

# Niveles de 25-hidroxivitamina D en lactantes. Relación con la lactancia materna

G. Cabezuelo Huerta, S. Vidal Micó, A. Abeledo Gómez y P. Frontera Izquierdo

Servicio de Pediatría del Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

## Objetivo

Determinar la prevalencia de la deficiencia subclínica de vitamina D en lactantes del área de Valencia, España (latitud 39,5° N) y su relación con la lactancia materna.

## Material y métodos

Se midieron los niveles séricos de calcio, fosfato, fosfatasas alcalinas, 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) y hormona paratiroidea (PTH) intacta en 60 lactantes entre 1 y 6 meses de edad, nacidos a término (media de edad 3,9 meses), sin enfermedad ósea, gastrointestinal o renal (33 alimentados con lactancia materna exclusiva y 27 con lactancia artificial). Se recogieron datos de suplementación con vitamina D y de tiempo semanal de exposición solar.

## Resultados

Todos los lactantes tenían niveles normales de calcio, fosfato y PTH. En cinco de ellos (el 8,3%), los niveles de 25(OH)D eran menores de 10 ng/ml (límite inferior de la normalidad). Todos ellos estaban alimentados con lactancia materna (el 15,1% del grupo) y ninguno estaba suplementado con vitamina D. Los lactantes con hipovitaminosis D tenían ligeramente elevadas las fosfatasas alcalinas. Sólo el 48% de los lactantes alimentados al pecho recibían habitualmente suplementos de vitamina D. La media de niveles de 25(OH)D en invierno del grupo con lactancia materna (16,8 ng/ml) fue significativamente más baja que la del grupo con alimentación artificial en verano (23,6 ng/ml;  $p < 0,05$ ).

## Conclusiones

La asociación de escasa exposición al sol y ausencia de suplementación con vitamina D confiere a los niños con lactancia materna un alto riesgo para la deficiencia subclínica de vitamina D, incluso en regiones de clima templado.

## Palabras clave:

*Deficiencia de vitamina D. Lactancia materna. Raquitismo.*

## 25-HYDROXYVITAMIN D LEVELS IN INFANTS. RELATION WITH BREAST-FEEDING

### Objective

To determine the prevalence of subclinical vitamin D deficiency among infants in Valencia, Spain (latitude 39.5 degrees N) and its relation with breast-feeding.

### Material and methods

Serum levels of calcium, phosphate, alkaline phosphatase, 25-hydroxyvitamin D (25-OHD) and intact parathyroid hormone (PTH) were measured in 60 term infants aged between 1 and 6 months (mean age: 3.9 months), with no known bone, gastrointestinal or renal disease (33 exclusively breast-fed, 27 bottle-fed). Data on vitamin D supplementation and weekly direct sunlight exposure were also gathered.

### Results

All infants had normal serum calcium, phosphate and PTH levels. Five infants (8.3%) had 25-OHD levels  $< 10$  ng/ml (lower limit of normality) and all of these infants were breast-fed (15.1% of the group). None of these five infants received vitamin D supplementation. Infants with vitamin D deficiency had slightly elevated serum alkaline phosphatase. Only 48% of breast-fed infants received regular vitamin D supplementation. The mean serum 25-OHD concentration of breast-fed infants in winter (16.8 ng/ml) was significantly lower than that in bottle-fed infants in summer (23.6 ng/ml,  $p < 0.05$ ).

### Conclusions

In breast-fed infants, the association of limited sunshine exposure and poor dietary vitamin D supplementation confers a high risk of subclinical vitamin D deficiency, even in regions with a temperate climate.

### Key words:

*Vitamin D deficiency. Breast-feeding. Rickets.*

**Correspondencia:** Dr. P. Frontera Izquierdo.  
Servicio de Pediatría. Hospital Universitario La Fe.  
Padre Ferrís, 24, pta. 5. 46009 Valencia. España.  
Correo electrónico: frontera\_pvi@gva.es

Recibido en mayo de 2006.  
Aceptado para su publicación en febrero de 2007.

