



EDITORIAL

Salud y vitamina D: Un puzzle incompleto

Health and vitamin D: an incomplete puzzle

D. Infante Pina^{a,*} y D. Yeste Fernandez^b^a Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Materno Infantil Vall d'Hebron, Barcelona, España^b Unidad de Endocrinología, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Materno Infantil Vall d'Hebron, Barcelona, España

Disponible en Internet el 24 de abril de 2012

Tradicionalmente, se ha asociado la vitamina D (vit D) con la salud mineral ósea y su deficiencia con el desarrollo de raquitismo en la infancia y osteomalacia en la edad adulta¹. Ello era solo la punta de un iceberg. Datos recientes demuestran que la vit D es mucho más que una vitamina. Es parte esencial de un complejo sistema endocrino con acción hormonal a través de receptores extendidos por todo el organismo con múltiples receptores tanto genómicos como no genómicos. El calcitriol [1,25(OH)₂D] es el principal metabolito activo que se une al receptor nuclear esteroideo. Se estima que regula la expresión de más de 200 genes de forma directa, e indirectamente cerca de 2.000. Además su precursor, el calcidiol [25(OH)D], puede ser convertido a calcitriol en otros tejidos no renales, como las células inmunitarias, el hueso, la paratiroides y los islotes de Langerhans del páncreas, entre otros, ejerciendo funciones paracrinas y autocrinas tejido-específicas. Por consiguiente, la vit D no solo es una pieza clave en la regulación de la homeostasis mineral y en la salud mineral ósea, sino que también modula el crecimiento y la diferenciación celular en una amplia variedad de tejidos, la actividad endocrina del páncreas, del riñón y el funcionamiento del sistema inmunitario, potenciando la inmunidad innata, entre otras funciones.

Diversos estudios clínicos y epidemiológicos en poblaciones adultas han puesto de relieve la estrecha relación existente entre la hipovitaminosis D y el incremento del riesgo de presentar diferentes tipos de cáncer, especialmente

de tejidos epiteliales (colon, mama, próstata). Otros estudios observacionales han corroborado la relación existente entre la hipertensión arterial y los factores de riesgo cardiovascular con la deficiencia de vit D. Además, el déficit predispone a la resistencia a la insulina, a la disfunción de la célula beta pancreática, al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico. Finalmente, se ha detectado una menor prevalencia de enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide y diabetes tipo 1, en aquellos sujetos con niveles de suficiencia de vit D. En poblaciones infantiles, la vit D, además de asegurar la salud mineral ósea, puede estar implicada en la prevención de la diabetes mellitus autoinmune, en la regulación de la inmunidad innata y en la prevención del síndrome metabólico² (fig. 1).

Estos datos de gran relevancia científica han determinado que se considere el déficit de vit D como una pandemia y un objetivo prioritario de salud pública mundial conseguir unos niveles de suficiencia de 25(OH)D. La importancia del tema la demuestran las 3.672 referencias citadas en la base de datos de PubMed entre enero del 2011 a diciembre del 2011.

A finales de 2010, el *Food and Nutrition Board* del Instituto de Medicina (OIM) de la Academia de Ciencias Médicas Americana hizo pública una extensa guía actualizada que, como en otras ocasiones, se ha convertido en el faro de referencia mundial sobre las necesidades nutricionales³ (para estimadas en: www.iom.edu). La ingesta media estimada (*estimated average requirement* [EAR]) para la vit D se fija en 400 UI (1 µg = 40 UI) para la población y el aporte estimado para cubrir dichas necesidades (*recommended*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: damaso.infante@vhebron.net (D. Infante Pina).



Figura 1 Iceberg de las implicaciones fisiopatológicas y consecuencias clínicas de la vitamina D, conocidas y en investigación.

dietary allowances [RDA]) ha sido aumentado a una dosis de 600 UI para el rango de 1 a 18 años, manteniendo las 400 UI para el primer año de vida. El Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría en una reciente publicación refrenda dichas recomendaciones⁴. No debe confundirse, como en alguna ocasión hemos constatado, el concepto de RDA con la idea de que dicha cantidad debe ser aportada de manera sistemática en modo de suplemento.

