

Nutrición en los primeros 1,000 días: vitamina D

✦ Transcripción del curso ✦

Nota del editor: Esta es una transcripción de un webcast de audio presentado (en inglés) el 2 de diciembre de 2020. Se ha editado y condensado para mayor claridad, y se ha traducido al español.

LA IMPORTANCIA DE LA VITAMINA D PARA LAS MUJERES EMBARAZADAS Y LOS BEBÉS

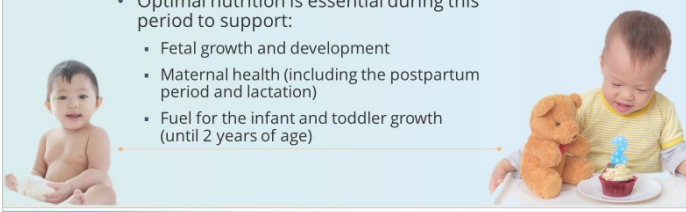


Carol L. Wagner, MD: Hoy voy a hablar de la importancia de la vitamina D para las mujeres embarazadas y los bebés. Sabemos con certeza que ninguno de los sistemas de nuestro organismo funciona bien en ausencia de vitamina D.

Hoy, nos centraremos en los primeros 1.000 días de vida. Los primeros 1.000 días de vida corresponden al período que va desde la concepción hasta que el niño cumple dos años. Una nutrición óptima es esencial durante este período para favorecer varios aspectos: el crecimiento y el desarrollo del feto, la salud de la madre, incluido el período posparto y la lactancia, y, desde luego, el crecimiento del bebé y del niño pequeño hasta los 2 años de edad.ⁱ

First 1,000 Days of Life

- First 1,000 days of life refers to conception through the child's second birthday
- Optimal nutrition is essential during this period to support:
 - Fetal growth and development
 - Maternal health (including the postpartum period and lactation)
 - Fuel for the infant and toddler growth (until 2 years of age)



Beluska-Turkkan K, et al. *Nutrients*. 2019;11:2891.

Diapositiva 1: Los primeros 1.000 días de vida

La vitamina D es esencial para la madre y para el niño. Como sabrán, la vitamina D es uno de los 8 nutrientes esenciales para un embarazo saludable y un desarrollo sano del bebé/niño. La lista muestra estos 8 nutrientes esenciales. Todos estos nutrientes esenciales deben incluirse en la dieta de la madre y del bebé. No suministrar estos nutrientes clave durante los primeros 1.000 días de vida puede dar lugar a un déficit de por vida en la función cerebral y, ciertamente, también en otros aspectos.^{1,ii} Se cree que también repercute en la función inmunitaria. La estrecha relación materno-infantil de la vitamina D

afecta el estado del bebé tanto en el útero como durante la infancia.

Vitamin D is Essential to Mother and Child

Vitamin D is 1 of 9 nutrients important for healthy pregnancy and infant/toddler development

- Carotenoids (lutein + zeaxanthin)
- Choline
- Folate
- Iodine
- Iron
- Omega-3 fatty acids
- Protein
- **Vitamin D**
- Zinc

• All these key nutrients should be included in maternal and infant diet

• Failure to provide these key nutrients during the first 1,000 days of life can result in lifelong deficits

• Strong mother/infant vitamin D relationship affects status both in utero and in infancy

Beluska-Turkkan K, et al. *Nutrients*. 2019;11:2891.
Foglistad A, et al. Cambridge, MA: MIT Press; 2008: 623-41.

Diapositiva 2: La vitamina D es esencial para la madre y para el niño

Lo esencial de la vitamina D

La vitamina D, de nuevo, es esencial por varios motivos. El organismo necesita vitamina D para absorber el calcio. La vitamina D no solo favorece y regula el sistema óseo, sino que también interviene de forma central en los niveles de calcio al aumentar su absorción en el tracto gastrointestinal. Es importante para el metabolismo del fósforo y para la salud de los huesos. A través de una investigación activa, descubrimos que es importante para la función inmunitaria y afecta tanto la inmunidad innata como la adaptativa.^{iii,iv} Además, la vitamina D parece evitar los embarazos con resultados adversos.

Vitamin D is Essential to Mother and Child

- The body needs vitamin D to absorb calcium
- Vitamin D supports and regulates:
 - Skeletal system
 - Calcium levels by increasing calcium absorption
 - Phosphorus metabolism and bone health
 - Immune function—affects both innate and adaptive immunity
- May negate adverse pregnancy outcomes

Beluska-Turkkan K, et al. *Nutrients*. 2019;11:2891.
Wagner CL, et al. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013;136:313-320.
Hollis BW, et al. *Calcif Tissue Int*. 2013;92:128-139.
McDonnell SL, et al. *Post-enc*. 2017;12:e0180483.

Diapositiva 3: La vitamina D es esencial para la madre y para el niño (cont.)

Nutrición en los primeros 1,000 días: vitamina D

Durante el embarazo, ocurren 3 cambios importantes en la vitamina D. En realidad, se trata de adaptaciones en la homeostasis de la vitamina D. Lo que observamos en una etapa muy temprana del embarazo es un aumento del calcitriol materno, que es la 1,25-dihidroxitamina D, la hormona activa. La 25-hidroxitamina D materna, que es un metabolito —hablaré de él en las siguientes diapositivas—, está disponible para el feto a través de la placenta. Y esa transferencia de la madre a la placenta es necesaria para un nivel óptimo de 25-hidroxitamina D neonatal.^{v,vi}

Además, durante el embarazo, se observa un aumento de las concentraciones de la proteína de unión a la vitamina D materna, que es la proteína portadora, junto con la albúmina, de la vitamina D y de sus metabolitos. Y sabemos que hay ciertas diferencias genotípicas que pueden afectar las concentraciones de 25-hidroxitamina D en todo el organismo.^{vii}

Pregnancy: Three Major Vitamin D Changes

3 major adaptations in vitamin D homeostasis:

1. Increase in maternal calcitriol
2. Maternal 25(OH)D availability via the placenta for optimal neonatal 25(OH)D status
3. Increase in maternal VDBP concentrations—genotype differences can affect 25(OH)D concentrations throughout the body

25(OH)D, 25-hydroxycholecalciferol; VDBP, vitamin D-binding protein.

Hollis B, et al. *Am J Clin Nutr*. 2004;79:717-726.
Shin JS, et al. *Placenta*. 2010;31:1027-1034.
Liu NQ, et al. *Arch Biochem Biophys*. 2012;523:37-47.

Diapositiva 4: Tres grandes cambios en la vitamina D durante el embarazo

La vitamina D durante la gestación

La vitamina D es importante durante la gestación. Ciertamente, se ha documentado que la vitamina D se activa a través del metabolismo hepático y renal, por lo que tanto la madre como el feto tienen altas concentraciones de la forma activa de la vitamina D, que, como he dicho, es la 1,25-dihidroxitamina D o calcitriol.^{viii} También se cree que tiene efectos inmunitarios.

Solo hay transferencia de calcidiol o 25(OH)D. Solo esa forma de vitamina D atraviesa la placenta, y eso es muy muy importante. Es el feto el que convierte el

calcidiol en calcitriol o 1,25-dihidroxitamina D. El calcitriol es la forma activa de la vitamina D que se produce en el riñón. También se produce en las células extrarrenales, de las que hablaremos más adelante.

Importance During Gestation

- Active through hepatic and renal metabolism
- Both mother and fetus have high concentrations of the active form of vitamin D—1,25(OH)₂D or calcitriol—also thought to have immune effects
- Transfer of calcidiol, or 25(OH)D, across the placenta
 - Converted to calcitriol or 1,25(OH)₂D by the fetus
 - » Calcitriol is the **active form of D** made in the kidney
- Need working placenta, 25(OH)D crosses the placenta, not the active form or parent compound vitamin D

1,25(OH)₂D 1,25-dihydroxyvitamin D.



1. Agarwal S, et al. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2018;58:755-769.
2. Biondi P, et al. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2017;14:207-208.
3. Hollis BW, et al. *J Bone Miner Res*. 2011;26:2341-57.

Diapositiva 5: Importancia durante la gestación

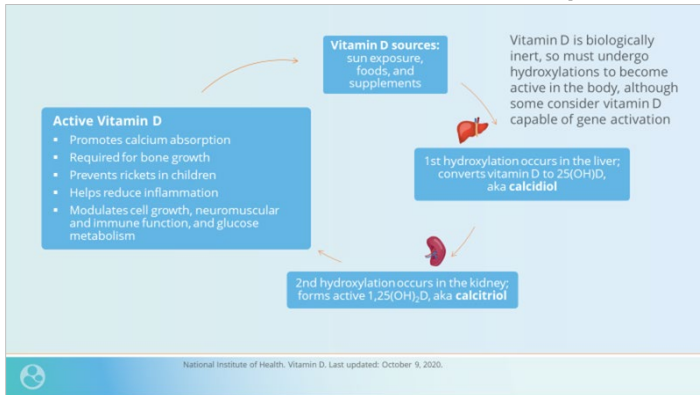
Para que el feto tenga un perfil de vitamina D adecuado y, por tanto, también el neonato, es necesario que la placenta funcione, ya que, de nuevo, es la 25-hidroxitamina D la que atraviesa la placenta, no la forma activa o el compuesto madre de la vitamina D.

La vitamina D y sus fuentes

Lo que se muestra aquí, en la parte derecha de la diapositiva [6], es que la vitamina D es biológicamente inerte. Eso fue lo que se pensó durante algún tiempo. La vitamina tiene que pasar por hidroxilaciones para volverse activa en el cuerpo.

En el cuadro superior: sabemos que la vitamina D proviene de varias fuentes. La principal es la exposición al sol, pero también se puede obtener de algunos alimentos, como el salmón y las setas, y también de los suplementos.