## INTRODUCCIÓN

En los países desarrollados se está constatando la re-emergencia del raquitismo carencial, una enfermedad que parecía casi desaparecida desde la década de 1980<sup>1,2</sup>. Se han descrito casos de deficiencia clínica de vitamina D, no sólo entre emigrantes asiáticos y africanos sino en la población autóctona<sup>2-5</sup>. En España, Iglesias et al<sup>6</sup> en 1977 encontraron raquitismo clínico en el 17,8% de los niños menores de 2 años de edad que acudieron a consultas externas de un hospital de Galicia. En décadas posteriores, aunque disminuyó la incidencia, siguieron publicándose casos<sup>7</sup>, con un aumento en los últimos años<sup>8,9</sup>.

Trabajos recientes relacionan la deficiencia de vitamina D con la lactancia materna exclusiva, incluso en regiones con insolación elevada<sup>10,11</sup>. En los países mediterráneos de nuestro entorno, Italia y Francia, no es infrecuente la deficiencia subclínica de vitamina D tanto en embarazadas como en neonatos, sobre todo en los meses invernales<sup>5,12</sup>.

Hemos investigado en un estudio prospectivo los niveles de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) en lactantes de Valencia, una región mediterránea soleada del este de España (latitud 39,5° N), para conocer la posible deficiencia subclínica en nuestro medio.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se han estudiado lactantes nacidos a término, mayores de un mes y menores de 6 meses, procedentes de la consulta externa de Pediatría del Hospital Universitario La Fe de Valencia, un grupo de ellos alimentados con lactancia materna exclusiva y otro con lactancia artificial.

TABLA 1. Valores normales de 25-hidroxivitamina D y otros parámetros bioquímicos

25(OH)D (ng/ml)	10-40
PTH (pg/ml)	10-70
Calcio (mg/dl)	9-10
Fosfato (mg/dl)	3-6
Fosfatasas alcalinas (U/l)	70-250

TABLA 2. Datos perinatales y edad al estudio de 60 lactantes

	Lactancia materna	Lactancia artificial
Nº (%)	33 (55)	27 (45)*
Edad gestacional en semanas media (DE)	39,3 (1,2)	39,4 (1,2)*
Peso nacimiento en gramos media (DE)	3.210 (480)	3.244 (475)*
Apgar < 7 a 1 min Nº (%)	2 (6)	2 (7,4)*
Apgar < 7 a 5 min Nº (%)	0	0
Edad en meses media (DE)	3,8 (1,46)	4 (1,42)*

\*p > 0,1, NS.

El estudio fue prospectivo, aprovechando la extracción de sangre para analítica estándar, aprobado por el Comité de Ética del Hospital y con consentimiento informado de los padres. El cálculo del tamaño muestral se realizó con el programa Granmo<sup>13</sup>, aceptando un riesgo de error  $\alpha$  de 0,05 y un riesgo de error  $\beta$  de 0,20 (poder estadístico del 80%). Se sabe que no hay déficit de vitamina D con alimentación con lactancia artificial<sup>9</sup> y que en países similares al nuestro la proporción del déficit en alimentados con lactancia materna oscila entre el 24 y el 50%<sup>5,12</sup>, con lo que la muestra global se estimó en 58 niños.

Los criterios de inclusión en el estudio fueron: lactantes nacidos a término, de población autóctona no emigrante, sin patología perinatal, sin enfermedad sistémica y con curva de peso entre los límites normales de percentil 3 y percentil 97. La mayoría de niños fueron remitidos para estudio tras una primera infección del tracto urinario de diagnóstico y tratamiento ambulatorio. Ninguno tenía signos clínicos de raquitismo ni de enfermedad ósea, gastrointestinal o renal. En todos los casos se realizó historia nutricional, de suplementación vitamínica, tiempo semanal de exposición al sol y zonas expuestas, somatometría y determinaciones de calcio, fosfato, fosfatasas alcalinas, 25(OH)D y hormona paratiroidea (PTH) intacta. La tabla 1 indica los valores normales de referencia de estas determinaciones. La suficiencia o insuficiencia de la exposición al sol se evaluó con el criterio de Specker et al<sup>14</sup>: son necesarios 30 min a la semana vistiendo sólo con el pañal o 2 h a la semana con vestido completo sin gorro para mantener niveles de 25(OH)D por encima del límite inferior de la normalidad en ausencia de suplementación dietética de vitamina D.

