



Boletín Médico del Hospital Infantil de México

www.elsevier.es/bmhim



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Deficiencia de vitamina D en la edad pediátrica. Una oportunidad de prevención



Desirée López-González^a, Lucía Méndez-Sánchez^a,
Miguel Ángel Guagnelli^a y Patricia Clark^{a,b,*}

^a Unidad de Epidemiología Clínica, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México D.F., México

^b Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F., México

Recibido el 13 de diciembre de 2014; aceptado el 27 de enero de 2015

Disponible en Internet el 1 de octubre de 2015

PALABRAS CLAVE

Deficiencia de
vitamina D;
Pediatria;
Adolescentes;
Ingesta diaria
recomendada;
Ingesta diaria
sugerida

Resumen La prevalencia de deficiencia de vitamina D en la población pediátrica ha incrementado en los últimos años y se considera que continúa subdiagnosticada y subtratada. De acuerdo con datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006, en México se ha estimado una prevalencia del 16% en niños de 2 a 12 años. La vitamina D desempeña un papel fundamental en la formación y homeostasis del hueso, y consecuentemente en el crecimiento. Su deficiencia se asocia con enfermedades como raquitismo y osteomalacia, y se ha relacionado con otros padecimientos, como obesidad, síndrome metabólico, diabetes, cáncer, infecciones de vías respiratorias y problemas del sistema inmune. En la literatura se han descrito grupos específicos de riesgo para deficiencia de vitamina D en los que el suplemento pudiera ofrecer un beneficio. Actualmente aún hay controversia en definir los niveles séricos de suficiencia, así como la dosis de suplemento. En México, la ingesta diaria sugerida de vitamina D es de 5.6 µg/día (224 UI), que resulta significativamente menor a las recomendaciones en los Estados Unidos y Europa (entre 400 y 1,000 UI). Debido al aumento en la deficiencia de vitamina D en los últimos años y a la falta de consenso con respecto a los niveles de suficiencia de vitamina D (ya que los valores de corte varían de 20 a 30 ng/ml considerados por la asociación de endocrinología), el objetivo de esta revisión fue proporcionar un panorama general del problema en la población pediátrica, así como describir aquellos grupos en riesgo y analizar las recomendaciones vigentes para el suplemento de vitamina D.

La deficiencia de vitamina D se ha considerado rara en México, y la falta de evidencia no ha permitido establecer las recomendaciones de ingesta diaria, de acuerdo con el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Sin embargo, hoy debe reconocerse como un problema de salud, meritorio de atención y acción. Sugerimos que se

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: osteoclark@gmail.com (P. Clark).

KEYWORDS

Vitamin D deficiency;
 Pediatrics;
 Adolescents;
 Recommended daily
 intake;
 Suggested daily
 intake

lleven a cabo estudios prospectivos en nuestro país, donde se establezca la relación entre la deficiencia sérica de vitamina D y la pobre mineralización ósea.

© 2015 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Vitamin D deficiency in childhood: an opportunity for prevention

Abstract The prevalence of vitamin D deficiency in the pediatric population has increased in recent years and continues to be underdiagnosed and undertreated. According to data from the "ENSANUT 2006" (National Health and Nutrition Survey), the prevalence of vitamin D deficiency in Mexico was 16% in children aged 2-12 years. Vitamin D plays a critical role in the formation and bone homeostasis and consequently on growth. Its deficiency is clearly associated with diseases such as rickets and osteomalacia, and it has been linked to other diseases such as obesity, metabolic syndrome, diabetes, cancer, respiratory infections and immune system disease. Specific risk groups have been described in the medical literature for vitamin D deficiency in which supplementation may offer a benefit. Currently, there is still controversy in defining the serum levels of proficiency and dose supplementation. In Mexico, the daily suggested intake of vitamin D is 5.6 μg (224 IU), which is significantly lower than the recommendations in the U.S. and Europe (i.e., between 400 and 1000 IU/day).

An increase in vitamin D deficiency has been reported in recent years. There is no consensus regarding the sufficiency levels of vitamin D. Cut-off values vary from 20 to 30 ng/ml. Therefore, the objective of this review was to provide an overview of the problem in the pediatric population and to describe the groups at risk, as well as to analyze the current recommendations for vitamin D supplementation.

Vitamin D deficiency was considered rare in Mexico according to the National Institute of Medical Science and Nutrition Salvador Zubirán. Lack of evidence did not help to establish the international recommended daily intake. Currently, vitamin D deficiency must be recognized as a health problem, worthy of attention and action. We suggest that prospective studies are carried out in our country where the relationship between serum vitamin D deficiency and poor bone mineralization will be established.

© 2015 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. Introducción

En los últimos años se ha reportado un creciente interés en el metabolismo y la fisiología de la vitamina D. Además de ser un micronutriente esencial, se considera una prohormona involucrada en la homeostasis ósea. Se han publicado diversos estudios a nivel mundial donde se documenta un incremento en la prevalencia de déficit de vitamina D (definido como valores séricos ≤ 20 ng/ml o 50 nmol/l), del 10 al 41.6% en estudios poblacionales¹. Sin embargo, dicha condición continúa subdiagnosticada y sin recibir tratamiento. Es por esto que ha aumentado la necesidad de contar con guías nacionales sobre su suplemento, así como de la monitorización de los niveles séricos de vitamina D en población vulnerable.

El objetivo de esta revisión fue identificar los grupos en edad pediátrica en riesgo de presentar deficiencia de vitamina D, así como de las consecuencias de dicho déficit sobre la salud.

2. Fisiología

La vitamina D comprende un grupo de prohormonas identificadas a partir del descubrimiento del efecto antirraquitismo

del aceite de hígado de bacalao a principios del siglo XX². La vitamina D2 (ergocalciferol) y la vitamina D3 (colecalciferol) son los dos precursores principales biológicamente inertes^{3,4}. La vitamina D3 se forma a partir de la exposición del 7-dehidrocolesterol en la piel a los rayos ultravioleta B solares (UVB 290 a 320 nm), y se convierte en previtamina D3. En un proceso dependiente de calor, la previtamina D3 es transformada a vitamina D. Por otro lado, la vitamina D2 se deriva de las plantas y se produce exógenamente por irradiación del ergosterol, y entra a la circulación a través de la dieta². En nuestro organismo, ambos precursores (D2 y D3) sufren una primera hidroxilación en el hígado para convertirse en 25-hidroxivitamina D [25(OH)D], metabolito que se mide en sangre para determinar los niveles séricos de vitamina D. La 25(OH)D requiere de una segunda hidroxilación a nivel renal para convertirse en 1,25-dihidroxivitamina D [1,25(OH)2D], calcitriol, el metabolito activo de esta vitamina⁵.

La vitamina D desempeña un papel fundamental para mantener los niveles séricos de calcio y fósforo. Sin esta vitamina, solamente se absorbería del 10 al 15% del calcio ingerido en la dieta y alrededor del 60% del fósforo. Por esta razón la vitamina D tiene un gran efecto en la formación y mantenimiento del hueso^{6,7}.

