 ng/mL), por lo que se debe evitar el régimen intermitente de dosis altas **[18]**.

5. REQUERIMIENTO DE VITAMINA D DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Varios estudios han demostrado la asociación entre la deficiencia de vitamina D materna y un mayor riesgo de preeclampsia, diabetes gestacional, parto prematuro, recién nacidos pequeños para la edad gestacional y formación ósea fetal comprometida **[19]**. Una revisión sistemática de Cochrane en el año 2016 indicó que la suplementación diaria o intermitente de vitamina D en mujeres embarazadas podría aumentar la concentración

de 25(OH)D en suero en la etapa final del embarazo y reducir la incidencia de preeclampsia, parto prematuro y bajo peso al nacer, aunque la calidad de la evidencia era de baja a moderada [20]. Sin embargo, la terapia combinada con vitamina D y calcio podría aumentar el riesgo de parto prematuro [20]. Debido a la limitada información de evidencia disponible para evaluar los beneficios y riesgos de la suplementación con vitamina D durante el embarazo, esta intervención no es recomendada por la Organización Mundial de la Salud como parte de la atención prenatal de rutina [21]. Sin embargo, el Hospital de la Universidad de Oxford sugiere que la decisión de suplementar con vitamina D a las mujeres embarazadas y en periodo de lactancia debe discutirse con todas ellas [22]. Se recomienda una dosis más alta de vitamina D (a partir de 1000 UI al día) en combinación con una dieta rica en calcio (al menos 1000 mg de calcio diarios) en mujeres no caucásicas de alto riesgo con un IMC >30 kg/m², que viven en latitudes más altas o que dan a luz durante el período de noviembre a marzo [22]. Recientemente, un metaanálisis también demostró que la suplementación con vitamina D durante el embarazo podría reducir el riesgo de recién nacidos pequeños para la edad gestacional y mejorar el crecimiento del bebé después del nacimiento [23]. Una suplementación diaria de 2000 UI no aumentó el riesgo de muerte fetal y neonatal ni la incidencia de malformaciones congénitas [23]. Se deben establecer más pautas y recomendaciones para el nivel óptimo de 25(OH)D en suero durante el embarazo, el momento de la suplementación con vitamina D y la seguridad y eficacia de la dosificación. En lo que se refiere a las mujeres en periodo de lactancia, un estudio en el año 2006 mostró que una mayor ingesta de vitamina D materna (4000-6400 UI al día) podría lograr una concentración suficiente de vitamina D en la leche materna para los bebés alimentados exclusivamente con leche materna [24]. Además, se ha encontrado que es más eficaz proporcionar al menos 400 UI diarias para los bebés alimentados exclusivamente con leche materna [7].

6. VITAMINA D Y SISTEMA INMUNOLÓGICO

Como se mencionó anteriormente, los receptores de vitamina D (VDR) se encuentran presentes en todo el cuerpo, incluidos las células que presentan antígenos, con efectos directos conocidos en la inmunidad innata y adaptativa. A continuación se analiza la relación entre la vitamina D y estas enfermedades.

Tuberculosis

Existe una asociación entre la deficiencia de vitamina D y la tuberculosis. Se reportó en el año 2008 que la radiación UVB tenía efectos beneficiosos en la terapia de la tuberculosis [25]. Sin embargo, Martineau et al. concluyeron que la suplementación con vitamina D no mostró una mejora significativa en los resultados clínicos [26].

Infecciones del tracto respiratorio

Un ensayo prospectivo realizado por Camargo encontró una asociación inversa entre el nivel de 25(OH)D en sangre del cordón umbilical y el riesgo de desarrollar infección del tracto respiratorio superior a los 3 meses y sibilancias a los 15 meses de edad [27]. Los recién nacidos con niveles de 25(OH)D inferiores a 20 ng/mL presentaban un riesgo seis veces mayor de desarrollar bronquiolitis relacionada con el virus sincitial respiratorio a la edad de 1 año en comparación con aquellos con niveles de 25(OH)D superiores a 30 ng/mL [28]. Un metaanálisis reciente de 25 ensayos en 2017 mostró una reducción en la

incidencia de infecciones agudas del tracto respiratorio después de la suplementación con vitamina D (OR 0,88, IC del 95% 0,81-0,96), lo cual es más significativo en pacientes con deficiencia grave de vitamina D (menos de 10 ng/mL) [29].