El estudio se realizó a lo largo de 4 años (2002-2005), distinguiéndose las tomas realizadas en los meses de verano-otoño (de junio a noviembre inclusive, grupo verano) y de invierno-primavera (de diciembre a mayo inclusive, grupo invierno). En total se obtuvieron datos de 60 lactantes (35 varones), 33 alimentados con lactancia materna exclusiva (16 tomas analíticas realizadas en invierno y 17 en verano) y 27 con alimentación artificial (14 tomas analíticas realizadas en invierno y 13 en verano).

## RESULTADOS

### Datos perinatales y edad al estudio

No hubo diferencias significativas entre el grupo alimentado con lactancia materna y el grupo alimentado con lactancia artificial, en cuanto a edad gestacional, peso al nacimiento, puntuación de Apgar y edad al estudio, aunque el rango de edades fue amplio (de 1 a 6 meses) en relación con el pequeño tamaño de la muestra (tabla 2).

### Suplementación vitamínica y exposición al sol

Sólo el 48% de los niños con lactancia materna exclusiva recibían suplementación vitamínica de manera habi-

tual, mientras que la recibían el 82% de los niños con lactancia artificial. La exposición al sol era suficiente según la norma de Specker et al<sup>14</sup> en el 54% de los niños con lactancia materna y en el 51% de los niños con lactancia artificial.

### Niveles de 25-hidroxivitamina D

Del total de 60 niños hubo 5 (el 8,3%) con niveles de 25(OH)D (calcidiol) inferiores a 10 ng/ml (límite inferior de la normalidad), todos en el grupo de lactancia materna exclusiva (el 15,1% del grupo), tres en el subgrupo de toma analítica en invierno y dos del subgrupo de toma analítica en verano. Ninguno de estos 5 niños recibían suplementación vitamínica y cuatro de ellos tenían exposición solar insuficiente o nula.

El grupo de lactancia materna tuvo una media de niveles de calcidiol de 18,42 ng/ml, frente a los 22,7 ng/ml del grupo con alimentación artificial (t de Student con  $p < 0,05$ ).

Divididos por subgrupos, las medias de niveles de 25(OH)D más bajas fueron las de los niños con lactancia materna con toma analítica en invierno (16,8 ng/ml) y las medias de niveles más altas las de los niños con lactancia artificial con toma en verano (23,6 ng/ml), con diferencias estadísticamente significativas entre estos dos subgrupos (t de Student con  $p < 0,05$ ) (tabla 3).

### Resto de determinaciones

No se detectó ningún caso de hipocalcemia, hipofosfatemia o hiperparatiroidismo secundario. Aunque la media de valores de PTH y de fosfatasas alcalinas era algo más elevada en el grupo de lactancia materna, la diferencia no fue significativa.

Un total de 4 de los 5 niños con niveles de 25(OH)D inferiores a 10 ng/ml tenían las fosfatasas alcalinas ligeramente elevadas, entre 250 y 300 U/l, pero también las tenían otros 3 niños con niveles normales de 25(OH)D.

### DISCUSIÓN

Nuestro estudio tiene un sesgo de selección, ya que se realizó durante un período prolongado de tiempo y con una cohorte no homogénea. Además la muestra es pequeña y con un intervalo amplio de edades, lo que disminuye su valor estadístico. Los resultados obtenidos tienen sobre todo un valor indicativo del problema, cuya magnitud real precisará de estudios más amplios.

