



---

## VITAMINA D PROFILÁCTICA

---

Autoras: Dras. Clara Alonso Díaz, Noelia Ureta Velasco y Carmen Rosa Pallás Alonso y Grupo Previnfad / PAPPS

- **Introducción**
- **Magnitud del problema**
- **Justificación de la suplementación con vitamina D**
- **Rango óptimo de vitamina D**
- **Suplementación con vitamina D**
- **Bibliografía**

### INTRODUCCIÓN

La vitamina D es más que una vitamina liposoluble. Su forma más activa, el calcitriol, se considera una hormona compleja que no solo interviene en la homeostasis del calcio, sino que además tiene otras múltiples funciones a nivel de diversos órganos, que incluyen la regulación del crecimiento celular<sup>1,2</sup>.

Hay dos tipos de vitamina D: la vitamina D<sub>3</sub> o colecalciferol y la vitamina D<sub>2</sub> o ergocalciferol. La vitamina D<sub>3</sub> es la principal fuente de vitamina D en el ser humano. Se sintetiza en la piel, por la acción de la luz ultravioleta B (UVB) sobre el 7-dehidrocolesterol o provitamina D<sub>3</sub>, convirtiéndolo en previtamina D<sub>3</sub>, que a su vez se transforma en vitamina D<sub>3</sub> por la acción de la energía térmica. La vitamina D<sub>3</sub> también se puede obtener de la ingesta de algunos alimentos, pero es una vitamina muy escasa en la mayoría de los que se consumen habitualmente, solo está presente en el pescado azul y algunos aceites de pescado, el hígado y grasa de mamíferos marinos, yema de huevo<sup>3</sup> y productos reforzados (algunas marcas de leche, zumo, pan y cereales)<sup>4</sup>. La vitamina D<sub>2</sub> se sintetiza a partir del ergosterol de los hongos por acción de la luz UVB<sup>1,4,5</sup>.

La 25(OH)D es la forma circulante de vitamina D más abundante. Es, además, el mejor indicador del estado de vitamina D. La 1,25(OH)<sub>2</sub>D, calcitriol, es la forma más activa. El calcitriol es fundamental en la homeostasis del calcio, sin embargo actualmente se sabe que sus funciones no se limitan a regular el metabolismo fosfo-cálcico y la mineralización ósea. El receptor de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D no solo se encuentra en hueso, sino también en múltiples órganos y tejidos, como el estómago, intestino delgado, colon, páncreas (células β), osteoblastos, linfocitos B y T activados, cerebro, corazón, aparato yuxtglomerular, células de músculo liso vascular, gónadas, próstata y mama<sup>6</sup>. El calcitriol es una de las sustancias más potentes inhibitoras de la proliferación celular e inductoras de la maduración celular<sup>6-8</sup>. Se le atribuyen funciones diversas, tales como la estimulación de la producción de insulina, la modulación de la función de linfocitos B y T activados, efectos en la contractilidad miocárdica, prevención de la enfermedad inflamatoria intestinal y promoción de la secreción de TSH, entre otras<sup>3</sup>. Por ello, últimamente el déficit de vitamina D se ha relacionado con múltiples enfermedades.

## MAGNITUD DEL PROBLEMA

La vitamina D es esencial para la absorción normal de calcio en el intestino (solo el 10% de la absorción de calcio es independiente de la vitamina D) y su déficit se asocia con raquitismo en niños y con osteomalacia tanto en niños como en adultos<sup>5,9,10</sup>. Las primeras descripciones del raquitismo fueron realizadas por Daniel Whistler y Francis Glisson en Inglaterra en el siglo XVII<sup>11</sup>. A finales del siglo XIX, con la industrialización, la enfermedad se hizo endémica hasta el descubrimiento de que la exposición al sol y el aceite de hígado de bacalao prevenían y curaban el raquitismo<sup>12</sup>.

Desde que fue identificada la vitamina D y se encontraron métodos para suplementar los alimentos, el raquitismo nutricional casi desapareció en los países industrializados. Sin embargo en las últimas décadas, en los países occidentales, se han publicado numerosas series de casos que ponen de manifiesto el resurgir del raquitismo nutricional:

- Serie casos de lactantes donde el raquitismo se asocia a lactancia materna y a piel oscura casi de forma exclusiva<sup>13-15</sup>.
- Serie de casos de lactantes en los que raquitismo se asocia a lactancia materna pero se describen casos en piel oscura y clara<sup>16-18</sup>.
- Niveles bajos de 25(OH)D en niños lactantes de piel preferentemente clara en relación con la exposición solar<sup>19-23</sup>.
- Series casos de raquitismo en niños y adolescentes<sup>13-17,24</sup>.
- Niveles bajos de 25(OH)D en niños y adolescentes<sup>25-28</sup>.

