



Jueves 1 de febrero de 2018

Mesa redonda:  
Novedades en prevención

**Moderador:**

Javier Soriano Faura

Pediatra. CS Fuensanta. Valencia. CS-IHAN.

■ **Protocolo del prematuro menor de 1500 g o menor de 32 semanas**

Carmen Rosa Pallás Alonso

Servicio de Neonatología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. Grupo PrevInfad de la AEPap.

■ **Vitamina D por encima del año: ¿es necesaria o está de moda?**

José María Mengual Gil

Pediatra. CS Delicias Sur. Zaragoza. Grupo PrevInfad de la AEPap.

Textos disponibles en  
[www.aepap.org](http://www.aepap.org)

**¿Cómo citar este artículo?**

Mengual Gil JM. Vitamina D por encima del año de vida, ¿es necesaria o está de moda? En: AEPap (ed.). Curso de Actualización Pediatría 2018. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2018. p. 17-30.

## Vitamina D por encima del año de vida, ¿es necesaria o está de moda?

José María Mengual Gil

Pediatra. CS Delicias Sur. Zaragoza. Grupo PrevInfad de la AEPap.  
[pepebobes@gmail.com](mailto:pepebobes@gmail.com)

### RESUMEN

En una búsqueda amplia en PubMed con el término "vitamin D", apreciamos un claro incremento en los últimos años, pasando de alrededor de 1000 referencias al año a final del siglo pasado a más de 4000 en los últimos años. Las recomendaciones sobre prevención del raquitismo nutricional están bastante claras en los menores de un año; sin embargo, existe controversia sobre su uso en los mayores de esa edad. La vitamina D parece estar implicada en mecanismos fisiológicos distintos del metabolismo del calcio. En estudios observacionales se ha relacionado su déficit con mayor riesgo de infecciones, enfermedades autoinmunes, diabetes, obesidad, asma, cáncer, esquizofrenia o autismo; estudios experimentales no han logrado demostrar dicha relación.

El metabolito postulado como mejor indicador de la situación de la vitamina D en el organismo es el 25-hidroxi-colecalciferol (25OHD); sus niveles considerados adecuados han variado con el tiempo; en la actualidad se considera deficiencia con niveles menores de 10 ng/ml y suficiencia con mayores de 20 ng/ml.

Tras la revisión realizada recomendamos dar el consejo a los niños y adolescentes de seguir un estilo de vida saludable, tomar una dieta variada con alimentos que contengan vitamina D y realizar actividades al aire libre con exposición solar sensata; sugerimos que, a los mayores de un año, que pertenezcan a grupos de riesgo y no obtengan un ingreso adecuado, se les administre un suplemento oral de vitamina D.

## INTRODUCCIÓN

La profilaxis del raquitismo carencial con suplementos orales de vitamina D (VD) durante el primer año de vida, forma parte del trabajo diario del pediatra de Atención Primaria, sin embargo el uso de la VD por encima de esa edad no es una práctica habitual, tenemos dudas de si usarla o no en determinadas circunstancias, grupos de riesgo de deficiencia (fenotipo de piel más oscura, lactancia materna prolongada, invierno, falta de exposición solar...), niños con patología infecciosa repetida, con asma, con enfermedades autoinmunes, para prevenir enfermedades cardiovasculares, y muchas otras situaciones que se han relacionado en la literatura científica con el déficit de VD. Los trabajos publicados de estudios observacionales relacionan niveles más altos de 25OHD con menor incidencia de estas enfermedades y niveles bajos con una mayor incidencia, sin poder establecerse una relación causal directa; por otro lado hay numerosos artículos que encuentran en la infancia y la adolescencia niveles bajos de 25OHD. Ante esta situación, población deficitaria en VD y necesidad de tener un estado adecuado de VD para prevenir o tratar múltiples enfermedades, algunos autores hablan de pandemia mundial y problema importante de salud pública<sup>1,2</sup>.

Esta revisión busca actualizar los conocimientos basados en pruebas sobre las enfermedades relacionadas con la deficiencia de VD, definir los estados de suficiencia y deficiencia mediante los niveles sanguíneos de 25OHD, valorar los beneficios y riesgos de la administración de VD a partir del primer año e intentar establecer recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible.

## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Se realizó una búsqueda primaria de los últimos 5 años en las bases de datos PubMed, Tryp, y en Cochrane Library, en elaboradores y bases de datos de guías de práctica clínica, NICE, SING, Guíasalud, National Guideline Clearinghouse, en las revistas *Anales de Pediatría*, *Evidencias en Pediatría* y *Pediatría Atención Primaria* y secundaria derivada de la bibliografía encontrada, también se revisaron

las recomendaciones de U.S. Preventive Services Task Force, Canadian Task Force on Preventive Health Care, American Academy of Pediatrics y UK National Screening Committee.

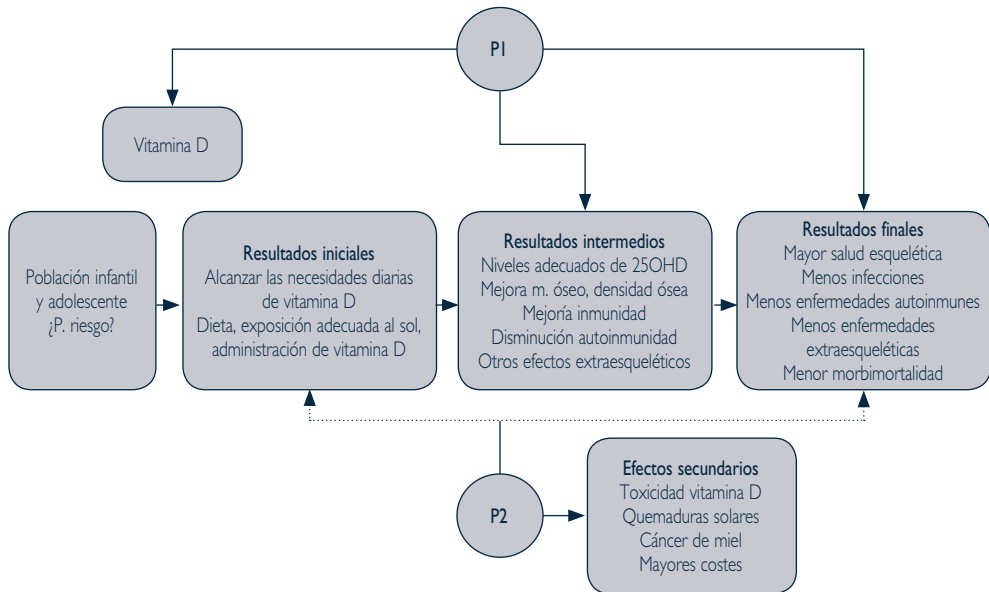
## PRINCIPALES METABOLITOS DE LA VITAMINA D

