



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
Facultat de Química



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

*Impacto de la suplementación con
vitamina D en lactantes alimentados
con lactancia materna durante el
primer año de vida*

Trabajo de Fin de Máster

Máster en Nutrición y Metabolismo

Universidad de Barcelona

Universidad Rovira i Virgili

Karina Medina Díaz

Candidata a Máster en nutrición y metabolismo

Enric Ortigosa

Tutor de práctica Hospital Nens

José Fernandez López

Tutor docente Universidad de Barcelona

Barcelona, España 2024

Tabla de contenido

TABLA DE CONTENIDO	1
RESUMEN	2
INTRODUCCIÓN	3
HIPÓTESIS	7
OBJETIVOS	7
<i>Objetivo general</i>	7
<i>Objetivos específicos</i>	7
MATERIALES Y MÉTODOS	8
<i>Estrategia de búsqueda</i>	8
RESULTADOS.....	9
<i>Meta-análisis de impacto de la suplementación con vitamina D sobre el nivel sérico</i>	9
<i>Impacto de la suplementación con vitamina D sobre la densidad mineral ósea de lactantes alimentados con leche materna</i>	11
DISCUSIÓN.....	13
CONCLUSIONES.....	21
BIBLIOGRAFÍA	23
AGRADECIMIENTOS.....	27
ANEXOS.....	28

Resumen

Antecedentes: La vitamina D es una vitamina que tiene una importante participación en el metabolismo óseo durante todo el ciclo vital. Sin embargo, es una vitamina que se encuentra de forma escasa en la leche materna, por tanto, diferentes consensos internacionales recomiendan su suplementación desde el nacimiento y hasta el año de bebés alimentados con lactancia materna.

Objetivos: Determinar cuál es el impacto de la suplementación con vitamina D en los niveles séricos de esta y por consecuencia en la salud ósea de los lactantes.

Métodos de búsqueda: Se utilizó la búsqueda utilizando términos MeSH, hasta Julio de 2024 en bases de datos como Pubmed, Cochrane, e incluso en artículos referenciados por autores.

Criterios de selección: Ensayos controlados, aleatorizados, realizados en bebés que reciban lactancia materna exclusiva o complementada con fórmula, que hayan sido suplementados con vitamina D en diferentes dosis y vías (oral o parenteral). El análisis de datos se hizo mediante el programa JAMOVI usando el módulo de MAJOR para análisis de correlación.

Resultados y Conclusión: Si bien la suplementación con vitamina D mostró un aumento significativo en los niveles séricos de 25(OH)D, no se observó un efecto consistente y significativo en la densidad mineral ósea de los lactantes con niveles óptimos de vitamina D previo, no así en aquellos que presentaban déficit donde si se pudo observar un impacto positivo. El análisis de estudios reveló heterogeneidad significativa en los resultados, atribuible a múltiples factores como variedad en las poblaciones de estudio, dieta materna, exposición a la luz solar, polimorfismos genéticos, niveles basales de vitamina D de la madre y del bebé, entre otros. Faltan estudios para establecer recomendaciones claras que permitan personalizar la suplementación obteniendo el máximo provecho de esta para la madres e hijos y su desarrollo a largo plazo.

Introducción

La vitamina D es una vitamina liposoluble que se encuentra de forma natural en alimentos como los pescados azules (sardinas, arenque, salmón, caballa, atún), aceite de hígado de bacalao, yemas de huevo, algunas setas como las shiitake, hígados de animales y otras vísceras; también el mercado y la industria alimentaria la han incorporado enriqueciendo alimentos como lácteos, cereales de desayuno, mantequillas y fórmulas lácteas infantiles donde su contenido está regulado por entidades de salud en varios países; además la podemos encontrar como complemento nutricional en casi todas las farmacias en formato de cápsulas, gotas, aceites y formando parte también de suplementos multivitamínicos con distintos fines. Las formas químicas que se encuentran en estos alimentos son dos principalmente: colecalciferol (vitamina D3) en fuentes animales y ergocalciferol (vitamina D2) en fuentes vegetales. Otra fuente importante de Vitamina D es la que se obtiene a través de síntesis dérmica por acción de la radiación ultravioleta-B (UVB). Esta conversión se logra a partir del 7-dehidrocolesterol, que se encuentra en las células epidérmicas de la piel, y que gracias a la radiación UVB se convierte en previtamina D, que luego se isomeriza en vitamina D3.

Tanto la vitamina D2 como la D3 requieren ser activadas para cumplir sus funciones en el organismo. La primera activación de la Vitamina D tiene lugar en el hígado, donde es hidroxilada por CYP2R1 a 25-(OH)D3 o 25-hidroxivitamina D. Luego, en el riñón, y gracias a la 1-hidroxilasa, es convertida por segunda vez, ahora en 1,25-dihidroxivitamina D, forma activa de la vitamina que irá a circulación, siendo transportada principalmente por la proteína fijadora de vitamina D (VDBP), aunque también en menores cantidades por albúmina, con el fin de llegar a través de la sangre a los diferentes tejidos que poseen receptores de vitamina D (VDR) donde ejercerá sus funciones.

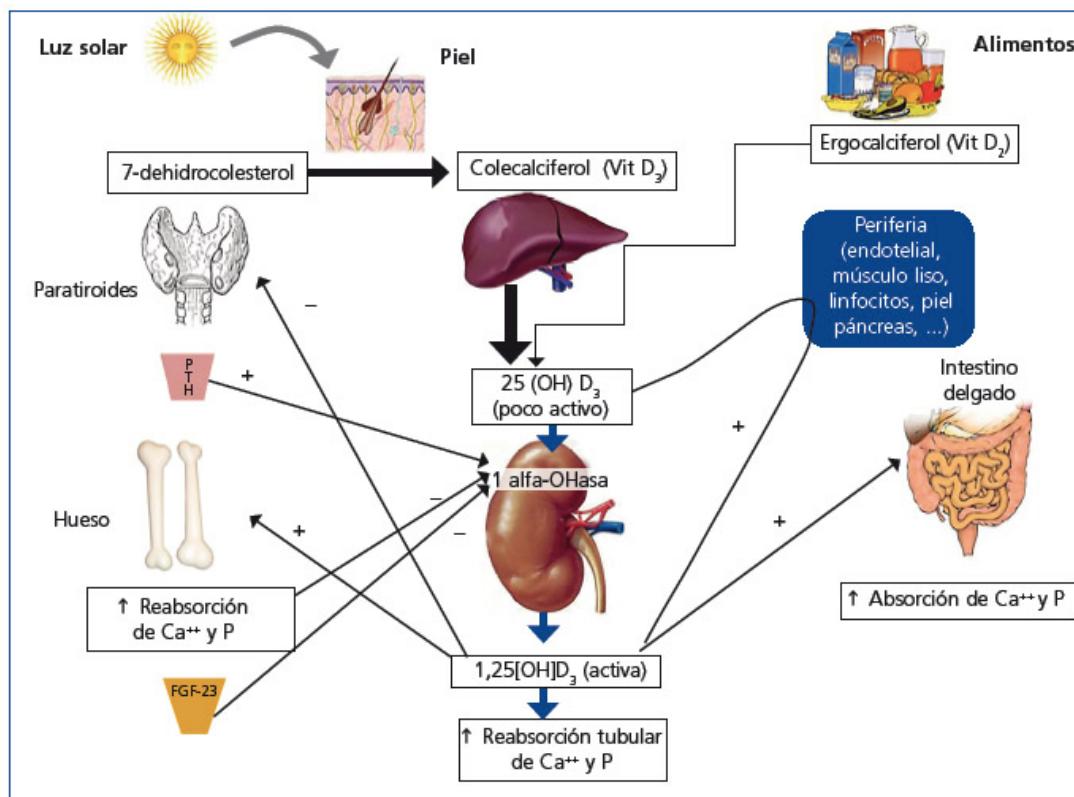


Figura 1. Vía metabólica de la vitamina D (Tomada de Bover et al., 2015)

Existen múltiples funciones de la vitamina D mencionadas en la literatura, tanto así que existen investigadores que hablan de que su comportamiento es más similar a una hormona que a una vitamina ya que no necesariamente proviene de fuentes exógenas y tiene funciones de regulación en distintos órganos al igual que muchas hormonas, funciones detalladas a continuación:

La vitamina D regula el metabolismo del calcio: en el intestino aumenta la absorción de calcio y fósforo; en el riñón regula la reabsorción de calcio y fósforo, así como la síntesis de la vitamina D activa por acción del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23)/Klotho y la hormona paratiroidea (PTH); en el hueso interviene en su mineralización, regulando su recambio; en la glándula paratiroidea actúa inhibiendo la síntesis y secreción de PTH.(Bover *et al.*, 2015). Esta interacción de feedback con PTH genera que cuando existe un déficit de esta vitamina, se secreta PTH en mayor cantidad para compensar el descenso en los niveles de calcio a partir de la resorción ósea, generando a largo plazo osteopenia, y como consecuencia aumento de la fragilidad.