Por tanto, de nuevo el raquitismo por déficit de vitamina D ha adquirido relevancia. Además, como ya se ha mencionado, en las dos últimas décadas hay estudios que sugieren que la vitamina D desempeña un papel esencial en el mantenimiento de la inmunidad natural<sup>29,30</sup>, y se ha implicado en la prevención de infecciones<sup>30,31</sup>, enfermedades autoinmunes (esclerosis múltiple<sup>32-34</sup>, artritis reumatoide<sup>35</sup>), al menos 15 tipos diferentes de cáncer<sup>36-39</sup>, osteoporosis<sup>40-44</sup>, enfermedades cardiovasculares<sup>45-52</sup>, diabetes mellitus tipo 1 y 2<sup>53-58</sup> y enfermedades psiquiátricas<sup>59,60</sup>. Pero la mayoría de estas asociaciones provienen de estudios epidemiológicos ecológicos, que relacionan estas patologías con poblaciones que habitan en altas latitudes, o encuentran una menor incidencia de estas enfermedades en poblaciones que reciben suplementos de vitamina D o que tienen una mayor concentración sérica de 25(OH)-D. Por este motivo, no se ha establecido una clara asociación causal y se precisan más estudios para analizar ciertas variables de confusión y ajustar el riesgo atribuible a cada factor, como por ejemplo, qué parte del efecto es debido a la propia radiación solar y no a la vitamina D<sup>61</sup>.

## JUSTIFICACIÓN DE LA SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D

Hess<sup>12</sup> en 1917 demostró en un barrio de población de raza negra la eficacia de la vitamina D para la prevención del raquitismo. Seleccionó 65 niños cuyos hermanos habían desarrollado raquitismo. Algunos de ellos en el momento de entrar en el estudio ya tenían signos de raquitismo. Se trató a todos menos a 16 (grupo control) con aceite de hígado de bacalao (unas 400 UI de vit D/día). De los que cumplieron el tratamiento, el raquitismo se previno o se curó en el 94% de los casos, los que lo cumplieron parcialmente tuvieron una tasa de prevención entre 80 y 58% en relación con la cantidad total ingerida de aceite de hígado de bacalao. De los 16 del grupo control, que no tomaron aceite de hígado de bacalao, desarrollaron raquitismo clínico el 85%. Con este trabajo quedó establecida la posibilidad de profilaxis del raquitismo, aun en poblaciones de muy alto riesgo, con un suplemento de vitamina D de aproximadamente 400 UI/día.

Más recientemente, en una revisión Cochrane se revisan las intervenciones para la prevención del raquitismo nutricional en niños nacidos a término<sup>62</sup>. Se identifican cuatro ensayos clínicos, dos en China, uno en Francia y otro en Turquía, que tienen como objetivo mostrar la eficacia de

una intervención (suplemento de vitamina D, suplemento de vitamina D y calcio o mayor exposición solar) para la prevención del raquitismo. Dos estudios se realizan en lactantes (niños menores de 3 años). El estudio de Turquía<sup>63</sup> mostró que ninguno de los 300 niños del grupo de intervención (suplemento con 400 UI/día de vitamina D) presentó raquitismo, frente a 14 de los 372 del grupo control (RR: 0,04; IC95%: 0-0,71). En el estudio de China<sup>64</sup> se suplementó con vitamina D (300 UI/día) y con calcio. El grado de incumplimiento de la suplementación en el grupo de intervención fue muy alto. Cien de los 183 niños del grupo suplementado y 33 de los 46 no suplementados presentaron signos de raquitismo nutricional (RR: 0,76; IC95%: 0,61-0,95). La conclusión de los autores de la revisión es que, considerando la favorable relación riesgo-beneficio, es razonable ofrecer medidas preventivas para el raquitismo nutricional a todos los niños hasta los dos años de edad.