Asma

La ingesta de vitamina D materna durante el embarazo puede estar asociada con el riesgo de que los niños desarrollen episodios de sibilancias posteriormente [27]. En un estudio transversal se observó los niveles de 25(OH)D entre grupos de niños con asma y niños sanos [30]. Se encontró que la concentración de vitamina D estaba directamente correlacionada con la relación volumen espiratorio forzado/capacidad vital forzada (FEV1/FVC) y predijo el FEV1, lo que significa que un nivel más bajo de 25(OH)D estaba significativamente asociado con el estado asmático. Una revisión sistemática de Cochrane en 2016 documentó que la suplementación con vitamina D presentaba beneficios en la disminución del riesgo de exacerbaciones que requieren glucocorticoides sistémicos (RR 0,63, IC del 95% 0,45-0,88) y el riesgo de al menos una exacerbación que requiere visita al departamento de emergencias, hospitalización o ambas (OR 0,39, IC de 95% 0,19-0,78) [31].

Dermatitis Atópica (AD)

Un metaanálisis realizado por Kim demostró que el nivel de 25(OH)D en suero era más bajo en pacientes con dermatitis atópica [32]. Un pequeño ensayo clínico aleatorizado también encontró efectos beneficiosos de la suplementación con vitamina D en niños con dermatitis atópica relacionada con el invierno [33]. Por otro lado, otra revisión sistemática en 2012 no mostró un beneficio significativo en los resultados clínicos (incluyendo prurito, pérdida de sueño, número de brotes o necesidad de terapias adicionales) después de la intervención con vitamina D [34].

El 1,25$(OH)_2$D también actúa como un inhibidor de la maduración de las células dendríticas, lo que reduce la activación de la inmunidad adquirida y puede aumentar el riesgo de enfermedades autoinmunes [35], como la diabetes tipo I, la esclerosis múltiple y la enfermedad inflamatoria intestinal [5]. Sin embargo, debido a que los informes difieren en la asociación entre el estado de vitamina D y estas enfermedades, actualmente no se recomienda la suplementación.

7. VITAMINA D Y OTROS EFECTOS SISTÉMICOS

Estudios observacionales han demostrado la asociación entre la deficiencia de vitamina D y el riesgo de hipertensión o eventos cardiovasculares, una mayor incidencia de cáncer, mayor dolor musculoesquelético o migrañas, y trastornos neuropsiquiátricos como esquizofrenia, demencia o depresión [14]. Sin embargo, en la actualidad, la evidencia para respaldar la intervención con vitamina D en el tratamiento o prevención de estas enfermedades es insuficiente.

8. DEFINICIÓN DE DEFICIENCIA DE VITAMINA D

El mejor indicador del estado de vitamina D en el cuerpo humano es la concentración de 25(OH)D en suero [36]. El nivel óptimo de 25(OH)D para la salud ósea o la salud extraesquelética varía según las diferentes poblaciones.

En adultos, el nivel adecuado de vitamina D se determina a través de estudios de la homeostasis del calcio, mineralización ósea y niveles de PTH. En adultos, la PTH tiene una correlación negativa con el nivel de 25(OH)D en suero, aunque esta relación es débil en niños. El Instituto de Medicina (IOM) concluyó que un nivel sérico de 20 ng/mL era óptimo para la salud ósea **[36]**, mientras que otros expertos, incluyendo la Sociedad Endocrina (ENDO), la Fundación Internacional de Osteoporosis (IOF), la Fundación Nacional de Osteoporosis (NOF) y la Sociedad Americana de Geriatría (AGS), señalaron que se necesitaban al menos 30 ng/mL para la prevención de enfermedades **[13, 14, 37-39]**.

En niños, el estado óptimo de vitamina D se determina mediante evidencia clínica de raquitismo o recambio óseo, como la elevación de la fosfatasa alcalina sérica. Aún no se ha establecido un consenso sobre la concentración adecuada de 25(OH)D en niños debido a la evidencia inconsistente. Las definiciones del estado de vitamina D se resumen en la (**Tabla 3**). En el año 2008, la Academia Americana de Pediatría (AAP) clasificó 25(OH)D > 20 ng/mL como suficiencia, mientras que la Sociedad de Endocrinología Pediátrica utilizó un umbral más alto en 2011, considerando que 25(OH)D < 30 ng/mL es insuficiencia **[40]**. Recientemente, en 2016, el Consenso Global también definió 25(OH)D > 20 ng/mL como suficiencia sin embargo modificó otros criterios **[41]**.