3. Requerimientos nutricionales para los niños sanos

En el año 2010, el comité del Institute of Medicine (IOM) actualizó las recomendaciones de ingesta de vitamina D en la población general, tanto del límite superior de toxicidad [para mantener los niveles de vitamina D séricos por debajo de 50 ng/ml (125 nmol/l)] como de la definición de deficiencia [de 20 ng/ml (40 nmol/l) para los requerimientos del 97.5% de la población sana]. Recomienda mantener los niveles séricos de vitamina D por arriba de 20 ng/ml para optimizar el pico de masa ósea, prevenir la pérdida de hueso y reducir el riesgo de fracturas por osteoporosis^{8,9}.

El reporte del IOM brinda recomendaciones de ingesta de vitamina D para niños sanos incluyendo la recomendación para los niños mayores de 1 año de 600 UI por día, con el objetivo de lograr concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D de 50 nmol/l. Se ha reconocido que la concentración sérica de 25(OH)D en los niños sanos está más identificada como un marcador de exposición a la vitamina D que como un valor al que se puedan atribuir beneficios específicos para la salud. Existe controversia en cuanto a la recomendación diaria de 600 UI por día; es decir, si este valor satisface las necesidades de todos los niños sanos, especialmente de aquellos que siendo sanos se encuentran en riesgo de tener valores séricos menores de 50 nmol/l. La guía se basó en una exposición solar mínima, señalando que el bloqueador solar es ampliamente utilizado en los niños. En particular, la guía sobre la ingesta nutricional de 600 UI/día incluye a los niños afroamericanos, latinos o aquellos con pigmentación cutánea oscura¹.

De acuerdo a la ESPGHAN (The European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) los lactantes menores de un año de edad deben recibir suplemento oral de 400 UI/día bajo supervisión de un profesional de la salud. Los niños y adolescentes deben continuar con un estilo de vida saludable y una dieta con alimentos ricos en vitamina D. Sin embargo, los niños considerados en riesgo de deficiencia, aquellos de piel oscura, los que reciben poca exposición solar, así como los niños con obesidad deben recibir un suplemento oral. La ESPGHAN considera los niveles séricos de vitamina D mayores de 50 nmol/l suficientes, y los valores menores de 25 nmol/l los cataloga como deficiencia grave¹⁰.

En México, la ingesta diaria sugerida de vitamina D se encuentra en la NORMA Oficial Mexicana NOM-051-SCFI/SSA1-2010, "Especificaciones generales de etiquetado para alimentos y bebidas no alcohólicas preenvasados-Información comercial y sanitaria"¹¹. En esta norma se sugiere una ingesta diaria de 5.6 µg (224 UI) de vitamina D basada en las recomendaciones del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), la cual es significativamente menor a las recomendaciones de los Estados Unidos y Europa, es decir, entre 400 y 1,000 UI/día. Dicha recomendación se fundamenta en el oficio emitido por el INCMNSZ en 2007, donde se comenta que "no existen estudios que demuestren la necesidad de adición de vitamina D a los alimentos en la población mexicana. En México, solamente se ven casos aislados de raquitismo, y la deficiencia de calcio no se considera un problema de salud pública; por lo tanto no existe ningún programa para combatirla"¹². A partir de entonces no se

han emitido nuevas recomendaciones en el país ni se cuenta con estudios formales que documenten la ingesta promedio de vitamina D en niños mexicanos.

4. Deficiencia de vitamina D

La deficiencia de vitamina D se asocia con raquitismo en los niños y osteomalacia en los adultos. El raquitismo nutricional es una enfermedad prevenible. Su principal característica es la falta de calcio en los huesos, lo que afecta a los niños durante el crecimiento. Esta enfermedad se caracteriza por deformidades de huesos largos y ensanchamiento de las muñecas y articulaciones costo-condrales; en los lactantes causa retraso en el cierre de las fontanelas y craneotabes, así como hipotonía, hipocalcemia con crisis convulsivas y falla cardíaca^{13,14}.

Aunque la prevalencia de raquitismo había disminuido de forma importante con los suplementos dietéticos, hoy se reconoce que esta enfermedad ha resurgido en varios países, principalmente entre los grupos con poca exposición a los rayos solares UVB, los lactantes hijos de madres con bajos niveles séricos de vitamina D durante el embarazo, y aquellos alimentados exclusivamente al seno materno¹⁴.

Una ingesta adecuada de vitamina D y calcio durante la infancia reduce el riesgo de una pobre mineralización esquelética, de la pérdida de fuerza ósea, de la reducción del pico de masa mineral ósea al final de la pubertad, así como de osteoporosis¹⁵. En la década del 2000 creció el interés científico por la relación entre el déficit de vitamina D y las enfermedades crónicas no esqueléticas, como infecciones, enfermedades autoinmunes (esclerosis múltiple, artritis reumatoide), cáncer de mama, ovario, próstata, colon y recto, así como diabetes mellitus tipo II, enfermedades cardiovasculares y metabólicas. Sin embargo, no ha podido establecerse una relación causal. En el meta-análisis UMBRELLA, publicado en 2014, se presenta la evidencia basada en una revisión sistemática realizada a partir de revisiones y meta-análisis de estudios observacionales y ensayos clínicos que evalúan la asociación entre las concentraciones de vitamina D y un gran rango de enfermedades. Se reportó la asociación de las concentraciones de vitamina D con el peso al nacimiento, la presencia de caries dental en niños, las concentraciones maternas de vitamina D, el embarazo a término y las concentraciones de la hormona paratiroidea (PTH) en enfermedad renal crónica en pacientes que requerían diálisis. En contraste con otros estudios, estos hallazgos ponen en tela de juicio la eficacia de la vitamina D como única medida para la prevención de la osteoporosis o caídas. Esta revisión señala la falta de meta-análisis en relación con enfermedades autoinmunes, así como de ensayos clínicos aleatorizados sobre el suplemento con vitamina D en cáncer, cognición y enfermedades infecciosas¹⁶. Algunos estudios prospectivos sugieren que los suplementos de vitamina D que se consumen durante la infancia pueden reducir la incidencia de éstas enfermedades¹⁷.