Nutrición en los primeros 1,000 días: vitamina D



Diapositiva 6

La primera hidroxilación se produce en el hígado y convierte la vitamina D, el compuesto original, en 25-hidroxivitamina D, y se convierte en calcidiol, también conocido como calcifediol.

La segunda hidroxilación —que se considera el ciclo endocrino clásico del metabolismo de la vitamina D— se produce en los túbulos proximales del riñón. Es ahí donde se fabrica la 1,25-dihidroxivitamina D o calcitriol.

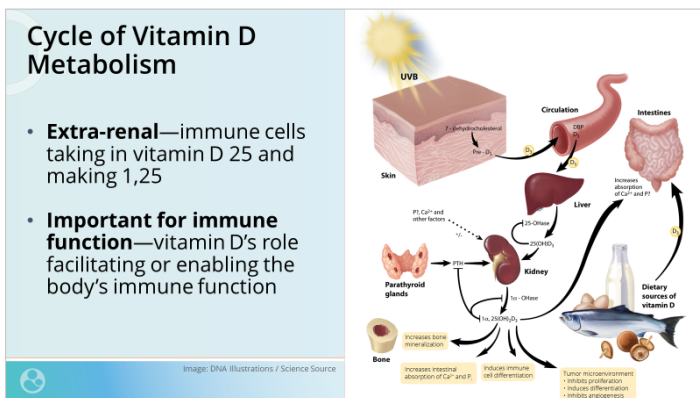
De nuevo, la vitamina D activa es esencial para la absorción del calcio, el crecimiento de los huesos y la prevención del raquitismo en los niños. También se ha demostrado que reduce los procesos inflamatorios y es un modulador del crecimiento celular, de la función neuromuscular e inmunitaria y del metabolismo de la glucosa.

La luz solar y el metabolismo de la vitamina D

Si observamos esta figura [diapositiva 7] a la derecha, veremos que la luz solar es esencial. Más específicamente, es el componente ultravioleta B de la luz solar (en el rango de unos 290 a 320 nm) el que incide en la epidermis de la piel y convierte el 7-dehidrocolesterol en previtamina D. Luego, ocurre una reacción térmica en la piel, y esto forma la vitamina D₃. Esta es recogida por la proteína de unión a la vitamina D y transportada a través del torrente sanguíneo hasta el hígado, donde la 25-hidroxilasa la convierte en calcidiol o 25-hidroxivitamina D. Luego, se transporta al riñón, donde, como dijimos, se fabrica 1,25-dihidroxivitamina D. El proceso está íntimamente regulado por la hormona paratiroidea, por lo que las glándulas paratiroideas deben ser funcionales.

Sabemos que esto es muy importante en el feto y en la primera infancia para la mineralización de los huesos. Como dije antes, la 1,25-dihidroxivitamina D aumenta la absorción intestinal del calcio y del fósforo.^{4,6-8} Induce la diferenciación de las células inmunitarias y, de hecho, está implicada en las actividades antitumorales.

Hay una conversión renal y una extrarrenal de la vitamina D. Cada vez hay más evidencia de que es importante para la función inmunitaria y, ciertamente, parece jugar un papel durante la pandemia de la COVID-19.



Diapositiva 7: Ciclo del metabolismo de la vitamina D

Common Vitamin D Deficiency Worldwide

- 18%–84% deficiency worldwide^{[1],[2]}
- Deficiency higher for those...^[3]
 - Living in northern climate/high latitudes
 - With inadequate sunlight exposure
 - With darker skin pigmentation
 - Living among high levels of air pollution
 - With higher BMI
- With chronic gastrointestinal malabsorption (eg, Crohn's disease, cystic fibrosis)
- On Western diet (<10% of vitamin D stores)
- 1f VDBP allele vs 1s VDBP allele^[4]

VDBP, vitamin D-binding protein.

1. USDA. Scientific Report of the 2020 Dietary Guidelines Advisory Committee. First Print: July 2020.
2. Dawodu A, et al. *Arch Dis Child*. 2007;92(11):740.
3. Dawodu A, Wagner CL. *Pediatr Int Child Health*. 2012;32(3):13.
4. Newton SA, et al. *Poster Res*. 2015;90:062-069.

Diapositiva 8: Carencia de vitamina D común en todo el mundo

La carencia es mayor entre quienes viven en climas septentrionales (es decir, en latitudes más altas); quienes tienen una exposición inadecuada a la luz solar; quienes tienen una pigmentación de la piel más

Nutrición en los primeros 1,000 días: vitamina D

oscura; viven en zonas de alta contaminación; quienes tienen un índice de masa corporal (IMC) más alto; quienes tienen malabsorción gastrointestinal crónica que no les permite absorber la vitamina D (como en la enfermedad de Crohn o en la fibrosis quística); y, de nuevo, quienes siguen una dieta occidental. También hay diferencias entre distintos genotipos de la proteína de unión a la vitamina D: quienes tienen el alelo 1F tienen menos respuesta que quienes tienen el alelo 1S.

Factores de absorción de la luz solar

Fuentes de vitamina D: Como he dicho, la principal fuente es la exposición a la luz solar, que se ve afectada por la hora del día, la ubicación geográfica y el color de la piel. Así, en los meses de verano, si salen en traje de baño y tienen la piel clara, puede que solo necesiten 15 minutos para que su organismo genere unas 10 000 UI de vitamina D. Si tienen una pigmentación más oscura, puede que necesiten 6 veces más tiempo de exposición para generar la misma cantidad. Los niños menores de 6 meses no deben exponerse a la luz solar directa y fuerte. Esto afecta su síntesis de vitamina D, por lo que, para obtenerla, dependen de la madre, si los amamanta, o, de lo contrario, de la leche de fórmula.^{ix}

Sources of Vitamin D – Dermal Synthesis

- Sunlight is the best natural source of vitamin D
 - Main source of vitamin D is conversion of a cholesterol substrate (7-dehydrocholesterol) in the epidermis of the skin following ultraviolet B sunlight exposure
- Factors of sun absorption (or malabsorption) include
 - Time of day
 - Geographical location
 - Skin color
 - » 15 minutes for a person with light skin
 - » Longer periods (hours) for a person with darker skin pigmentation
 - Widespread use of sunscreen
- Children under 6 months should be kept out of direct strong sunlight affecting their synthesis of vitamin D

Barrell A. MedicalNewsToday.com. Posted August 28, 2019. Council on Environmental Health, Section on Dermatology, Balk SJ. Pediatrics. 2011;127:588-97.

Diapositiva 9: La síntesis dérmica como fuente de vitamina D

También sabemos que, si alguien pasa poco tiempo al aire libre (por ejemplo, en invierno), usa protector solar o ropa que protege contra la luz ultravioleta o tiene el alelo 1F de la proteína de unión a la vitamina D, tendrá menores probabilidades de tener niveles óptimos de vitamina D en su organismo.^x

Blocking Potent Vitamin D

- Vitamin D status also depends on
 - Time spent outdoors
 - Season/time of year and angle of sun's rays
 - Use of sunscreen and UV protective clothing
 - Genotype of VDBP (1f vs 1s allele)
- The use of sunscreen blocks synthesis of vitamin D
- Some parts of the world put sunscreen on 10–15 mins after being outside (eg, European countries)

VDBP vitamin D-binding protein. Newton DA, et al. Pediatr Res. 2019;86:662-669.

Diapositiva 10: Bloqueo de la vitamina D potente

Quiero señalar que el protector solar realmente bloquea la síntesis de la vitamina D. Es el único sistema hormonal que se produce a través de la piel mediante la exposición a la luz solar, pero hay algo en nuestra vida diaria que puede afectarlo. En algunas partes del mundo (por ejemplo, en muchos países europeos), recomiendan ponerse crema solar tras 10 a 15 minutos de estar al aire libre, pero, para algunos, esto hace que se corra el riesgo de desarrollar neoplasias de la piel más adelante. Entonces, hay un debate entre los Estados Unidos y otros países.

Fuentes nutricionales de vitamina D

¿Cuáles son las fuentes nutricionales de vitamina D? Siempre es importante pensar en eso. Mencioné el salmón, pero lo mismo vale para otros pescados grasos: el atún, la caballa, el arenque y las sardinas. Las yemas de huevo y las setas también son una buena fuente. En realidad, las setas aportan vitamina D2 o ergocalciferol.^{xi} El pescado y los mamíferos, en cambio, aportan vitamina D3, que es la misma que nosotros fabricamos.

Nutrición en los primeros 1,000 días: vitamina D

Nutritional Sources of Vitamin D

- Fatty fish
 - salmon, tuna, mackerel, herring, and sardines
- Egg yolks
- Mushrooms

Often fortified with vitamin D but with limited amounts

- Milk
- Breakfast cereals
- Yogurt
- Orange juice

National Institute of Health, Vitamin D. Last updated: October 9, 2020.

Diapositiva 11: Fuentes nutricionales de vitamina D

La vitamina D suele encontrarse en los alimentos, pero en cantidades muy reducidas. Un vaso de 8 onzas de leche, por ejemplo, proporciona un promedio de 100 UI de vitamina D.¹³ También se encuentra en algunos cereales para el desayuno, el yogur y el jugo de naranja. Pero, una vez más, se trata de cantidades bastante pequeñas si tenemos en cuenta que, si salimos al sol durante el verano, generamos miles de UI de vitamina D en nuestro organismo.

Vitamin D Deficiency Under-Recognized

- Vitamin D deficiency is under-recognized in pregnant women, which has significant implications for the developing fetus
- Studies show race is most important risk factor for D deficiency or insufficiency^{11,12}
- What is the amount of vitamin D in expecting mothers that allows optimal conversion of 25(OH)D to 1,25(OH)₂D?

25(OH)D, 25-hydroxycholecalciferol; 1,25(OH)₂D, 1,25-dihydroxyvitamin D.