Tabla 3. Definiciones de deficiencia de vitamina D en niños

25(OH)D (ng/mL)	Academia Estadounidense de Pediatría (2008)	Sociedad de Endocrinología Pediátrica (2011)	Consenso Global (2016)
Deficiencia severa	<5		
Deficiencia	5–15	<20	<12
Insuficiencia	16-20	<30	12-20
Suficiencia	21-100		>20
Exceso	101–150		
Intoxicación	>150		>100

9. FACTORES DE RIESGO DE DEFICIENCIA DE VITAMINA D

Las posibles causas relacionadas con la deficiencia de vitamina D se resumen en la (**Tabla 2**). La radiación UVB es más frecuente durante las horas de 10 am a 3 pm. Durante la primavera, verano y otoño, 10-15 minutos de exposición al sol (en brazos y cara, o brazos y piernas/manos) de 10 am a 3 pm pueden producir niveles adecuados de vitamina D en poblaciones de piel clara. Sin embargo, la melanina epidérmica en individuos de piel más oscura requiere una mayor exposición para la síntesis cutánea de vitamina D. Se estima que los asiáticos del subcontinente indio necesitan 3 veces más exposición al sol que los caucásicos, mientras que los africanos pueden necesitar de 6 a 10 veces más **[42]**.

Los niños y adolescentes son poblaciones en riesgo debido al rápido crecimiento esquelético después del nacimiento y durante la pubertad **[6]**. Weisberg demostró que el 96% de los casos de raquitismo se presentaron en niños alimentados con leche materna **[43]**. La leche materna contiene una baja cantidad vitamina D, incluso en madres con

niveles adecuados de esta vitamina (15-50 UI/L) [7,44]. Por lo tanto, los lactantes alimentados exclusivamente con leche materna, especialmente aquellos nacidos de madres deficientes en vitamina D, tienen un mayor riesgo de desarrollar raquitismo. Los niños prematuros son aún más propensos a la deficiencia de vitamina D debido a la falta de transferencia placentaria de esta vitamina durante el tercer trimestre [9] y en el posparto por la exposición solar limitada en el hospital [45]. Las disminuciones relacionadas con la edad en la síntesis dérmica de vitamina D, la disminución de la tasa de hidroxilación y la menor respuesta de los tejidos diana indican el riesgo elevado de deficiencia de vitamina D en los ancianos [6,46]. Los estudios han demostrado que los niños, especialmente los bebés, pueden necesitar menos exposición al sol que los adultos para producir cantidades adecuadas de vitamina D debido a su mayor proporción de superficie a volumen y a su mejor capacidad para producir vitamina D [47]. Sin embargo, las personas obesas siguen teniendo un mayor riesgo debido a la acumulación de vitamina D en el tejido adiposo [7,48].

La síntesis cutánea de vitamina D depende de la superficie expuesta y la duración de la exposición al sol. El uso de ropa que cubre gran parte del cuerpo por motivos culturales o religiosos, así como el uso de protector solar tópico, puede bloquear esta síntesis dérmica. Un protector solar con un factor de protección solar (SPF) de 30 puede reducir la producción de vitamina D en un 95% [49]. En regiones más allá de la latitud 33°, la radiación ultravioleta B (UVB) puede ser limitada debido al ángulo oblicuo y al mayor recorrido de la luz solar a través de la atmósfera. La contaminación del aire y la sombra de las nubes también pueden disminuir la exposición solar. La radiación UVB es más intensa en altitudes elevadas y en áreas soleadas.

Individuos como los vegetarianos o aquellos con trastornos alimenticios tienen mayor probabilidad de presentar deficiencia de vitamina D debido a una dieta desequilibrada. Enfermedades crónicas que implican malabsorción intestinal, así como insuficiencias hepáticas y renales, también pueden disminuir la producción de vitamina D. Algunos anticonvulsivantes o agentes antirretrovirales pueden precipitar la deficiencia de vitamina D al aumentar el catabolismo de 25(OH)D y 1,25$(OH)_2$D, mientras que el Ketoconazol puede bloquear aún más la 1-hidroxilación [50]. Los pacientes bajo tratamiento a largo plazo con dosis altas de glucocorticoides requieren una mayor cantidad de vitamina D debido a la inhibición de la absorción intestinal de calcio dependiente de la vitamina D.