- **Comentarios respecto a la exposición a la luz solar.** La fuente principal de vitamina D es el Sol. Mientras que las dietas occidentales únicamente aportan el 10% del total de la concentración de vitamina D en el organismo, la síntesis cutánea inducida por la luz UVB provee el 90% restante<sup>1</sup>. Solo unos pocos alimentos tienen de forma natural cantidades sustanciales de vitamina D (fundamentalmente D<sub>3</sub>)<sup>3</sup>, y son muy pocos los alimentos que actualmente están reforzados con esta vitamina<sup>4</sup>. A lo largo de la historia, la luz solar ha satisfecho la mayoría de los requerimientos de vitamina D del ser humano<sup>8</sup>. Sin embargo, la menor exposición al sol de la población en general y de los niños en particular, ha condicionado la reaparición del déficit de vitamina D y el raquitismo nutricional como un problema de salud mundial<sup>13-28,65</sup>. Esto se ha debido a los cambios actuales en el estilo de vida<sup>1</sup>, a los movimientos migratorios y a las campañas de salud pública, respaldadas por la Academia Americana de Pediatría, que aconsejan la evitación del sol en los niños por el riesgo de cáncer de piel asociado a la exposición a la luz UV<sup>3,66</sup>. Sin embargo, no debemos olvidar que la radiación solar tiene algunos efectos beneficiosos para la salud que parecen independientes de la síntesis de vitamina D<sup>2,67-69</sup> y varios autores consideran que los beneficios de la exposición a la luz UV de forma responsable, superan a los riesgos<sup>2,4,67</sup>. El mantenimiento de las políticas actuales de evitación de la exposición solar, aunque se suplemente con vitamina D y se refuercen los alimentos, podría no ser suficiente para evitar los riesgos de la exposición insuficiente a la luz UV<sup>67</sup>. Sin embargo, es difícil estimar cuál es la exposición solar adecuada. Por ello, dada la escasez de los efectos adversos de los suplementos de vitamina D a las dosis recomendadas, y hasta que no existan unas recomendaciones bien equilibradas de protección solar que aseguren un estado de suficiencia de vitamina D, sin incrementar significativamente el riesgo de desarrollar cáncer inducido por la luz UV<sup>2,67</sup>, parece adecuada la suplementación con vitamina D en niños que se exponen escasamente al sol o que lo hacen siempre con protección solar o, por tradiciones culturales, llevan prácticamente todo el cuerpo cubierto con ropa, o si son de piel oscura<sup>3</sup>.
- **Comentarios respecto a los niños de piel oscura.** La pigmentación de la piel afecta al tiempo que es necesario para producir un cierto nivel de vitamina D, 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 vitamina D que otra de piel clara, y las personas de etnia afro-americana de piel muy pigmentada 10 veces más<sup>70</sup>. Por otro lado hay un nivel umbral de luz UVB requerido para inducir la producción de vitamina D<sup>71</sup>, el cual no se alcanza generalmente durante el invierno en áreas con latitudes por encima de los 40°. Debe almacenarse suficiente vitamina D durante la primavera, el verano y el otoño. Para los niños de piel oscura que hayan inmigrado a países de 42° latitud norte o mayor (Madrid 39° latitud norte) será mucho más difícil alcanzar los tiempos de exposición a la luz solar adecuados para sintetizar suficiente vitamina D.
- **Comentarios respecto a los lactantes amamantados.** Los cambios en los hábitos de vida han hecho también que las mujeres gestantes y las que están amamantando tengan una exposición muy limitada al sol, por tanto su leche tiene bajo contenido en vitamina D. En 1977 se describió que la leche humana, aunque tenía poca vitamina D como tal, tenía otros metabolitos en cantidades bastante altas, que podían tener efecto similar a la vitamina D<sup>72</sup>. A partir de ese momento las recomendaciones de suplementación para los niños lactados al pecho fueron más ambiguas y, aunque se ofrecía la posibilidad de

suplementación, esta no era obligada<sup>73,74</sup>. Estudios posteriores mostraron que estos metabolitos que se habían encontrado en la leche de madre no tenían prácticamente actividad (<5% de actividad de vitamina D)<sup>75</sup> y que en la mayoría de las leches analizadas las cantidades de vitamina D eran muy bajas (en torno a 40 UI/litro). Por otro lado, tal como se ha referido anteriormente, siguiendo las recomendaciones actuales en relación con la exposición solar, los lactantes, sobre todo los muy pequeños, prácticamente no se exponen al sol, de tal forma que los que están amamantados ni a través de la leche ni por la exposición solar consiguen niveles adecuados de vitamina D<sup>13,23</sup>.

- **Comentarios sobre niños y adolescentes.** Los niños mayores de dos años y los adolescentes si realizaran actividades al aire libre tendrían niveles adecuados de vitamina D. En general la exposición, sin protección solar, de unos 15 minutos al día, entre las 10 y las 15 horas, teniendo el rostro y parte de los brazos al descubierto sería suficiente para garantizar la síntesis de vitamina D. Actualmente muchos niños y adolescentes hacen “vida de interior” y están muy poco al aire libre. Si además cuando salen lo hacen cubiertos por mucha ropa o con protección solar, los niveles de vitamina D pueden ser insuficientes<sup>13-17,24-28</sup>. Ya se ha comentado que los aportes de vitamina D a través de la dieta son muy escasos y en España está muy poco extendido el uso de alimentos suplementados con vitamina D.

Por todo lo anteriormente expuesto, parte de la población infantil presenta una serie de condiciones que le exponen a un riesgo elevado de deficiencia de vitamina D. En la tabla 1 se resumen todas estas situaciones de riesgo.