1. Johnson DD, et al. Am J Perinatol. 2011;28:7-12.
2. Hamilton SA, et al. Int J Endocrinol. 2010;2010:917428.

Diapositiva 12: Se subestima la carencia de vitamina D

Se subestima la carencia de vitamina D

Ciertamente, hemos comprobado que la carencia de vitamina D está subestimada. Se trata de una enfermedad poco reconocida, sobre todo en las mujeres embarazadas, y tiene importantes repercusiones en el desarrollo del feto. Los estudios demuestran que **la raza es el factor de riesgo más importante para la carencia o insuficiencia de vitamina D.**^{xii}

La otra pregunta es: ¿qué cantidad de vitamina D en las mujeres embarazadas es la que permite la conversión óptima de 25-hidroxivitamina D en 1,25-dihidroxivitamina D? Hablaremos de esa cuestión más tarde, pero son 40 ng/mL.

La raza como factor de riesgo

La raza es un factor de riesgo para la carencia de vitamina D. Estudiamos a cerca de 500 mujeres en Carolina del Sur, que vivían en Charleston y Columbia.^{xiii} Lo que encontramos fue, de nuevo, que la raza era el factor de riesgo más importante para la carencia o insuficiencia de vitamina D y que las mujeres afroamericanas e hispanas, como pueden ver arriba [diapositiva 13], tienen mucha más carencia que las mujeres caucásicas. La raza/etnia afecta el perfil de vitamina D a causa del diferente grado de pigmentación. Las mujeres primigestas, es decir, **en su primer embarazo, también tienen un mayor riesgo de carencia de vitamina D.**

Race as a Risk Factor for Vitamin D Deficiency

Johnson et al 2011	n=494 ^(a)	Mean (25(OH)D) levels	Deficient or Insufficient ^(b)
African American	154	15.5 ± 7.2 ng/mL	97%
Hispanic	194	24.1 ± 8.7 ng/mL	81%
Caucasian	146	29.0 ± 8.5 ng/mL	67%

82% had vitamin D levels <32 ng/mL (<80 nmol/L)

a. women at <14 weeks of gestation; (25(OH)D) levels measured
b. deficient (25(OH)D levels <20 ng/mL or <50 nmol/L) or insufficient (25(OH)D levels ≥ 20 ng/mL or <32 ng/mL or a 50 nmol/L or <80 nmol/L)

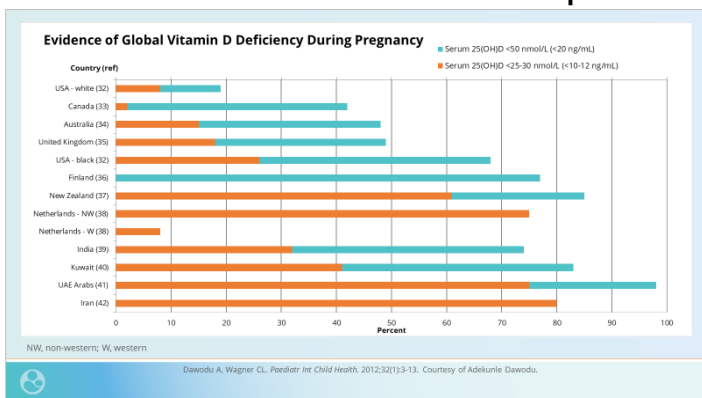
- Race was the most important risk factor for vitamin D deficiency or insufficiency
- African American women and Hispanic women more likely to have vitamin D insufficiency and deficiency than Caucasian women
- African Americans at greatest risk of D deficiency**
- Primigravid women more at risk for D insufficiency

Johnson DD, et al. Am J Perinatol. 2011;28:7-12.

Diapositiva 13: La raza como factor de riesgo de la carencia de vitamina D

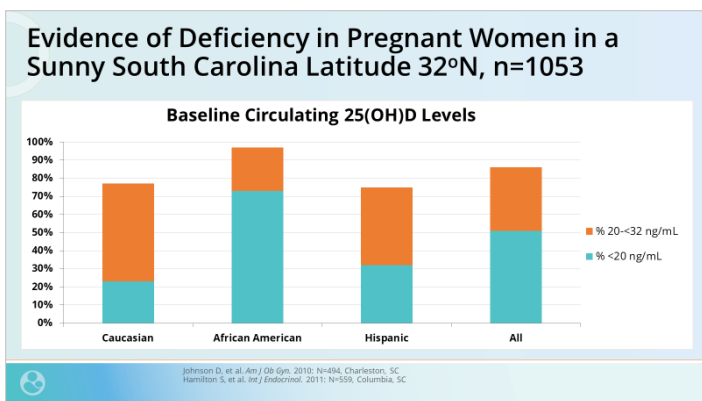
No se trata solo de Estados Unidos [diapositiva 14]; es un problema mundial. Esta fue una revisión que Kunle Dawodu y yo publicamos en 2012.¹⁰ Demostramos, basándonos en numerosos estudios, que (como se puede ver) hay más carencia en las regiones del mundo que están a mayor latitud. Quizás se pregunten por qué hay tanta carencia en las zonas alrededor del ecuador. Lo que descubrimos fue que, cuando las mujeres se cubren por razones culturales y religiosas y no tienen acceso a la luz ultravioleta, corren el riesgo de padecer una carencia de vitamina D, lo que se confirma en esta diapositiva.

Nutrición en los primeros 1,000 días: vitamina D



Diapositiva 14: Evidencia de la carencia global de vitamina D durante el embarazo

Este fue el resultado de otro ensayo que hicimos entre más de 1000 mujeres [diapositiva 15]. A pesar de que el ensayo se realizó en la soleada Carolina del Sur, encontramos que el 75 % de las mujeres afroamericanas embarazadas que participaron en el ensayo tenían carencia de vitamina D (menos de 20 ng/mL), mientras que la prevalencia era de un tercio entre las mujeres hispanas y de alrededor del 22 % entre las mujeres caucásicas.¹⁵ En general, más del 50 % de las mujeres cumplían con la definición de carencia de vitamina D del Instituto de Medicina. No es un problema insignificante.



Diapositiva 15: Evidencia de carencia en mujeres embarazadas en una latitud soleada de Carolina del Sur (32° N), n=1053

Impacto de la carencia de vitamina D en la salud del feto

Pero ¿qué importancia tiene? ¿Cuál es el impacto de la carencia de vitamina D en la salud materna, fetal e infantil? Como mínimo, una mujer embarazada debe alcanzar una concentración de 25-hidroxivitamina D

que favorezca la conversión óptima de la prohormona 25-hidroxivitamina D en 1,25-dihidroxivitamina D.

Haré una pregunta y tal vez alguien pueda responderla después. ¿Es cierto que esto solo ocurre durante el embarazo y en ningún otro momento del ciclo vital? Tal vez alguno de ustedes tenga una respuesta.

La carencia de vitamina D tiene implicaciones para el bienestar materno y fetal. Las carencias durante el embarazo se trasladan a la lactancia. Si una madre tiene una carencia de vitamina D durante el embarazo y en el momento del parto, tendrá un bajo suministro de vitamina D para transferir a la leche materna. Así, el contenido en la leche materna refleja directamente el perfil de vitamina D de la madre.

Impact of Vitamin D Deficiency on Maternal, Fetal, and Infant Health

- At minimum, a pregnant woman should achieve 25(OH)D concentration that supports optimal conversion of 25(OH)D to 1,25(OH)₂D
 - True or False:** this is true only during pregnancy and at no other time during the lifecycle.
- Vitamin D deficiency has implications for both maternal and fetal well-being
- Deficiency states of pregnancy carry over into the lactation period and directly affect maternal transfer of D in breast milk
 - Content in breast milk directly reflects maternal vitamin D status

25(OH)D 25-hydroxycholecalciferol; 1,25(OH)₂D 1,25-dihydroxyvitamin D.

Diapositiva 16: Impacto de la carencia de vitamina D en la salud materna, fetal e infantil

Sabemos con certeza que la carencia de vitamina D es frecuente en los bebés, dependiendo de su edad y del lugar donde vivan. De acuerdo con una publicación de 2019, la prevalencia global de la carencia era del 15 % entre los niños de 1 a 11 años.^{xiv,xv} Menos del 40 % de los bebés cumplían las directrices de ingesta de vitamina D de la Academia Estadounidense de Pediatría (AAP).^{xvi} Es común, de nuevo, entre los bebés con pigmentación oscura de la piel y aquellos que son alimentados exclusivamente con leche materna más allá de los 3-6 meses. ¿Por qué? Porque, de nuevo, si la madre tiene una carencia, entonces el bebé tendrá una carencia. Y es mucho más común entre quienes siguen prácticas de cubrirse el cuerpo, es decir, en las zonas del mundo donde las mujeres se cubren el cuerpo por razones culturales o religiosas y no tienen acceso a la luz ultravioleta.

Nutrición en los primeros 1,000 días: vitamina D

Vitamin D Deficiency – Prevalence in Infants

Vitamin D deficiency prevalence in US pediatrics is 15% (1–11 years)

- <40% of infants met AAP vitamin D intake guidelines^[5]
- Common among infants with dark skin pigmentation
- Common in infants exclusively breastfed beyond 3–6 months^[6]
- Common among practices of body covering

AAP, The American Academy of Pediatrics.



1. Patzandeh S, et al. Overview of vitamin D. UpToDate.com. Last updated: Oct 14, 2019.
2. Mansbach JM, et al. Pediatrics. 2009;124:1406-10. 3. Gordon CM, et al. Arch Pediatr Adolesc Med. 2008;162:505-12.
4. Taylor SN. Breastfeed Med. 2018;13:398-404. 5. Simon AE, et al. Pediatrics. 2020;145(6):e20193274.
6. Misra M. Vitamin D insufficiency and deficiency in children and adolescents. UpToDate.com. Last updated: Jun 22, 2020.