En México se han realizado pocas investigaciones sobre la prevalencia de deficiencia de vitamina D. En los escasos reportes, las mediciones séricas de esta vitamina se han llevado a cabo con distintos métodos. Dentro de estos estudios en población mexicana es de importancia comentar el estudio multicéntrico realizado en 2008, en cuatro centros representativos de la Ciudad de México, con 117 niños

sanos de 3 a 8 años de edad, en quienes se midieron los niveles de concentración de vitamina D por radioinmunoanálisis. Se reportó una media global de 59.12 ± 12.82 nmol/l. El 25% de los niños presentó deficiencia y el 63% insuficiencia. Así mismo, el Instituto Nacional de Salud Pública analizó los datos de 1,025 niños de 2 a 12 años de edad, que participaron en la ENSANUT 2006, cuyos niveles de vitamina D se determinaron por ELISA. Se reportó una concentración sérica promedio de 25(OH)D3 de 94.6 ± 47 nmol/l. Los niños preescolares tuvieron una mayor prevalencia de deficiencia de vitamina D (24.6%) en comparación con los niños en edad escolar (10.2%). Del total de la muestra, el 16% tuvo deficiencia de vitamina D (25(OH)D3 <50 nmol/l). El 23% de los niños presentó insuficiencia (25(OH)D3 entre 50 y 75 nmol/l)¹⁸. Finalmente, en otra investigación en México, en 261 niños y niñas de 5 a 14 años, la mediana de concentración de 25(OH)D fue de 26.13 ng/ml y de PTH fue de 25 pg/ml. La prevalencia de deficiencia de 25(OH)D (< 20 ng/ml) fue del 10% (n = 26), de insuficiencia (20-29 ng/ml) fue del 60.9% (n = 159) y de suficiencia (> 30 ng/ml) del 29.1%. Al analizar los posibles factores de riesgo para la deficiencia de vitamina D, no se encontró una relación significativa con el uso de bloqueador, exposición solar y el fototipo de piel.

5. Grupos en riesgo de presentar déficit de vitamina D

5.1. Recién nacidos pretérmino

Durante el último trimestre del embarazo es cuando el producto recibe el mayor aporte de minerales al esqueleto. De acuerdo con los estudios realizados por Widdowson y colaboradores en cadáveres, se sabe que la acreción de calcio en el útero durante el tercer trimestre varía de 100 a 130 mg/kg/día, y alcanza la máxima acreción entre la semana 32 y 36 de gestación (SDG)¹⁹. Debido a esto, los recién nacidos pretérmino (< 37 SDG) cuentan con bajas reservas minerales, lo que, aunado a su bajo peso (< 2,250 g) y a enfermedades asociadas, incrementa el riesgo de padecer insuficiencia mineral y derivar en alteraciones del metabolismo óseo. El riesgo de no alcanzar el desarrollo adecuado en comparación con tablas de crecimiento de referencia es elevado²⁰. Se ha reportado que los adultos con antecedentes de prematuridad presentan una densidad ósea menor en comparación con los controles sin este antecedente²¹. Los niveles de vitamina D en la madre son determinantes en la mineralización de los productos. De acuerdo con la revisión realizado por Garza y colaboradores existe evidencia sobre la asociación entre las concentraciones maternas de vitamina D (25(OH)D) y la masa ósea del recién nacido. Las madres con deficiencia de vitamina D en el último periodo del embarazo tuvieron productos con un contenido mineral óseo menor respecto de aquellos productos de madres con niveles "plenos" de vitamina D (media $1.04 \text{ kg} \pm 0.16$ vs. $1.16 \text{ kg} \pm 0.17$, $p=0.002$). Esta asociación entre las bajas concentraciones de 25(OH)D de la madre y la acreción mineral ósea en la infancia persiste hasta los 9 años de edad²².

No existen estudios poblacionales sobre la prevalencia de raquitismo en los recién nacidos pretérmino. Aproximadamente del 10 al 20% de los recién nacidos hospitalizados

por bajo peso (< 1,000 g) presentan signos radiográficos de raquitismo (cambios metafisarios), a pesar de las prácticas nutricionales que se lleven a cabo²³. Esta frecuencia ya es mucho menor en comparación con el 50% de incidencia descrito previamente para esta población, antes de la fortificación de la leche humana y del uso rutinario de fórmulas para prematuro con alto contenido mineral²⁴.

Las recomendaciones del IOM únicamente se refieren al suplemento en niños eutróficos para prevenir el raquitismo asociado con deficiencia de vitamina D (400 UI al día). No consideran poblaciones especiales, como los recién nacidos (RN) pretérmino. Los pretérmino tienen requerimientos minerales óseos únicos, que no pueden considerarse similares a los de los RN de término. Los lineamientos realizados en los Estados Unidos limitaban sus recomendaciones a los RN de término, por lo que la ESPGAHN describió recomendaciones enterales nutricionales para los bebés pretérmino. La ESPGHAN recomienda una ingesta de 800 a 1,000 UI/día para pretérmino, con el objetivo de mejorar las concentraciones séricas de 25(OH)D y plasmáticas de 1,25(OH)2D, y así subsecuentemente las tasas de absorción de calcio. La recomendación es la misma para lactantes pretérmino alimentados al seno materno como para aquellos alimentados con fórmula láctea²⁵.

De acuerdo con las conclusiones publicadas por Abrams en 2013, el manejo rutinario de los infantes pretérmino, especialmente aquellos de bajo peso (< 1,800 a 2,000 g), debe incluir leche humana fortificada con minerales o fórmulas diseñadas para recién nacidos pretérmino. La evaluación rutinaria del estado mineral óseo mediante métodos bioquímicos *está indicada para infantes de bajo peso* (< 1,500 g). Dichas pruebas deben realizarse 4 a 5 semanas después del nacimiento. Cuando los infantes alcanzan un peso > 1,500 g y toleran la alimentación enteral total, deben ser suplementados con vitamina D desde 400 UI/día hasta un máximo de 1,000 UI/día²⁶.

5.2. Lactantes con alimentación exclusiva al seno materno

Actualmente se ha reportado un resurgimiento del raquitismo en los lactantes alimentados al seno materno. Los bebés que son alimentados exclusivamente al seno materno y no reciben suplementos con vitamina D y una exposición solar adecuada, están en riesgo de desarrollar deficiencia de vitamina D o raquitismo¹³. El raquitismo por deficiencia de vitamina D se presenta con mayor frecuencia en lactantes de piel oscura alimentados al seno materno, hijos de madres deficientes de vitamina D, y lactancia exclusiva²⁷⁻²⁹. Estudios preliminares sugieren que los lactantes alimentados al seno materno, hijos de madres que toman suplementos con altas dosis de vitamina D₃, logran niveles de vitamina 25(OH)D circulantes similares que los lactantes que reciben suplemento oral con vitamina D₃³⁰.

El contenido de vitamina D de la leche humana depende del estado materno de vitamina D. Una mujer lactando que recibe un suplemento de 400 UI/día de vitamina D, tendrá leche con un contenido de vitamina D de 25 a 78 UI/l¹³.

La recomendación para prevenir el raquitismo infantil, tanto en Europa como en los Estados Unidos, es el suplemento con 400 UI/día de vitamina D, lo que equivale a

una cucharada cafetera de aceite de hígado de bacalao. Los lactantes alimentados exclusiva o parcialmente al seno materno deben recibir un suplemento de 400 UI/día de vitamina D, comenzando desde los primeros días de vida. Este suplemento debe continuar hasta que el lactante sea destetado y consume al menos 1 l/día de fórmula fortificada con vitamina D o leche entera. La leche entera no debe administrarse antes de cumplir los 12 meses de edad. Para los niños entre 12 meses y 2 años de edad con sobrepeso u obesidad, o con historia familiar de obesidad, dislipidemia o enfermedad cardiovascular, se recomienda el uso de leche reducida en grasa¹³.