El raquitismo carencial es el defecto en la mineralización del osteoide, el nuevo tejido óseo del hueso en crecimiento, y está causado por un déficit prolongado de vitamina D o de calcio<sup>15,16</sup>. El osteoide no mineralizado se conserva como osteoblasto y condiciona los signos clínicos y radiológicos de la enfermedad<sup>3,5</sup>. En las fases iniciales de deficiencia de vitamina D, reveladas por niveles séricos bajos de 25(OH)D (calcidiol), todavía no existe calcipenia ni fosfopenia, que aparecen en fases posteriores<sup>15,17</sup>.

TABLA 3. Niveles de 25-hidroxivitamina D y otros parámetros bioquímicos en 60 lactantes (media y DE)

	Lactancia materna		Lactancia artificial	
	Invierno	Verano	Invierno	Verano
Nº (%)	16 (26)	17 (28)*	14 (23)	13 (21)*
25(OH)D (ng/ml)	16,8 (8,3)	19,9 (8,9)**	21,8 (5,2)	23,6 (7,1)**
PTH (pg/ml)	41,3 (12)	36,8 (10)*	28,8 (11)	29,2 (8)*
Calcio (mg/dl)	9,9 (0,2)	9,7 (0,3)*	10,1 (0,1)	9,8 (0,2)*
Fosfato (mg/dl)	5,2 (0,2)	5,4 (0,1)*	5,5 (0,2)	5,1 (0,2)*
Fosfatasas alcalinas (U/l)	262 (18)	246 (20)*	220 (17)	205 (20)*

\* $p > 0,1$ , NS.

\*\*total LM frente total LA,  $p < 0,05$ . LM en invierno frente a LA en verano,  $p < 0,05$ . Total invierno (LM + LA) frente a total verano (LM + LA)  $p > 0,1$ , NS. 25(OH)D: 25-hidroxivitamina D; PTH: hormona paratiroidea.

Las reservas de vitamina D del neonato dependen de las de la madre, y muchos niños con depleción temprana, en los primeros meses de vida, son los nacidos de madres con deficiencia en vitamina D<sup>18-20</sup>. En Grecia, con una latitud similar a la de España, la mayoría de recién nacidos tienen niveles muy bajos de 25(OH)D, incluso en los meses veraniegos, y su situación posterior va a depender de los aportes exógenos posnatales o de la exposición solar<sup>11</sup>. En otros países con elevadas tasas de raquitismo clínico (países árabes, India), también son determinantes los factores dietéticos de escasa ingesta de calcio<sup>10,21,22</sup>.

La vitamina D contenida en la leche materna es muy escasa (entre 16 y 60 U/l), aunque la madre tenga suficientes reservas derivadas de una regular exposición solar o de suplementación con vitamina D<sup>12,15</sup>. Las fórmulas adaptadas están suplementadas con alrededor de 40 U/100 ml, por lo que es difícil encontrar deficiencia de vitamina D en niños con alimentación artificial<sup>9</sup>. Son los niños con lactancia materna exclusiva los que más dependen de los aportes exógenos para cubrir sus necesidades de vitamina D, evaluadas entre 200 y 400 U/día<sup>16,18</sup>.

Las necesidades de vitamina D y la recomendación de su suplementación dietética han sido históricamente muy controvertidas, tanto por la posibilidad de intoxicación con dosis elevadas como por su producción en la piel debido a la acción de la radiación ultravioleta<sup>3,12,14</sup>. La deficiencia de vitamina D es más frecuente en regiones poco soleadas<sup>7</sup> y en latitudes elevadas como Canadá (50-55° N) y Alaska (60-65° N)<sup>4</sup>. En países cálidos puede producirse el fenómeno del temor a la insolación o la escasa exposición solar por motivos culturales o religiosos<sup>10,11,21,22</sup>.

La definición de deficiencia de vitamina D también está controvertida. Aunque el punto de corte generalmente admitido son niveles de 25(OH)D  $< 10$  ng/ml (25 nmol/l), se consideran insuficientes valores menores de 20 ng/ml y deseables niveles que superen esa cifra<sup>16,23</sup>. Si hay ausencia de suplementación exógena de vitamina D o de

exposición al sol, los niveles de 25(OH)D de niños alimentados con lactancia materna y nacidos de madres con buenos depósitos descienden a concentraciones de deficiencia a los 2 meses de edad<sup>19,20</sup>.