Defining Vitamin D Deficiency

- <50 nmol/L (20 ng/mL) by ESPGHAN and AAP^[1]
- Breast milk low in vitamin D; average 20 IU/L^[2]
 - But why?
 - » Only if mother is deficient in D
 - » Her milk content reflects D status
- Sufficiency defined: at least 75–110 nmol/L (30–44 ng/mL)^[1]

AAP, The American Academy of Pediatrics; ESPGHAN, The European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition.



1. Taylor SN. Breastfeed Med. 2018;13:398-404.
2. USDA. Scientific Report of the 2020 Dietary Guidelines Advisory Committee. First Print: July 2020.

Diapositiva 17: Prevalencia de la carencia de vitamina D en bebés

Cuantificación de la carencia de vitamina D

¿Cómo se define la carencia de vitamina D? De acuerdo con la definición de la ESPGHAN y la AAP, el umbral es 50 nmol/L, que corresponde a menos de 20 ng/mL.^{xvii} De acuerdo con la Sociedad de Endocrinología, la carencia se define como un nivel menor de 30 ng/mL, que corresponde a alrededor de 80 nmol/L.¹⁹

Históricamente, se ha informado que la leche materna tiene un bajo contenido de vitamina D. La media está entre 20 y 70 UI/L.^{xviii} Pero ¿por qué? ¿Tiene sentido que hayamos evolucionado con niveles tan bajos de vitamina D, induciendo el raquitismo en nuestros bebés y niños pequeños? La concentración solo es tan baja si la madre tiene una carencia de vitamina D. El contenido de la leche refleja el perfil de vitamina D de la madre, y la suficiencia, de nuevo, se define en torno a 75-110 nmol/L, que corresponde a 30-44 ng/mL. Ciertamente, se pueden tener niveles mayores, y no son tóxicos. En los bebés y niños pequeños que viven en entornos con mucho sol, se pueden encontrar fácilmente niveles de 50-60 ng/mL.

Diapositiva 18: Definición de la carencia de vitamina D

Factores de riesgo perinatal

Sin dudas, existen factores de riesgo perinatal, como los que hemos identificado. Una vez más: si una madre tiene carencia de vitamina D durante el embarazo, entonces su leche tendrá poca vitamina D y, en ese escenario, un bebé alimentado exclusivamente con leche materna, sin suplementos, tendrá una carencia de vitamina D. Sin embargo, sabemos, con base en una serie de estudios, que solo entre el 12 % y el 20 % de los bebés amamantados reciben realmente el suplemento de vitamina D prescrito, y esto ocurre en todo el país.^{18, xix, xx}

Perinatal Risk Factors

- Maternal vitamin D deficiency
 - Exclusively breastfed with no supplementing
 - Only 12%–20% of BF babies receive necessary vitamin D^{[3]-[5]}
- Prematurity
- Darker skin pigmentation

BF, breastfed.



1. Johnson DD, et al. Am J Perinatol. 2011;28:7-12. 2. Hamilton SA, et al. Int J Endocrinol. 2010;2010:917438.
3. Perrine CG, et al. Pediatrics. 2010;125:627-32. 4. Uday S, et al. Endocr Connect. 2017;6:667-675.
5. Simon AE, et al. Pediatrics. 2020 Jun;145:e20193274.

Diapositiva 19: Factores de riesgo perinatal

Factores de riesgo infantil

Otros factores de riesgo son la prematuridad, los síndromes de malabsorción y la pigmentación de piel más oscura. De nuevo, es algo que persiste a lo largo de la vida.

Nutrición en los primeros 1,000 días: vitamina D

¿Cuáles son los efectos adversos de un nivel bajo de vitamina D en la madre? Se ha asociado con un mayor riesgo de preeclampsia materna, aunque no se han realizado ensayos controlados aleatorios con el número de casos que se necesitaría para demostrarlo. Se ha relacionado con la diabetes gestacional, el aumento del riesgo de nacimientos prematuros y bebés pequeños para la edad gestacional, la baja tasa de natalidad y la alteración del crecimiento fetal.⁸ También se ha relacionado con la alteración de la dentición y la hipoplasia del esmalte y, durante el primer año de vida, con un mayor riesgo de infección por el virus respiratorio sincicial.^{xxi,xxii}

Adverse Outcomes From Low-Maternal Vitamin D

- Preeclampsia—higher risk of maternal preeclampsia
- Gestational diabetes mellitus
- Increased risk of preterm births and SGA
- Low birth weight
- Impaired fetal growth
- Impaired dentition—enamel hypoplasia
- Increased risk of RSV

SGA, small for gestational age; RSV, respiratory syncytial virus.

Agarwal S, et al. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2018;58:755-769; Brooke DG, et al. *Brit Med*. 1980; 1:751-754; Brumand L, et al. *Early Human Development*. 1996;45:27-33; Purvis R, et al. *Lancet*. 1972;2:811-8; Reed SG, et al. *Constr Res*. 2005;34:55-67; Baderker M, et al. *Pediatrics*. 2011;127:e1513-20; Wagner CL, et al. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013;136:313-320; Hollis BW, et al. *Calcif Tissue Int*. 2013;92:1281-1289; McDonnell SL, et al. *PLoS one*. 2017;12:e0180483.

Diapositiva 20: Efectos adversos de los bajos niveles de vitamina D materna

Efectos adversos

Si nos centramos en las diferencias en el neurodesarrollo, Whitehouse et al. publicaron un estudio en *Pediatrics* en 2012,^{xxiii} en el que midieron la concentración de vitamina D a las 18 semanas de embarazo y mostraron una asociación significativa entre los niveles de vitamina D maternos y el deterioro del lenguaje de la descendencia a los 5 y 10 años de edad. También hubo un estudio de cohortes en España que detectó concentraciones maternas de vitamina D circulante más altas durante el embarazo; esas concentraciones mostraron una asociación significativa con un mejor desarrollo mental y psicomotor de los bebés.^{xxiv}

Adverse Outcomes from Low-Maternal D (continued)

Neurodevelopmental differences:

- Whitehouse and colleagues measured vitamin D concentration at 18 weeks of pregnancy
 - » Reported significant association between maternal vitamin D levels and offspring language impairment at 5 and 10 years
- Cohort study in Spain found higher maternal circulating vitamin D concentrations during pregnancy were significantly associated with improved mental and psychomotor development in infants

1. Whitehouse AJ, et al. *Pediatrics*. 2012;129:685-93.
2. Morales E, et al. *Pediatrics*. 2012;130:e913-e20.

Diapositiva 21: Efectos adversos de los bajos niveles de vitamina D materna

¿Qué ocurre con la vitamina D durante el embarazo? La vitamina D es una preprohormona, y los efectos de los metabolitos van mucho más allá del metabolismo del calcio y el sistema óseo. Como mencionamos, hay estudios epidemiológicos que relacionan la carencia de vitamina D con algunos aspectos del embarazo anormal.^{xxv}

También hay estudios que muestran un posible vínculo entre la carencia de vitamina D y las enfermedades de larga latencia, como los cánceres de mama, próstata y colon, la esclerosis múltiple, las enfermedades cardiovasculares, la diabetes y la tuberculosis resistente u otras infecciones, incluida la infección por COVID-19.²⁷ **Recién comenzamos a entender el papel de la vitamina D durante el embarazo y como modulador inmunitario.** La vitamina D está implicada en 2 aspectos fundamentales: el concepto del desarrollo como origen de las enfermedades en la edad adulta y los aspectos epigenéticos del desarrollo temprano.

Vitamin D Deficiency During Pregnancy

- As a preprohormone, effects of metabolites go beyond bone and calcium metabolism
- Epidemiological studies link deficiency with inflammatory and long-latency diseases
 - Breast, prostate, and colon cancers
 - Multiple sclerosis
 - Cardiovascular disease
 - Diabetes
 - Resistant tuberculosis and other infections
- Role of vitamin D during pregnancy is just beginning to be understood
 - An immune modulator with implications:
 - » Developmental origins of adult disease concept
 - » Epigenetic aspects of early development

Wagner CL, et al. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:500.

Diapositiva 22: Carencia de vitamina D durante el embarazo

Nutrición en los primeros 1,000 días: vitamina D

Factores de riesgo postnatal

Hay factores de riesgo postnatales comunes, como los que mencionamos: la disminución de la ingesta nutricional si el bebé toma leche materna; la inquietud por que el bebé reciba suficiente vitamina D; el impacto del grado de pigmentación de la piel y la baja exposición a la luz solar; la malabsorción, en particular entre quienes padecen la enfermedad de Crohn o fibrosis quística y en los bebés prematuros; y ciertos trastornos genéticos.

Common Postnatal Risk Factors

- Decreased nutritional intake
If breastfeeding, big concern whether baby is getting enough vitamin D
- Skin pigmentation and low sun exposure
- Malabsorption
- Genetic disorders

Reed SG, et al. *Clinics Res.* 2020;54:55-67. Pazirandeh S, Burns DL. Overview of vitamin D. UpToDate.com. Last updated: Oct 14, 2019.

Diapositiva 23: Factores comunes de riesgo postnatal

El riesgo más obvio y evidente es la osteomalacia o raquitismo. El riesgo es especialmente alto en el caso de los bebés alimentados exclusivamente con leche materna, que no reciben suplementos, sobre todo en los bebés afroamericanos alimentados con leche materna.