5.3. Obesidad

Se ha reportado que los obesos presentan menores concentraciones séricas de 25(OH)D^{31,32}. Aunque diversos estudios han mostrado que los niveles cutáneos de 7-dehidrocolesterol (precursor de la vitamina D₃) son similares en sujetos obesos como no obesos³³, se piensa que la grasa subcutánea (reservorio de vitamina D) secuestra la vitamina D sintetizada en la piel, lo que se traduce en menos liberación de vitamina D de la piel a la circulación en el sujeto obeso en comparación con los sujetos no obesos³⁴. Los niños y adultos con sobrepeso y obesidad han mostrado deficiencia de vitamina D. En México, Elizondo y colaboradores determinaron la prevalencia de deficiencia de vitamina D y su asociación con obesidad y estilo de vida en escolares de seis escuelas públicas de Monterrey³⁵. Este estudio reportó insuficiencia en el 61.2% (21 a 29 ng/ml) y deficiencia en el 20.2% (< 20 ng/ml) de una muestra de 198 sujetos. Al estratificar la muestra por índice de masa corporal (presencia o ausencia de obesidad), se encontró una diferencia significativa en las concentraciones de 25(OH)D entre los grupos: los pacientes obesos tuvieron concentraciones menores (23.05 ± 5.396 ng/ml) respecto de los sujetos sin obesidad (26.39 ± 6.066 ng/ml), con una diferencia de medias de 3.34 (IC 95% 1.73–4.95 *p* = 0.001).

En los niños con obesidad, los niveles circulantes de 25(OH)D pueden ser bajos, aunque las reservas corporales no sean deficientes. Hasta este momento no se ha demostrado, por medio de ensayos clínicos, un beneficio clínico específico de la ingesta de dosis de vitamina D superiores a las recomendaciones diarias para niños sanos³⁶.

En los estudios donde se logra una pérdida de peso moderada, se ha encontrado un incremento en los niveles séricos circulantes de 25(OH)D, a pesar de mantener estable la ingesta de vitamina D, y dicho incremento ha sido proporcional a la pérdida de peso. No existe evidencia de algún efecto en la salud ósea, u otras condiciones de salud, de una ingesta de vitamina D superior a los requerimientos sugeridos en personas con obesidad³⁷.

6. Enfermedades que cursan con alteraciones en el metabolismo de la vitamina D

6.1. Insuficiencia renal crónica

Entre las alteraciones derivadas de la enfermedad renal crónica (ERC) se encuentra una menor actividad de la

1-alfa-hidroxilasa, que conduce a una disminución en la producción de calcitriol, resultando en una disminución de la absorción intestinal de calcio y excreción renal de fosfato, con consecuente hipocalcemia e hiperfosfatemia. La hipocalcemia reduce la actividad de los receptores sensibles al calcio en la glándula paratiroides y estimula la secreción de PTH. La PTH, en respuesta a los bajos niveles séricos de calcio y niveles elevados de fosfato, incrementa la reabsorción tubular de calcio y la secreción de fosfato; así mismo, estimula la enzima renal 1-alfa-hidroxilasa para producir 1,25(OH)₂D. Sin embargo, los pacientes con ERC no son capaces de producir cantidades adecuadas de 1,25(OH)₂D. Además, estos pacientes pueden presentar carencias nutricionales por una ingesta inadecuada secundaria a la hipoxia urémica y por la restricción dietética a la que son sometidos, lo que produce una cantidad inadecuada de sustratos para la conversión del calcitriol³⁸. Esta observación indica la necesidad de mantener una vigilancia de la deficiencia de vitamina D en pacientes con compromiso de la función renal, independientemente del remplazo regular con calcitriol. Las guías actuales de la Kidney Disease Outcomes Quality Initiative sugieren la medición de los niveles de 25(OH)D si los niveles séricos de PTH están por encima del rango esperado para la enfermedad renal crónica estadio II y en adelante, como un intento de retrasar el hipertiroidismo secundario y sus efectos³⁹.

Los niños con insuficiencia renal tienen un riesgo elevado de presentar alteraciones del desarrollo óseo por osteodistrofia renal con concomitante deficiencia de vitamina D. Los niveles de deficiencia de vitamina D en esta enfermedad alcanzan una prevalencia de hasta el 75% (niveles de 25(OH)D < 37.5 nmol/l) en esta población⁴⁰. Igualmente, la prevalencia de hiperparatiroidismo en la ERC es alta, así como la relación significativa entre los niveles de PTH y 25(OH)D, independientemente de los niveles de calcitriol. El optimizar los niveles de vitamina D puede brindar un beneficio adicional para prevenir o mejorar el hipoparatiroidismo en pacientes con ERC temprana, y es importante como parte del tratamiento adyuvante del niño con ERC^{41–43}.

Recientemente se han publicado múltiples guías de práctica clínica sobre el suplemento con vitamina D en niños y adultos con ERC. La guía más reciente hace hincapié en la falta de resultados que respalden el suplemento en ERC y recomiendan la corrección de la deficiencia de vitamina D utilizando las mismas estrategias que para la población general. Estudios observacionales en pacientes con ERC han asociado la deficiencia de vitamina D con mortalidad, resistencia a la insulina, anemia, inflamación y progresión de la enfermedad renal^{44–46}.

6.2. Cáncer

El desarrollo de terapias curativas para los padecimientos oncológicos pediátricos ha generado una población creciente de niños sobrevivientes en riesgo de presentar alteraciones del metabolismo óseo, ya que el tratamiento del cáncer puede interferir con la obtención del pico de masa ósea, y predisponer potencialmente al inicio prematuro de osteopenia y osteoporosis, o complicaciones más graves. Las deficiencias minerales óseas se han reportado después del tratamiento oncológico, y representan una

morbilidad que puede reducirse o prevenirse a través de cambios de estilo de vida y un diagnóstico oportuno al sospecharse como secuelas del cáncer (como el hipogonadismo)⁴⁷.

La etiología del déficit de densidad mineral ósea (DMO) en los pacientes pediátricos con cáncer es multifactorial, e incluye efectos directos e indirectos del cáncer y su tratamiento que resultan en pérdida ósea, disminución del crecimiento óseo y decremento del depósito mineral. La infiltración maligna y algunos agentes quimioterapéuticos, como el metotrexato y los glucocorticoides, pueden interferir directamente con el metabolismo mineral, reduciendo la acreción mineral ósea durante la terapia⁴⁷⁻⁴⁹. También una nutrición inadecuada y la inactividad física (resultado del cáncer y del tratamiento), así como algunos efectos secundarios del tratamiento, como endocrinopatías hipotálamo-hipofisarias e hipogonadismo primario, pueden ocasionar déficit de la DMO.