10. REQUERIMIENTO RECOMENDADO DE VITAMINA D

En el año 2010, el comité del IOM asumió que solo había una exposición solar mínima al establecer los requerimientos diarios de ingesta dietética para el calcio y la vitamina D (**Tabla 4**) [51]. Los límites superiores de ingesta indican el nivel a partir del cual la vitamina D puede resultar riesgosa para eventos tóxicos o adversos.

La Recomendación de Ingesta Dietética (RDA) de vitamina D para lactantes de hasta 12 meses es de 400 UI diarias, y de 600 UI para niños de 1 a 18 años. La vitamina D materna transmitida a través de la placenta puede acumularse en el almacenamiento fetal [9]. Sin embargo, incluso los lactantes nacidos de madres con niveles adecuados de vitamina D pueden desarrollar deficiencia de vitamina D después de las 8 semanas de vida si no se les suplementa durante la infancia temprana [52]. Se ha observado que los lactantes

pueden obtener cantidades adecuadas de vitamina D mediante una exposición solar de 30 minutos por semana utilizando solo un pañal o 2 horas por semana estando completamente vestidos sin sombrero **[43]**. Debido a la preocupación por el posible riesgo de cáncer de piel en el futuro, la Academia Americana de Pediatría (AAP) sugiere que los lactantes menores de 6 meses deben evitar la exposición directa al sol **[53]**, siendo preferible la alimentación natural o la suplementación con vitamina D. Por lo tanto, la AAP y la Sociedad de Endocrinología Pediátrica Lawson Wilkins recomiendan que los recién nacidos alimentados con lactancia materna exclusiva o parcialmente reciban 400 UI de vitamina D diarias desde los primeros días de vida **[7, 13, 40]**. Esta suplementación debe mantenerse hasta que los lactantes consuman más de 1000 ml al día de fórmula fortificada con vitamina D. Dado que la mayoría de las fórmulas infantiles contienen al menos 400 UI/L de vitamina D, los lactantes alimentados con fórmula también pueden necesitar suplementos de vitamina D si consumen menos de 1000 ml diarios **[7]**. En el caso de niños obesos o que toman medicamentos de tratamientos a largo plazo, es posible que las necesidades sean de 2 a 4 veces mayores **[11]**.

En el año 2010, el Comité de Nutrición de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) actualizó una guía para niños prematuros, sugiriendo 800–1000 UI de vitamina D, 110–130 mg de calcio y 55–80 mg de fósforo por día, indispensables para la salud ósea de los bebés prematuros **[54]**. Posteriormente, en 2013, un informe de expertos de la AAP recomendó 200–400 UI de vitamina D diaria en prematuros de muy bajo peso al nacer (<1500 g), y 400 UI en bebés que pesan >1500 g **[55]**. Esta dosis más baja se modifica según el tamaño más pequeño de los bebés prematuros y la necesidad relativamente menor de vitamina D para lograr niveles adecuados de 25(OH)D **[55]**. Esta recomendación se basa en un estudio de 1992 que mostró que la absorción de calcio en lactantes de bajo peso al nacer, especialmente durante los primeros meses de vida, estaba relacionada con su ingesta diaria de calcio, pero no dependía de la vitamina D **[56]**. Sin embargo, en ciertos casos, el requerimiento puede aumentar a 1000 UI por día en bebés >1500 g para alcanzar el objetivo de tener un nivel sérico de 25(OH)D > 20 ng/mL, ya que este es el límite superior de ingesta para bebés a término.