- **Colecalciferol (D<sub>3</sub>)**. Se sintetiza en la piel de los mamíferos por la acción de la radiación ultravioleta B (UVB), que produce la fotólisis del 7-dehidrocolesterol, convirtiéndolo en vitamina. También puede haber una aportación externa a través de algunos alimentos y suplementos.
- **Ergocalciferol (D<sub>2</sub>)**. Se obtiene a través de la dieta y se absorbe en el duodeno y el yeyuno; su absorción es favorecida por la presencia de grasas y supone entre un 55 y un 99% de la ingesta oral.
- **Calcidiol** (25-hidroxivitamina D o 25OHD). Es la forma de almacenamiento de vitamina D. Se forma en el hígado después de que la vitamina D<sub>3</sub> o D<sub>2</sub> se una a la VD proteína de unión (DBP) y es transportada al hígado, donde se somete a 25hidroxilación.
- **Calcitriol** (1,25-dihidroxivitamina D o 1,25OHD). Es la forma activa de la VD, resultado de la hidroxilación de la 25OHD principalmente en el túbulo renal, mediante la 1-alfa-hidroxilasa; la hidroxilación es activada por la parathormona (PTH) y la calcitonina, y es inhibida por las cifras plasmáticas de calcio, fósforo y la propia 1,25OHD. La 1-alfa-hidroxilasa también se encuentra en otros tejidos que también expresan receptores de VD.

## MARCO ANALÍTICO

En la Fig. 1 se presenta el marco analítico basado en el modelo de la U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF), en el que valoramos los resultados intermedios y finales de nuestra intervención, así como los efectos adversos de la misma.

Figura 1. Marco analítico



Fuente: U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF). USPSTF Procedure Manual (version 2). Rockville: USPSTF.

## PREGUNTAS DERIVADAS DEL MARCO ANALÍTICO

- Alcanzar las necesidades diarias de VD mediante la dieta, la exposición adecuada al sol o la administración exógena, ¿consigue niveles adecuados de 25OHD, mejora el metabolismo del calcio, la inmunidad, la autoinmunidad, otros efectos extraesqueléticos y, por tanto, produce una buena salud esquelética, disminución de las infecciones, las enfermedades autoinmunes, otras enfermedades y la mortalidad?
- Alcanzar los niveles adecuados de VD mediante la dieta, la exposición adecuada al sol o la administración exógena ¿produce efectos adversos (toxicidad VD, quemaduras solares, cáncer de piel, costes)?

Para responder a estas preguntas "madre" tenemos que hacernos algunas preguntas "hijas".

## ¿Qué enfermedades se han relacionado con la vitamina D?

La principal función fisiológica de la VD es mantener los niveles séricos de calcio y fósforo y regular el metabolismo óseo. La demostración de receptores de la VD en la mayoría de las células nucleadas, de acciones biológicas, como la inhibición de la proliferación celular y de la angiogénesis, estimulación de producción de insulina, inducción de apoptosis y producción de catelicidina en macrófagos, han estimulado los estudios que han relacionado la VD con múltiples enfermedades no esqueléticas<sup>12</sup>. En la infancia y la adolescencia, además de para la prevención y el tratamiento del raquitismo y la osteomalacia, el uso de la VD se ha propuesto para enfermedades relacionadas con el sistema inmune (asma, trastornos atópicos, esclerosis múltiple, diabetes tipo 1, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide), enfermedades infecciosas (neumonía, otitis media recurrente, tuberculosis, diarrea,...), enfermedades cardiovasculares y del funcionamiento neuropsicológico (función cognitiva, demencia,

autismo, depresión, esquizofrenia). En general son estudios observacionales sin poder demostrar relación causal; las revisiones sistemáticas (RS) de estudios experimentales no han demostrado que los suplementos de VD prevengan o mejoren dichas enfermedades<sup>3-8</sup>. De todas estas enfermedades se revisan algunas de las más relevantes.

### Asma

Los estudios observacionales realizados en niños han mostrado que niveles más bajos de VD se asocian a asma bronquial de evolución más grave, con exacerbaciones frecuentes y más graves, mayor número de consultas a Urgencias y hospitalizaciones, mayor uso de corticoides tanto inhalados como sistémicos y una función pulmonar más baja<sup>1,2</sup>.

Una revisión Cochrane de 2016, incluyó siete ensayos con 435 niños y dos con 658 adultos en el análisis primario. De estos, un ensayo con 22 niños y los dos de adultos aportaron datos para el análisis de la tasa de exacerbaciones que requería corticosteroides sistémicos. La administración de VD redujo dicha tasa (cociente de tasas 0,63; intervalo de confianza del 95% [IC 95]: 0,45 a 0,88), aunque las pruebas eran de alta calidad, los niños estaban subrepresentados, la muestra era pequeña y el seguimiento fue de solo 6 meses, por tanto, concluyen que se necesitan más ensayos clínicos, para poder hacer indicaciones terapéuticas de la VD<sup>9</sup>.

Praena, tras analizar 4 RS, cada una de ellas con pocos ensayos clínicos aleatorios (ECA), valora que la evidencia sobre los beneficios de los suplementos de VD para resultados relacionados con el asma en niños es limitada o no concluyente, por lo que se requiere más investigación que incluya datos de subgrupos de pacientes para aclarar esta cuestión<sup>10</sup>.

El ECA VDAART, de calidad alta, estudia 806 mujeres embarazadas, con antecedentes ella o su pareja de asma, eccema o rinitis alérgica, no fumadores, hace dos grupos de intervención: uno con 400 y otro con 4400 UI de VD diaria; a los tres años de vida los hijos nacidos de las madres que habían recibido dosis altas de VD, tenían 6,1% menor incidencia de asma, sin signifi-

cado estadístico, además no había grupo control sin tratamiento con VD<sup>11</sup>.