Los efectos adversos de los agentes quimioterapéuticos sobre metabolismo óseo ya se han descrito. Los agentes alquilantes pueden contribuir al déficit de DMO, y al deterioro de la función gonadal. De forma similar, la radiación puede resultar en osteopenia, causando alteraciones del eje hipotálamo-hipófisis o disfunción gonadal. Finalmente, el déficit mineral en los sobrevivientes tratados con trasplante de células hematopoyéticas puede resultar de los tratamientos descritos, así como de la radiación corporal total o de los medicamentos utilizados para mantener los injertos y evitar complicaciones, como enfermedad de injerto contra huésped o del tratamiento para las endocrinopatías. Así mismo, la predisposición genética, como ser caucásicos, y el estilo de vida pueden conferir al paciente un riesgo adicional. Los factores genéticos no son modificables. Sin embargo, el estilo de vida, por ejemplo la escasa movilidad secundaria a una intervención quirúrgica o la escasa ingesta de calcio y vitamina D, puede tener un impacto negativo en la modelación ósea y en lograr un pico de masa ósea. Por ello, estos pacientes pueden beneficiarse de una ingesta de calcio y vitamina D basada en las recomendaciones diarias⁵⁰.

En estudios que han utilizado absorción dual de rayos X se ha mostrado una reducción en la DMO durante el tratamiento de la enfermedad⁵¹. Los estudios longitudinales del contenido mineral óseo en sobrevivientes de leucemia linfoblástica aguda (LLA) en edad pediátrica (sin haber recibido radiación de cráneo) sugieren que el tratamiento de LLA no resulta en efectos perjudiciales a largo plazo en el desarrollo óseo. Sin embargo, la falta de una completa normalización de la DMO trabecular y cortical indica que estos pacientes requieren de un suplemento suficiente con vitamina D. Los niños con LLA, durante y poco después del tratamiento, presentan un riesgo seis veces mayor de fracturas vertebrales en comparación con los controles⁵².

Aún es incierto el beneficio del suplemento con vitamina D durante la quimioterapia, específicamente del calcitriol, ya que se ha reportado un modesto deterioro de la citotoxicidad de la dexametasona, así como de la inducción de apoptosis en células humanas pre-LLA⁵³.

6.3. Malabsorción de grasas

La vitamina D es una vitamina liposoluble que requiere la presencia de grasas de la dieta en el intestino para su

absorción. Es por esto que se ha documentado la deficiencia de vitamina D por algunas condiciones patológicas que se asocian con una mala absorción de grasas, como la enfermedad de Crohn, fibrosis quística (FQ), enfermedad celíaca, resección quirúrgica gástrica parcial o intestinal. Los pacientes con FQ sufren de una insuficiencia pancreática exocrina, lo cual resulta en malabsorción de vitaminas liposolubles, incluyendo la vitamina D. Los pacientes con FQ absorben menos del 50% de lo normal de vitamina D, dependiendo del grado de insuficiencia exocrina⁵⁴.

6.4. Enfermedad inflamatoria intestinal

Las enfermedades inflamatorias intestinales (EII), incluyendo la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, son padecimientos multifactoriales caracterizados por la inflamación del intestino, malabsorción de nutrimentos y desmineralización ósea. Estudios realizados *in vivo* en modelos animales indican que la 1,25(OH)2D desempeña un papel en la fisiopatología de formas experimentalmente inducidas de EII. En ratones, se ha logrado inhibir el desarrollo de EII con esta forma activa de vitamina D⁵⁵. Algunos estudios actuales han implicado la manipulación de la inmunidad innata aberrante de la microbiota intestinal como un iniciador del daño de la inmunidad adaptativa asociado con la enfermedad de Crohn⁵⁶. Se propone que el efecto de la vitamina D en esta enfermedad puede involucrar ambas vías, la activación de la inmunidad innata junto con la supresión de la inmunidad adaptativa y la inflamación asociada. Desde hace 5 años se ha reconocido que la desmineralización ósea, incluyendo la osteopenia y la osteoporosis, ha sido resultado clínicamente significativo de la enfermedad en los pacientes^{57,58}. Múltiples estudios reportan una prevalencia superior al 30% de niveles bajos de 25(OH)D en pacientes con EII^{59,60}. En un ensayo clínico controlado se analizó la seguridad y eficacia de la repleción con vitamina D en pacientes con EII (de 5 a 21 años de edad) y niveles séricos de 25(OH)D < 50 nmol/l. En este estudio se compararon dosis orales de 2,000 UI diarias de vitamina D3 y dosis de 50,000 UI de vitamina D2 semanalmente durante 6 semanas, y se encontró que la dosis de 2,000 UI diarias durante 6 semanas elevó mejor los niveles séricos de 25(OH)D⁶⁰.

6.5. Asma

La insuficiencia y deficiencia de vitamina D es común en los niños con asma. Muchos de los factores de riesgo que se han asociado con hipovitaminosis D (como son etnicidad afroamericana y obesidad) se asocian igualmente con asma. Brehm y colaboradores reportaron una prevalencia del 35% de niveles séricos de 25(OH)D < 75 nmol/l entre una muestra de 1,024 niños con asma moderada persistente; así mismo, se asoció un mayor riesgo de requerir hospitalizaciones o acudir a los servicios de emergencia entre estos niños⁶¹.

Se ha estudiado el suplemento con vitamina D como medida de control de asma y riesgo de infecciones respiratorias agudas. En el estudio de Majak y colaboradores los pacientes que recibieron 500 UI de colecálciferol al día durante 6 meses presentaron menor riesgo de exacerbación del asma desencadenada por una infección del tracto respiratorio. Estos resultados indican un efecto benéfico del

suplemento con vitamina D en los niños deficientes de la misma con asma e infecciones respiratorias agudas⁶².

6.6. Trastornos de la alimentación

Dentro de los trastornos de la alimentación se agrupan varias entidades clínicas, como la anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, trastornos de alimentación por alcoholismo y otros trastornos no especificados. Los trastornos de la alimentación colocan a los adolescentes y a los adultos jóvenes en riesgo de daño a la salud ósea. La baja DMO observada en aquellos que sufren trastornos de la alimentación es causada por una falla en la acreción del pico de masa ósea durante la adolescencia, así como una pérdida ósea durante los primeros años de la vida adulta^{63,64}. Los pacientes con trastornos de la alimentación y pérdida de masa ósea pueden cursar asintomáticos o padecer de dolor óseo, y presentar una alta incidencia de fracturas. Los adolescentes con trastornos de la alimentación están propensos a padecer fracturas por estrés, cifoescoliosis, y disminución de la estatura o falta de crecimiento⁶⁵. La pérdida ósea en los trastornos de la alimentación es frecuentemente irreversible y las modalidades de tratamiento limitadas. La pérdida ósea en estos trastornos puede ocurrir dentro de los primeros 12 meses del inicio de la enfermedad⁶⁶.