La Ingesta Dietética Recomendada (RDA) de vitamina D para adultos hasta los 70 años es de 600 UI diarias, y de 800 UI en personas de más de 71 años **[51]**. Dado que la ingesta de vitamina D suele ser baja en ancianos, junto con una menor exposición al sol, es aconsejable recomendar a las personas mayores que se suplementen con al menos 600–800 UI diarias. La AGS y la NOF sugieren una dosis aún más alta (800–1000 UI al día) para adultos mayores de 65 años para prevenir caídas y fracturas **[37]**. En lo que se refiere a las mujeres durante el embarazo o la lactancia, la RDA del IOM es de 600 UI al día, igual que el requerimiento básico para otros adultos **[51]**. No existe un consenso sobre la concentración óptima de 25(OH)D durante el embarazo, considerándose que 20 ng/mL es mínimamente aceptable **[36]**. Para las mujeres no caucásicas que viven en latitudes más altas o que están embarazadas durante el invierno, puede ser necesario una suplementación mayor de vitamina D (1000 UI diarias).

Tabla 4. Referencia dietética de calcio y vitamina D por el Instituto de Medicina.

Grupo de edad	Calcio		Vitamina D	
	Cantidad diaria recomendada (mg/día)	Nivel máximo de ingesta (mg/día)	Cantidad diaria recomendada (UI/día)	Nivel máximo de ingesta (UI/día)
0–6 meses	200	1000	400	1000
6 a 12 meses	260	1500	400	1500
1 a 3 años	700	2500	600	2500
4 a 8 años	1000	2500	600	3000
9 a 18 años	1300	3000	600	4000
19-50 años	1000	2500	600	4000
51 a 70 años (hombres)	1000	2000	600	4000
51 a 70 años (mujeres)	1200	2000	600	4000
>70 años	1200	2000	800	4000
14 a 18 años (embarazada/lactante)	1300	3000	600	4000
19 a 50 años (embarazada/lactante)	1000	2500	600	4000

11. SUPLEMENTACIÓN DE VITAMINA D

La guía para la suplementación de vitamina D en niños con raquitismo nutricional de ENDO y el Consenso Global se detalla en la (**Tabla 5**) **[13,41]**. A pesar que la recuperación ósea en las radiografías es evidente 2-4 semanas después del tratamiento, se recomienda seguir con esta estrategia de dosis alta durante 2-3 meses adicionales **[7]**. Después de alcanzar el nivel óptimo de 25(OH)D, se sugiere una dosis de mantenimiento. Para mejorar el cumplimiento en la toma diaria, se ha introducido un régimen alternativo de dosis única alta llamado "terapia de dosis única" en pacientes mayores de 1 mes. Se administra como vitamina D oral en una dosis de 100,000-600,000 UI una vez, seguida de una dosis de mantenimiento **[7]**. Es importante destacar que la terapia de dosis única no debe ser administrada a lactantes pequeños, ya que tienen un mayor riesgo de desarrollar hipercalcemia. Recientemente, existe evidencia creciente que respalda el uso combinado de calcio (500 mg diarios) con vitamina D **[41]**. La vitamina D_3 es preferible a la vitamina D_2 como suplemento debido a su vida media más larga y mayor potencia, lo que resulta en un almacenamiento 2-3 veces mayor después de la administración. Se deben monitorear los niveles de calcio sérico, fósforo, fosfatasa alcalina (ALP), 25(OH)D, hormona paratiroidea (PTH) y las relaciones de calcio en orina a creatinina mediante radiografía después del tratamiento **[7]**.

Restablecer los niveles de vitamina D en adultos se basa en la concentración inicial de 25(OH)D en suero y en la capacidad de absorción efectiva. En pacientes con capacidad de absorción normal, el nivel de 25(OH)D en suero puede aumentar en 0.7–1.0 ng/mL por cada 100 UI de vitamina D_3. Este aumento tiende a ser mayor en pacientes con niveles iniciales más bajos de 25(OH)D y disminuye por encima de 40 ng/mL **[58]**. Las estrategias de tratamiento para la suplementación de vitamina D en adultos se detallan en la (**Tabla 6**). Se recomienda realizar un seguimiento del nivel de 25(OH)D en suero 3 meses después del tratamiento, y si no se alcanza el nivel deseado, puede ser necesario modificar la dosis. Sin embargo, la seguridad de la suplementación en mujeres embarazadas con deficiencia de vitamina D (50000 UI por semana durante 6–8 semanas) no ha sido establecida. Algunos expertos prefieren una reposición gradual de vitamina

D de 600–800 UI al día. ENDO ha señalado que es seguro administrar a las mujeres embarazadas 1000–2000 UI al día [13].