Ochoa valora críticamente una RS de 2017, sobre el papel preventivo de la VD durante el embarazo y la presencia de sibilancias en la descendencia, que incluye 4 ECA; los resultados son que la suplementación con VD durante la gestación se asocia a una reducción del 19% del riesgo de sibilancias en la primera infancia, pero esta estimación es poco precisa (RR: 0,81; IC 95: 0,68 a 0,97). Habría que tratar a unas 20 gestantes con dosis altas de 2000 UI de VD para evitar un caso de sibilancias persistentes. Concluye que, aunque la eficacia parece clínicamente importante, hay que valorar su eficiencia y especialmente su seguridad, dado que se requiere una suplementación diaria a la gestante durante meses a dosis altas<sup>12</sup>.

Aunque parece que la VD administrada en la gestación o durante la infancia tiene cierto efecto positivo en cuanto a mejorar el asma en los niños, ninguna RS ni ECA es concluyente, por lo que no está claro que su uso sea necesario para el control o la mejoría del asma. Parece razonable que dentro del estudio del asma se debe de incorporar la determinación de 25OHD.

### Infecciones

En una revisión Cochrane de 2016 sobre el suplemento de VD para prevenir infecciones en niños menores de cinco años, cuatro ensayos cumplieron los criterios de inclusión, con un total de 3198 niños; se realizaron en Afganistán, España y Estados Unidos. La prevalencia de deficiencia de VD varió ampliamente en estas poblaciones (rango: 73,1% en Afganistán, 10 a 12% en EE. UU. y 6,2% en España). No se demostró el beneficio de la suplementación con VD en la incidencia de neumonía o diarrea en niños menores de cinco años. No encontraron ensayos que evaluaran la suplementación para prevenir otras infecciones, incluida la tuberculosis y la malaria<sup>13</sup>.

Esposito en 2013 hace una revisión de los artículos publicados sobre el papel de la VD en niños con infecciones del tracto respiratorio en los últimos 15 años y no encuentra pruebas de calidad de que los suplementos de VD mejoren las infecciones del tracto superior en la infancia<sup>14</sup>.

Ochoa en 2015 explora el uso de la VD en las otitis de repetición, mediante la revisión de 1 ECA y 2 estudios de cohortes y determina que no tenemos evidencia suficiente para recomendar la determinación de VD en los niños con otitis recurrentes, tampoco para recomendar la suplementación rutinaria a todos estos niños. Sin embargo, dice que sería aceptable que, a aquellos a los que se les va a hacer un estudio analítico como despistaje de inmunodeficiencias, se les ofreciera la determinación de 25OHD. En el caso de tener niveles  $<10$  ng/l se les indicaría suplementación a dosis media, informando de las dudas sobre la eficacia<sup>15</sup>.

Un metanálisis de 25 ECA (10 933 pacientes) evaluó la incidencia de infección respiratoria aguda. La administración de suplementos de VD redujo la proporción de pacientes que presentaban una infección respiratoria aguda (40,3 frente a 42,2 por ciento con placebo; *odds ratio* [OR] 0,88, IC 95: 0,81 a 0,96). En los análisis de subgrupos, la administración de suplementos fue más efectiva en pacientes con niveles de VD  $<10$  ng / ml y en aquellos tratados con dosis diarias o semanales, en lugar de con bolo. Como el metanálisis mostró predominantemente efectos significativos en pacientes con deficiencia de VD muy grave, que deben ser tratados de todos modos debido al riesgo de raquitismo u osteomalacia, la administración de suplementos de VD para la prevención de la infección sola no es una indicación comprobada<sup>16</sup>.

En un ensayo canadiense de 2017, no hubo diferencias en el número de infecciones virales del tracto respiratorio superior confirmadas por laboratorio en niños sanos de entre 1 y 5 años que recibieron 2000 frente a 400 unidades internacionales de VD al día. No podemos saber si el uso de la VD reduce las infecciones, pero sí que no es necesario el uso de altas dosis de VD para la prevención de las infecciones virales de las vías respiratorias superiores.

La ESPGHAN concluye tras su revisión sobre este tema que, aunque existe alguna evidencia para la prevención de la infección, los datos actuales no son suficientes para establecer recomendaciones sobre los suplementos de VD en la prevención de enfermedades infecciosas en niños y adolescentes europeos<sup>5</sup>.

### **Enfermedades cardiovasculares. Síndrome metabólico**

En estudios observacionales los niños que tenían deficiencia o insuficiencia de VD tenían un riesgo 2,5 veces mayor de un nivel elevado de glucosa en sangre, 2,4 veces mayor de presión arterial elevada y 4 veces mayor de síndrome metabólico<sup>12</sup>.

En un metanálisis de 23 ECA que evaluaron el efecto de la administración de suplementos de VD sobre la glucemia, no hubo ningún efecto en 19 ensayos, ni sobre las medidas de resistencia a la insulina en 12<sup>17</sup>.

Una RS de 2013 evaluó la asociación entre 25OHD sérica y riesgo cardiometabólico en niños y el efecto de la suplementación con VD. Se incluyeron 35 ECA, estudios transversales, estudios de casos y controles y estudios de cohortes que evaluaron la relación entre 25OHD y la presión arterial, los niveles de lípidos, el metabolismo de la insulina/glucosa, la disfunción endotelial y la rigidez arterial. No hubo asociación consistente entre 25OHD y los niveles de lípidos o el metabolismo de insulina/glucosa. No se disponía de evidencia suficiente para concluir que la administración de suplementos de VD produzca beneficios cardiometabólicos<sup>18</sup>.

### **Dermatitis atópica (DA)**

En una RS de Kim en 2016, 4 ECA compararon la eficacia de la VD con un placebo en la gravedad de la DA y se incluyeron en el metanálisis. Las intervenciones de suplementación mostraron una mayor diferencia de medias en la gravedad de los síntomas de DA (diferencia de medias = -5,81, IC 95: -9,03 a -2,59,  $p = 0,0004$ ). La VD tendría un papel potencialmente significativo para mejorar los síntomas de la DA. Sin embargo, se necesitan estudios a mayor escala con una duración más larga del tratamiento para confirmar esta conclusión<sup>19</sup>.

El Comité de Nutrición de la ESPGHAN concluye que la evidencia disponible es insuficiente para demostrar una relación entre suplementos de VD en los lactantes y los niños y la prevención de DA<sup>5</sup>.