De dicha guía podemos destacar, con satisfacción, que disminuye el nivel de suficiencia de la 25(OH)D en plasma, para toda la población a 20 ng/ml (50 nmol/l) con una salvedad para los lactantes (suficiencia: valores entre 16 ng/ml a 20 ng/ml). El elevado umbral de suficiencia previo (> 30 ng/ml) extrapolado de los adultos, que según nuestra modesta opinión nos parecía elevado, y la falta de estandarización de los diferentes métodos de laboratorio (RIA, ELISA, cromatografía líquida mediante espectrometría de masas, quimioluminiscencia), unido a las grandes variantes entre los grupos estudiados, ha dado lugar a datos de prevalencia de deficiencia muy elevados y con una excesiva variabilidad (entre el 1 y el 78%)^{5,6}. Muchas de las publicaciones que eran punto de referencia y que habían creado un cierto alarmismo serán ahora «papel mojado».

El cálculo del aporte de vit D a través de fuentes dietéticas o, en su defecto, un posible suplemento es fácilmente estimable en lactantes alimentados con lactancia materna o mixta. La leche materna ofrece una cantidad variable, aunque siempre insuficiente, entre 25-130 UI/l. Algunos trabajos efectuados en nuestro medio en lactantes alimentados a pecho, sin profilaxis, citan niveles más bajos de 25-OH-D pero no han encontrado niveles elevados de PTH ni diferencias significativas con respecto al grupo con profilaxis o alimentados con fórmulas fortificadas desde el nacimiento y cuestionan la suplementación sistemática^{7,8}. A nuestro juicio, estos trabajos servirían para minimizar el riesgo pero no para justificar la no suplementación y más aun dados los niveles de seguridad de un aporte de hasta 1.000-1.500 UI/día referenciados por la guía de la OIM³.

Con respecto a los lactantes alimentados con fórmulas, la ingesta de vit D queda garantizada dado que todos

los preparados contienen vit D (Real Decreto 867/2008, de 23 de mayo de 2008), si bien en diferente concentración, oscilando entre 1-1,4 $\mu\text{g}/100$ en las fórmulas adaptadas de inicio y 1,7-1,8 μg en los preparados de continuación y fórmulas de crecimiento. El tipo de fórmula, la cantidad ingerida al día y la edad hasta la cual se ofertan estos preparados, junto a una creciente exposición a la irradiación solar, dificultan la cuantificación de una posible indicación de suplemento sistemático. Los aportes de seguridad hasta los 3 años son de 2.500 UI/día según la guía de la OIM, por lo cual tampoco en estos casos una suplementación sería cuestionable³.

Las EAR y RDA³ han sido valoradas considerando una nula o mínima exposición solar y ratifican, por tanto, que dichos aportes deben ser conseguidos a través de alimentos o suplementos. Determinar el aporte de suplemento en caso de que la dieta, tremendamente variable, no alcance la RDA en niños y adolescentes es complicado, y más dado que la mayor parte del suministro, en nuestro medio, podría ser proporcionado a través de la radiación solar. Los alimentos con mayor contenido de vit D (pescados azules y determinados mariscos) no suelen estar habitualmente presentes en la dieta de la población que nos ocupa (por mucho que se expongan continuamente en los listados de alimentos aconsejados). El consumo de productos lácteos es insuficiente en nuestro medio⁹ y los alimentos fortificados, aparte de la leche y algunos zumos o cereales, son escasísimos. La leche de vaca contiene una cantidad mínima de vit D (20 UI/100 ml), por lo cual las leches comercializadas sin suplementar son inefectivas. Para poder declarar que un producto está fortificado con vit D tiene que contener al menos 0,75 μg por 100 ml/100 g de producto. (Directiva 90/496 CEE). Así, las leches fortificadas aportan un 400 UI/l y pocos niños o adolescentes suelen superar el medio litro.

La postura de los dermatólogos americanos sigue siendo radical en cuanto a la limitación de insolación para prevenir el cáncer de piel. La Academia Norteamericana de Pediatría se ratifica en que la exposición solar sea minimizada. Datos de 1989 de la agencia del Medio Ambiente norteamericana mencionaban que los norteamericanos permanecen

una media del 93% de su tiempo en el interior de los edificios¹⁰. Este estilo de vida choca con la cultura mediterránea y estilo de vida de nuestra juventud. Estamos totalmente de acuerdo en limitar la exposición solar prolongada en plena canícula (piscinas y playas) y en el uso de filtros solares de protección que filtran hasta el 98% (protección n.º 15) de la radiación ultravioleta. La península ibérica se encuentra entre una latitud de 43° norte en Estaca de Bares y 36° de latitud sur en Tarifa. En los meses no invernales, una exposición del 30% de la superficie corporal a los UV-B (290-315 nm) durante 4-10 min entre las 10 y las 15 horas es suficiente para alcanzar un MD (MD: dosis mínima para producir eritema), lo que genera 1.000 UI de vit D. Teniendo en cuenta los riesgos potenciales que se está complicando de conseguir las RDA solo con los alimentos, una postura razonable de consenso con respecto a la exposición solar debería valorarse¹⁰.