Tabla1. Niños de alto riesgo de déficit de vitamina D. Modificado de Munns<sup>5</sup>

<b>Niños de alto riesgo de déficit de vitamina D</b>
<p><b>1. Neonatos y lactantes pequeños</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deficiencia de vitamina D materna (madres con escasa exposición solar, de piel oscura, que visten con velo, múltiparas o con poca ingesta de vit. D)</li> <li>• Lactancia materna</li> <li>• Recién nacido pretérmino y recién nacido de bajo peso para la edad gestacional</li> </ul>
<p><b>2. Lactantes mayores y niños</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminución de la síntesis de vitamina D: poca exposición solar <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Poco tiempo al aire libre</li> <li>○ Uso de factor de protección &gt;8 (inhibe síntesis &gt;95%)</li> <li>○ Piel oscura</li> <li>○ Velos, ropa, cristal, etc.</li> </ul> </li> <li>• Disminución de la ingesta de vitamina D <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Lactancia materna exclusiva prolongada sin suplementación</li> <li>○ Nutrición pobre</li> </ul> </li> <li>• Ciertas condiciones médicas/enfermedades crónicas <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Malabsorción intestinal <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Enfermedades de intestino delgado (enf. celíaca)</li> <li>▪ Insuficiencia pancreática (fibrosis quística)</li> <li>▪ Obstrucción biliar (atresia de vías biliares)</li> </ul> </li> <li>○ Disminución de la síntesis o aumento de la degradación 25-(OH)D o 1,25(OH)<sub>2</sub>D <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Enfermedades crónicas hepáticas o renales</li> <li>▪ Tratamiento con rifampicina, isoniazida, anticonvulsivantes</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

## RANGO ÓPTIMO DE VITAMINA D

La 25(OH)-D sérica es la principal forma de vitamina D circulante y es el mejor indicador nutricional de vitamina D. Su vida media es de 2 a 3 semanas<sup>1,9</sup>. Por el contrario, el metabolito 1,25(OH)-D no es un buen indicador porque tiene una vida media mucho menor de 4 horas, se encuentra en menores cantidades circulantes y su concentración puede ser normal o incluso alta en situación de déficit de vitamina D como consecuencia del hiperparatiroidismo secundario<sup>1,9</sup>.

Debido a los diferentes métodos de laboratorio utilizados para medir la concentración de 25(OH)-D y las dificultades para establecer los límites de referencia de normalidad para todos los grupos de edad de la población, actualmente no existe consenso con respecto a la concentración sérica que define la insuficiencia de vitamina D para lactantes y niños<sup>3</sup>.

La mayoría de los autores consideran deficiencia de vitamina D cuando la concentración de 25(OH)-D es menor de 50nmol/l (<20 ng/ml) y consideran que puede existir cierta insuficiencia de vitamina D cuando la concentración de 25(OH)-D está entre 50-80 nmol/l (20-30 ng/ml)<sup>1,3,76</sup>. Estos datos están basados en los niveles circulantes de 25(OH)D a partir de los cuales la concentración de PTH sérica en adultos se estabiliza en forma de meseta<sup>77-80</sup>, y en los niveles de 25(OH)D que parece que optimizan la absorción del calcio intestinal en mujeres postmenopáusicas<sup>81</sup> y la densidad mineral ósea<sup>40,42</sup>.

La deficiencia grave y crónica de vitamina D provoca en los niños anomalías óseas típicas del raquitismo. Probablemente los casos de raquitismo clínico sean la punta del iceberg de una población mayor con deficiencia subclínica de vitamina D. El raquitismo solo se produciría si la deficiencia persistiera durante muchos meses. De todas formas, en el informe publicado en el 2007 "Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health"<sup>82</sup> se concluye que las pruebas en relación con la enfermedad ósea y la vitamina D son mucho más consistentes en los adultos y ancianos que en los lactantes, niños y adolescentes. Además, insisten en que, como ya se ha referido, se desconoce la concentración específica de 25(OH)D asociada con raquitismo, en parte por la escasez de estudios y en parte por la poca precisión de las pruebas utilizadas para su determinación.

Diversos estudios de distintas partes del mundo (incluida España) muestran que un gran número de niños y adolescentes presentan una concentración sérica de 25(OH)-D supuestamente insuficiente, sin objetivarse en muchos casos alteraciones esqueléticas ni alteraciones en el metabolismo del calcio<sup>19-23</sup>. Todavía queda por determinar con pruebas consistentes qué efectos tiene este déficit subclínico, el cual, como ya se ha comentado previamente, se ha asociado a múltiples enfermedades crónicas.

## SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D

Las referencias históricas<sup>12, 83</sup> mostraban como la dosis de 400 unidades era eficaz para prevenir el raquitismo en niños lactados al pecho y en población de piel oscura y con estas dosis se mantenían niveles de 25(OH)D mayores de 50 nmol/l. También se demostró como con niveles de 25(OH)D menores de 50 nmol/l se producían aumentos de fosfatasa alcalina<sup>84-85</sup>. En la revisión Cochrane también se muestra como la dosis de 400 u/día parece eficaz para la prevención del raquitismo<sup>62</sup>.