A pesar de que la regulación del metabolismo del calcio es su función más conocida, la vitamina D también presenta importantes acciones no relacionadas con dicho metabolismo: regula la proliferación y diferenciación en múltiples células que poseen receptores de vitamina D, tales como queratinocitos, células endoteliales y osteoblastos. Estos receptores se han encontrado no sólo en el intestino delgado, sino también en el colon, osteoblastos, linfocitos T y B activados, células mononucleares, células beta de los islotes y órganos principales como cerebro, corazón, piel, gónadas, próstata y mamas. Se han descrito modificaciones en el riesgo cardiovascular de enfermedades como diabetes e hipertensión, e incluso se ha relacionado con la supresión de actividades de NF- κ B, que se asocia con una desaceleración del crecimiento del cáncer.

La mayoría de sus funciones, como fue mencionado anteriormente, las ejerce a través del VDR nuclear, receptor que forma un heterodímero con el receptor de retinoides X (RXR) que se une a su vez, a los elementos de respuesta a la vitamina D en los genes diana y regula la transcripción genética, traducándose esto en síntesis de proteínas específicas (Delrue & Speeckaert, 2023). Se ha descrito que regula hasta 1250 genes de manera indirecta o directa, y de hecho, se sugiere que su déficit está involucrado en la patogénesis de varias afecciones, incluidas enfermedades autoinmunes, alérgicas e infecciosas. (Saggese *et al.*, 2018)

Para detectar los niveles de vitamina D se mide a nivel sérico 25(OH)D₃, que es la forma en que circula mayormente, siendo el rango normal considerado de 75 a 125 nM. Para el control de la hormona paratiroidea generalmente se considera óptimo un nivel de 75-80 nM de 25 (OH)D₃ con el objetivo de maximizar la absorción de calcio y la densidad mineral ósea en adultos; en población pediátrica el nivel adecuado se basa en la evidencia de recambio óseo o clínica de raquitismo como la elevación de la fosfatasa alcalina sérica. Aún no existe un consenso sobre una concentración adecuada de 25(OH)D en niños. En 2008 la Academia Americana de Pediatría (AAP) clasificó >20ng/mL como suficiencia; mientras que la Pediatric Endocrine Society elevó el umbral en 2011 a >30ng/mL. En 2016 el consenso global definió 25(OH)D >20ng/mL como suficiencia.

Pese a lo anterior, para fines científicos y clínicos, la ESPGHAN y su Comité de Nutrición recomiendan el uso pragmático de una concentración sérica de 25(OH)D >50 nM para indicar suficiencia y de <25 nM para indicar una deficiencia grave (Braegger *et al.*, 2013)

Existen diversas causas de deficiencia de esta vitamina o factores de riesgo, entre ellos la disminución de la exposición a la luz solar, una síntesis cutánea inadecuada de vitamina D, la edad (bebés, adolescentes y ancianos), la obesidad, una dieta desequilibrada (veganos, trastornos del comportamiento alimentario como anorexia o bulimia), el deterioro en la absorción intestinal, el amamantado exclusivamente después de los 3 a 6 meses de edad, una conversión insuficiente de la vitamina D en su forma activa en el hígado y/o riñón, la resistencia a los efectos biológicos de la 1,25 (OH)D₃, una inactivación acelerada de los metabolitos de la vitamina D (por barbitúricos, fenitoína o rifampicina), o la ingesta de medicamentos que interactúan con esta vitamina (glucocorticoides sistémicos, antirretrovirales, anticonvulsivantes o ketoconazol).(Khammissa *et al.*, 2018)

Determinar las recomendaciones de ingesta de vitamina D se hace complejo ya que, como se menciona anteriormente, esta vitamina se sintetiza en gran parte a través de la conversión cutánea del 7-dehidrocolesterol por exposición solar; por lo tanto, el enfoque IOM fue estimar los requerimientos de esta vitamina en condiciones de exposición mínima al sol, lo que fue adoptado también por el Comité de Nutrición de ESPGHAN.

En bebés, que es la población de estudio a analizar en esta revisión, se recomienda una ingesta diaria de al menos 400 UI/día hasta el año de vida, postura adoptada también por la mayoría de los países Europeos, Estados Unidos y Canadá; sin embargo, existen países como Francia donde el Comité de nutrición de la sociedad Francesa de Pediatría confirmó su recomendación con dosis de 1000-1200 UI/día en bebés lactantes que reciben fórmula sin suplemento de vitamina D o lactancia materna y 600-800 UI/día en niños menores de 18 meses que reciben fórmulas lácteas suplementadas con vitamina D (Vidailhet *et al.*, 2012)

Estas diferencias en las recomendaciones junto a las nuevas funciones que se han descrito recientemente de esta vitamina, sumado a alto déficit que se ha encontrado en la población general conduce a cuestionar cual sería el aporte, y por tanto, la recomendación sugerida no sólo óptima, sino beneficiosa, para los lactantes alimentados

con lactancia materna exclusiva y cuál es el impacto real de la suplementación con vitamina D en esta población tan vulnerable durante sus 1000 primeros días con respecto a las bases de su salud y nutrición a lo largo de la vida.

Hipótesis

La recomendación de suplementación con 400 UI/día de vitamina D sugerida por los comités de expertos es suficiente para cubrir los requerimientos y obtener los beneficios de esta vitamina y tiene un impacto significativo en la mineralización ósea de la población pediátrica.

Objetivos

Objetivo general

Determinar el rango de suplementación de vitamina D óptimo para lactantes a término alimentados con lactancia materna exclusiva, para no solo prevenir el raquitismo y las patologías asociadas a su déficit sino además obtener los beneficios de una adecuada ingesta de esta vitamina, tal como una óptima mineralización ósea, sin llegar a rangos asociados con efectos perjudiciales para la salud como toxicidad.

Objetivos específicos

1. Identificar el impacto de la suplementación con vitamina D en los niveles séricos de esta vitamina durante el primer año de vida
2. Valorar la suplementación actualmente sugerida a suplementar en lactantes alimentados con lactancia materna exclusiva y/o alimentación complementaria hasta el año de edad.
3. Conocer el impacto de la suplementación con vitamina D en la mineralización ósea medida a través de biomarcadores como la densidad mineral ósea y/o el contenido mineral óseo.
4. Estimar la relación entre suplementación de vitamina D y sus efectos beneficiosos y/o perjudiciales no relacionados con el metabolismo del calcio.

Materiales y métodos

Se escogieron ensayos clínicos controlados, aleatorizados, realizados en bebés que recibieron lactancia materna, que hayan sido directamente suplementados con vitamina D en diferentes dosis y por diferentes vías (oral o parenteral) donde la suplementación se haya realizado directamente al lactante y no a la madre (donde sería traspasada por la leche materna).

Los criterios de inclusión fueron:

- Tipos de estudios: Ensayos controlados aleatorizados
- Tipos de participantes: Lactantes sanos nacidos a término que recibieran 400 UI/día de vitamina D en forma de suplemento, alimentados con lactancia materna y/o fórmula láctea infantil
- Suplementación con 400 UI diarias de vitamina D administrada directo al lactante, no a través de lactancia materna
- Estudios que midieran niveles de vitamina D sérica.
- Estudios que midieran densidad mineral ósea en g/cm^2

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda de ensayos clínicos en bases de estudios usando términos MESH con el siguiente enunciado: (“Vitamin D”[Mesh]) AND (“Infant”[Mesh] OR “Infant, Newborn”[Mesh]) AND (“Bone and Bones”[Mesh] OR “Bone Density”[Mesh] OR “Bone Mineralization”[Mesh]) AND “Randomized Controlled Trial”[pt] ; aplicando como filtros de búsqueda ensayos clínicos y ensayos controlados aleatorios, con un resultado total de 42 estudios en Pubmed y 77 estudios en Cochrane.