Muchos mecanismos influyen en la disminución de la DMO de los sujetos con trastornos de la alimentación, incluyendo una baja ingesta calórica y malnutrición, con bajos niveles séricos del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1); bajo peso corporal y una reserva escasa de tejido adiposo, con bajos niveles de leptina y altos niveles de péptido YY; deterioro de la función tiroidea; hipogonadismo, con disminución de los niveles de hormonas sexuales; y altos niveles de cortisol circulante⁶⁷. La restricción alimentaria combinada con ejercicio excesivo en mujeres sanas presenta efectos adversos en la formación y resorción ósea⁶⁸.

El mayor acúmulo de masa ósea en las niñas ocurre entre los 11 y 14 años de edad. Los factores ambientales con más influencia sobre dicho acúmulo de masa ósea en los adolescentes son los niveles de estrógenos, el ejercicio, el peso corporal y la nutrición. Todos estos factores se intersectan en las adolescentes con trastornos de la alimentación, delgadez excesiva y amenorrea⁶⁹. La alteración de estos factores y la interrupción de los procesos fisiológicos normales para la adquisición del hueso pueden resultar en una masa ósea menor a la esperada. El peso corporal —ajustado por la estatura e influenciado por la genética y factores ambientales— es la variable que, de forma aislada, más influye en la masa ósea⁶⁹. La delgadez excesiva durante la adolescencia conduce a una baja masa ósea durante la adultez y a menores reservas óseas, para llegar a la menopausia con una baja DMO y mayor riesgo de fracturas^{70,71}.

Los minerales, como el calcio, fósforo, magnesio y vitamina D, son nutrientes esenciales para la mineralización ósea. El metabolismo del calcio es anormal en los pacientes con trastornos de la alimentación. La biodisponibilidad de la vitamina D en sujetos con anorexia nerviosa es similar a los sujetos con peso normal, y puede no ser diferente el dosificarlos con vitamina D⁷².

No se ha podido demostrar la efectividad de administrar suplementos de calcio y vitamina D para incrementar la DMO

en la anorexia nerviosa⁷³. Sin embargo, se recomienda optimizar la ingesta de calcio y vitamina D. La deficiencia de vitamina D puede exacerbar el deterioro del metabolismo óseo en la anorexia⁷⁴. El IOM recomienda 1,300 mg/día de calcio, con límite de 3,000 mg, y vitamina D3 600 UI/día, con un límite de 4,000 UI, para edades de 9 a 18 años.

7. Tratamientos farmacológicos asociados a déficit de vitamina D

7.1. Terapia Intensiva

Se ha reportado una alta prevalencia (40-69%) de concentraciones bajas de vitamina D (< 50 nmol/l) en niños críticamente enfermos internados en servicios de terapia intensiva. Se ha observado una mayor deficiencia en niños de mayor edad y de piel oscura. Se han encontrado niveles de vitamina D significativamente reducidos en los pacientes con enfermedad grave al momento de su admisión hospitalaria. La hipocalcemia, el uso de catecolaminas y la administración de bolos de volumen se han asociado frecuentemente con la disminución de los niveles circulantes de vitamina D. A mayor gravedad y más días de estancia en las unidades de terapia intensiva, existe una mayor probabilidad de tener deficiencia de vitamina D.

No existen consensos ni lineamientos para el suplemento de vitamina D en estos pacientes. Por ello, se requiere de mayor investigación y de un protocolo de estudio sobre el suplemento en las unidades de terapia intensiva, ya que se ha observado que aquellos niños que recibieron suplemento con vitamina D o que ingirieron fórmulas suplementadas con vitamina D presentaron mejores niveles de concentración de la 25(OH)D⁷⁵⁻⁷⁷.

7.2. Uso de medicamentos anticonvulsivos

El uso a largo plazo de los medicamentos anticonvulsivos, también llamados fármacos antiepilépticos, utilizados para tratar las crisis convulsivas y el trastorno bipolar, como el fenobarbital, la fenitoína y carbamacepina así como el antibiótico rifampicina, pueden causar osteomalacia⁷⁸⁻⁸⁰. Dicho efecto adverso deletéreo es producido a través de la inducción del catabolismo de 1,25(OH)2D.

7.3. Uso crónico de esteroides

Los esteroides ejercen su efecto en el hueso a través de múltiples vías, incluyendo una disminución en la actividad osteoblástica, incrementando la resorción ósea, interfiriendo con el eje hormona de crecimiento-IGF-1, reduciendo la fuerza muscular y alterando el balance del calcio a nivel intestinal y renal⁸¹. Los niños y los adolescentes que se exponen a altas dosis de esteroides (dosis equivalentes a 900 mg/m² de prednisona), se encuentran en mayor riesgo de que disminuya su densidad ósea, y al final del tratamiento no será posible recuperar los valores normales de esta⁴⁸. Así, el uso de glucocorticoides más potentes, como la dexametasona, se ha asociado con una alta incidencia de déficit de DMO y fracturas⁸².

8. Monitorización del suplemento con vitamina D

A pesar del suplemento con 400 UI/día, los niños con déficit de vitamina D pueden continuar con esta deficiencia ya que pueden requerir dosis mayores de vitamina D para mantener niveles normales. En estos niños deben determinarse los niveles circulantes de vitamina D mediante pruebas de laboratorio (concentraciones séricas de 25(OH)D, concentraciones de PTH y determinación del estado mineral óseo). Si se inicia el suplemento con vitamina D, los niveles séricos deben monitorizarse cada 3 meses hasta que se alcancen los niveles normales. El estado mineral óseo y los niveles de PTH pueden monitorizarse cada 6 meses hasta que se normalicen.

La infancia y la adolescencia son periodos cruciales para el desarrollo de un esqueleto sano; sin embargo, en estos periodos de la vida existen muchas condiciones mórbidas, que incluyen la deficiencia de vitamina D. Es importante que los clínicos reconozcan que existen poblaciones donde se debe recomendar un suplemento universal en poblaciones como los recién nacidos, los neonatos pretérmino y los niños alimentados exclusivamente con seno materno.

Se ha reportado un aumento en la deficiencia de vitamina D en los últimos años. No existe un consenso con respecto a los niveles de suficiencia de vitamina D, además de que los valores de corte varían de 20 a 30 ng/ml. Las recomendaciones de ingesta dietética en la literatura internacional se han adecuado a valores entre 400-1,000 UI, dependiendo del grupo etario. La deficiencia de vitamina D se ha considerado rara en México, y la falta de evidencia no ha permitido establecer las recomendaciones de ingesta diaria de acuerdo con las consideraciones del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Sin embargo, hoy debe reconocerse como un problema de salud, meritorio de atención y acción. Se sugiere que se lleven a cabo estudios prospectivos en México, donde se establezca la relación entre la deficiencia sérica de vitamina D y la pobre mineralización ósea.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