Los beneficios propuestos de la VD en los resultados de salud no esqueléticos podrían deberse a causalidad inversa (la concentración baja de 25OHD, es una consecuencia de la enfermedad más que la causa) o a la confusión por otros factores asociados con un resultado de salud específico. Los resultados de ECA y RS que evalúan el uso de suplementos de VD y los resultados de salud no esqueléticos son inconsistentes. En general, no hay pruebas suficientes para establecer las necesidades de VD para la salud extraesquelética.

### ¿Cuáles son los niveles adecuados de vitamina D?

El 25OHD es el metabolito más estable y disponible en los laboratorios de referencia. Los niveles de 25OHD considerados adecuados en la infancia y adolescencia han sufrido variaciones importantes a lo largo del tiempo; muchos estudios observacionales que mostraban alta prevalencia de deficiencia de VD y que hablaban de pandemia, usaban valores que en la actualidad se consideran no deficientes<sup>20</sup>, además los niveles se han determinado para que exista una buena salud esquelética, es decir que no haya signos de raquitismo u osteomalacia y no se altere el metabolismo fosfocálcico. No se sabe en la actualidad qué niveles son necesarios para conseguir los supuestos beneficios en la salud extraesquelética.

Para complicar un poco más el escenario, parece que parte importante de la gran variación interindividual en los niveles de 25OHD en individuos normales que viven en situaciones muy similares y el riesgo de resultados de salud adversos asociados con bajos niveles séricos de 25OHD puede ser puramente genético. Se han identificado cuatro polimorfismos genéticos que están fuertemente asociados con los niveles séricos de 25OHD<sup>5</sup>.

Los niveles de 25OHD son un resultado intermedio, que no siempre se relaciona bien con los resultados en salud, por ejemplo, la mayoría de los casos de raquitismo clínico presentan niveles de 25OHD por debajo de 10 ng/ml, pero algunos tienen más de 20 ng/ml, la

población de raza negra tiene niveles más bajos de 25OHD; sin embargo, tiene menos fracturas. En la actualidad se está buscando un marcador sérico que esté mejor relacionado con los resultados finales de salud, parece que la fracción libre biológicamente disponible de 25OHD, la no ligada a la proteína transportadora, podría serlo en un futuro<sup>21</sup>.

A pesar de todo esto, en la comunidad científica se admite que el 25OHD es el marcador del estado de la VD.

El consenso global sobre prevención y manejo del raquitismo nutricional recomienda clasificar según los siguientes niveles de 25OHD<sup>22</sup>:

- Suficiencia: >50 nmol/l = >20 ng/ml.
- Insuficiencia: 30-50 nmol/l = 12-20 ng/ml.
- Deficiencia: <30 nmol/l = <12 ng/ml.

NICE y ESPGHAN consideran deficiencia por debajo de 10 ng/ml<sup>5,23</sup>. Los niveles de 25OHD que se consideran adecuados deben de estar por encima de 20 ng/ml, la deficiencia por debajo de 10, y en el intervalo entre 10 y 20 ng/ml, hay que valorar la situación clínica y los factores de riesgo para tomar decisiones<sup>3-6,22</sup>.

### ¿En qué estado de vitamina D están los niños y adolescentes europeos y españoles?

En la revisión de ESPGHAN encuentran datos limitados sobre los niveles de 25OHD y deficiencia de VD entre la población pediátrica europea de varios países: Dinamarca, Inglaterra, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Irlanda, Italia, los Países Bajos, Polonia, España, Suiza y Turquía. La mayoría de los estudios incluyeron pequeño número de niños, con distintas definiciones sobre la deficiencia de VD. Sin embargo, en base a estos informes limitados, se puede esperar que una considerable cantidad de niños y adolescentes europeos sanos sea deficiente en VD<sup>5</sup>. En el único estudio español recogido, observacional transversal, realizado

en escuelas de Madrid durante 2007-2008 con 102 escolares de 9 a 13 años, 51% tenía  $<20$  ng/ml de 25OHD ( $49,6 \pm 15,9$  nmol/l) y 8% estaba por debajo de 12 ng/ml (30 nmol/l)<sup>23</sup>.

En Mallorca, en un estudio transversal de 166 neonatos con distribución por etnia superponible a la existente en esa población, un 60,8% de los niños presentaron deficiencia de VD ( $<20$  ng/ml o 50 nmol/l), un 11,4% de casos con niveles inferiores a 10 ng/ml. La deficiencia fue significativamente mayor en la población de origen árabe, así como si existía falta de suplementación materna durante la gestación, menor exposición solar o mayor pigmentación cutánea<sup>24</sup>.

En Cádiz, donde no falta el sol, estudian 146 niños (86 niños/60 niñas) de 10 a 14 años, con una exposición solar diaria estimada como adecuada, sin uso de filtros solares los tres meses previos al estudio, y sin suplementación de VD. Los niveles de VD se determinaron al final de la temporada invernal encontrando niveles insuficientes de VD en el 45,2% de la muestra ( $<20$  ng/ml); no aportan datos de  $<10$  ng/ml<sup>25</sup>.

En Asturias, el estudio de la cohorte INMA mostró que el 52,7% de los 287 niños de 4 años y el 27,4% de las 470 gestantes tenía  $<20$  ng/ml, no aportan datos de los niños por debajo de 10 ng/ml<sup>26</sup>.

Entre marzo y mayo de 2013 se seleccionó a 99 gestantes del Hospital del Mar (Barcelona), en las que se determinaron las concentraciones de 25OHD tras el invierno. El valor medio en sangre de cordón fue  $10,4 \pm 6,1$  ng/ml. El 94% de las mujeres presentaron niveles de 25OHD  $<20$  ng/ml, y 56%  $<10$  ng/ml en sangre de cordón. Los niveles de 25OHD más bajos se observaron en etnia indo pakistaní, fototipo oscuro y baja exposición solar<sup>27</sup>.

Un estudio prospectivo efectuado en un centro de asistencia primaria de la localidad de Salt (Girona) en 2015 con 307 niños observa déficit de VD ( $<20$  ng/ml) en el 8% de los niños de origen caucásico, el 18% de los subsaharianos, el 20% de los centroamericanos, el 34,5% de los magrebíes y el 64% de los niños de origen indo pakistaní. El 2,9% de los niños estudiados ( $n = 9$ )

presentan déficit grave de VD ( $<10$  ng/ml), de los que tan solo un niño de origen subsahariano reúne criterios bioquímicos de raquitismo clásico<sup>28</sup>.