Disponemos de poca información sobre los niveles de 25(OH)D de nuestros niños y adolescentes sanos y su relación con la salud mineral ósea. Un estudio efectuado en nuestra hospital en población sana con diferentes tipos de hábitos dietéticos y grado de insolación arrojó unos niveles de 25(OH)D dentro de la normalidad y no puso de relieve diferencias significativas entre los diferentes grupos, en cuanto a las concentraciones plasmáticas de 25(OH)D, ni en lo referente al estudio de contenido mineral óseo evaluado por densitometría ósea¹¹. La indicación de suplementos de vit D en la infancia y la adolescencia sana no es una práctica habitual en nuestro país, ni nos parece que vaya a ser necesaria debido a nuestros estilos de vida. Una sencilla encuesta dietética y un interrogatorio dirigido a conocer los hábitos y estilos de vida del niño o del adolescente van a permitir que el pediatra decida sobre la conveniencia de indicar una suplementación. En consideración de la conveniencia del clínico deberá tener en cuenta la presencia de aquellas situaciones que pueden determinar un riesgo de deficiencia; etnias de piel oscura, raza negra, poblaciones marginales y económicamente desfavorecidas, pacientes afectados de patología intestinal, renal o hepática, pacientes en tratamiento comicial, ingresos prolongados en centros sin exposición solar y cuando se estime que los factores geográficos y meteorológicos puedan limitar notablemente la síntesis cutánea de vitamina D.

Recientemente, se ha señalado a los sujetos obesos como una población con un riesgo elevado para presentar deficiencia de vitamina D. Probablemente, esta se produzca por una disminución de la biodisponibilidad del 25(OH)D, al ser depositada o «secuestrada» en la grasa de estos sujetos con un exceso de tejido adiposo. Asimismo, se ha especulado con la posibilidad de que el déficit de vitamina D contribuya a la disfunción de la célula beta pancreática y al desarrollo de la resistencia a la insulina que es muy frecuente en los sujetos obesos. Un estudio transversal efectuado en nuestro hospital en una población de 272 de niños y adolescentes obesos, con una edad media \pm DE de $12,5 \pm 2,3$ años y con un IMC de $3,5 \pm 1,3$, mostró que las concentraciones plasmáticas de 25(OH)D se sitúan en rango deficitario (< 20 ng/ml) en el 48.9% de los obesos, y un fenotipo metabólico más adverso, con distribución central de la grasa corporal, insulinoresistencia más severa y un perfil más aterogénico de los

lípidos plasmáticos¹². Aunque en poblaciones adultas obesas se ha comprobado que el aporte diario de 800 UI de vit D comporta una reducción significativa del riesgo de presentar diabetes tipo 2, el posible beneficio de una suplementación sistemática con vit D en niños y adolescentes obesos está todavía por establecer¹³.

La prescripción trimestral de una dosis de 100.000 UI de vit D en las estaciones frías (octubre a marzo) durante la pubertad en adolescentes con bajo consumo dietético y/o baja insolación es una pauta sustitutiva referenciada por pediatras franceses, ya que con el suplemento de 400 UI/día, las concentraciones de 25(OH)D en el 25% de la población sujeta a estudio se mantenían en rango inferior a 10 ng/ml¹⁴. La práctica de indicar dosis masivas de 50.000 UI a intervalos de 4-5 semanas, en lugar de un suplemento diario, en poblaciones de riesgo, va ganando adeptos en la práctica clínica norteamericana. Dicha forma de administración, en caso de considerar la suplementación, nos parece razonable, dado que el cumplimiento de un aporte diario durante mucho tiempo acaba siendo complicado. En nuestro país, esta pauta es inviable, dado que solo disponemos de un preparado de vit D (Vitamina D₃ Kern®; 1 gota = 66 UI). Los preparados con dosis masivas de vit D no están comercializados, aunque puede disponerse a nivel hospitalario y con trámite de medicación extranjera del preparado Vitamina D₃ B.O.M®, que contiene 200.000 UI/ml.

En cuanto a la prevención de la diabetes tipo 1 o autoinmunitaria, los resultados de un reciente metanálisis que ha incluido 5 estudios de base observacional muestran que la suplementación con vit D durante los primeros años de vida puede conferir protección contra el desarrollo de la diabetes tipo 1. De todas formas, quedan muchos aspectos por aclarar, como cuál es la dosis más adecuada y la duración del suplemento¹⁵.