La Academia Americana de Pediatría<sup>86</sup> en el año 2003 recomendaba una dosis diaria de 200 UI/día de vitamina D para todos los lactantes, niños y adolescentes (suficiente para mantener niveles de 25(OH)-D > 27,5 nmol/l); pero en el año 2008 la nueva dosis recomendada se ha elevado a 400 UI/día, que es la que ha demostrado mantener los niveles de 25(OH)-D por encima de 50 nmol/l (concentración recomendada actualmente)<sup>3,9</sup>.

La Sociedad Pediátrica de Canadá<sup>87</sup>, desde el año 2007, recomienda una dosis de vitamina D de 400 UI/día para todos los niños durante su primer año de vida, elevando la dosis a 800 UI/día en invierno en aquellos niños que vivan en latitudes por encima de 55° y entre la latitud 40°-55° si presentan algún otro factor de riesgo de déficit de vitamina D. Además, insisten en la necesidad de nuevos estudios que analicen las dosis de vitamina D en relación con el peso, dado que los lactantes triplican su peso en el primer año de vida. Las recomendaciones de Australia y Nueva Zelanda<sup>5</sup>, en el año 2006, también recomiendan la profilaxis con vitamina D con 400 UI/día.

Por todo lo referido anteriormente, parece que la dosis adecuada de profilaxis es 400 UI/día. Los suplementos de vitamina D comercializados pueden estar preparados a partir de vitamina D<sub>2</sub> o D<sub>3</sub>. Hay estudios que muestran que la vitamina D<sub>3</sub> puede ser de 1,7<sup>88</sup> hasta 3 veces<sup>89</sup> más potente que la vitamina D<sub>2</sub> en la capacidad de elevar los niveles de 25(OH)-D, por lo que son principalmente recomendados los suplementos con vitamina D<sub>3</sub> (Ver tabla 2). Un microgramo de vitamina D equivale a 40 UI.

Situaciones especiales.

- Los niños alimentados con sucedáneo de leche de madre y que ingieran un litro de leche al día estarán recibiendo 400 UI/día de vitamina D, ya que en España todas las fórmulas artificiales están suplementadas con 400 UI/ litro de vitamina D. En niños de piel oscura hay descritos casos de raquitismo en niños alimentados con sucedáneos, no se proporciona información sobre la cantidad de leche artificial que tomaban<sup>13-17</sup> pero probablemente no llegaron a las 400 UI/día.
- En niños prematuros se ha realizado un ensayo clínico en relación con la profilaxis con vitamina D. Se ha demostrado que precisan una ingesta de vitamina D desde 200 UI/kg/día hasta un máximo de 400 UI/día<sup>90</sup>.
- En ciertas circunstancias, en adolescentes de especial riesgo, puede aconsejarse la ingesta de alimentos suplementados con vitamina D (algunos zumos, galletas, margarina y leche).

## RECOMENDACIONES DE PREVINFAD

Aunque hay aspectos todavía sin esclarecer, hasta que haya nuevos datos disponibles parece razonable establecer las siguientes recomendaciones:

- Los lactantes menores de un año lactados al pecho deben recibir un suplemento de 400 UI/día de vitamina D, iniciando su administración en los primeros días de vida. Estos suplementos se mantendrán hasta que el niño ingiera 1 litro diario de fórmula adaptada enriquecida en vitamina D. (Recomendación grado B)
- Todos los lactantes menores de un año alimentados con sucedáneo de leche humana que ingieren menos de 1 litro diario de fórmula han de recibir un suplemento de 400 UI/día. (Recomendación grado B)
- Los niños o adolescentes que tengan factores de riesgo de déficit de vitamina D (tabla1) y que no obtengan 400 UI/día con la ingesta de un litro de leche enriquecida o alimentos enriquecidos (cereales, una ración contiene 40 UI de vitamina D y una yema de huevo 40 UI de vitamina D) o una adecuada exposición solar, deben recibir un suplemento de vitamina D de 400 UI/día. (Recomendación grado B)
- A los niños mayores de un año o adolescentes, de forma general, se les recomienda para la adecuada producción de vitamina D la exposición al sol del medio día sin protección durante 10-15 minutos al día durante la primavera, el verano y el otoño. En invierno por encima de 42° de latitud norte no se producirá vitamina D. (Recomendación grado I)
- Los niños prematuros menores de un año de edad corregida precisan una ingesta de vitamina D de 200 UI/kg/día hasta un máximo de 400 UI/día. (Recomendación grado A)

Tabla 2. Contenido de vitamina D de algunos suplementos vitamínicos.