En casos extremos, en los que las madres tienen niveles de 25-hidroxivitamina D menores a 10, se pueden dar casos de hipocalcemia neonatal y craneotabes, que es la osificación anormal del hueso membranoso del cráneo.^{xxvi}

Apenas estamos empezando a entender que la carencia de vitamina D se asocia a una deficiencia inmunitaria, pues el sistema inmunitario no se regula y optimiza adecuadamente.^{xxvii}

Results of Vitamin D Deficiency in Infants and Children

- Osteomalacia (rickets)
Especially in exclusively breastfed infants, and even more in African American breastfed infants
- Neonatal hypocalcemia in extreme cases^[1]
- Compromised immune system^[2]

1. Wagner CL, et al. *Pediatrics.* 2008;122:1142-1152.
2. Mailhot G, et al. *Nutrients.* 2020;12(5):1233.

Diapositiva 24: Resultados de la carencia de vitamina D en bebés y niños

Según lo que sabemos del embarazo, las madres con carencia de vitamina D dan a luz a neonatos que también tienen carencia de vitamina D. Las madres que dan a luz antes de tiempo son las que más riesgo corren de padecer una carencia de vitamina D, y sus hijos corren el mayor riesgo en el período postnatal temprano. Esto se agrava por el hecho de que, si la madre amamanta y tiene una carencia marcada o marginal, la leche que produzca tendrá bajo contenido de vitamina D y, por lo tanto, el bebé que amamanta tendrá una carencia si la leche es su única fuente de vitamina D. La solución obvia es complementar al bebé con 400 UI de vitamina D al día, y esa fue la recomendación que hizo la AAP en 2008.²⁸

Based on What We Know From Pregnancy

- Mothers who are deficient give birth to neonates who are also vitamin D deficient
 - Mothers who deliver preterm are most at risk of D deficiency and their infants are at greatest risk in early postnatal period
- If a mother is D deficient or marginally deficient, her breast milk is deficient, and so too will be her exclusively breastfed baby
 - **Solution:** Supplement the baby with 400 IU vitamin D/day
 - **Consider higher dose of maternal supplementation** during lactation as vitamin D—the parent compound—crosses into breast milk and is most bioavailable to the recipient breastfeeding infant

Diapositiva 25: Recomendaciones con base en lo que sabemos del embarazo

Sin embargo, esta solución no aborda la situación de la madre. ¿Cómo podemos sugerir una cosa sin la otra? La idea es considerar una dosis más alta de suplemento materno durante la lactancia, ya que es la

Nutrición en los primeros 1,000 días: vitamina D

vitamina D, el compuesto original, la que pasa a la leche materna y tiene mayor biodisponibilidad para el lactante receptor. Solo quiero señalar que, en el embarazo, es la 25-hidroxivitamina D (el calcidiol), la que atraviesa la placenta y se convierte en 1,25-dihidroxivitamina D. En la leche materna, en cambio, lo que se requiere es el compuesto original, el colecalciferol o el ergocalciferol. En efecto, este es el principal compuesto que pasa a través de la leche; solo hay trazas de 25-hidroxivitamina D o 1,25-dihidroxivitamina D.

Role of Vitamin D in Fetal Growth

- Development of skeletal system
- Bone mineralization
- Formation of tooth enamel
- Aids calcium regulation



Wagner CL, et al. *Nutrients*. 2012;4:208-30; Mungler KL, et al. *Neurology*. 2004;62:60-65; Merilino LA, et al. *Arthritis Rheum*. 2004;50:72-77; Liu PF, et al. *Science*. 2006;311:1770-3; Beluska-Turkkan K, et al. *Nutrients*. 2019;11:2891.

Diapositiva 26: Papel de la vitamina D en el crecimiento del feto

Regulación inmunitaria

Consideremos el papel de la vitamina D en el crecimiento y la regulación inmunitaria del feto y de su impacto en el neurodesarrollo. Ya hablamos un poco de ello. Sabemos que la vitamina D tiene un papel importante en el crecimiento del feto. Sin duda, es esencial para el desarrollo del sistema óseo. Es importante para la mineralización de los huesos en etapas posteriores de la infancia y durante la niñez, y también a lo largo de la vida. Asimismo, es importante para la formación del esmalte dental y ayuda a la regulación del calcio.^{xxviii}

Como mencioné, parece que hay cada vez más pruebas de que la vitamina D desempeña un papel en el sistema inmunitario en desarrollo y que tiene una función inmunomoduladora frente a las infecciones: ayuda a prevenirlas, las combate y está implicada tanto en el sistema inmunitario innato como en el adaptativo. Si analizamos los estudios sobre la carencia de vitamina D, se ha relacionado con el

aumento de las tasas de infección durante más de 100 años.

Vitamin D Beyond Bone Health

Emerging evidence shows

- Developing immune system
- Immunomodulatory function toward infection
- Modulate immune responses, both innate and adaptive

Taylor SN. *Breastfeed Med*. 2018;13:398-406; Liu PF, et al. *Science*. 2006;311:1770-3; Wagner CL, et al. *Women's Health (Lond)*. 2012;8:323-340; Hollis BW, et al. *Metab Clin Endocrinol*. 2017;45:3113-130; Aronow C. *J Invertebr Med*. 2011;50:881-886.

Diapositiva 27: La vitamina D más allá de la salud ósea

[Sir Edward] Mellanby, a principios del siglo XX, demostró que los perros con déficit de vitamina D, al igual que los niños con déficit de vitamina D, presentaban mayores índices de infecciones respiratorias y raquitismo.

Role of Vitamin D in Immunity Regulation

- Study of deficiency linked to increased rates of infections
- RSV infections associated with cord blood vitamin D status
 - Belderbos et al linked RSV infection with cord blood (neonatal) vitamin D status
 - Higher risk among those with lower vitamin D status, independent of race
- Martineau et al 2017 showed in their metaanalysis vitamin D supplementation protected against acute respiratory tract infection (not specific to pediatrics)

RSV, respiratory syncytial virus.

Aronow C. *J Invertebr Med*. 2011;50:881-886; Mailhot G, et al. *Nutrients*. 2020;12:1233; Moulkarzel S, et al. *Nutrients*. 2018;10:111; Belderbos MB, et al. *Pediatrics*. 2011;127:e1513-20; Martineau AR, et al. *BMJ*. 2017;356:g582; Martineau AR, et al. *BMJ*. 2017;356:g583.

Diapositiva 28: El papel de la vitamina D en la regulación inmunitaria

En un estudio realizado por Belderbos et al., se analizaron las infecciones por el VRS [virus sincicial respiratorio] y los perfiles de vitamina D en la sangre umbilical.²⁴ Los autores observaron a esos bebés durante el transcurso de un año y encontraron un mayor riesgo de infección entre los que tenían valores de vitamina D más bajos, independientemente de la raza.

Nutrición en los primeros 1,000 días: vitamina D

Vitamin D May Protect Against RSV Infection

25(OH)D concentrations ^(a)	
27%	<50 nmol/L
27%	50–74 nmol/L
46%	≥75 nmol/L

n=156 neonates
12% developed RSV LRTI

- **Belderbos et al 2011** show cord blood 25(OH)D concentrations strongly associated with maternal vitamin D₃ supplementation during pregnancy
- Concentrations were lower in neonates who developed RSV LRTI compared with those who did not (65 nmol/L vs 84 nmol/L, P = .009)
- Neonates born with 25(OH)D concentrations <50 nmol/L had a **6x^(b)** increased risk of RSV LRTI in first year of life vs those with 25(OH)D concentrations ≥75 nmol/L

a. mean plasma 25(OH)D concentration 82 nmol/L.
b. 95% confidence interval: 1.6-24.9; P = .01.
25(OH)D, 25-hydroxycholecalciferol; LRTI, lower respiratory tract infection; RSV, respiratory syncytial virus.

Belderbos ME, et al. *Pediatrics*. 2011;127:e1513-20.

Diapositiva 29: La vitamina D podría proteger contra la infección por el VRS

Martineau et al. realizaron una revisión sistemática y un metaanálisis de la administración de suplementos de vitamina D y su asociación con la infección aguda de las vías respiratorias.^{xxix} Ahora bien, aunque este estudio no era específico de la pediatría, ciertamente mostró el papel del perfil de vitamina D en las infecciones agudas, algo que se está estudiando activamente durante la pandemia, con la idea de que la carencia de vitamina D tiene un papel realmente importante en la capacidad para combatir este nuevo virus.

Reduced risk of Respiratory Tract Infection Meta-analysis from RCT—Martineau et al 2017

- **Objective:** assess overall effect of vitamin D supplementation on risk of acute respiratory tract infection
- IPD n=10,933; 0 to 95 years of age
 - Protective effects in those receiving daily or weekly vitamin D
 - Protective effects **stronger with baseline 25(OH)D levels <25 nmol/L** (adjusted odds ratio 0.30, 0.17 to 0.53) than with baseline 25(OH)D levels ≥25 nmol/L (adjusted odds ratio 0.75, 0.60 to 0.95; P for interaction=0.006)
- **Conclusion:** Vitamin D supplementation protected against and reduced risk of acute respiratory tract infection.

IPD, individual participant data; 25(OH)D, 25-hydroxyvitamin D.

Martineau AR, et al. *BMJ*. 2017;356:g583.

Diapositiva 30: Reducción del riesgo de infección de las vías respiratorias

El estudio de Belderbos que se publicó en 2011, como mencioné, analizaba los niveles en la sangre umbilical y analizaba prospectivamente la asociación entre los niveles de 25-hidroxivitamina D y la infección posterior con VRS. Ciertamente había una asociación.²⁴ Los recién nacidos con niveles de 25(OH)D menores de 50 nmol/L —es decir, menos de 20 ng/mL— tenían un

riesgo 6 veces mayor de infección con VRS. Eso es realmente significativo.