Existen diferencias geográficas y étnicas en el estatus de vitamina D en lactantes con alimentación materna. Dawodu et al<sup>10</sup> en un estudio transversal encuentran un 82% de lactantes de los Emiratos Árabes con deficiencia temprana de vitamina D (media de edad 1,5 meses) y cifras similares se han encontrado en Grecia<sup>11</sup>. Nuestro estudio tiene la limitación de un sesgo importante de selección, lactantes que acudieron a la consulta externa del hospital, y es posible que no refleje la situación de la población general, pero el hallazgo de un porcentaje importante de deficiencia subclínica de vitamina D (el 8,3% del total de lactantes estudiados y el 15,1% del grupo alimentado con lactancia materna), sugiere que se debe prestar atención al problema con estudios más amplios. Sorprendentemente el porcentaje de niños que recibían suplementación vitamínica era mucho mayor en el grupo alimentado con lactancia artificial, que en realidad no la necesitan. La exposición solar también era insuficiente en un porcentaje elevado de casos, posiblemente condicionada por la escasa edad. En un seguimiento longitudinal de un amplio grupo de lactantes griegos con alimentación materna exclusiva y sin suplementación vitamínica dietética, la media de niveles de 25(OH)D pasó espontáneamente de 9,4 ng/ml al mes de edad, indicando escasos depósitos prenatales, a 19,4 ng/ml a los 6 meses de edad, que sólo se explica por la exposición solar<sup>11</sup>. En latitudes medias como la nuestra, la concentración plasmática de 25(OH)D es más elevada al final del verano y disminuye al final del invierno, reflejando el cambio estacional en la intensidad de la radiación ultravioleta<sup>8,11,14</sup>.

Las consecuencias clínicas de la hipovitaminosis D precoz no están completamente dilucidadas, ya que la gran mayoría de casos no se asocian con evidencia de raquitismo bioquímico. Las fosfatasas alcalinas en límites superiores de la normalidad o ligeramente elevadas, alrededor de 300 U/l son la única alteración constatada. En el raquitismo florido las fosfatasas alcalinas están alrededor de 1.000 U/l, y en muchos casos se alcanzan las 2.000 U/l, acompañándose casi siempre de hiperparatiroidismo secundario<sup>5,24</sup>. Probablemente los casos de raquitismo clínico sean la punta del iceberg de una población mayor con deficiencia subclínica de vitamina D. El raquitismo sólo se produciría si la deficiencia persiste durante muchos meses<sup>4,12,24</sup>.