Tabla 5. Estrategias de suplementación con vitamina D en el raquitismo nutricional

Edad o condición subyacente	Suplementación de vitamina D
0-12 meses	2000 UI por día durante 6 a 12 semanas, luego mantener con 400 UI por día
>12 meses	2000 UI por día durante 6 a 12 semanas, luego mantener con 600 a 1000 UI por día
Grupos seleccionados de alto riesgo[a]	6000 UI por día, luego mantener con una dosis más alta

[a] Los grupos de alto riesgo seleccionados indican las poblaciones enumeradas en la (**Tabla 2**).

Tabla 6. Estrategias de suplementación con vitamina D en adultos

Nivel basal de 25(OH)D o condición subyacente	Suplementación de vitamina D
<10 ng/ml	50000 UI una vez por semana durante 6 a 8 semanas, luego mantener con 800 UI al día [a]
10 a 20 ng/ml	800–1000 UI por día [a]
20 a 30 ng/ml	600–800 UI por día [a]
Síndrome de malabsorción subyacente	10000–50000 UI por día [a]

[a] El nivel de 25(OH)D en suero debe ser monitoreado 3 meses después del tratamiento, y puede ser necesaria una dosis más alta si no se alcanza el nivel deseado en suero.

12. INTOXICACIÓN POR VITAMINA D Y COMPLICACIONES

La intoxicación por vitamina D generalmente ocurre después de una administración inapropiada de vitamina D, especialmente cuando los niveles de 25(OH)D en suero superan los 100–150 ng/mL [14]. La exposición prolongada al sol no conduce a una producción excesiva de vitamina D_3 debido a la fotoconversión de previtamina D_3 y vitamina D_3 a sus metabolitos inactivos [59]. En el caso de la intoxicación aguda por vitamina D, los principales síntomas son hipercalciuria e hipercalcemia, con manifestaciones como confusión, polidipsia, poliuria, anorexia, vómitos y debilidad muscular. Por otro lado, la intoxicación crónica por vitamina D puede provocar nefrocalcinosis, desmineralización ósea e incluso dolor.

13. CONCLUSIÓN

La vitamina D es un nutriente esencial que no solo es necesario para la salud ósea, sino que también beneficia a muchos otros sistemas del organismo. La Academia Americana de Dermatología ha señalado que la radiación UV del sol o de fuentes artificiales se considera un carcinógeno conocido [60], lo que plantea dudas sobre la seguridad y eficacia de obtener vitamina D mediante la exposición solar. Por lo tanto, es importante que los médicos brinden información a los pacientes con mayor riesgo de deficiencia de

vitamina D sobre cómo obtener la cantidad adecuada de esta vitamina a través de la dieta o suplementos. Actualmente se están realizando estudios para evaluar los efectos de la suplementación de vitamina D y determinar el nivel óptimo de 25(OH)D en suero. Las recomendaciones adicionales sobre la suplementación de vitamina D deben adaptarse de manera individualizada según cada caso.