En los anexos de este informe se encuentra el flujograma de selección de estudios para la realización de este meta-análisis

Resultados

Meta-análisis de impacto de la suplementación con vitamina D sobre el nivel sérico

El primer meta-análisis que se ha realizado ha sido con el fin de evaluar el impacto de la suplementación con 200 a 800 UI/día de vitamina D directa a lactantes en los niveles séricos de dicha vitamina (25(OH)D nmol/L. Fueron 8 los estudios seleccionados por cumplir los criterios de inclusión detallados anteriormente (en un estudio fueron considerados 4 grupos de investigación de forma independiente porque usaron 4 dosis distintas de vitamina D 200-400-600-800 UI/diarias). La comparación del efecto se ha hecho tomando como punto de inicio los niveles séricos de vitamina D obtenidos en la primera visita (2-3 meses de vida) y se comparó con los datos obtenidos en el control del sexto al séptimo mes aproximadamente. Los resultados son los siguientes:

Meta-Analysis

Random-Effects Model (k = 10)

	Estimate	se	Z	p	CI Lower Bound	CI Upper Bound
Intercept	-1.90	0.252	-7.54	<.001	-2.396	-1.408

Nota. Tau² Estimator: Restricted Maximum-Likelihood

[3]

Heterogeneity Statistics

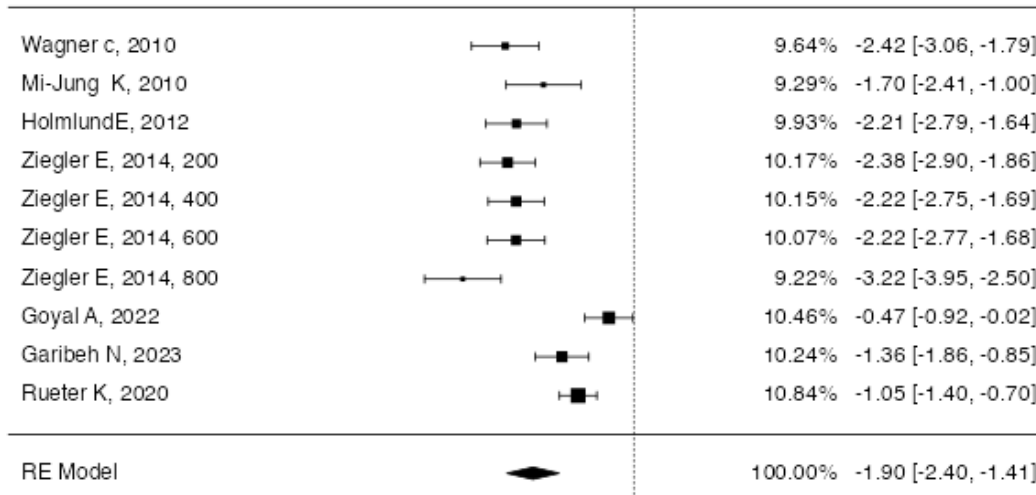
Tau	Tau ²	I ²	H ²	R ²	df	Q	p
0.745	0.5544 (SE= 0.2995)	88.48%	8.679	.	9.000	82.152	<.001

El meta-análisis fue realizado en el programa Jamovi, módulo Major para observar correlación y significancia de los estudios analizados. Las cifras de Tau 0,745 e I² de 88,48% reflejan la heterogeneidad de los resultados obtenidos de los estudios analizados. Esta heterogeneidad se explica por diferentes factores que serán fundamentados más adelante en la discusión de este trabajo.

Según la distancias de Cook utilizados en este análisis ninguno de los estudios puede considerarse demasiado influyente.

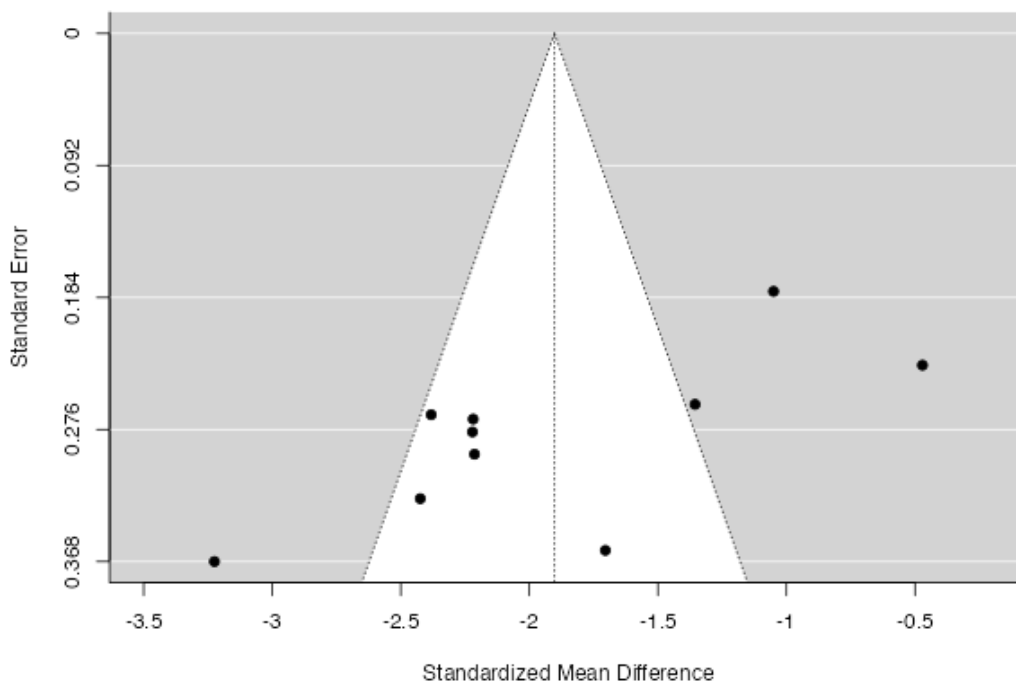
Forest Plot

[3]



Funnel Plot

[3]



Impacto de la suplementación con vitamina D sobre la densidad mineral ósea de lactantes alimentados con leche materna

El segundo análisis ha sido observar el impacto de la suplementación directa (al lactante no por medio de lactancia materna) con 400UI/día de vitamina D en la densidad mineral ósea (g/cm^2) de lactantes menores de un año, comparando la medida al inicio de la intervención (0 a 3 meses) con el final de esta (de 3 a 6 meses). Se han analizado 3 estudios que cumplen con los criterios y el análisis es el siguiente:

Meta-Analysis

Random-Effects Model (k = 3)

	Estimate	se	Z	p	CI Lower Bound	CI Upper Bound
Intercept	-1.07	0.308	-3.47	<.001	-1.670	-0.464

Nota. Tau² Estimator: Restricted Maximum-Likelihood

[3]

Heterogeneity Statistics

Tau	Tau ²	I ²	H ²	R ²	df	Q	p
0.424	0.1796 (SE= 0.2856)	63.51%	2.741	.	2.000	5.507	0.064

En este análisis de estudios, si bien la prueba de heterogeneidad no fue significativa, lo que podría evidenciar mayor homogeneidad entre los resultados, 3 estudios apenas son suficientes para establecer un resultado significativo. El intervalo de predicción del 95% para los resultados verdaderos está entre -2,0938 a 0,0408, lo que quiere decir que pese a existir dicha heterogeneidad los resultados de los estudios generalmente van en la misma dirección que el resultado promedio estimado.