Con relación a la actividad inmunomoduladora de la vit D, se han abierto nuevas líneas de investigación relacionadas con la prevención y el tratamiento de enfermedades infecciosas, tanto en poblaciones pediátricas como adultas. La vit D estimula la diferenciación de monocitos-macrófagos, de las células presentadoras de antígenos, de las células dendríticas y de los linfocitos. Promueve el desarrollo de linfocitos T supresores y disminuye la actividad de los linfocitos T inflamatorios, favoreciendo la tolerancia inmunológica. Un metaanálisis de base observacional ha puesto de relieve la reducción del riesgo de presentar tuberculosis activa en las personas con niveles más elevados de 25(OH)D respecto de las personas con niveles bajos de esta vitamina y también se ha observado una mayor incidencia de infecciones respiratorias y de bacteriemias en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos con niveles de 25(OH)D inferiores a 10 ng/ml. Estos efectos beneficiosos podrían estar mediados por el papel que tiene la vit D en la regulación de la respuesta inmunitaria, al actuar como si se tratase realmente de una citocina capaz de interactuar con las células inmunitarias, modulando y facilitando la respuesta inmunitaria y promoviendo la producción de catecolinas y de otras citocinas por los macrófagos, de potente capacidad bactericida. Sería interesante plantear el debate de si en niños con deficiencia de repetición, al entrar en la guardería, se debería recomendar el estudio de las concentraciones de 25(OH)D o bien indicar un suplemento preventivo durante los meses de

invierno, época relacionada con un índice superior de patología infecciosa respiratoria y que ha sido relacionada por algunos autores con un hipotético descenso de los niveles de vitamina D.

Los avances en la investigación se producen a un ritmo vertiginoso; posiblemente, no tendrá que pasar más de una década para que en un futuro editorial, en esta misma revista, podamos leer el título «Salud y vitamina D: un puzle prácticamente completo».

Bibliografía

1. Yeste D, Carrascosa A. Raquitismo carencial en la infancia: análisis de 62 casos. *Med Clin (Barc)*. 2003;121:23-7.
2. Plum LA, DeLuca HF. Vitamin D, disease and therapeutic opportunities. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9:941-55.
3. Institute of Medicine Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington: National Academy Press; 2010.
4. Martínez Suárez V, Moreno Villares JM, Dalmau Serra J, Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. Recomendaciones de ingesta de calcio y vitamina D: posicionamiento del Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. *An Pediatr (Barc)*. 2012;77:57.e1-57.e8.
5. Rovne AJ, Kimberly O, O'Brien KO. Hypovitaminosis D among healthy children in the United States. A review of the current evidence. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162:513-9.
6. Yetley EA, Brule D, Cheney MC, Davis CD, Krista A, Esslinger KA, et al. Dietary reference intakes for vitamin D: justification for a review of the 1997 values. *Am J Clin Nutr*. 2009;89:719-27.
7. Alonso A, Rodriguez J, Carvajal I, Prieto ML, Rodriguez RM, Perz AM, Cepeda A, Nuño F, Santos F; Collaborative Group on Prophylaxis with Vitamin D in Asturias. Prophylactic vitamin D in healthy infants: assessing the need. *Metabolism*. 2011;60:1719-1725.
8. Cabezuelo Huerta G, Vidal Mico S, Abeledo Gomez A, Frontera Izquierdo P. Niveles de 25-hidroxivitamina D en lactantes. Relación con a lactancia materna. *An Pediatr (Barc)*. 2007;66:491-5.
9. Infante D, Tormo R. Risk of inadequate bone mineralization in diseases involving long term suppression of dairy products. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;3:10-3.
10. Minsra M, Pacaud D, Petryk A, Ferrz Collet P, Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 2008;122:398-417.
11. Tormo R, Infante D, Pich M, Bergada A, Marques E. Ingesta de lácteos e insolación en Catalunya: repercusión sobre los metabolitos circulantes de vitamina D y tejido óseo. *Pediatría Catalana*. 2001;61:594-5.
12. Yeste D, Mesa P, Ferrer R, Catalan R, Carrascosa A, Fernández-Cancio M. Vitamin D in obese children and adolescents. Relationship with insulin resistance parameters and adipocyte cytokines. *Horm Res Ped*. 2012. En prensa.
13. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, Van Dam RM, Willett WC, Manson JE, et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*. 2006;29:650-6.
14. Mallet E. Faut-il supplémenter l'enfant et l'adolescent en cours de puberté en calcium et en vitamine D? *Arch Pédiatr*. 2000;7:117-20.
15. Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2008;93:512-7.