<b>Contenido de vitamina D de algunos suplementos vitamínicos</b>			
Actualizado el 11 de agosto de 2009			
<b>Composición</b>	<b>Nombre comercial</b>	<b>Concentración de vit. D</b>	<b>Cantidad equivalente a 400 UI</b>
Vit. D <sub>3</sub> sol. oleosa	Vitamina D3 Kern Pharma gotas	2000 UI/ml (1 ml=30 gotas)	6 gotas
Polivitamínico con vit. D <sub>2</sub>	Protovit gotas	900 UI/ml (1 ml=24 gotas)	10-11 gotas (12 gotas=450 UI)
Polivit. + minerales, con vit. D <sub>2</sub>	Vitagama Flúor gotas	200 UI/ml	2 ml
Polivit. + minerales, con vit. D <sub>2</sub>	Dayamineral gotas	1667,7 UI/ml	0,25 ml
Polivit. + minerales, con vit. D <sub>2</sub>	Dayamineral comp.	1000 UI/comp.	0,4 comp.
Polivit. + minerales, con vit. D <sub>2</sub>	Redoxon complex comp. eferv.	400 UI/comp.	1 comp.
Polivit. + calcio, con vit. D <sub>2</sub>	Redoxon calciovit comp. eferv.	300 UI/comp.	1,3 comp.
Polivit. + minerales, con vit. D <sub>2</sub>	Rochevit grageas	400 UI/comp.	1 comp.
Polivit. + minerales, con vit. D <sub>3</sub>	Micebrina comp.	200 UI/comp.	2 comp.
Polivit. + minerales, con vit. D <sub>3</sub>	Pharmaton complex (caps., comp. rec. y eferv.)	400 UI/caps. o comp.	1 caps. o comp.
Polivit. sin minerales, con vit D <sub>3</sub>	Hidropolivit gotas o grageas	600 UI/ml o 1.660 UI/gragea	0,7 ml (19 gotas) o ¼ gragea
Polivit. sin minerales, con vit D <sub>3</sub>	Hidropolivit C sobres	2000 UI/sobre	0,2 sobres
Polivit. + minerales, con vit. D <sub>3</sub>	Hidropolivit mineral comp. mastic.	500 UI/comp	0,8 comp.

## EQUIVALENCIAS

1 ng/ml de 25(OH)D = 2,5 nmol/l

1 microgramo de vitamina D equivale a 40 UI

## BIBLIOGRAFÍA

1. Wagner CL, Taylor SN, Hollis BW. Does vitamin D make the world go 'round'? *Breastfeed Med.* 2008; 3:239-50.
2. Reichrath J. The challenge resulting from positive and negative effects of sunlight: how much solar UV exposure is appropriate to balance between risks of vitamin D deficiency and skin cancer? *Prog Biophys Mol Biol.* 2006; 92: 9-16.
3. Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics.* 2008; 122: 1142-52.
4. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80: 1678S-88S.
5. Munns C, et al. Prevention and treatment of infant and childhood vitamin D deficiency in Australia and New Zealand: a consensus statement. *Med J Aust.* 2006; 185:268-72.
6. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem.* 2003; 88:296-307.
7. Young MV, et al. The prostate 25-hydroxyvitamin D-1 alpha-hydroxylase is not influenced by parathyroid hormone and calcium: implications for prostate cancer chemoprevention by vitamin D. *Carcinogenesis.* 2004; 25:967-71.
8. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr.* 2004; 79:362-71.
9. Misra M, et al. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics.* 2008; 122:398-417.
10. Wharton B, Bishop N. Rickets. *Lancet.* 2003; 362:1389-400.
11. Dunn PM. Francis Glisson (1597-1677) and the "discovery" of rickets. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1998; 78: F154-5.
12. Hess AF, Unger LJ. Prophylactic therapy for rickets in Negro community. *JAMA.* 1917; 69: 1583.
13. Nozza JN, Rodda C. Vitamin D deficiency in mothers of infants with rickets. *MJA.* 2001; 175: 253-5.
14. Callaghan AL, Moy RJD, Booth IW, DeBelle G, Shaw NJ. Incidence of syntomatic vitamin D deficiency. *Arch Dis Child.* 2006; 91:606-7.
15. Robinson PD, Högler W, Braig ME, et als. The re-emerging burden of rickets: a decade of experience from Sydney. *Arch Dis Child.* 2006; 91: 564-8.
16. Lazol JP, Cakan N, Kamat D. 10 year case review of nutritional rickets in Children's Hospital of Michigan. *Clinical Ped.* 2008; 47:379-84.
17. Yeste D, Carrascosa A. Raquitismo carencial en la infancia: análisis de 62 casos. *Med Clin (Barc).* 2003; 121:23-7.
18. Cabezuelo G, Abeledo A, Frontera P. Deficiencia de vitamina D en una madre lactante y raquitismo grave en su hijo. *An Pediatr (Barc).* 2005; 63: 561-8.
19. Gessner BD; Plotnik J, Muth P. 25-Hydroxyvitamin D levels among healthy children in Alaska. *J Pediatr.* 2003; 143: 434-7.
20. Challa A, Ntourntoufi A, Cholevas V, Bitsori M, Galanakis E, Andronikou S. Breastfeeding and vitamin D status in Greece during the first 6 months of life. *Eur J Pediatr.* 2005; 164: 724-9.
21. Ziegler EE, Hollis BW, Nelson SE, Jeter JM. Vitamin D deficiency in breastfed infants in Iowa. *Pediatrics.* 2006; 118:603-10.
22. Gordon C, Feldman HA, Sinclair L, et al. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy infants and toddlers. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008;162:505-12.
23. Cabezuelo G, Vidal S, Abeledo A, Frontera P. Niveles de 25-hidroxivitamina D en lactantes. Relación con la lactancia materna. *An Pediatr (Barc).* 2007; 66:491-5.
24. Bonet M, López N, Besora R, Herrero S, Esteban E, Seidel V. Raquitismo en inmigrantes asiáticos en período puberal. *An Esp Pedatr.* 2002; 57: 264-7.
25. Rovner AJ, Kimberly O, O'Brien. Hypovitaminosis D among healthy children in the United States. A review of the current evidence. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008; 162: 513-9.
26. Docio S, Riancho JA, Pérez A, Olmos JM, Amado JA, González-Macías J. Seasonal deficiency of vitamin D in children: a potential target for osteoporosis-preventing strategies? *J Bone Miner Res.* 1998; 13:544-8.
27. Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC, Holick MF. Vitamin D insufficiency among free living healthy young adults. *Am J Med.* 2002; 112: 659-62.
28. Del Arco C, Riancho JA, Luzuriaga C, González-Macías J, Florez J. Vitamin D status in children with Down Syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 1992; 36:251-7.
29. Liu PT, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science.* 2006; 311:1770-3.
30. Martineau AR, et al. A single dose of vitamin D enhances immunity to mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176: 208-13.
31. Rehman PK. Sub-clinical rickets and recurrent infection. *J Trop Pediatr.* 1994; 40: 58.