- 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.
- 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.
- Holick MF. The use and interpretation of assays for vitamin D and its metabolites. *J Nutr.* 1990;120 suppl 11:1464–9.
- Vieth R. Why Vitamin D is not a hormone, and not a synonym for 1,25-dihydroxy-vitamin D, its analogs or deltanoids. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004;89-90(1-5):571–3.
- Holick MF. The role of vitamin D for bone health and fracture prevention. *Curr Osteoporos Rep.* 2006;4:96–102.
- Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest.* 2006;116:2062–72.
- DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2004;80 6 Suppl:1689S–96S.
- Townsend K, Evans KN, Campbell MJ, Colston KW, Adams JS, Hewison M. Biological actions of extra-renal 25-hydroxyvitamin D-1 α -hydroxylase and implications for chemoprevention and treatment. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005;97(1-2):103–9.
- Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science.* 2006;311:1770–3.
- Braegger C, Decsi T, Dias JA, Hartman C, Kolacek S, Koletzko B, et al. Practical approach to paediatric enteral nutrition: a comment by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51:110–22.
- Diario Oficial de la Federación NORMA Oficial Mexicana NOM-051-SCFI/SSA1-2010, Especificaciones generales de etiquetado para alimentos y bebidas alcohólicas preenvasados–Información comercial y sanitaria. Disponible en: http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5137518&fecha=05/04/2010.
- Instituto Nacional de Ciencias Médica y Nutrición Salvador Zubirán. Respuesta a oficio CEMAR/00111/2007. Disponible en: <http://www.cofemermir.gob.mx/mir/uploadtests/13113.66.59.2.OFRESP-INNCMSZ.pdf>.
- Wagner CL, Greer FR; American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics.* 2008;122:1142–52.
- Prentice A. Nutritional rickets around the world. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013;136:201–6.
- Vidailhet M, Mallet E. [Vitamin D in childhood]. *Presse Med.* 2013;42:1383–90.
- Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, Ioannidis JP. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ.* 2014;348:g2035.
- Gartner LM, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency: new guidelines for vitamin D intake. *Pediatrics.* 2003;111 4 Pt 1:908–10.
- Flores M, Sánchez LM, Macías N, Lozada A, Díaz E, Barquera S. Concentraciones séricas de vitamina D en niños, adolescentes y adultos mexicanos. Resultados de la ENSANUT 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2011.
- Widdowson EM, McCance RA, Spray CM. The chemical composition of the human body. *Clin Sci.* 1951;10:113–25.
- Pieltain C, de Halleux V, Senterre T, Rigo J. Prematurity and bone health. *World Rev Nutr Diet.* 2013;106:181–8.
- Hovi P, Andersson S, Järvenpää AL, Eriksson JG, Strang-Karlsson S, Kajantie E, et al. Decreased bone mineral density in adults born with very low birth weight: a cohort study. *PLoS Med.* 2009;6:e1000135.
- Garza-Gisholt AC, Rivas-Ruiz R, Clark P. Maternal diet and vitamin D during pregnancy and association with bone health during childhood. Review of the literature. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2012;69:83–90.
- Mitchell SM, Rogers SP, Hicks PD, Hawthorne KM, Parker BR, Abrams SA. High frequencies of elevated alkaline phosphatase activity and rickets exist in extremely low birth weight infants despite current nutritional support. *BMC Pediatr.* 2009;9:47.
- Lyon AJ, McIntosh N, Wheeler K, Williams JE. Radiological rickets in extremely low birthweight infants. *Pediatr Radiol.* 1987;17:56–8.
- Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T, et al. 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.