Como mencioné, Martineau et al. observaron casi 11 000 pacientes (datos de participantes individuales o IPD) y encontraron que la suplementación con vitamina D parecía ofrecer protección si se recibía diaria o semanalmente. Los efectos protectores fueron más fuertes con un nivel basal de 25(OH)D inferior a 25 nmol/L. Si se complementaban, los efectos eran mayores. Así, **la suplementación con vitamina D ofreció protección y redujo el riesgo de infección respiratoria aguda.**³¹

Estudios sobre el neurodesarrollo

Como ya mencionamos, la vitamina D es un nutriente clave para favorecer el desarrollo cerebral y neuronal. Hay receptores de vitamina D en las células de todo el cuerpo, no solo en el riñón, en el hígado o en los huesos.^{xxx,xxxi}

Assessing Critical Processes During Neurodevelopment

- Vitamin D is a key nutrient for supporting brain and neurodevelopment^{(1),(2)}
- Tofail et al 2019⁽³⁾ study in Bangladesh (n=265) found higher levels of D
 - Positive association for temperament, language, and behavior
 - No change in cognitive and motor development
 - Despite adequate sunlight-exposure, 1:4 infants of slum-community suffer from subclinical D deficiency <50 nmol/L
 - Highlights early-detected extraskeletal neurobehavioral role of D
- More clinical studies needed of D deficiency on neuro-behavioral outcomes in children⁽⁴⁾

1. Schwarzberg SJ, et al. *Pediatrics*. 2018;141:e20173716.
2. Paj UK, et al. *Clinical Nutrition: Global Health*. 2018;6:155-159.
3. Tofail F, et al. *PLoS One*. 2019;14:e0221805.
4. Mutual AM, et al. *Wellcome Open Res*. 2020;5:28.

Diapositiva 31: Evaluación de los procesos críticos durante el neurodesarrollo

Tofail et al., que estudiaron a bangladesíes ([n=] 265), encontraron que los niveles más altos de vitamina D mostraban una asociación positiva con el temperamento, el lenguaje y el comportamiento.^{xxxii} No hubo cambios en el desarrollo cognitivo y motor. A pesar de la adecuada exposición a la luz solar, 1 de cada 4 bebés en una comunidad considerada precaria sufría una carencia subclínica de vitamina D, con niveles inferiores a 50 nmol/L. Esto pone de manifiesto el papel neuroconductual extraesquelético de la vitamina D detectado de forma temprana. Sin dudas, se requieren más ensayos clínicos para confirmar este

Nutrición en los primeros 1,000 días: vitamina D

resultado, y creo que se lo debemos a estos niños. A nuestros niños.^{xxxiii}

Measuring Serum 25(OH)D Status

- Importance of screening
- Levels for achieving bone health vs immune health may differ
- Estimates of D requirements vary
 - Depends on sun exposure and standards defining a deficient state
 - Depends on chronic conditions and BMI

25(OH)D, 25-hydroxycholecalciferol; BMI, body mass index.

Diapositiva 32: Medición de los niveles séricos de 25(OH)D

Planes de suplementación

¿Qué hay del desarrollo de planes de suplementación adecuada de vitamina D? ¿Qué hay de la importancia de los suplementos durante el embarazo y durante la lactancia para los bebés amamantados, parcialmente amamantados y alimentados con biberón? Tenemos que centrarnos en eso y pensar en ello.

Una vez más, cada bebé nace con un perfil de vitamina D que es absolutamente dependiente de cómo era el perfil de su madre. Si la madre tiene una carencia de vitamina D durante el embarazo, afectará al niño durante esos primeros 1.000 días.

Supplements During Pregnancy and Lactation

- Exclusively breastfed infants at risk if vitamin D supplementation is lacking and sun exposure is limited
- Dawodu et al 2014; n=120 breastfeeding mother–infant pairs, followed up to 1 yr
- AAP recommends infants <6 mos limit exposure to sunshine
- At 26 and 52 weeks of age, winter/spring birth season and weekly hours of sun exposure are major determinants of D status
- When sunlight exposure is limited, vitamin D supplementation of breastfeeding mothers and infants is needed to improve D status

AAP, American Academy of Pediatrics.

Dawodu A, et al. *Matern Child Nutr.* 2014;10:383-397.

Diapositiva 33: Suplementos durante el embarazo y la lactancia

Así, pues, medimos el nivel de 25-hidroxivitamina D, sea sérico o plasmático, y lo tomamos como indicador del perfil de vitamina D. No medimos el nivel de 1,25-dihidroxivitamina D a menos que estemos interesados en él como investigadores o que nos preocupe la

función renal del paciente y si tiene la capacidad de convertir la 25-hidroxivitamina D en 1,25-dihidroxivitamina D. La concentración de 25-hidroxivitamina D medida, sea en el suero o en el plasma, está asociada a la salud ósea y a la salud inmunitaria. Sin embargo, el nivel de referencia seleccionado puede ser diferente. Si se trata de prevenir el raquitismo, tal vez solo se necesite un nivel de 12 a 15 ng/mL, mientras que, si se trata de optimizar la salud inmunitaria, quizás sea mejor un nivel de al menos 30 o 40 ng/mL. Si se trata de una mujer embarazada, ciertamente serán 40 ng/mL. Si se trata de una mujer lactante, ciertamente serán más de 40 ng/mL.

Entonces, las estimaciones de las necesidades de vitamina D varían según el momento del ciclo vital en el que se encuentre la persona. También depende de su exposición al sol y de la definición del estado de carencia. Además, una vez más, depende del IMC. Quienes tienen un IMC más alto son mucho más propensos a tener una carencia de vitamina D, al igual que quienes padecen afecciones crónicas. Y ambos casos se observan a menudo. Vemos a muchas mujeres embarazadas que padecen diabetes de tipo 2 y obesidad, pero llegan al embarazo con una gran carencia de vitamina D.

Suplementos durante el embarazo y la lactancia

¿Qué hay de los suplementos que podemos dar durante el embarazo y la lactancia? Como ya mencioné unas cuantas veces, **los bebés alimentados exclusivamente con leche materna corren riesgo de tener carencia de vitamina D**. En particular, están en riesgo si no reciben suplementos de vitamina D y tienen poca exposición al sol.^{xxxiv} Recuerden que dije que no es recomendable que los bebés de menos de 6 meses estén expuestos directamente al sol, debido al riesgo de sufrir eritemas solares, que pueden afectar al tejido y dejar cicatrices, así como abrir la puerta a problemas futuros. Una vez más, la AAP recomienda limitar la exposición al sol de los menores de 6 meses.²⁸ A las 26 y 52 semanas de edad, la estación de nacimiento (invierno o primavera) y las horas semanales de exposición al sol son los principales determinantes del perfil de vitamina D. Cuando la exposición al sol es reducida, es necesario administrar suplementos de vitamina D a las madres lactantes y a

Nutrición en los primeros 1,000 días: vitamina D

los niños para mejorar su perfil de vitamina D. Tiene sentido, ¿no?

Vitamin D Supplementation During Pregnancy

- **Hollis et al 2011** study, n=350; women with singleton pregnancy at 12–16 weeks' GA received 400, 2000, or 4000 IU vitamin D₃/day until delivery
- **Primary outcome:** maternal/neonatal circulating 25(OH)D at delivery
 - **Secondary outcomes:** 25(OH)D ≥80 nmol/L achieved, and 25(OH)D concentration required to achieve maximal 1,25(OH)₂D production
- **Conclusion:** Vitamin D supplementation of 4000 IU/day for pregnant women was safe and effective regardless of race, while **current estimated average requirement was comparatively ineffective** at achieving adequate circulating 25(OH)D, especially in African Americans

Hollis BW, et al. *J Bone Miner Res.* 2011;26:2341-2357.

Diapositiva 34: Suplementación de vitamina D durante el embarazo

Realizamos un estudio que se publicó en el *Journal of Bone and Mineral Research* en 2011.^{xxxv} Se trata de un estudio en el que participaron 350 mujeres embarazadas. Se trataba de embarazos únicos, de 12 a 16 semanas de gestación. Las mujeres fueron asignadas aleatoriamente a dosis de 400, 2000 o 4000 UI de vitamina D₃ al día hasta el parto. El principal objetivo fue determinar cuál era el nivel de 25-hidroxivitamina D de la madre y de los bebés/neonatos en el momento del parto.

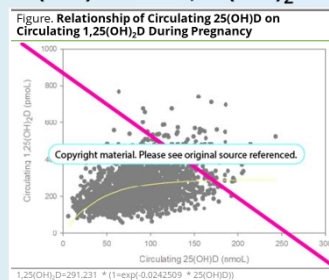
Analizamos en qué punto era óptima o máxima la conversión de 25-hidroxivitamina D en 1,25-dihidroxivitamina D. Lo que descubrimos fue que la **suplementación con 4000 UI al día de vitamina D para las mujeres embarazadas era segura y efectiva, independientemente de la raza**, mientras que el requerimiento medio estimado actual, de 400 UI, era comparativamente ineficaz.³⁷ Ahora la recomendación es de 600 UI, pero recuerden que recomendamos 400 UI al día para un bebé que pesa 3 kg. Si administramos 600 UI a alguien que tiene una carencia de vitamina D realmente significativa, quizás logremos aumentar un poco sus niveles, pero probablemente no alcanzará el nivel de 40 ng/mL en el que la conversión de 25-hidroxivitamina D en 1,25-dihidroxivitamina D es óptima. Esto vale especialmente en el caso de las mujeres afroamericanas, que tienen una maravillosa y rica pigmentación oscura, pero necesitan mucha más luz solar para alcanzar los mismos niveles de vitamina D

que alguien que tiene una pigmentación más clara, que necesita menos luz solar.

La diapositiva [35] muestra una gráfica de la cinética de la reacción entre la 25(OH)D y la 1,25-dihidroxivitamina D.³⁷ Vemos que satura alrededor de los 100 nmol/mL, que corresponden a 40 ng/mL. Ese es el punto de inflexión, y es allí donde la conversión es óptima.