32. Hayes CE. Vitamin D: a natural inhibitor of multiple sclerosis. *Proc Nutr Soc.* 2000; 59: 531-5.
33. Munger KL, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology.* 2004; 62:60-5.
34. Kimball SM, et al. Safety of vitamin D3 in adults with multiple sclerosis. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86:645-51.
35. Merlino LA, et al. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 72-7.
36. Grant WB. An estimate of premature cancer mortality in the U.S. due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer.* 2002; 94:1867-75.
37. Garland FC, et al. Geographic variation in breast cancer mortality in the United States: a hypothesis involving exposure to solar radiation. *Prev Med.* 1990; 19:614-22.
38. Lefkowitz ES, Garland CF. Sunlight, vitamin D, and ovarian cancer mortality rates in US women. *Int J Epidemiol.* 1994; 23:1133-6.
39. Giovannucci E, et al. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98:451-9.
40. Bischoff-Ferrari HA, et al. Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med.* 2004; 116: 634-9.
41. Outila, T.A., M.U. Karkkainen, and C.J. Lamberg-Allardt, Vitamin D status affects serum parathyroid hormone concentrations during winter in female adolescents: associations with forearm bone mineral density. *Am J Clin Nutr.* 2001; 74: 206-10.
42. Meier C, et al. Supplementation with oral vitamin D3 and calcium during winter prevents seasonal bone loss: a randomized controlled open-label prospective trial. *J Bone Miner Res.* 2004; 19:1221-30.
43. Dawson-Hughes B et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med.* 1997; 337: 670-6.
44. Chapuy MC, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med.* 1992; 327:1637-42.
45. Krause R, et al. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet.* 1998; 352:709-10.
46. Forman JP, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension.* 2007; 49: 1063-9.
47. Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective. *Br J Nutr.* 2005; 94:483-92.
48. Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Vitamin D insufficiency in congestive heart failure: why and what to do about it? *Heart Fail Rev.* 2006; 11:25-33.
49. Giovannucci E, et al. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med.* 2008; 168: 1174-80.
50. Qiao G, et al. Analogs of 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D(3) as novel inhibitors of renin biosynthesis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005; 96: 59-66.
51. Carthy EP, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and rat vascular smooth muscle cell growth. *Hypertension.* 1989; 13:954-9.
52. Lee JH, et al. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52:1949-56.
53. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1999; 42:51-4.
54. Hypponen E, et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet.* 2001; 358:1500-3.
55. Harris SS. Vitamin D in type 1 diabetes prevention. *J Nutr.* 2005; 135: 323-5.
56. Fronczak CM, et al. In utero dietary exposures and risk of islet autoimmunity in children. *Diabetes Care.* 2003; 26: 3237-42.
57. Chiu KC, et al. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr.* 2004; 79:820-5.
58. Pittas AG, et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care.* 2006; 29: 650-6.
59. McGrath J, Seltén JP, Chant D. Long-term trends in sunshine duration and its association with schizophrenia birth rates and age at first registration—data from Australia and the Netherlands. *Schizophr Res.* 2002; 54:199-212.
60. Murphy PK, Wagner PL. Vitamin D and mood disorders among women: an integrative review. *J Midwifery Womens Health.* 2008; 53: 440-6.
61. McKinlay A. Workshop round-up session rapporteur's report. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006; 92: 179-84.
62. Lerch C, Meissner T. Intervenciones para la prevención del raquitismo nutricional en niños nacidos a término (Revisión Cochrane traducida) En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford.
63. Beser E, Cackmakci T. Factors affecting the morbidity of vitamin D deficiency and primary protection. *East African Med J.* 1994; 71: 358-62.