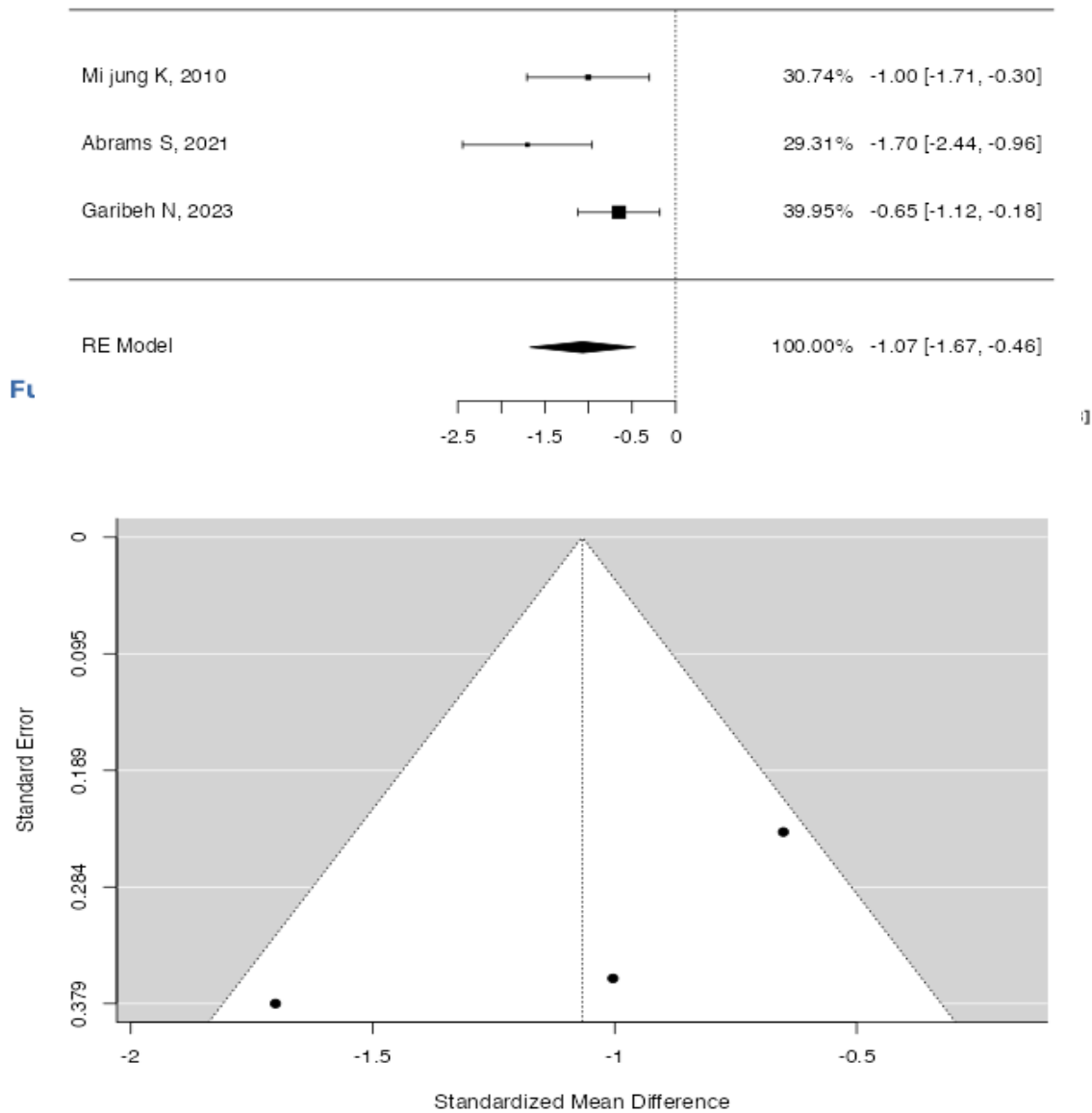
Al examinar los residuos estudiados se observa que ninguno de los estudios tenía un valor mayor que +2,3940 por tanto no habría indicios de valores atípicos en el contexto de este modelo. Según las distancia de Cook ninguno podría considerarse demasiado influyente. No se observan asimetrías en el gráfico de embudo.

Pese a lo anterior, es importante destacar que debido a la ausencia de comparación con un grupo placebo para suplementación de la vitamina D y poder observar de manera concreta el efecto de la suplementación en la composición mineral ósea no se puede

inferir que esta última mejore de manera significativa al menos como consecuencia de la suplementación.

Forest Plot

[3]



Discusión

Uno de los primeros estudios analizados que buscaba establecer un vínculo entre la suplementación de vitamina D con la mineralización ósea data de 1982. Greer en este estudio analizó el impacto de un suplemento de vitamina D en lactantes alimentados con leche materna; en su estudio analizó 3 grupos, al primer grupo (n=6) le administraron 400UI/día de vitamina D durante 26 semanas, al segundo grupo (n=7) se le administró un placebo y el tercer grupo fue utilizado como comparación para mineralización ósea ya que eran pacientes de la clínica que eran alimentados con fórmula láctea infantil (grupo control). Este estudio no pudo ser incorporado en el meta-análisis porque evaluaron la densidad mineral ósea con parámetros distintos al resto de los investigadores. El resultado del estudio fue que a las 12 semanas de edad el grupo placebo tuvo una densidad mineral ósea significativamente menor que el grupo suplementado con vitamina D, sin diferencias significativas entre el grupo suplementado y el que recibió fórmula exclusiva (esto podría deberse a que las fórmulas maternizadas están fortificadas con vitamina D); sin embargo, a las 26 semanas esta diferencia ya no se observaba, pese a la evidente diferencia en niveles séricos de 25(OH)D.

La conclusión de este estudio ya recalca la importancia de la suplementación con vitamina D en niños alimentados con leche materna para mantener óptimos niveles de esta a nivel sérico.(Greer 1982)

Años más tarde, en 1989, Greer vuelve a estudiar el impacto de la suplementación con vitamina D en lactantes y esta vez obtiene resultados distintos: el estudio consistió en evaluar 3 grupos de intervención con las mismas características del estudio anterior, pero esta vez midió a los 6 meses niveles de 25-hidroxivitamina D que fueron menores en el grupo de lactantes sin suplementar, de manera similar al estudio anterior; sin embargo, al medir los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D₃ (medición no realizada en el grupo de estudio del año 1982) observó que los niveles de esta eran significativamente mayores en el grupo de lactantes no suplementados en comparación con el grupo que si recibió las 400UI/diarias de vitamina D ($21,77 \pm 9,73$ frente a $11,74 \pm 10,27$ ng/ml, p menor que 0,01) a los 6 meses de edad. Con esto concluyó que los lactantes alimentados con lactancia materna no presentaron evidencia de déficit de vitamina D durante los primeros

6 meses de vida, pero plantea una interrogante importante respecto de la necesidad de suplementación de vitamina D durante la lactancia.(Greer, et al 1989)

Los estudios que han analizado el impacto de la suplementación con vitamina D a lactantes han tenido resultados heterogéneos, como se comentó anteriormente Greer y cols., revelaron que la suplementación con 400 UI/día de vitamina D aumentaba el contenido mineral óseo a las 12 semanas en bebés alimentados con lactancia materna.(Greer, et al, 1982) Sin embargo, un estudio posterior realizado por el mismo autor no encontró diferencias significativas en el contenido mineral óseo a las 12 semanas en lactantes (Greer, et al 1989) Por otra parte, un estudio coreano demostró que la suplementación con una dosis diaria de 200 UI de vitamina D no aumentó la densidad mineral ósea ni el contenido mineral óseo a los 6 meses de edad.(Kim *et al.*, 2010)

Gallo y cols y Ziegler y cols no encontraron ningún efecto de una amplia gama de dosis de vitamina D sobre la mineralización ósea; postularon que la acumulación de minerales óseos en los lactantes amamantados se ve menos afectada por la suplementación con vitamina D, a menos que exista un déficit previo durante la gestación, lo que no es poco probable según las cifras que se observan en los distintos países. Otro hallazgo interesante en el estudio de Ziegler fue que el análisis de regresión múltiple también indicó que los niveles de 25(OH)D a los 9 meses estuvo significativamente influenciados ($p=0,011$) por los niveles iniciales, lo que sugiere una influencia genética. (Ziegler *et al.*, 2014). Lin y cols evaluaron la densidad mineral ósea de 72 bebés usando DXA, pero no encontrando diferencias ni en el contenido ni en la densidad mineral óseas entre los grupos que recibieron 400 UI diarias de vitamina D en comparación con un placebo a los 4 meses de edad. Sin embargo, en este estudio el grupo con déficit grave de vitamina D presentó niveles elevados de PTHi y un contenido mineral óseo relativamente bajo, lo que sugiere que la deficiencia grave de vitamina D podría ser un factor de riesgo para raquitismo, aunque se requieren más investigaciones para confirmar este hallazgo.(Lin *et al.*, 2022)

La evidencia analizada refleja la evidente variabilidad y heterogeneidad de resultados de los estudios respecto a los niveles de vitamina D que se puede alcanzar con la suplementación y su impacto tanto en la salud ósea como en el desarrollo de los lactantes. Esta variabilidad se da porque son múltiples los factores que inciden en los

niveles de vitamina D sérica que presentan los lactantes; dentro de estos factores se encuentran la dieta materna, los niveles de vitamina D sérica de la madre, la alimentación del bebé (si es lactancia materna, fórmula láctea infantil o mixta), la exposición a luz natural ya sea por cultura, latitud de la localidad donde se desarrollan madre e hijo, con ello la estación del año en que nació el bebé, e incluso, la variabilidad genética que existe en cuanto a genes que transcriben para transportadores de vitamina D. Así, por ejemplo, existen polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) que modifican una parte vital en la transcripción del ARNm y por lo tanto su posterior traducción, afectando de esta forma la eficiencia de la producción de transportadores de vitamina D (VDR) y con ello la actividad general de la transcripción del receptor nuclear (Mechica *et al.*, 1997), afectando todas las funciones que tiene esta vitamina no solo a nivel de regulación en la mineralización ósea y niveles de calcio y fosfato, sino también a funciones en el metabolismo, el sistema inmune o la regulación hormonal, entre otras.