Referencias

1. O'Riordan, J.L. · Bijvoet, O.L. **Rickets before the discovery of vitamin D** *Bonekey Rep.* 2014; **3**:478
2. **Mozolowski W. Jedrzej Sniadecki (1768-1838) on the cure of rickets.** *Nature.* 1939; **143**:121-124
3. Chick, H. · Dalyell, E.J. · Hume, M. **The aetiology of rickets in infants: prophylactic and curative observations at the Vienna University Kinderklinik** *Lancet.* 1922; **2**:7-11
4. McCollum, E.V. · Simmonds, N. · Becker, J.E. ...**Studies on the experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition** *J Biol Chem.* 1922; **53**:293-312
5. Antonucci, R. · Locci, C. · Clemente, M.G. **Vitamin D deficiency in childhood: old lessons and current challenges** *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018; **31**:247-260
6. World Health Organization **Vitamin and mineral requirements in human nutrition** World Health Organization, Geneva, 2005
7. Misra, M. · Pacaud, D. · Petryk, A. **Drug and therapeutics committee of the Lawson Wilkins pediatric endocrine society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations** *Pediatrics.* 2008; **122**:398-417
8. Adams, J.S. · Hewison, M. **Update in vitamin D** *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; **95**:471-478
9. Abrams, S.A. **In utero physiology: role in nutrient delivery and fetal development for calcium, phosphorus, and vitamin D** *Am J Clin Nutr.* 2007; **85**:604S-607S
10. Bachrach, L.K. **Acquisition of optimal bone mass in childhood and adolescence** *Trends Endocrinol Metab.* 2001; **12**:22-28
11. Golden, N.H. · Abrams, S.A., Committee on Nutrition **Optimizing bone health in children and adolescents** *Pediatrics.* 2014; **134**:e1229-e1243
12. Winzenberg, T.M. · Powell, S. · Shaw, K.A.**Vitamin D supplementation for improving bone mineral density in children** *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; **10**:CD006944
13. Holick, M.F. · Binkley, N.C. · Bischoff-Ferrari, H.A. **Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline** *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; **96**:1911-1930
14. Weydert, J.A.**Vitamin D in children's health** *Children.* 2014; **1**:208-226
15. Bischoff-Ferrari, H.A. · Dawson-Hughes, B. · Staehelin, H.B. **Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomized controlled trials** *BMJ.* 2009; **339**:b3692
16. Tang, B.M. · Eslick, G.D. · Nowson, C. **Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis** *Lancet.* 2007; **370**:657-666
17. Kahwati, L.C. · Weber, R.P. · Pan, H. **Vitamin D, calcium, or combined supplementation for the primary prevention of fractures in community-dwelling adults: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force** *JAMA.* 2018; **319**:1600-1612
18. Sanders, K.M. · Stuart, A.L. · Williamson, E.J. **Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in olde women: a randomized controlled trial** *JAMA.* 2010; **303**:1815-1822
19. World Health Organization **Guideline: vitamin D supplementation in pregnant women** World Health Organization, Geneva, 2012
20. De-Regil, L.M. · Palacios, C. · Lombardo, L.K.**Vitamin D supplementation for women during pregnancy** *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; **1**, CD008873
21. World Health Organization **WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience** World Health Organization, Geneva, 2016

22. Mackillop, L. **Vitamin D supplementation in pregnancy** Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, 2017
23. Bi, W.G. · Nuyt, A.M. · Weiler, H. **Association between vitamin D supplementation during pregnancy and offspring growth, morbidity, and mortality: a systematic review and meta-analysis** *JAMA Pediatr.* 2018; **172**:635-645
24. Basile, L.A. · Taylor, S.N. · Wagner, C.L. **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**:27-35
25. Nnoaham, K.E. · Clarke, A. **Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systemic review and meta-analysis** *Int J Epidemiol.* 2008; **37**:113-119
26. Martineau, A.R. · Timms, P.M. · Bothamley, G.H. **High-dose vitamin D(3) during intensive-phase antimicrobial treatment of pulmonary tuberculosis: a double-blind randomised controlled trial** *Lancet.* 2011; **377**:242-250
27. Camargo, Jr., C.A. · Ingham, T. · Wickens, K. **Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma** *Pediatrics.* 2011; **127**:e180-e187
28. Belderbos, M.E. · Houben, M.L. · Wilbrink, B. **Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis** *Pediatrics.* 2011; **127**:e1513-e1520
29. Martineau, A.R. · Jolliffe, D.A. · Hooper, R.L. **Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infection: systematic review and meta-analysis of individual participant data** *BMJ.* 2017; **356**:i6583
30. Alyasin, S. · Momen, T. · Kashef, S. **The relationship between serum 25 hydroxy vitamin d levels and asthma in children** *Allergy Asthma Immunol Res.* 2011; **3**:251-255
31. Martineau, A.R. · Cates, C.J. · Urashima, M. **Vitamin D for the management of asthma** *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; **9**:CD011511
32. Kim, M.J. · Kim, S.N. · Lee, Y.W. **Vitamin D status and efficacy of vitamin D supplementation in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis** *Nutrients.* 2016; **8**:E789
33. Camargo, Jr., C.A. · Ganmaa, D. · Sidbury, R. **Randomized trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in children** *J Allergy Clin Immunol.* 2014; **134**:831-835
34. Bath-Hextall, F.J. · Jenkinson, C. · Humphreys, R. **Dietary supplements for established atopic eczema** *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; **2**:CD005205
35. Ponsonby, A.L. · McMichael, A. · van der Mei, I. **Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research** *Toxicology.* 2002; **181–182**:71-78
36. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board **Dietary reference intakes for calcium and vitamin D** The National Academies Press, Washington, DC, 2011
37. American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults **Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society consensus statement on vitamin D for prevention of falls and their consequences** *J Am Geriatr Soc.* 2014; **62**:147-152
38. Dawson-Hughes, B. · Mithal, A. · Bonjour, J.P. **IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults** *Osteoporos Int.* 2010; **21**:1151-1154
39. Cosman, F. · de Beur, S.J. · LeBoff, M.S. **Erratum to: Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis** *Osteoporos Int.* 2015; **26**:2045-2047
40. American Academy of Pediatrics **Dietary reference intakes for calcium and vitamin D** *Pediatrics.* 2012; **130**:1424
41. Munns, C.F. · Shaw, N. · Kiely, M. **Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets** *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; **101**:394-415
42. Holick, M.F. **Photosynthesis of vitamin D in the skin: effect of environmental and life-style variables** *Fed Proc.* 1987; **46**:1876-1882
43. Weisberg, P. · Scanlon, K.S. · Li, R.**Nutritional rickets among children in the United States: review of cases reported between 1986 and 2003** *Am J Clin Nutr.* 2004; **80**:S1697—705
44. Henderson, A. **Vitamin D and the breastfed infant** *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2005; **34**:367-372