64. Strand MA, Peng G, Zhang P, Lee G. Preventing rickets in locally appropriate ways: a case report from north China. *International Quarterly of Community Health Education*. 2003; 21:297-322.
65. Pettifor JM Rickets and vitamin D deficiency in children and adolescents. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2005; 34: 537-553
66. American Academy of Pediatrics. Committee on Environmental Health. Ultraviolet light: a hazard to children. *Pediatrics*. 1999; 104: 328-33.
67. Lucas RM, Ponsonby AL. Considering the potential benefits as well as adverse effects of sun exposure: can all the potential benefits be provided by oral vitamin D supplementation? *Prog Biophys Mol Biol*. 2006; 92:140-9.
68. Grant WB, Garland CF, Holick MF. Comparisons of estimated economic burdens due to insufficient solar ultraviolet irradiance and vitamin D and excess solar UV irradiance for the United States. *Photochem Photobiol*. 2005; 81:1276-86.
69. Wolpowitz D, Gilchrist BA. The vitamin D questions: how much do you need and how should you get it? *J Am Acad Dermatol*. 2006; 54: 301-17.
70. Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr*. 2005; 135: 317-22.
71. Matsuoka LY, et al. In vivo threshold for cutaneous synthesis of vitamin D3. *J Lab Clin Med*. 1989;114: 301-5.
72. Lakdawala DR, Widdowson EM. Vitamin D in human milk. *Lancet*. 1977; 1:167-168.
73. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition, Nutrition Committee of the Canadian Pediatric Society Breastfeeding. *Pediatrics*. 1978; 62: 591-601.
74. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Nutrition and lactation. *Pediatrics*. 1981; 68: 435-43.
75. Reeve LE, De Luca HF, Schnoes HK. Synthesis and biological activity of vitamin D3-sulfate. *J Biol Chem*. 1982; 256:823-36.
76. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*. 2008; 87:1080S-6S.
77. Chapuy MC, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int*. 1997; 7: 439-43.
78. Peacock M. Effects of calcium and vitamin D insufficiency on the skeleton. *Osteoporos Int*. 1998; 8: S45-51.
79. Dawson-Hughes B, Harris SS, Dallal GE. Plasma calcidiol, season, and serum parathyroid hormone concentrations in healthy elderly men and women. *Am J Clin Nutr*. 1997; 65: 67-71.
80. Lamberg-Allardt CJ, et al. Vitamin D deficiency and bone health in healthy adults in Finland: could this be a concern in other parts of Europe? *J Bone Miner Res*. 2001; 16:2066-73.
81. Heaney RP, et al., Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr*. 2003; 22: 142-6.
82. Agency for Healthcare Research and Quality U.S. Department of Health and Human Services. University of Ottawa. Evidence-based Practice Center. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. Evidence report/Technology Assessment n° 158. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=hstat1b.chapter.73328>
83. Park E. The therapy of rickets. *JAMA*. 1940; 115: 370-79.
84. Jones G, Blizzard C, Riley MD, Parameswaran V, Greenaway TM, Dwyer T. Vitamin D levels in prepubertal children in Southern Tasmania: prevalence and determinants. *Eur J Clin Nutr*. 1999; 53:824-29.
85. Jones G, Dwyer T, Hynes KL, Parameswaran V, Greenaway TM. Vitamin D insufficiency in adolescent males in Southern Tasmania: Prevalence, determinants, and relationship to bone turnover markers. *Osteoporos Int*. 2005; 16: 636-41.
86. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition, Section of Breast Feeding Medicine. Prevention of rickets and vitamin D deficiency: New guidelines for vitamin D intake. *Pediatrics*. 2003; 111:908-10.
87. Vitamin D supplementation: Recommendations for Canadian mothers and infants. *Paediatr Child Health*, 2007; 12: 583-98.
88. Trang HM, et al. Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *Am J Clin Nutr*. 1998; 68: 854-8.
89. Armas LA, Hollis W, Heaney RP, Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 5387-91.
90. Backstrom MC et al. Randomised controlled trial of vitamin D supplementation on bone density and biochemical indices in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999; 80: F161-6.