26. Abrams SA. Committee on Nutrition. Calcium and vitamin D requirements of enterally fed preterm infants. *Pediatrics*. 2013;131:e1676–83.
27. Spence JT, Serwint JR. Secondary prevention of vitamin D-deficiency rickets. *Pediatrics*. 2004;113 1 Pt 1:e70–2.
28. Ward LM. Vitamin D deficiency in the 21st century: a persistent problem among Canadian infants and mothers. *CMAJ*. 2005;172:769–70.
29. Binet A, Kooh SW. Persistence of vitamin D-deficiency rickets in Toronto in the 1990. *Can J Public Health*. 1996;87:227–30.
30. Wagner CL, Hulseley TC, Fanning D, Ebeling M, Hollis BW. High-dose vitamin D3 supplementation in a cohort of breastfeeding mothers and their infants: a 6-month follow-up pilot study. *Breastfeed Med*. 2006;1:59–70.
31. Liel Y, Ulmer E, Shary J, Hollis BW, Bell NH. Low circulating vitamin D in obesity. *Calcif Tissue Int*. 1988;43:199–201.
32. Hyldstrup L, Andersen T, McNair P, Breum L, Transbøl I. Bone metabolism in obesity: changes related to severe overweight and dietary weight reduction. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1993;129:393–8.
33. Need AG, Morris HA, Horowitz M, Nordin C. Effects of skin thickness, age, body fat, and sunlight on serum 25-hydroxyvitamin D. *Am J Clin Nutr*. 1993;58:882–5.
34. Slominski A, Semak I, Zjawiony J, Wortsman J, Li W, Szczesniowski A, et al. The cytochrome P450scc system opens an alternate pathway of vitamin D3 metabolism. *FEBS J*. 2005;272:4080–90.
35. Elizondo-Montemayor L, Ugalde-Casas PA, Serrano-González M, Cuello-García CA, Borbolla-Escoboza JR. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration, life factors and obesity in Mexican children. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18:1805–11.
36. Abrams SA, Coss-Bu JA, Tiosano D. Vitamin D: effects on childhood health and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9:162–70.
37. Rock CL, Emond JA, Flatt SW, Heath DD, Karanja N, Pakiz B, et al. Weight loss is associated with increased serum 25-hydroxyvitamin D in overweight or obese women. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20:2296–301.
38. Wesseling-Perry K, Salusky IB. Chronic kidney disease: mineral and bone disorder in children. *Semin Nephrol*. 2013;33:169–79.
39. Orita H, Akizawa T. [Outlines of K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease]. *Clin Calcium*. 2004;14:693–7.
40. Ali FN, Arguelles LM, Langman CB, Price HE. Vitamin D deficiency in children with chronic kidney disease: uncovering an epidemic. *Pediatrics*. 2009;123:791–6.
41. Stein DR, Feldman HA, Gordon CM. Vitamin D status in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2012;27:1341–50.
42. Kalkwarf HJ, Denburg MR, Strife CF, Zemel BS, Foerster DL, Wetzsteon RJ, et al. Vitamin D deficiency is common in children and adolescents with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2012;81:690–7.
43. Zhang R, Naughton DP. Vitamin D in health and disease: current perspectives. *Nutr J*. 2010;9:65.
44. Griffin LM, Denburg MR, Shults J, Furth SL, Salusky IB, Hwang W, et al. Nutritional vitamin D use in chronic kidney disease: a survey of pediatric nephrologists. *Pediatr Nephrol*. 2013;28:265–75.
45. Mehrotra R, Kermah DA, Salusky IB, Wolf MS, Thadhani RI, Chiu YW, et al. Chronic kidney disease, hypovitaminosis D, and mortality in the United States. *Kidney Int*. 2009;76:977–83.
46. Stefíková K, Spustová V, Krivošíková Z, Okša A, Gazdíková K, Fedelesova V, et al. Insulin resistance and vitamin D deficiency in patients with chronic kidney disease stage 2–3. *Physiol Res*. 2011;60:149–55.
47. Warner JT, Evans WD, Webb DK, Bell W, Gregory JW. Relative osteopenia after treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Res*. 1999;45 4 Pt 1:544–51.
48. Mandel K, Atkinson S, Barr RD, Pencharz P. Skeletal morbidity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2004;22:1215–21.
49. Pfeilschifter J, Diel IJ. Osteoporosis due to cancer treatment: pathogenesis and management. *J Clin Oncol*. 2000;18:1570–93.
50. Wasilewski-Masker K, Kaste SC, Hudson MM, Esiasvili N, Mattano LA, Meacham LR. Bone mineral density deficits in survivors of childhood cancer: long-term follow-up guidelines and review of the literature. *Pediatrics*. 2008;121:e705–13.
51. Halton J, Gaboury I, Grant R, Alos N, Cummings EA, Matzinger M, et al. Advanced vertebral fracture among newly diagnosed children with acute lymphoblastic leukemia: results of the Canadian Steroid-Associated Osteoporosis in the Pediatric Population (STOPP) research program. *J Bone Miner Res*. 2009;24:1326–34.
52. van der Sluis IM, van den Heuvel-Eibrink MM, Hählen K, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM. Altered bone mineral density and body composition, and increased fracture risk in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr*. 2002;141:204–10.
53. Antony R, Sheng X, Ehsanipour EA, Ng E, Pramanik R, Klemm L, et al. Vitamin D protects acute lymphoblastic leukemia cells from dexamethasone. *Leuk Res*. 2012;36:591–3.
54. Lo CW, Paris PW, Clemens TL, Nolan J, Holick MF. Vitamin D absorption in healthy subjects and in patients with intestinal malabsorption syndromes. *Am J Clin Nutr*. 1985;42:644–9.
55. Froicu M, Weaver V, Wynn TA, McDowell MA, Welsh JE, Cantorna MT. A crucial role for the vitamin D receptor in experimental inflammatory bowel diseases. *Mol Endocrinol*. 2003;17:2386–92.
56. Guarner F. [The intestinal microbiota and inflammatory bowel disease]. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;34:147–54.
57. Benchimol EI, Ward LM, Gallagher JC, Rauch F, Barrowman N, Warren J, et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone mineral density in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;45:538–45.
58. Sylvester FA, Wyzga N, Hyams JS, Davis PM, Lerer T, Vance K, et al. Natural history of bone metabolism and bone mineral density in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:42–50.
59. Levin AD, Wadhwa V, Leach ST, Woodhead HJ, Lemberg DA, Mendoza-Cruz AC, et al. Vitamin D deficiency in children with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2011;56:830–6.
60. Pappa HM, Mitchell PD, Jiang H, Kassiff S, Filip-Dhima R, DiFabio D, et al. Treatment of vitamin D insufficiency in children and adolescents with inflammatory bowel disease: a randomized clinical trial comparing three regimens. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:2134–42.
61. Brehm JM, Schuemann B, Fuhlbrigge AL, Hollis BW, Strunk RC, Zeiger RS, et al. Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program study. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:52–8, e5.
62. Majak P, Olszowiec-Chlebna M, Smejda K, Stelmach I. Vitamin D supplementation in children may prevent asthma exacerbation triggered by acute respiratory infection. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:1294–6.
63. Soyka LA, Grinspoon S, Levitsky LL, Herzog DB, Klibanski A. The effects of anorexia nervosa on bone metabolism in female adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:4489–96.
64. Misra M, Aggarwal A, Miller KK, Almazan C, Worley M, Soyka LA, et al. Effects of anorexia nervosa on clinical, hematologic, biochemical, and bone density parameters in community-dwelling adolescent girls. *Pediatrics*. 2004;114:1574–83.
65. Modan-Moses D, Yaroslavsky A, Novikov I, Segev S, Toledano A, Miterany E, et al. Stunting of growth as a major feature of anorexia nervosa in male adolescents. *Pediatrics*. 2003;111:270–6.
66. Wong JC, Lewindon P, Mortimer R, Shepherd R. Bone mineral density in adolescent females with recently diagnosed anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 2001;29:11–6.

67. Zuckerman-Levin N, Hochberg Z, Latzer Y. Bone health in eating disorders. *Obes Rev.* 2014;15:215–23.
68. Ihle R, Loucks AB. Dose-response relationships between energy availability and bone turnover in young exercising women. *J Bone Miner Res.* 2004;19:1231–40.
69. Misra M, Klibanski A. The neuroendocrine basis of anorexia nervosa and its impact on bone metabolism. *Neuroendocrinology.* 2011;93:65–73.
70. Lucas AR, Melton LJ 3rd, Crowson CS, O'Fallon WM. Long-term fracture risk among women with anorexia nervosa: a population-based cohort study. *Mayo Clin Proc.* 1999;74:972–7.
71. Tomlinson D, Morgan SL. Eating disorders and bone. *J Clin Dentitom.* 2013;16:432–8.
72. Divasta AD, Feldman HA, Brown JN, Giancaterino C, Holick MF, Gordon CM. Bioavailability of vitamin D in malnourished adolescents with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:2575–80.
73. Attia E, Walsh BT. Anorexia nervosa. *Am J Psychiatry.* 2007;164:1805–10, quiz 1922.
74. Yager J, Devlin MJ, Halmi KA, Herzog DB, Mitchell JE 3rd, Powers P, et al. Guideline Watch (August 2012): practice guideline for the treatment of patients with eating disorders. American Psychiatric Publishing. Psychiatry online. Disponible en: http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/eatingdisorders-watch.pdf.
75. Madden K, Feldman HA, Smith EM, Gordon CM, Keisling SM, Sullivan RM, et al. Vitamin D deficiency in critically ill children. *Pediatrics.* 2012;130:421–8.
76. McNally JD, Menon K, Chakraborty P, Fisher L, Williams KA, Al-Dirbashi OY, et al. The association of vitamin D status with pediatric critical illness. *Pediatrics.* 2012;130:429–36.
77. Rippel C, South M, Butt WW, Shekerdemian LS. Vitamin D status in critically ill children. *Intensive Care Med.* 2012;38:2055–62.
78. Andress DL, Ozuna J, Tirschwell D, Grande L, Johnson M, Jacobson AF, et al. Antiepileptic drug-induced bone loss in young male patients who have seizures. *Arch Neurol.* 2002;59:781–6.
79. Pack AM, Morrell MJ. Epilepsy and bone health in adults. *Epilepsy Behav.* 2004;5 Suppl 2:S24–9.
80. Shah SC, Sharma RK, Hemangini Chitle AR. Rifampicin induced osteomalacia. *Tubercle.* 1981;62:207–9.
81. Hochberg Z. Mechanisms of steroid impairment of growth. *Horm Res.* 2002;58 Suppl 1:33–8.
82. Strauss AJ, Su JT, Dalton VM, Gelber RD, Sallan SE, Silverman LB. Bony morbidity in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2001;19:3066–72.