45. Lee, J.Y. · So, T.Y. · Thackray, J. **A review on vitamin D deficiency treatment in pediatric patients** *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2013; **18**:277-291
46. Shearer, M.J. **The roles of vitamins D and K in bone health and osteoporosis prevention** *Proc Nutr Soc.* 1997; **56**:915-937
47. Munns, C. · Zacharin, M.R. · Rodda, C.P. **Prevention and treatment of infant and children vitamin D deficiency in Australia and New Zealand: a consensus statement** *Med J Aust.* 2006; **185**:268-272
48. Wortsman, J. · Matsuoka, L.Y. · Chen, T.C. **Decreased bioavailability of vitamin D in obesity** *Am J Clin Nutr.* 2000; **72**:690-693
49. Matsuoka, L.Y. · Ide, L. · Wortsman, J. **Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis** *J Clin Endocrinol Metab.* 1987; **64**:1165-1168
50. Lehmann, B. · Rudolph, T. · Pietzsch, J. **Conversion of vitamin D3 to 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 in human skin equivalents** *Exp Dermatol.* 2000; **9**:97-103
51. Institute of Medicine. Report Brief: Dietary reference intakes for calcium and vitamin D, released November 30, 2010. Available at http://www.nationalacademies.org/hmd/~/media/Files/Report Files/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D/Vitamin D and Calcium 2010 Report Brief.pdf. Accessed October 4, 2018.
52. Dawodu, A. · Wagner, C.L. **Mother-child vitamin D deficiency: an international perspective** *Arch Dis Child.* 2007; **92**:737-740
53. Ultraviolet light: a hazard to children. American Academy of Pediatrics **Committee on Environmental Health** *Pediatrics.* 1999; **104**:328-333
54. Agostoni, C. · Buonocore, G. · Carnielli, V.P. **Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European society of paediatric Gastroenterology, Hepatology, and nutrition committee on nutrition** *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010; **50**:85-91
55. Abrams, S.A., Committee on Nutrition **Calcium and vitamin D requirements of enterally fed preterm infants** *Pediatrics.* 2013; **131**:e1676-e1683
56. Bronner, F. · Salle, B.L. · Putet, G. **Net calcium absorption in premature infants: results of 103 metabolic balance studies** *Am J Clin Nutr.* 1992; **56**:1037-1044
57. Heaney, R.P. · Recker, R.R. · Grote, J. **Vitamin D(3) is more potent than vitamin D(2) in humans** *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; **96**:E447-E452
58. Heaney, R.P. · Davies, K.M. · Chen, T.C. **Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol** *Am J Clin Nutr.* 2003; **77**:204-210
59. Holick, M.F. · MacLaughlin, J.A. · Doppelt, S.H. **Regulation of cutaneous previtamin D3 photosynthesis in man: skin pigment is not an essential regulator** *Science.* 1981; **211**:590-593
60. **Vitamin D and UV exposure. American Academy of Dermatology** Available at: https://www.aad.org/media/stats/prevention-and-care/vitamin-d-and-uv-exposure