Parece que el problema de la deficiencia de VD no es tan importante si consideramos los niveles de 25OHD actuales, sí que se encuentra en los estudios realizados un número importante de niños que tras el invierno no presentan niveles suficientes de 25OHD, es necesario que se realicen estudios con los parámetros actuales. Queda claro que hay una relación de los niveles más bajos de 25OHD, con los niños que tienen factores de riesgo.

### ¿Cómo se consiguen los niveles adecuados de vitamina D?

La VD es una sustancia liposoluble y por lo tanto se almacena en el organismo, lo que permite el mantenimiento de unos niveles adecuados durante más de un mes, sin recibir nuevos aportes. Las fuentes de VD son: dietéticas, la exposición solar y los suplementos.

Con la dieta se considera que se obtiene un 10% de las necesidades; los alimentos ricos en VD son, básicamente, el pescado azul, yema de huevo y los alimentos fortificados, que podemos ver en la Tabla 1 modificada de Masvidal<sup>29</sup>.

Hay pocos estudios que exploren la ingesta nutricional de VD, de los niños y adolescentes europeos, pero todos ellos muestran que la ingesta está por debajo de los requerimientos establecidos<sup>5</sup>. En 102 escolares madrileños entre 9 y 13 años el consumo estaba por debajo de la recomendación en el 89%<sup>23</sup>, en Asturias el estudio de la cohorte INMA valoró la ingesta de VD en 276 niños de 4 años y la media era de 129 UI al día, claramente por debajo de las necesidades<sup>26</sup>.

Mediante la exposición solar, se obtiene el 90% de la VD necesaria, la génesis de la VD se ve modificada por el fenotipo de la piel, la genética, la altitud, la latitud, la nubosidad, la polución y los comportamientos socioculturales (actividad al aire libre, tipo de vestimenta, zonas de piel descubiertas).

**Tabla 1.** Contenido de vitamina D de los alimentos

Alimentos	Vitamina D
Leche de vaca	3-40 UI/l
Mantequilla	30-32 UI/100 g
Yogur	2,4 UI/100 g
<i>Petit suisse</i>	8 UI/100 g
Queso camembert	6,8 UI/100 g
Queso cheddar	10,4 UI/100 g
Queso parmesano	18,4 UI/100 g
Queso emmental	44 UI/100 g
Queso de bola	7,2 UI/100 g
Queso de Burgos	8 UI/100 g
Queso manchego seco	80 UI/100g
Huevo	70 UI/100 g
Caballa del atlántico (en bruto)	360 UI/100 g
Bacalao (en bruto)	44 UI/100 g
Aceite de hígado de bacalao	10 000 UI/100 ml
Bonito, arenque, atún	800-1000 UI/100 g
Boquerón, sardina, salmón	280-320 UI/100 g
Jurel, palometa	640 UI/100 g
Congrio	800 UI/100 g
Camarones	152 UI/100 g
Langostinos	720 UI/100 g
Anchoas en aceite	472 UI/100 g
Salmón ahumado	800 UI/100 g
Conservas de atún, sardinas, salmón, caballa en aceite	224-332 UI/100 g
Conservas de salmón con espinas en aceite	624 UI/100 g
Arenque en vinagre	680 UI/100 g
Hígado de ternera	15-50 UI/100 g
Hígado de pollo	80 UI/100 g
Setas shiitake secas	1660 UI/100 g
Champiñones expuestos 30 minutos al sol horas centrales día	400 UI/100 g
<b>Alimentos fortificados</b>	
Fórmula adaptada 1	40-56 UI/100 ml
Fórmula adaptada 2	45-80 UI/100 ml
Fórmula adaptada 3	44-60 UI/100 ml
Fórmula sin lactosa	40-52 UI/100 ml
Fórmula hidrolizada	35-52 UI/100 ml
Fórmula prematuros bajo peso	52-120 UI/100 ml
Cereales infantiles	300 UI/100 g
Yogur de leche adaptada	72 UI/unidad
Margarina fortificada	240-320 UI/100 g
Leche con calcio y vitamina D	30-32 UI/100 g

A lo largo de la historia, la luz solar ha satisfecho la mayoría de los requerimientos de VD del ser humano, parece ser que la menor exposición al sol de la población en general y de los niños en particular, ha condicionado la reaparición del déficit de VD y el raquitismo nutricional como un problema de salud mundial. Esto se ha debido a los cambios en el estilo de vida, a los movimientos migratorios y a las campañas de salud pública, que aconsejan la evitación del sol en los niños por el riesgo de cáncer de piel asociado a la exposición a la luz UV. Sin embargo, no debemos olvidar que la radiación solar parece tener algunos efectos beneficiosos para la salud independientes de la síntesis de VD y, algunos autores, consideran que los beneficios de la exposición a la luz UV de forma responsable, superan a los riesgos<sup>30</sup>. Otros, sin embargo, consideran que no es posible conseguir VD a través de la exposición solar sin tener daño en el DNA y la inmunidad de la piel y por tanto riesgo de cáncer cutáneo<sup>3,31,32</sup>.

La dosis de radiación UV efectiva para producir 1000 UI de VD, que garantiza los niveles suficientes de esta vitamina en sangre, se consigue con 25% de la dosis eritematogénica mínima (MED), que equivale a 10-15 minutos en un 25% de la superficie corporal (manos, brazos y cara) en las horas centrales del día, de 10 a 15 horas<sup>33</sup>. Las radiaciones UVB, activan el paso de previtamina a VD<sub>3</sub> en la piel. Cuanto más perpendiculares son los rayos solares respecto a la superficie terrestre, más cantidad de rayos UVB alcanza la piel, por lo que cuanto menor sea la latitud, mayor la altitud, menor nubosidad, menor polución atmosférica y especialmente en las horas del día en las que está el sol más alto (10-15 horas) mayor cantidad de radiación se recibirá. La radiación requerida para la producción de VD no se alcanza en invierno en nuestro hemisferio en latitudes superiores a los 35-40° de latitud (la península ibérica está entre los 36° y los 43,5°)<sup>29</sup> por lo que debe almacenarse suficiente VD durante la primavera, el verano y el otoño. Hay trabajos en que los niveles de 25OHD no se relacionan con la latitud; sin embargo, casi todos los estudios encuentran niveles más bajos al final del invierno.