Enlund-Cerullo en 2019 en Finlandia, a través de un ensayo controlado aleatorizado analizó la respuesta a la suplementación de lactantes con vitamina D según la variación genética de la proteína transportadora midiendo las concentraciones séricas de esta al nacer, a los 12 y a los 24 meses de vida de 913 bebés. Fueron utilizados para este ensayo dosis de suplemento de 400 UI y 1200 UI diarias. Se genotiparon los SNP de GC rs2282679, rs4588, rs7041 y rs1155563. Se determinó el diplotipo rs4588/7041 y los haplotipos de rs2282679, rs4588 y rs7041 (Haplo3SNP) y de los cuatro SNP (Haplo4SNP). Los resultados fueron esclarecedores: la homocigosidad de alelos menores de todos los SNPs estudiados, sus haplotipos combinados y el diplotipo 2/2 de rs4588/rs7041 se asociaron con menores concentraciones de 25(OH)D en todas las mediciones temporales realizadas en uno o ambos grupos de intervención (análisis de covarianza (ANCOVA) $P < 0,043$), con la excepción de rs7041 que no afectó la concentración de la vitamina al nacer. En el grupo que recibió 1200 UI diarias de vitamina D, pero no en el de 400UI diarias, el genotipo de rs2282679, rs4588 y rs7041; el diplotipo; y el Haplo3SNP afectaron de forma significativa la respuesta a la intervención (ANCOVA de medición repetida P interacción $< 0,019$). En conclusión: la suplementación con vitamina D en los lactantes si se ve afectada por el genotipo de la proteína transportadora

de vitamina D, reflejando esta afectación en los niveles séricos de 25(OH)D.(Enlund-Cerullo *et al.*, 2019)

Es sabido hace muchos años que el contenido de vitamina D en la leche materna es insuficiente para cubrir los requerimientos de los lactantes que se alimentan exclusivamente de esta; se calcula que este contenido oscila entre 5-80 UI/L, a excepción del caso de madres suplementadas con la vitamina o con una exposición al sol frecuente y constante, donde tengan una mayor conversión de esta vitamina a su forma activa. Es importante destacar que si bien la madre puede transferir su vitamina D a los bebés a través de la lactancia, no es la 25(OH)D la que cumple este fin, es la vitamina D3 no unida a proteína la que difunde a través de las membranas celulares desde la sangre capilar hacia las glándulas mamarias para formar parte de la leche materna, y esta tiene una vida media de apenas 12-24 horas lo que dificulta su medición a nivel sérico. Por lo tanto, los niveles de 25(OH)D séricos de la madre lactante, que poseen una vida media de 2 a 3 semanas, no reflejan necesariamente los niveles de vitamina D contenidos en la leche materna y menos en el lactante. Esto se ha visto por ejemplo en un estudio en que al inicio midieron los niveles séricos de 25(OH)D de madres y lactantes, donde pese a tener rangos de vitamina D sérica sobre el 80-90% en el caso de las madres, los bebés presentaban insuficiencia de la vitamina, con rangos menores a 35 nM. Pese a que esto reafirma la indicación de suplementar a los bebés con vitamina D, no existe un consenso ni directriz oficial que hable de suplementar a las madres que dan lactancia y que se sabe que generalmente también presentan déficit de esta vitamina, Sería importante también monitorear a las madres lactantes para que no sufran las consecuencias del déficit de esta vitamina en etapas posteriores de la vida.(Hollis *et al.*, 2015)

Abrams S en 2012 evaluó los efectos de la suplementación con 400 UI diarias de vitamina D sobre la 25(OH)D sérica y la mineralización ósea en bebés hispanos (19) y caucásicos no hispanos (19) amamantados en Houston, Texas. En este estudio se pudieron observar dos fenómenos: por una parte se vio que al inicio del estudio existía una diferencia significativa en la concentración de 25(OH)D sérica de cordón umbilical de los niños, siendo mayor en los bebés caucásicos no hispanos; por otra parte, se observó, al finalizar el estudio, que no hubo una relación significativa entre la 25(OH)D sérica de cordón umbilical y tanto el contenido como la densidad mineral ósea, tanto en la primera semana

de vida como a los 3 meses posterior a la suplementación con vitamina D. Por lo tanto la importancia funcional de la suplementación con vitamina D en cuanto a la mineralización ósea, independiente de si los bebés eran hispanos o caucásicos, parece no ser relevante. Sin embargo la muestra es pequeña y el tiempo de evaluación del impacto fue corto, por lo que es un estudio poco representativo.(Abrams *et al.*, 2012)

Backström MC por su parte realizó un ensayo controlado de suplementación con 200 UI/kg de peso corporal hasta 400 UI de vitamina D/día sobre la densidad ósea de 39 bebés prematuros, utilizando edad corregida, y lo comparó con una dosis de 960 UI/día hasta los 3 meses de edad. Como era de esperar, los resultados en cuanto a niveles séricos de vitamina D se correlacionan positivamente con la cantidad de vitamina D administrada; sin embargo, no lo hace con la densidad mineral ósea alcanzada a los 3 ni 6 meses de edad ni con el contenido mineral óseo, sugiriendo que la suplementación con 400 UI/día de vitamina D es suficiente para la mineralización ósea, no siendo necesario aumentarla, al menos refiriéndose solo a este fin.(Backström *et al.*, 1999)

Garibeh en 2023, analizó tres grupos de lactantes que nacieron con concentraciones de 25(OH)D sérica alrededor de 50 nM: 49 fueron suplementados con 1000 UI por día, 49 con 400 UI por día y 49 constituyeron el grupo de referencia. El objetivo del estudio era observar si una suplementación con dosis mayores a las recomendadas en niños con déficit sería adecuada para optimizar la mineralización ósea y los niveles de vitamina D; sin embargo, se vio que ni el contenido mineral óseo medio de todo el cuerpo ni la densidad mineral ósea de la columna lumbar fueron diferente entre los grupos intervenidos a lo largo del tiempo. Sólo se vieron diferencias significativas en las concentraciones séricas medias de 25(OH)D, donde claramente el grupo que alcanzó mayor concentración fue el suplementado con 1000 UI/día.(Gharibeh *et al.*, 2023)

En 2012 Holmlund realizó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, utilizando altas dosis de suplementos de vitamina D en lactantes con el fin de medir la homeostasis del calcio y la fortaleza ósea, buscando con este estudio una dosis que garantizara al menos 80 nM de 25(OH)D sérica en dichos lactantes. Las dosis de vitamina D suplementada fueron de 400 UI, 1200 UI y 1600 UI al día, desde las 2 semanas de vida hasta los 3 meses de edad. El resultado arrojó, de manera similar a los estudios observados anteriormente, que los niveles de vitamina D sérica eran consecuentes con la cantidad

de vitamina D administrada (ANOVA; $P < 0,001$). No se produjo hipercalcemia con ninguna de las dosis y los parámetros bioquímicos relacionados con el metabolismo del calcio fueron similares en los tres grupos. En este estudio, que a diferencia de los otros que medían densidad o contenido mineral óseo lumbar o de todo el cuerpo, midieron por tomografía computarizada cuantitativa periférica tibial y ósea cortical, observaron una mayor área ósea total con dosis más altas de vitamina D; lo que podría conducir a plantear una nueva forma de estudiar el impacto de la suplementación con vitamina D a nivel óseo, ya que podría tratarse de una correlación más directa. (Holmlund-Suila *et al.*, 2012)

Una revisión realizada en 2020, publicada en la base de datos Cochrane, comparó la administración de placebo con la suplementación de vitamina D en dosis que variaban de 200 a 2000 UI diarias o con bolos de hasta 300.000 UI, y su impacto en infantes de hasta 5 años; concluyeron que dicha suplementación tiene un impacto escaso o nulo en cuanto a: crecimiento lineal (talla medida en centímetros) (diferencia de medias [DM] 0,66; intervalo de confianza [IC] del 95%: -0,37 a 1,68; tres estudios, 240 participantes; evidencia de certeza baja), podría ser que impacte mejorando el z score de talla/edad (DM 0,11; IC del 95%: 0,001 a 0,22; un estudio, 1258 participantes; evidencia de certeza moderada) y en cuanto al retraso del crecimiento supone poca o ninguna diferencia (razón de riesgos [RR] 0,90; IC del 95%: 0,80 a 1,01; un estudio, 1247 participantes; evidencia de certeza moderada). (Huey *et al.*, 2020)