Kinetic Reaction Graph of 25(OH)D and 1,25(OH)₂D

- 25(OH)D had direct influence on 1,25(OH)₂D levels throughout pregnancy ($p < 0.0001$)
 - Does not occur during any other time during lifespan
- **First Order becoming Zero Order Kinetics Saturation Curve:**
 - Inflection point at 40 ng/mL (100 nmol/L) 25(OH)D
 - Level required to optimize 1,25(OH)₂D production



25(OH)D: 25-hydroxycholecalciferol; 1,25(OH)₂D: 1,25-dihydroxyvitamin D

Hollis BW, et al. *J Bone Miner Res.* 2011;26:2341-2357.

Diapositiva 35: Gráfica de la cinética de la reacción entre la 25(OH)D y la 1,25-(OH)₂D

Y esto no ocurre en ningún otro momento del ciclo de vida. Creemos que probablemente tenga algo que ver con la función inmunitaria. Ocurre al principio del embarazo y se mantiene hasta el alumbramiento de la placenta. Hay quienes piensan que tal vez haya menos 1,25-dihidroxivitamina D disponible, pero en realidad la 1,25-dihidroxivitamina D libre también aumenta durante el embarazo. Si bien el nivel de la proteína de unión a la vitamina D aumenta, recuerden que dije que la 25-hidroxivitamina D atraviesa la placenta. Vemos niveles más altos en el feto, pero esos niveles caen pocos días después del nacimiento.

Algunas personas piensan que el aumento de 1,25-dihidroxivitamina D durante el embarazo se debe al metabolismo del calcio, pero ocurre muy pronto en el embarazo, mientras que las necesidades de calcio no aumentan significativamente hasta el tercer trimestre. De hecho, las necesidades de calcio durante la lactancia son mucho mayores después del nacimiento y, sin embargo, no vemos este nivel alto y sostenido de 1,25-dihidroxivitamina D durante la lactancia.

Nutrición en los primeros 1,000 días: vitamina D

El otro punto que quiero señalar es que, si un adulto no embarazado tuviera los niveles que vemos en el eje y —200, 400, 600 y, a veces, 800 picomoles— sería tóxico. Es algo interesante para reflexionar.

Supplemental Vitamin D Recommended for Partially Breastfed and Bottle-Fed Infants

- At risk for osteopenia if supplements are not given
- If Mom is deficient in pregnancy and *is not* taking supplements, this can manifest in weeks after delivery
 - Deliveries later in winter or early spring seeing the most profound effects
- Can manifest as fractures
 - Younger babies X-rays don't help; they may or may not show fractures during rapid bone remodeling and growth
- AAP recommends all breastfed infants receive vitamin D supplementation starting within the 1st few days after delivery

AAP, American Academy of Pediatrics.

1. USDA. Scientific Report of the 2020 Dietary Guidelines Advisory Committee. First Print: July 2020.
2. Wagner CL, et al. Pediatrics. 2008;122:1142-1152.

Diapositiva 36: Se recomienda un suplemento de vitamina D para los bebés alimentados parcialmente con leche materna y con biberón

Después del parto, **se recomienda un suplemento de vitamina D para los bebés alimentados parcialmente con leche materna y con biberón.** Sabemos que los bebés corren el riesgo de padecer osteopenia si no se les administran suplementos. Como ya he dicho, si la madre tiene carencias en el embarazo y no toma suplementos, esto puede manifestarse durante las semanas posteriores al parto.²⁸

En los partos que ocurren a fines del invierno o a principios de la primavera, es mucho más probable que se vean los efectos del raquitismo. A veces, estos bebés tienen múltiples fracturas. En los bebés más pequeños, las radiografías no siempre muestran con claridad los huesos raquícticos, pero igualmente pueden mostrar fracturas. Para prevenir la osteopenia y las fracturas, se recomienda que todos los bebés amamantados reciban suplementos de vitamina D desde los primeros días después del parto.^{20,28}

Supplements During Lactation: NICHD Vitamin D Lactation Study

- *Objectives:* assess safety and effectiveness of maternal D supplementation of 2,400 or 6,400 IU/day alone compared with maternal and infant supplementation of 400 IU/day (the current standard of care)
- Maternal vitamin D₃ supplementation with 6,400 IU per day alone compared to maternal and infant supplementation with 400 IU per day
- N=334 (final n=95), exclusively lactating women in Charleston, SC and Rochester, NY
- Infants ≥35 weeks' gestation and in good general health

NICHD, National Institute of Child Health and Human Services.

1. Taylor SN. Breastfeed Med. 2018;13:398-404.
2. Wagner CL, et al. Breastfeed Med. 2008;1:59-70.
3. Hollis BW, et al. Pediatrics. 2015;136:625-34.

Diapositiva 37: Suplementos durante la lactancia. Estudio del NICHD sobre la vitamina D en la lactancia.

Estudio sobre los suplementos durante la lactancia

Entonces, como mencioné antes, nos preguntamos: si la madre tuviera altos niveles de vitamina D, ¿sería realmente necesario suplementar al bebé? Así que hicimos otro estudio. Se trataba de un estudio sobre la vitamina D durante la lactancia patrocinado por el NICHD, cuyo objetivo era evaluar la seguridad y la eficacia de la administración de suplementos de vitamina D a la madre.^{xxxvi} Se comparaban dosis de 2400 o 6400 UI al día administradas solo a la madre con la suplementación materno-infantil, en la que la madre recibía 400 UI y el bebé, 400 UI. Los bebés de las madres del grupo de 2400 y 6400 UI recibieron un placebo.

Methods – Hollis 2015

- Fully lactating women and their infants at 1-month postpartum living in Charleston, SC and Rochester, NY participated
- Women were randomized to 1 of 3 treatment groups, stratified by race initially:
 - Control (400 IU vitamin D/day) or 2,400 or 6,400 IU vitamin D₃/day for 6 months
- Infants of Control mothers received 400 IU/day, while infants of 2,400 and 6,400 IU groups received placebo
- Primary outcome measure was 25(OH)D concentration at 7 months postpartum in both mother and infant
- Maternal and infant serum calcium and maternal urinary calcium: creatinine ratios were monitored monthly
- Participants and study team were blinded to treatment

Hollis BW, et al. Pediatrics. 2015;136:625-34.

Diapositiva 38: Métodos, Hollis 2015

Lo que descubrimos fue que, con la suplementación materna con 6400 UI de vitamina D₃ al día, los niveles eran realmente comparables con los de las madres y los bebés que tomaban 400 UI al día. Este estudio se llevó a cabo en Charleston, Carolina del Sur, y en

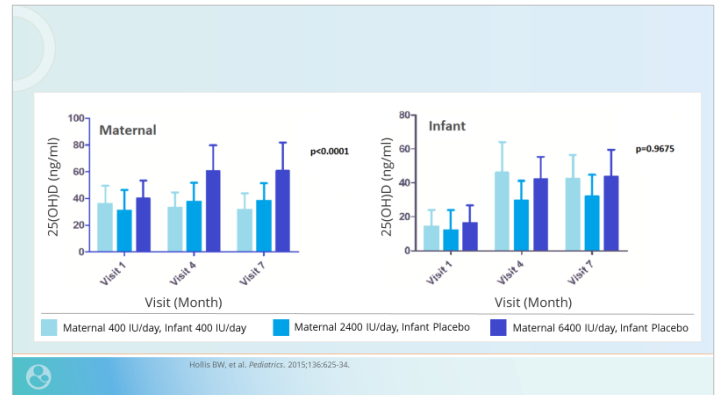
Nutrición en los primeros 1,000 días: vitamina D

Rochester, Nueva York, por lo que teníamos dos latitudes diferentes, y los bebés, por supuesto, tenían más de 35 semanas de gestación y gozaban de buena salud general.

Veamos esto en más detalle. Me adelanté y conté el resultado antes de hablar de los métodos. Estudiamos mujeres que alimentaban a sus bebés solo con leche materna y vivían en Charleston, Carolina del Sur y Rochester, Nueva York. La inscripción fue 1 mes después del parto. Como dije, fueron asignadas al azar a uno de los tres grupos de tratamiento. El criterio de valoración primario fue la concentración de 25-hidroxivitamina D tanto de la madre como del bebé a los 7 meses.

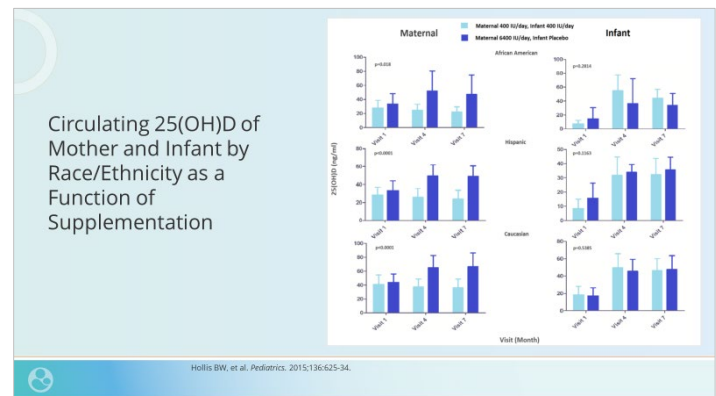
No se mencionó antes, pero tanto en el ensayo del embarazo como en el de la lactancia, analizamos mensualmente los niveles de calcio sérico, calcio urinario y creatinina porque teníamos que demostrar que el tratamiento fuera seguro, y el tratamiento fue a ciegas para todos.^{37,38}

Aquí se muestran los resultados del estudio de lactancia. Del lado izquierdo de esta diapositiva [diapositiva 39], se ve que realmente no había diferencia en el nivel de 25(OH)D materna. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la visita 1 entre los grupos. Sin embargo, en la visita 4, ya se vio una respuesta a la dosis, que se mantuvo hasta la visita 7. Lo que se muestra a la derecha es el nivel de los niños. Los niveles y las medias de los niños estaban muy por debajo de 20 en los tres grupos de tratamiento. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el nivel basal.