La pigmentación de la piel afecta al tiempo necesario para producir un cierto nivel de VD, pero no altera el



nivel alcanzable. Una persona de etnia indio-asiática requiere 3 veces más tiempo de exposición solar para alcanzar el mismo nivel de VD que otra de piel clara, y las personas de etnia afroamericana de piel muy pigmentada 10 veces más<sup>34</sup>.

No se ha demostrado que el uso de sustancias fotoprotectoras afecte a los niveles de VD, posiblemente por no aplicarse adecuadamente<sup>31,33</sup>.

Lo acertado será alcanzar un punto de equilibrio que permita proteger de la sobreexposición nociva a los rayos solares sin privarnos de sus efectos beneficiosos<sup>25</sup>.

### ¿Qué niños y adolescentes están en riesgo de tener déficit de vitamina D?

En la Tabla 2, modificada de Previnfad<sup>30</sup>, se reflejan los niños y adolescentes con riesgo de presentar déficit de VD, por disminución de la síntesis o de la ingesta, por algunas enfermedades o por aumento de la degradación. En la guía NICE, además, se plantea como grupo de riesgo a los menores de 4 años (amamantados o no)<sup>3</sup>.

Los niños y adolescentes obesos claramente presentan niveles más bajos de 25OHD en comparación con no obesos<sup>35,36</sup>. No se ha demostrado experimentalmente que la administración de VD mejore el índice de masa corporal. No parece que exista relación causal, por lo que no hemos considerado incluir a la obesidad como factor de riesgo<sup>5,7,32</sup>.

### ¿En qué niños y adolescentes hay que evaluar el estado de la vitamina D?

En la Tabla 3, modificada de Alonso<sup>21</sup>, están recogidas las situaciones en las que hay que determinar 25OHD. No se recomienda el cribado universal ni tampoco en los niños y adolescentes de riesgo; hay controversia sobre su recomendación, teniendo en cuenta la dificultad y variabilidad en la interpretación de los resultados es de esperar que el cribado produzca más efectos adversos y costes innecesarios que beneficios<sup>22</sup>.

**Tabla 2.** Niños y adolescentes de alto riesgo de déficit de vitamina D

#### Disminución de la síntesis de vitamina D: poca exposición solar

Poco tiempo al aire libre; internados o confinados en el interior durante largos periodos

Uso de factor de protección >8 (inhibe síntesis >95%)

Piel más oscura, por ejemplo, personas de origen africano, caribeño y asiático del Sur

Velos, ropa, cristal, etc.

Latitudes >35-40°, invierno, < altitud, nubosidad, contaminación ambiental

#### Disminución de la ingesta de vitamina D

Lactancia materna exclusiva prolongada sin suplementación

Lactantes que reciben <1000 ml de fórmula adaptada.

Nutrición pobre, dietas vegetarianas e inusuales

Prematuridad, hijos de madres con bajos niveles de VD

#### Ciertas condiciones médicas/enfermedades crónicas

Malabsorción intestinal

Enfermedades de intestino (enfermedad celíaca, Crohn)

Insuficiencia pancreática (fibrosis quística)

Obstrucción biliar (atresia de vías biliares)

#### Disminución de la síntesis o aumento de la degradación de 25OHD o 1,25OHD

Enfermedades crónicas hepáticas o renales

Tratamiento con rifampicina, isoniazida, anticonvulsivantes, antirretrovirales, glucocorticoides y antifúngicos

Trastornos genéticos (deficiencia de 25-hidroxilasa y 1-25-hidroxilasa, resistencia VD)

En los niños que presentan enfermedades extraesqueléticas relacionadas con el déficit de VD, sugerimos la determinación de niveles de 25OHD, dentro de estudio de la enfermedad de base.

### ¿Cuál es el tratamiento más adecuado de la deficiencia de vitamina D?

El tratamiento obviamente es la VD. Debemos usar VD<sub>3</sub> ya que es más efectiva para elevar los niveles de 25OHD; por otro lado, es mejor usar dosis diarias, que tratamiento

**Tabla 3.** Indicación de evaluación de 25OHD

Clínica de raquitismo u osteomalacia
Progresivo arqueamiento de las piernas
Genu varo con distancia intermaleolar >5 cm
Engrosamiento de zonas metafisarias o uniones osteocondrales
Dolor óseo de más de 3 meses de duración
Clínica de debilidad muscular
Retraso en la adquisición de la marcha
Debilidad muscular
Miocardiopatía en un lactante
Alteraciones bioquímicas o radiológicas
Bajo nivel de calcio o fósforo
Elevación de fosfatasa alcalina
Osteopenia radiológica
Signos radiológicos de raquitismo
Fracturas patológicas
Enfermedades que alteran el metabolismo de la vitamina D
Insuficiencia renal crónica
Enfermedad hepática crónica
Malabsorción intestinal: fibrosis quística, Crohn, celiaca
Fármacos: fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, rifampicina, isoniazida, antiretrovirales, glucocorticoides, antifúngicos...
Enfermedades óseas
Osteogénesis imperfecta
Osteoporosis idiopática juvenil
Osteoporosis secundaria
Trastornos genéticos
Deficiencia de 25-hidroxilasa
Deficiencia de 1-25-hidroxilasa
Resistencia VD

de choque con dosis altas y únicas, hay menos riesgo de toxicidad y además se ha demostrado que se obtienen mejores resultados. Las dosis que recomienda el Consenso Global son de 2000 UI/día para lactantes menores de 1 año, 3000 – 6000 UI/día para niños de 1 a 12 años y 6000 UI/día para niños mayores de 12 años, durante 90 días, siguiendo posteriormente con el suplemento adecuado según la edad<sup>22</sup>.