Otra revisión publicada en diciembre del mismo año por Tan, en la misma base de datos que la revisión anterior, analizó la evidencia existente para determinar la suplementación con vitamina D a lactantes a término, alimentados con leche materna, para prevenir el déficit de vitamina D y mejorar la salud ósea. Cuando analizaron los ensayos que evaluaban la suplementación de la vitamina D directamente a los lactantes, como fue evaluado en el presente meta-análisis, concluyeron que efectivamente la suplementación eleva los niveles séricos de vitamina D (DM 22,63 nmol/l; IC del 95%: 17,05 a 28,21; participantes = 334; estudios = 6; certeza baja) y por lo tanto puede disminuir la incidencia de déficit de esta vitamina en dicha población (25-OH vitamina D < 50 nmol/l) (RR 0,57; IC del 95%: 0,41 a 0,80; participantes = 274; estudios = 4; certeza baja); sin embargo, carecía de evidencia para afirmar que la suplementación afecta el contenido mineral óseo

o la incidencia de raquitismo ya que todos los estudios analizados tenían certeza muy baja, algo similar a lo que se puede observar en este meta-análisis. Uno de los comentarios que hacen en sus conclusiones es que la certeza de la evidencia fue considerada de baja a muy baja para todos los desenlaces.(Tan *et al.*, 2020)

Otra forma de evaluar el impacto de la suplementación con vitamina D en lactantes es la de suministrar el suplemento directamente a la madre para que este llegue al bebé a través de la lactancia materna. Existen múltiples estudios que han observado, en dosis diarias y en bolos, como se comporta y qué relación tiene dicha suplementación en la salud de los lactantes. Uno de estos estudios, realizado el año 2019 en Qatar, es un ensayo controlado aleatorizado aplicado en 95 binomios madre-hijo con una alta prevalencia de déficit de vitamina D; compararon el efecto de una suplementación materna con 6000 UI/día frente a un protocolo de suplementación materna de 600 UI/día para la madre más 400 UI/día para los lactantes. A los 6 meses las madres que tomaban 6000UI/día alcanzaron una concentración sérica de vitamina D más alta que el grupo de 600 UI/día, lo que se correlaciona con el resto de las investigaciones; el resultado relevante de este estudio es que los bebés que recibieron el suplemento de 400 UI además de la suplementación de su madre fueron los que alcanzaron mejores niveles séricos de vitamina D (109 frente a 92 nmol/L, $p = 0,03$), pese a esto, un porcentaje similar de ambos grupos alcanzaron niveles óptimos de vitamina D (91% frente a 89%, $p = 0,75$). Por lo tanto, los autores concluyen que la suplementación materna con vitamina D en dosis superiores podría ser suficiente para lograr óptimos niveles de esta a nivel sérico siempre y cuando el bebé reciba lactancia materna exclusiva.(Dawodu *et al.*, 2019)

Manzur JL y cols., en 2022 publicaron una revisión en la revista *Nutrients* sobre los efectos de la vitamina D antes, durante y después del embarazo en neonatos y niños; destacan las funciones extraóseas de dicha vitamina relacionadas con fertilidad, condiciones clínicas del embarazo como preeclampsia, diabetes gestacional y mayor incidencia de cesáreas y partos prematuros; además de las consecuencias en lactantes y niños, como condiciones clínicas de bajo peso al nacer, menor masa ósea y posible relación con incidencia de algunas patologías como asma, bronquiolitis, diabetes tipo 1, esclerosis múltiple e incluso autismo. Destaca entre sus resultados que la suplementación con vitamina D con el fin de obtener niveles suficientes en madres y

lactantes reduce el riesgo de padecer estas enfermedades y condiciones que afectan el desarrollo normal de madres e hijos y la importancia de considerar la intervención desde la preconcepción hasta la infancia por lo menos.(Mansur *et al.*, 2022)

Existen nuevos protocolos de estudio publicados recientemente como el Estudio de osteoporosis con vitamina D materna (MAVIDOS) con sede en el Reino Unido que ha sido uno de los más grandes en los últimos tiempos. Este es un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo donde se interviene a las madres durante el embarazo desde las 14 semanas hasta el parto. Su objetivo fue medir la masa ósea de la descendencia al nacimiento y durante la primera infancia. Un total de 1123 mujeres en el inicio del embarazo con niveles de vitamina D sérica que oscilaba entre 25-100 nmol/L de 3 centros de investigación fueron asignadas de forma aleatoria a recibir dosis de 1000 UI diarias de vitamina D o placebo. Como resultado de este estudio se observó que la suplementación con vitamina D materna condujo a una mayor densidad mineral ósea superficial y contenido mineral óseo de cuerpo entero (menos cabeza) en los niños que descienden de madres suplementadas frente a los niños que descienden de madres que recibieron placebo (media [intervalo de confianza {IC} del 95%]: grupo suplementado: 0,477 (IC del 95%, 0,472-0,481) g/cm² ; grupo placebo: 0,470 (IC del 95%, 0,466-0,475) g/cm² , p = 0,048). Estos resultados sugieren que existe un efecto beneficioso sostenido de la suplementación con colecalciferol materna durante el embarazo sobre la mineralización ósea de la descendencia a los 4 años de edad; sería interesante observar la réplica del estudio en otras poblaciones distintas para ampliar la muestra y sacar conclusiones más representativas aún.(Curtis *et al.*, 2022)

De acuerdo a todo lo observado en los estudios mencionados, vale la pena seguir estudiando los factores que inciden en niveles óptimos de vitamina D, durante el embarazo, ya que se pudo observar que al parecer es este el que tiene mayor impacto en la densidad mineral ósea, incluso más que la suplementación directa a lactantes que era el objeto de este análisis. Siempre es importante destacar que existen múltiples factores que inciden en los niveles de vitamina D de lactantes, madres y población en general, entre ellos encontramos la exposición solar, la dieta, la cultura y sus patrones de vestimenta, alimentación, exposición corporal, costumbres, entre otros; los niveles de vitamina D durante el embarazo, el uso de suplementos de vitamina D y otras vitaminas,

las patologías que puedan presentar madres e hijos, e incluso, como se pudo observar, el genotipo que afecta la síntesis de receptores de esta vitamina que permiten asimilar tanto la ingesta como la suplementación de la misma, considerada a veces incluso como pro-hormona que tantas y versátiles funciones tiene dentro del organismo, no solo mineralización ósea como se creía al principio y que permite el óptimo y sano desarrollo durante todo el ciclo vital.

Conclusiones

Existen diversos estudios que evalúan la eficacia de la suplementación con vitamina D en lactantes, ya sea de forma directa por vía enteral o parenteral, o indirecta siendo suplementada la madre para que esta vitamina sea entregada al bebé durante la gestación o a través incluso de la lactancia materna. Por lo tanto, la variedad de estudios que se han hecho al respecto es enorme, como también lo son las variables que influyen tanto en los niveles séricos de vitamina D en los lactantes, mineralización ósea, crecimiento, desarrollo neuropsicomotor, enfermedades infecciosas, desarrollo de patologías de tipo autoinmune y otros tipos de efectos que están siendo investigados por su relación con los niveles de vitamina D. Por otra parte, los niveles de vitamina D en los lactantes no solo se ven afectados con la suplementación o no de esta vitamina, ya que existen múltiples factores que inciden directamente tales como: la dieta materna antes, durante y después del parto (en caso de las que dan lactancia), el consumo de leche materna y/o fórmula, la dieta complementaria una vez que el lactante comienza a recibir alimentos sólidos, la exposición a la luz solar y la estación del año en que nació el bebé e incluso, a nivel genético, se ha visto relación de los niveles de vitamina D con genes que codifican para el transportador de vitamina D y la enzima hepática que realiza la primera activación de ésta, los cuáles estarían relacionados con la forma en que los suplementos de vitamina D impactan en la salud de los bebés.

Pese a los múltiples estudios que existen, la principal limitación de la evidencia actual es que no existen estudios con suficiente fuerza y certeza que demuestren que la suplementación de vitamina D durante el primer año de vida impacte de manera positiva sobre la mineralización ósea, frecuencia de infecciones respiratorias, desarrollo de enfermedades autoinmunes e incluso el riesgo de fracturas. De lo único que se tiene

certezas es que el déficit de esta vitamina puede provocar raquitismo, osteomalacia y osteoporosis, defectos del sistema inmune, entre otros.

Se hace necesario generar protocolos de investigación que cumplan con los estándares para poder estudiar población pediátrica de forma segura y evaluar de la manera más uniforme posible la suplementación de esta vitamina y el rol que cumple a través del ciclo vital ya sea para confirmar la directriz de que debe ser suplementada de forma profiláctica como se hace actualmente en algunos países o definir en qué casos o condiciones concretas se debe plantear la suplementación e, idealmente, en que dosis no solo para evitar las enfermedades condiciones asociadas a su déficit sino también para obtener el máximo beneficio posible de esta.