Debido al riesgo potencial de deficiencia de vitamina D en los niños con lactancia materna, deben estar asegurados los aportes exógenos. Dado que la exposición regular al sol no es prácticamente posible en muchos lactantes durante los primeros meses de vida, debe darse una suplementación vitamínica en dosis de 200 U diarias, como recomienda la American Academy of Pediatrics<sup>25,26</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Hillman LS. Mineral and vitamin D adequacy in infants fed human milk or formula between 6 and 12 months of age. *J Pediatr*. 1990;117:S134-S42.
- Kreiter SR, Schwartz RP, Kirkman HN Jr, Charlton PA, Calikoglu AS, Davenport ML. Nutritional rickets in African American breast-fed infants. *J Pediatr*. 2000;137:153-7.
- Welch TR, Bergstrom WH, Tsang RC. Vitamin D-deficient rickets: The reemergence of a once-conquered disease. *J Pediatr*. 2000;137:143-5.
- Gessner BD, Plotnik J, Muth PT. 25-hydroxyvitamin D levels among healthy children in Alaska. *J Pediatr*. 2003;143:434-7.
- Baroncelli GI, Berteloni S, Ceccarelli C, Amato V, Saggese G. Bone turnover in children with vitamin D deficiency rickets before and during treatment. *Acta Paediatr*. 2000;89:513-8.
- Iglesias H, Castro MA, Martínez J, Suárez V, Tojo R, Peña J. Prevalencia del raquitismo en Galicia. *Rev Esp Pediatr*. 1977;33:465-72.
- García Nieto V, Duque Fernández MR, Muros de Fuente M, León López C, Viejo Rivero E, Ruiz Pons M. Metabolismo del magnesio en el raquitismo carencial. *Rev Esp Pediatr*. 1988;44:53-8.
- Yeste D, Carrascosa A. Raquitismo carencial en la infancia: análisis de 62 casos. *Med Clin (Barc)*. 2003;121:23-7.
- Cabezuelo Huerta G, Abeledo Gómez A, Frontera Izquierdo P. Deficiencia de vitamina D en una madre lactante y raquitismo grave en su hijo. *An Pediatr (Barc)*. 2005;63:561-2.
- Dawodu A, Agarwal M, Hossain M, Kochiyil J, Zayed R. Hypovitaminosis D and vitamin D deficiency in exclusively breast-feeding infants and their mothers in summer: A justification for vitamin D supplementation of breast-feeding infants. *J Pediatr*. 2003;142:169-73.
- Challa A, Ntourntoufi A, Cholevas V, Bitsori M, Galanakis E, Andronikou S. Breastfeeding and vitamin D status in Greece during the first 6 months of life. *Eur J Pediatr*. 2005;164:724-9.
- Zeghoud F, Vervel C, Guillozo H, Walrant-Debray O, Boutignon H, Garabedian M. Subclinical vitamin D deficiency in neonates: Definition and response to vitamin D supplements. *Am J Clin Nutr*. 1997;65:771-8.
- Marrugat J, Vila J, Pavesi M, Sanz F. Estimación del tamaño de la muestra en la investigación clínica y epidemiológica. *Med Clin (Barc)*. 1998;111:267-76.
- Specker BL, Valanis B, Hertzberg V, Edwards N, Tsang RC. Sunshine exposure and serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in exclusively breast-fed infants. *J Pediatr*. 1985;107:372-6.
- Wharton B, Bishop N. Rickets. *Lancet*. 2003;362:1389-400.
- Greer FR. Vitamin D deficiency -it's more than rickets. *J Pediatr*. 2003;143:422-3.
- Shaw NJ, Pal BR. Vitamin D deficiency in UK Asian families: Activating a new concern. *Arch Dis Child*. 2002;86:147-9.
- Greer FR. Issues in establishing vitamin D recommendations for infants and children. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:S1759-S62.
- Salle BL, Glorieux FH, Lapillonne A. Vitamin D status in breast-fed term babies. *Acta Paediatr*. 1998;87:726-7.
- Salle BL, Devlin EE, Lapillonne A, Bishop NJ, Glorieux FH. Perinatal metabolism of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2000;71 Suppl:1317-24.
- Hatun S, Ozkan B, Orbak Z, Doneray H, Cizmecioglu F, Toprak D, et al. Vitamin D deficiency in early infancy. *J Nutr*. 2005;135:279-82.

22. Dawodu A, Agarwal M, Sankarankutty M, Hardy D, Kochiyil J, Badrinath P. Higher prevalence of vitamin D deficiency in mothers of rachitic than nonrachitic children. *J Pediatr*. 2005;147:109-11.
23. Gómez Pascual A. Vitamina D y salud ósea. *Rev Esp Pediatr*. 2001;57:333-43.
24. Park MJ, Namgung R, Kim DH, Tsang RC. Bone mineral content is not reduced despite low vitamin D status in breast milk-fed infants versus cow's milk based formula-fed infants. *J Pediatr*. 1998;132:641-5.
25. Davenport ML, Uckun A, Calikoglu AS. Pediatrician patterns of prescribing vitamin supplementation for infants: Do they contribute to rickets? *Pediatrics*. 2004;113:179-80.
26. American Academy of Pediatrics. Clinical report. Prevention of rickets and vitamin D deficiency: New guidelines for vitamin D intake. *Pediatrics*. 2003;111:908-10.