### ¿Cuáles son los efectos adversos de alcanzar niveles adecuados de vitamina D?

La VD puede tener efectos adversos, con la dieta es prácticamente imposible llegar a ingestas que puedan producir toxicidad, la exposición al sol no puede elevar los niveles de 25OHD a niveles de toxicidad, ya que si esta es excesiva la VD generada se convierte en metabolitos inactivos, sin embargo el uso de suplementos, puede provocar hipercalcemia, hipercalciuria, nefrocalcinosis e insuficiencia renal, cuando se administran por encima de las dosis recomendadas y se alcanzan niveles de 25OHD considerados tóxicos. También hay controversia sobre qué niveles se consideran tóxicos; el Consenso Global define la toxicidad como hipercalcemia y 25OHD sérica >100 ng/ml con hipercalciuria y PTH suprimida<sup>22</sup>, sin embargo Vogiatzi en una revisión de los casos publicados de toxicidad de la VD, propone niveles de >150 ng/ml<sup>27</sup> y el Instituto de Medicina Americano (IOM) considera los 50 ng/ml como máximo nivel tolerable<sup>20</sup>. Casos recientes de intoxicación se relacionan con errores en fabricación, formulación o prescripción, con alto consumo total entre 240 000 y 4 500 000 UI. La experiencia con terapia de choque (stoss) indica que dosis únicas de 600 000 UI en lactantes con raquitismo se asocian con altas tasas de hipercalcemia. En un estudio aleatorizado que incluyó 132 recién nacidos a término de 1 mes de edad para recibir VD<sub>3</sub> a 400, 800, 1200 y 1600 UI/d durante 11 meses, no se documentó daño, pero las dosis superiores a 1600 UI/d no dieron como resultado mejores resultados esqueléticos a pesar de las concentraciones medias de 25OHD de 72 ng/ml, que excedían el nivel deseado en población sana de 50 ng/ml, sin beneficios adicionales. Parece razonable no usar dosis que generen más de 50 ng/ml de 25OHD en los niños y adolescentes, ya que no se ha demostrado mejor efecto esquelético y las dosis para conseguir efectos extraesqueléticos no están establecidas. Las ingestas máximas por edades o *upper level intake* (UL) son aquellas que no generan niveles de 25OHD >50ng/ml; hay diferencias entre las recomendadas por el IOM<sup>38</sup>, la EFSA<sup>7</sup> y la ESPGHAN<sup>5</sup>, estas últimas que son del ámbito europeo proponen un UL de 1000 UI/d para los lactantes menores de 1 año, 2000 UI/d para niños entre 1 y 10 años y 4000 UI/d para los mayores de 11 años.

La exposición solar puede producir quemaduras que claramente están relacionadas con el cáncer de piel incluido el melanoma<sup>31,33</sup>, por lo que se recomienda una exposición sensata sin llegar a la dosis eritematogéna mínima, que está relacionada con el fenotipo de la piel.

## RECOMENDACIONES

- Consejo a niños y adolescentes, a partir del año de edad, de una dieta rica en VD, actividad física al aire libre y una exposición solar sensata.
- Sugerimos no hacer cribado mediante la determinación de 25OHD en los niños y adolescentes de riesgo.
- Asegurar en los niños y adolescentes de riesgo de más de un año de vida la obtención de 600 UI de VD al día, mediante la dieta, alimentos enriquecidos y la exposición al sol sensata.
- Sugerimos la exposición al sol sensata, durante 10-15 minutos, en las horas centrales del día (10-15 h), en cara, manos y brazos.
- Sugerir suplementos de VD de 600 UI al día, en los niños y adolescentes de riesgo de más de un año de vida en los que no se puede asegurar la obtención de las necesidades de VD.

■ En niños y adolescentes que presenten enfermedades relacionadas con el déficit de VD se sugiere: determinar los niveles de 25OHD dentro del estudio de las mismas y, si son inferiores a 10 ng/ml administrar VD, si son superiores a 20 ng/ml no hay que dar VD y, si son intermedios, hay que valorar otros factores clínicos y de riesgo para decidir si tratar o no con VD.

■ El tratamiento con VD de los estados deficitarios debe de hacerse con las dosis para conseguir una buena salud ósea, no hay evidencia de cuáles son las dosis necesarias para mejorar la salud estraesquelética.

En la Tabla 4 se recogen las recomendaciones de las principales entidades de prestigio, sobre las necesidades de la VD<sup>3-7,22,30,32,39</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency and Insufficiency Revisited. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Apr;97(4):1153-8.
2. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc.* 2013;88:720-55.

**Tabla 4.** Recomendaciones sobre las necesidades de vitamina D

Edad	ESPGHAN 2014	EFSA 2016	PrevInfad 2009	Comité Nutrición AEP 2012	NICE-SA CN 2014-2016	AAP 2014	Consenso Global 2014	UPTODATE 2017	IOM 2011	
0-6 meses	400	400	400*	400	340-400**	400*	400**	400*	400	IA
7-11 meses	400	400	400*	400	340-400**	400*	400**	400*	400	IA
1-4 años	600	600	400	600	400**	600	600	600	600	RDA
5-17 años	600	600	400	600	400	600	600	600	600	RDA

AAP: American Academy of Pediatrics; AEP: Asociación Española de Pediatría; EFSA: European Food Safety Authority; ESPGHAN: European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; IA: ingesta Adecuada; IOM: Institute of Medicine; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; RDA: asignación dietética recomendada; SANC: Scientific Advisory Committee on Nutrition.

\*Suplemento para LM y <1000 ml de formula adaptada.

\*\*Suplemento.