Bibliografía

1. Abrams, S. A., Hawthorne, K. M., Rogers, S. P., Hicks, P. D., & Carpenter, T. O. (2012). Effects of ethnicity and vitamin D supplementation on vitamin D status and changes in bone mineral content in infants. *BMC Pediatrics*, *12*. doi: 10.1186/1471-2431-12-6
2. Backström, M. C., Mäki, R., Kuusela, A.-L., Sievänen, H., Koivisto, A.-M., Ikonen, R. S., Kouri, T., & Mäki, M. (1999) *Randomised controlled trial of vitamin D supplementation on bone density and biochemical indices in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 80(3):F161-6. doi: 10.1136/fn.80.3.f161.
3. Bover, J., Egido, J., Fernández-Giráldez, E., Praga, M., Solozábal-Campos, C., Torregrosa, J. V., & Martínez-Castelao, A. (2015). Vitamina D, receptor de la vitamina D e importancia de su activación en el paciente con enfermedad renal crónica. *Nefrología*, *35*(1), 28–41. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2014.Sep.11796
4. Braegger, C., Campoy, C., Colomb, V., Decsi, T., Domellof, M., Fewtrell, M., Hojsak, I., Mihatsch, W., Molgaard, C., Shamir, R., Turck, D., & Van Goudoever, J. (2013). Vitamin d in the healthy European paediatric population. *Journal of Pediatric Gastroenterol Nutr* 56(6), 692–701. doi: 10.1097/MPG.0b013e31828f3c05
5. Curtis, E. M., Moon, R. J., D'Angelo, S., Crozier, S. R., Bishop, N. J., Gopal-Kothandapani, J. S., Kennedy, S. H., Papageorghiou, A. T., Fraser, R., Gandhi, S. V., Schoenmakers, I., Prentice, A., Inskip, H. M., Godfrey, K. M., Javaid, M. K., Eastell, R., Cooper, C., & Harvey, N. C. (2022). Pregnancy Vitamin D Supplementation and Childhood Bone Mass at Age 4 Years: Findings From the Maternal Vitamin D Osteoporosis Study (MAVIDOS) Randomized Controlled Trial. *JBMR Plus*, *6*(7). doi: 10.1002/jbm4.10651
6. Dawodu, A., Salameh, K. M., Al-Janahi, N. S., Bener, A., & Elkum, N. (2019). The effect of high-dose postpartum maternal vitamin d supplementation alone compared with maternal plus infant vitamin d supplementation in breastfeeding infants in a high-risk population. A randomized controlled trial. *Nutrients*, *11*(7). doi: 10.3390/nu11071632

7. Delrue, C., & Speeckaert, M. M. (2023). Vitamin D and Vitamin D-Binding Protein in Health and Disease. In *International J Mol Sci* 24 (5), 4642. doi: 10.3390/ijms24054642
8. Enlund-Cerullo, M., Koljonen, L., Holmlund-Suila, E., Hauta-Alus, H., Rosendahl, J., Valkama, S., Helve, O., Hytinantti, T., Viljakainen, H., Andersson, S., Mäkitie, O., & Pekkinen, M. (2019). Genetic Variation of the Vitamin D Binding Protein Affects Vitamin D Status and Response to Supplementation in Infants. *J Clin Endocrinol Metab*, 104(11), 5483–5498. doi: 10.1210/jc.2019-00630
9. Gharibeh, N., Razaghi, M., Vanstone, C. A., Sotunde, O. F., Glenn, L., Mullahoo, K., Farahnak, Z., Khamessan, A., Wei, S. Q., McNally, D., Rauch, F., Jones, G., Kaufmann, M., & Weiler, H. A. (2023). Effect of Vitamin D Supplementation on Bone Mass in Infants with 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Less Than 50 nmol/L: A Prespecified Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatrics*, 177(4), 353–362. doi: 10.1001/jamapediatrics.2022.5837
10. Greer F., Searcy J., Levin R., Steichen J., Steichen-Asche P., and Tsang R., (1982) Bone mineral content and serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in breast-fed infants with and without supplemental vitamin D: One year follow up. Brief clinical and laboratory observations, Volume 100, Number 6..
11. Greer F. and Marshall S., Bone mineral content, serum vitamin D metabolite concentrations, and ultraviolet B light exposure in infants fed human milk and without vitamin D2 supplements.(1989) Volum 114, number2. Department of pediatrics, University of Wisconsin, Madison.
12. Hollis, B. W., Wagner, C. L., Howard, C. R., Ebeling, M., Shary, J. R., Smith, P. G., Taylor, S. N., Morella, K., Lawrence, R. A., & Hulsey, T. C. (2015). Maternal Versus Infant Vitamin D Supplementation During Lactation: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*136 (4), 625-634. doi: 10.1542/peds.2015-1669
13. Holmlund-Suila, E., Viljakainen, H., Hytinantti, T., Lamberg-Allardt, C., Andersson, S., & Mäkitie, O. (2012). High-dose vitamin D intervention in infants - Effects on vitamin D status, calcium homeostasis, and bone strength. *J Clin Endocrinol Metab*, 97(11), 4139–4147. doi: 10.1210/jc.2012-1575

14. Huey, S. L., Acharya, N., Silver, A., Shen, R., Yu, E. A., Peña-Rosas, J. P., & Mehta, S. (2020). Effects of oral vitamin D supplementation on linear growth and other health outcomes among children under five years of age. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020 (12). doi: 10.1002/14651858.CD012875.pub2
15. Khammissa, R. A. G., Fourie, J., Motswaledi, M. H., Ballyram, R., Lemmer, J., & Feller, L. (2018). The Biological Activities of Vitamin D and Its Receptor in Relation to Calcium and Bone Homeostasis, Cancer, Immune and Cardiovascular Systems, Skin Biology, and Oral Health. *BioMed Res Int* 2018. doi: 10.1155/2018/9276380
16. Kim, M. J., Na, B., No, S. J., Han, H. S., Jeong, E. H., Lee, W., Han, Y., & Hyeun, T. (2010). Nutritional status of vitamin D and the effect of vitamin D supplementation in Korean breast-fed infants. *JKorean Med Sci*, 25(1), 83–89. doi: 10.3346/jkms.2010.25.1.83
17. Lin, C. H., Lin, C. Y., Sung, Y. H., Li, S. T., Cheng, B. W., Weng, S. L., Chang, S. J., Lee, H. C., Lee, Y. J., Ting, W. H., Chang, H. Y., Wu, Y. L., & Lin, C. S. (2022). Effect of Oral Vitamin D3 Supplementation in Exclusively Breastfed Newborns: Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Bone Min Res*, 37(4), 786–793. /doi: 10.1002/jbmr.4521
18. Mansur, J. L., Oliveri, B., Giacoia, E., Fusaro, D., & Costanzo, P. R. (2022). Vitamin D: Before, during and after Pregnancy: Effect on Neonates and Children. *Nutrients* 14 (9). doi.org/10.3390/nu14091900
19. Mechica, J. B., Leite, M. O. R., Mendonca, B. B., Frazzatto, E. S. T., Lio Borelli, A., & Latronico, A. C. (1997). A Novel Nonsense Mutation in the First Zinc Finger of the Vitamin D Receptor Causing Hereditary 1,25-Dihydroxyvitamin D 3-Resistant Rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 82 (11), 3892-3894. doi: 10.1210/jcem.82.11.4384
20. Saggese, G., Vierucci, F., Prodam, F., Cardinale, F., Cetin, I., Chiappini, E., De Angelis, G. L., Massari, M., Miraglia Del Giudice, E., Miraglia Del Giudice, M., Peroni, D., Terracciano, L., Agostiniani, R., Careddu, D., Ghigliani, D. G., Bona, G., Di Mauro, G., & Corsello, G. (2018). Vitamin D in pediatric age: Consensus of the

Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians. In *Italian J Pediatrics* 44, 51, 2018. doi: 10.1186/s13052-018-0488-7

21. Tan, M. L., Abrams, S. A., & Osborn, D. A. (2020). Vitamin D supplementation for term breastfed infants to prevent vitamin D deficiency and improve bone health. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020 (12).doi: 10.1002/14651858.CD013046.pub2

22. Vidailhet, M., Mallet, E., Bocquet, A., Bresson, J. L., Briend, A., Chouraqui, J. P., Darmaun, D., Dupont, C., Frelut, M. L., Ghisolfi, J., Girardet, J. P., Goulet, O., Hankard, R., Rieu, D., Simeoni, U., & Turck, D. (2012). Vitamin D: Still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *Arch Pédiatrie*, 19(3), 316–328. doi: 10.1016/J.ARCPED.2011.12.015

23. Ziegler, E. E., Nelson, S. E., & Jeter, J. M. (2014). Vitamin D supplementation of breastfed infants: A randomized dose-response trial. *Pediatric Res*, 76(2), 177–183. doi: 10.1038/pr.2014.76

Agradecimientos

En primer lugar quiero agradecer a mis ahijadas que sin saberlo son mi inspiración para ser mejor profesional y persona

A mis padres por entregarme el apoyo y el amor para dar este salto de salir de mi país a mejorar profesionalmente.