3. NICE. Vitamin D: supplement use in specific population groups | Guidance and guidelines | NICE. [Fecha de acceso 3 nov 2017]. Disponible en: [www.nice.org.uk/guidance/ph56](http://www.nice.org.uk/guidance/ph56)
4. Martínez Suárez V, Moreno Villares JM, Dalmau Serra J; Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. Recomendaciones de ingesta de calcio y vitamina D: posicionamiento del Comité de Nutrición de la AEP. *An Pediatr (Barc)*. 2012;77:57.e1-8.
5. Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Domellof M, Fewtrell M, et al. Vitamin D in the healthy european paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56:692-701.
6. UpToDate. Vitamin D insufficiency and deficiency in children and adolescents. [Fecha de acceso 31 dic 2017]. Disponible en [http://uptodates.ar-bvsalud.csinet.es/contents/vitamin-d-insufficiency-and-deficiency-in-children-and-adolescents/print?source=search\\_result&search=vitamin+d&selectedTitle=2~150](http://uptodates.ar-bvsalud.csinet.es/contents/vitamin-d-insufficiency-and-deficiency-in-children-and-adolescents/print?source=search_result&search=vitamin+d&selectedTitle=2~150)
7. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Dietary reference values for vitamin D. *EFSA J*. 2016;14:4547.
8. Alonso Franch M, Redondo del Río MP, Suárez Cortina L. Nutrición infantil y salud ósea. *An Pediatr (Barc)*. 2010;72:80.e1-11.
9. Martineau AR, Cates CJ, Urashima M, Jensen M, Griffiths AP, Nurmatov U, et al. Vitamin D for the management of asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 9. Art. No.: CD011511. DOI: 10.1002/14651858.CD011511.pub2.
10. Praena M. ¿Vitamina D para el tratamiento del asma? *Evid Pediatr*. 2016;12:52.
11. Litonjua AA, Carey VJ, Laranjo N, Harshfield BJ, McElrath TF, O'Connor GT, et al. Effect of prenatal supplementation with vitamin d on asthma or recurrent wheezing in offspring by age 3 years. *JAMA*. 2016;315:362.
12. Ochoa C, Andrés JM. Suplementos de vitamina D en la gestación y sibilancias en la infancia: necesitamos más pruebas. *Evid Pediatr*. 2017;13:23.
13. Yakoob MY, Salam RA, Khan FR, Bhutta ZA. Vitamin D supplementation for preventing infections in children under five years of age. *Cochrane Database System Rev*. 2016;11:CD008824.
14. Esposito S, Baggì E, Bianchini S, Marchisio P, Principi N. Role of vitamin d in children with respiratory tract infection. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2013;26:1-13.
15. Ochoa C, Rivas MA. ¿Juega algún papel la vitamina D en las otitis de repetición? *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2015;17:275-80.
16. Martineau A, Jolliffe D, Hooper R, Greenberg L, Aloia J, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;356:i6583.
17. UpToDate. Vitamin-d-and-extraskeletal-health. [Fecha de acceso 31 dic 2017]. Disponible en [http://uptodates.ar-bvsalud.csinet.es/contents/vitamin-d-and-extraskeletal-health?source=search\\_result&search=vitamin+d&selectedTitle=5~150](http://uptodates.ar-bvsalud.csinet.es/contents/vitamin-d-and-extraskeletal-health?source=search_result&search=vitamin+d&selectedTitle=5~150)
18. Dolinsky DH, Armstrong S, Mangarelli C, Kemper AR. The association between vitamin D and cardiometabolic risk factors in children. *Clin Pediatr (Phila)*. 2013;52:210-23.
19. Kim G, Bae JH. Vitamin D and atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition*. 2016;32:913-20.
20. Manson JE, Brannon PM, Rosen CJ, Taylor CL. Vitamin D Deficiency - Is There Really a Pandemic? *N Engl J Med*. 2016;1817-20.

21. Alonso MA, Martínez V, Dalmau J. Deficiencia en vitamina D: un reto diagnóstico. *Acta Pediatr Esp*. 2016;74:189-96.
22. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:394-415.
23. Rodríguez-Rodríguez E, Aparicio A, López-Sobaler AM, Ortega RM. Vitamin D status in a group of spanish schoolchildren. *Minerva Pediatr*. 2011;63:11-8.
24. De Sotto D, Ursina B, Ferrés L, Torbado P, Yañez AM. Niveles de vitamina D y factores de riesgo asociados en recién nacidos sanos de Mallorca. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2015;6:51-60.
25. Ruiz-Ocaña P, Carrasco-Fernández C, Zopeque-García N, Sáez-Benito A, Novalbos-Ruiz JP, Lechuga-Sancho AM. Niveles de vitamina D al final de la estación invernal en una población escolar sana. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2014;5:19-27.
26. Rodríguez-Dehli AC, Riaño I, Fernández-Somoano A, Navarrete-Muñoz EM, Espada M, Vioque J, et al. Prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D y factores asociados en mujeres embarazadas del norte de España. *Nutr Hosp*. 2015;31:1633-40.
27. Ortigosa S, García-Algar O, Mur A, Ferrer R, Carrascosa A, Yeste D. Concentraciones plasmáticas de 25-OH vitamina D y parathormona en sangre de cordón umbilical. *Rev Esp Salud Pública*. 2015;89:75-83.
28. Sánchez JM, Yeste D, Marín A, Fernández M, Audí L, Carrascosa A. Niveles plasmáticos de vitamina D en población autóctona y en poblaciones inmigrantes de diferentes etnias menores de 6 años de edad. *An Pediatr (Barc)*. 2015;82:316-24.
29. Masvidal RM, Ortigosa S, Baraza MC, García-Algar O. Vitamina D: fisiopatología y aplicabilidad clínica en Pediatría. *An Pediatr (Barc)*. 2012;77:279.e1-279.e10.
30. Pallás CR. Vitamina D profiláctica. En: Recomendaciones Previnfad/PAPPS. [Fecha de acceso 31 dic 2017]. Disponible en <http://previnfad.aepap.org/monografia/vitamina-d>
31. Comisión Europea: CORDIS. Final Report Summary - ICEPURE (The impact of climatic and environmental factors on personal ultraviolet radiation exposure and human health). [Fecha de acceso 31 dic 2017]. Disponible en [http://cordis.europa.eu/result/rcn/143999\\_en.html](http://cordis.europa.eu/result/rcn/143999_en.html)
32. Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN): Working Group on Vitamin D. Vitamin D and Health. 2016. [Fecha de acceso 31 dic 2017]. Disponible en [www.gov.uk/government/groups/scientific-advisory-committee-on-nutrition](http://www.gov.uk/government/groups/scientific-advisory-committee-on-nutrition)
33. Gilaberte Y, Carrascosa JM. Realidades y retos de la fotoprotección en la infancia. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105:253-62.
34. Merino M. Prevención del cáncer de piel y consejo de protección solar. En: recomendaciones Previnfad/PAPPS. [Fecha de acceso 31 dic 2017]. Disponible en <http://previnfad.aepap.org/monografia/proteccion-solar>
35. Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F, Chueca-Guindulain M, Berrade-Zubiri S. Prevalence of hypovitaminosis D and associated factors in obese Spanish children. *Nutr Diabetes*. 2017;7:e248.
36. Gutiérrez-Medina S, Gavela-Pérez T, Domínguez-Garrido MN, Blanco-Rodríguez M, Garcés C, Rovira A, et al. Elevada prevalencia de déficit de vitamina D entre los niños y adolescentes obesos españoles. *An Pediatr (Barc)*. 2014;80:229-35.
37. Vogiatzi MG, Jacobson-Dickman E, DeBoer MD. Vitamin D supplementation and risk of toxicity in pediatrics: a review of current literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:1132-41.

38. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, editors; Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
39. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin d from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:53-8.