A mi familia por siempre darme ánimos, mucho amor y creer en mi y mis capacidades.

A Natalia y Pedro por recibirme en su hogar y acogerme como parte de la familia, a Maikiliwikili y Maya por acompañarme en mis jornadas de estudio.

A mis amigos y amigas en Chile que me apoyan y ayudan desde la distancia y han estado conmigo en momentos de alegría y de crisis.

A las compañeras que conocí durante el máster que llenaron mis días de risas, estudio, historias y se transformaron en hermosas amistades.

A las personas que me asesoraron durante el desarrollo de este trabajo, profesores y amigos, por resolver mis dudas y ayudarme en este camino con sus conocimientos.

A mis tutores de práctica que con paciencia me enseñaron todo lo que sabían para formarme como profesional sanitaria.

A mis bebés de pediatría en Chile que son el motivo de que haya llegado hasta acá para perfeccionarme y adquirir conocimientos que me ayuden a entregarles lo mejor de mi como nutricionista clínica.

Y por último a cada persona que ha formado parte de mi camino y me ha enseñado algo para formar quien soy hoy.

Anexos

Figura 2. Resumen de los estudios incluidos en el meta-análisis

Referencia	Participantes	Intervención	Mediciones	Frec. mediciones	Resultados/ Conclusiones
Wagner C. et al, 2010 EEUU	n= 33	Ensayo aleatorizado, doble ciego. Suplementación oral con 400UI de vitamina D a bebés alimentados con lactancia materna exclusiva o con fórmula complementaria no fortificada con vitamina D.	Niveles séricos de 25(OH)D en ng/mL por estación del año	1, 4 y 7 meses	La suplementación con vitamina D es un método eficaz para administrar vitamina D a un lactante. Estudio paralelo a suplementación materna con placebo, 2400UI y 6400UI. Limitaciones: falta de grupo control con placebo, pequeño tamaño muestral
Mi Jung K. et al, 2010 Corea	Grupo A= 25 Grupo B=28 Grupo S=21	Ensayo aleatorizado de suplementación con vitamina D, controlado con placebo para comprobar el impacto de esta a nivel óseo. Grupo A= bebés alimentados con fórmula, Grupo B= lactancia materna exclusiva Grupo S= Lactancia materna más suplemento de 400UI de vitamina D.	Niveles séricos de 25(OH)D en ng/mL, Peso Talla Circunferencia de cráneo DMO ^① BMC ^② Calcio, fósforo, PTH ^③ , Fosfatasa alcalinas	Al nacer, a los 6 y 12 meses.	El déficit fue relativamente común en los bebés coreanos al inicio. Los bebés amamantados mostraron un estado de la vitamina D sérica y una mineralización ósea más baja que los alimentados con fórmula. La suplementación con vitamina D aumentó la 25(OH)D sérica pero no la densidad mineral ósea.
Holmlund E. et al, 2012 Finlandia	Grupo 1= 38 Grupo 2=38 Grupo 3=37	Estudio aleatorizado, doble ciego, se asignaron a 113 bebés para que recibieran suplemento de vitamina D en dosis de 400, 1200 o 1600UI desde las 2 semanas de edad hasta los 3 meses	Niveles séricos de 25(OH)D en ng/mL, homeostasis del calcio y características esqueléticas con TAC ^④ periférico a los 3 meses	Al nacer y a los 3 meses.	Los valores basales de vitamina D fueron similares en los 3 grupos. A los 3 meses los valores medios de S-25-OHD fueron 88, 124 y 153 nM. No se observó hipercalcemia. El TAC mostró una tendencia hacia un área ósea total tibial y ósea cortical más grande con mayores dosis de vitamina D.

<p>Abrams S. et al, 2012 EEUU</p>	<p>Grupo 1= 19 Grupo 2= 19</p>	<p>Suplementar con 400UI diarias de vitamina D a bebés hispanos y caucásicos no hispanos amamantados y medir niveles séricos de vitamina D, relacionarla con BCM y DMO durante los primeros 3 meses de vida. Para el meta-análisis se consideró el grupo hispano</p>	<p>Niveles séricos de 25(OH)D en ng/mL, calcio ionizado, PTH, BMC y DMO por DXA ⑤</p>	<p>Al nacer y a los 3 meses.</p>	<p>Los niveles séricos basales de vitamina D fueron bajos en recién nacidos en un clima del sur de EEUU, especialmente entre bebés hispanos; se produjo una mejoría con la suplementación de vitamina D pero esta no estuvo relacionada con cambios en el contenido mineral óseo. Se requieren más estudios.</p>
<p>Ziegler E. et al, 2014 EEUU</p>	<p>N=213 Grupo 1= 56 Grupo 2= 60 Grupo 3= 56 Grupo 4= 41</p>	<p>Bebés alimentados con lactancia materna exclusiva fueron asignados aleatoriamente a una de 4 dosis de suplementación diaria con vitamina D (200, 400, 600 u 800UI). La suplementación se suspendió a los 9 Meses.</p>	<p>Niveles séricos de 25(OH)D en ng/mL, PTH, calcio plasmático</p>	<p>Al mes, 2 meses, 4 meses, 9 meses y al año.</p>	<p>La mayoría de los bebés tenían niveles basales bajos de vitamina D. Los niveles aumentaron significativamente con la edad y mostraron una variación estacional significativa ($p < 0,001$) siendo mayores en verano. La suplementación con vitamina D elevaba los niveles de 25(OH)D de forma dosis- dependiente.</p>
<p>Rueter K. et al, 2020 Australia</p>	<p>N= 195 Grupo 1= 97 Grupo 2= 98</p>	<p>Ensayo controlado, aleatorio, doble ciego, donde suplementaron con 400UI diarias de vitamina D durante los primeros 6 meses de vida, controlado con placebo, a bebés con niveles óptimos de vitamina D al nacer y “alto riesgo de alergia”.</p>	<p>Niveles séricos de 25(OH)D en ng/mL, Eccema, incidencia de alergias alimentarias, sibilancias, asma, rinitis alérgica, sensibilización alérgica</p>	<p>Al nacer, a los 3 meses, 6 meses, 12 meses y 30 meses</p>	<p>Para los bebés con “alto riesgo de alergia” con óptimos niveles de vitamina D al nacer, al suplementación con vitamina D no parece reducir el riesgo de incidencia de alergias. Los niveles de vitamina D fueron significativamente más altos a los 3 y 6 meses de edad en comparación con el grupo placebo, diferencia que dejó de ser significativa una vez suspendida la suplementación.</p>

Goyal A. et al, 2022 New Delhi	N= 80 Grupo 1= 40 Grupo 2= 40	Ensayo controlado aleatorio donde compararon la exposición solar con la suplementación oral con 400UI diarias de vitamina D en lactantes amamantados desde la semana 6 hasta los 6 meses de edad	Niveles séricos de 25(OH)D en ng/mL.	Al inicio y a los 6 meses	La proporción de lactantes con suficiencia de vitamina D aumentó después de la intervención en el grupo suplementado, pero se mantuvo en el grupo de exposición solar, haciendo una diferencia significativa entre ambos grupos. Dos lactantes del grupo de exposición solar desarrollaron raquitismo.
Garibeh N. et al, 2023 Canadá	N= 139	Análisis secundario preespecificado de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, donde compararon el efecto a nivel óseo de la suplementación con 2 dosis de vitamina D (1000UI y 400UI) desde el nacimiento hasta los 12 meses de bebés alimentados con lactancia materna, que tenían concentraciones séricas bajo 50nM al hacer.	Niveles séricos de 25(OH)D, 1,25-dihidroxitamina D ³ en ng/mL. Calcio, fósforo, creatinina. BMC y DMO de vértebras y de cuerpo entero utilizando DXA Propéptido N-terminal del procolágeno plasmático tipo 1 (P1NP; ELISA P1NP humano)	Al nacer, a los 3 meses, 6 meses, 9 meses y 12 meses	En todos los bebés suplementados se evidenció una normalización de los niveles séricos de vitamina D. La dosis de 1000UI diarias de vitamina D no produjo mejoras significativas en los resultados de salud ósea.

❶ DMO: Densidad mineral ósea

❷ BMC: Contenido mineral óseo

❸ PTH: Hormona paratiroidea

❹ TAC: Tomografía axial computarizada

❺ DXA: Absorciometría de rayos X de energía dual.

Figura 3. Diagrama de búsqueda y selección de estudios meta-análisis