Diapositiva 39: Estudio de suplementos de vitamina D durante la lactancia, Hollis 2015

Lo que se observa [diapositiva 39, derecha] es que la dosis de 2400 UI no fue eficaz para aumentar la 25-hidroxivitamina D infantil a los 4 meses ni a los 7 meses y, de hecho, esa rama del ensayo finalizó en forma anticipada. Lo que descubrimos fue que no había diferencia entre los bebés a los que se les administró directamente un suplemento de 400 UI y los bebés que solo recibieron leche materna como fuente de vitamina D. Por lo tanto, si la madre tiene niveles altos de vitamina D, la leche también tendrá niveles altos de vitamina D, y el bebé también.



Diapositiva 40: Datos por raza, Hollis 2015

Luego, analizamos las diferencias por raza. Del lado izquierdo [diapositiva 40] se muestran las madres: afroamericanas en la parte superior, hispanas en el medio y caucásicas en la parte inferior.³⁸ Nuevamente, se observó una respuesta a la dosis en los 3 principales grupos étnicos/raciales analizados. No hubo diferencias entre los bebés que recibieron directamente el suplemento y los que no. Aquí, se

Nutrición en los primeros 1,000 días: vitamina D

muestra la dosis de 6400 UI. En esta diapositiva, no mostramos la dosis de 2400 UI en este grupo. Como ven, no hubo diferencias en las visitas 4 y 7 entre los grupos étnicos/raciales de los bebés, y eso era lo que queríamos conseguir.

La conclusión de este estudio, que se publicó en *Pediatrics* en 2015, fue que la suplementación materna con 6400 UI de vitamina D3 al día sola, sin suplementación infantil, mejoró de forma segura el perfil de vitamina D materna durante 6 meses de lactancia completa y fue equivalente a la suplementación infantil de 400 UI al día a la hora de alcanzar la suficiencia de vitamina D infantil.³⁸ De nuevo, esto tiene implicaciones para lo que recomendamos durante la lactancia.

Supplements During Lactation – Hollis 2015

- **Conclusion:** Maternal D₃ at 6,400 IU/day alone without infant supplementation safely improved maternal D status during 6 months of full lactation and was equivalent to infant supplementation of 400 IU/day in achieving infant vitamin D sufficiency.
- These findings have implications for D supplementation recommendations during lactation.

1. Hollis BW, et al. *Pediatrics*. 2015;136:625-34.
2. Taylor SN. *Breastfeed Med*. 2018;13:398-404.

Diapositiva 41: Suplementos durante la lactancia, Hollis 2015

También se demostró que, si una mujer deja de amamantar o alimenta a su bebé con fórmula y continúa tomando las 6000 UI al día más sus suplementos prenatales, es seguro hasta los 6 meses. Por lo tanto, no solo es seguro para las mujeres en período de lactancia, sino también para las madres que alimentan a sus bebés con fórmula y después de que cese la lactancia. Creo que es muy importante tenerlo en cuenta. La referencia es un artículo que tenemos en proceso de publicación en *Breastfeeding Medicine*.^{xxxvii}

Supplements During and After Lactation

- If mother stops breastfeeding, or is formula feeding, and continues taking 6,000 IUs/day, this was shown to be safe for up to 6 months
- Not only safe for lactating women but also formula-feeding mothers and after lactation ceases

Wagner CG, et al. *Breastfeed Med*. (in press).

Diapositiva 42: Suplementos durante y después de la lactancia

El estudio fue replicado por Adekunle Dawodu en el Hospital de Niños de la Universidad de Cincinnati y publicado en *Nutrient* en 2019.^{xxxviii} Estudió un grupo de parejas de madres y bebés lactantes en los Emiratos Árabes Unidos (EAU) y, básicamente, llegó a la misma conclusión: la suplementación materna con 6000 UI al día por sí sola optimizó de forma segura el perfil de vitamina D materno y mejoró el contenido de vitamina D en la leche para mantener un nivel adecuado de 25(OH)D en el suero del bebé.

Supplements During Lactation – Dawodu 2019

- Confirmatory RCT by Dawodu et al 2019; n=95
- **Objective:** Exclusively breastfeeding mother–infant pairs with high prevalence of D deficiency; compared effect of 6-month post-partum D₃ maternal suppl of 6,000 IU/day alone with maternal suppl of 600 IU/day plus infant suppl of 400 IU/day of BF infants in Doha, Qatar
- **Conclusion:** Maternal 6,000 IU/day D₃ suppl alone safely optimizes maternal D status, improves milk vitamin D to maintain adequate infant serum 25(OH)D.

BF, breast feeding; RCT, randomized controlled trial

Dawodu A, et al. *Nutrients*. 2019;11:1632.

Diapositiva 43: Suplementos durante la lactancia, Dawodu 2019

Esta diapositiva [diapositiva 44] lo muestra. Se puede ver la diferencia en la leche. Los autores la llaman actividad antirraquítica de la leche y la informan en UI/L. Se puede ver que ambos niveles son bastante bajos (valores basales de menos de 50 UI/L) y, luego, aumentan. No se observan diferencias estadísticamente significativas entre las visitas 4 y 7. Y nuestros hallazgos fueron similares.

Nutrición en los primeros 1,000 días: vitamina D

Fórmula infantil

La mayoría de las fórmulas infantiles contienen un mínimo de 400 UI/L, y un bebé alimentado con fórmula solo necesitaría suplementos hasta que consuma 1 L o 1000 mL de fórmula al día.²⁸ Este podría ser el caso, porejemplo, de los bebés prematuros y de los bebés pequeños que no llegan a tomar un litro por día.

Infant Formula

- Most formulas contain minimum 400 IU/L of vitamin D
- Formula-fed infants require supplementation until the baby consumes min of 1,000 mL/daily of formula



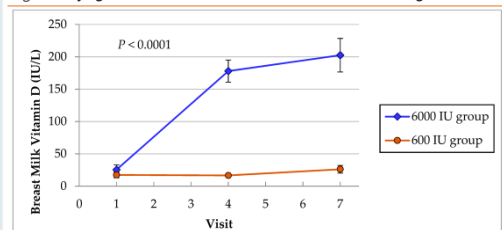
Wagner CL, et al. Pediatrics. 2008;122:1142-1152.

Diapositiva 46: Fórmula infantil

Alimentos complementarios

¿Qué pasa con los alimentos complementarios para bebés de más de 6 meses de edad? Sabemos que las carencias de zinc, hierro y vitamina D son muy comunes en los bebés amamantados de más de 6 meses. También sabemos que el magnesio desempeña un papel en la absorción y el metabolismo de la vitamina D, y hay algunas pruebas de que la vitamina K, que se produce en el colon, también desempeña un papel en el metabolismo de la vitamina D.³²

Figure. Very significant interaction between the milk vitamin D during intervention



Breast milk vitamin D showed significant interactions between the groups. Mothers in 6,000 IU group had substantial higher mean D milk content of 202 IU/L compared with 26 IU/L in mothers in the 600 IU group at visit 7 ($p < 0.0001$).

Dawodu A, et al. Nutrients. 2019;11:1632. Used under terms of a Creative Commons Attribution License.

Diapositiva 44: Actividad antirraquítica de la leche, Dawodu 2019

Ingesta recomendada de vitamina D para bebés:

Los bebés alimentados exclusivamente con leche materna requieren suplementos. La leche humana suministra una cantidad de vitamina D insuficiente para apoyar nutricionalmente a los bebés alimentados exclusivamente con leche materna cuando la madre tiene una carencia de vitamina D.

Asumiendo que al menos el 50 % de las madres tendrán niveles inferiores a los óptimos para la transferencia de vitamina D a través la leche, la leche humana por sí sola tiene una actividad antirraquítica de 5-80 UI/L cuando la madre tiene un déficit, pero, si no tiene tal carencia, proporciona hasta 400 UI de vitamina D por litro. Y, ciertamente, el riesgo es mucho mayor entre los bebés afroamericanos. La ingesta adecuada para los lactantes es de 400 UI (10 µg) al día. Debe comenzar a los pocos días del nacimiento si la mamá no toma una dosis más alta o si no tiene un nivel superior a 40 ng/mL. La dosis dietética recomendada para los lactantes de 12 a 21 meses es de 600 UI o 15 µg/día.^{20,38,41,42}

Vitamin D Recommended Infant Intake

- Supplements needed for exclusively breastfed infants
 - Human milk supplies an inadequate amount of D to nutritionally support exclusively breastfed infant when mother is deficient
 - Human breastmilk alone is antirachitic at 5–80 IU/L when mother is vitamin D deficient; if she is sufficient (25(OH)D >40–50 ng/mL), her milk antirachitic activity increases to 400 IU vitamin/L
 - Acute in the Black population (Hollis et al 2015)
- AI for infants 400 IUs (10 mcg)/day beginning within days of birth to <12 mos
- RDA for 12–21 mos is 600 IU (15 mcg)/day

AI, adequate intake; RDA, recommended daily amount.

USDA. Scientific Report of the 2020 Dietary Guidelines Advisory Committee. First Print: July 2020; Mirra M, et al. Pediatrics. 2008;122:298-317; Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press;2011; Hollis BW, et al. Pediatrics. 2015;136:625-34; Trivedi M, et al. Breastfeed Med. 2020;15:237-245; Dawodu A, et al. Nutrients. 2019;11:1632.

Diapositiva 45: Ingesta recomendada de vitamina D para bebés

Nutrición en los primeros 1,000 días: vitamina D

Complementary Foods at >6 Months of Age

- Understand which nutrients (eg, zinc, iron, vitamin D) are at risk in breastfed infant >6 mos to guide dietary recommendations
- Importance of magnesium with D metabolism

Schwarzenberg SJ, et al. *Pediatrics*. 2018;141:e20173716.

Diapositiva 47: Alimentos complementarios para bebés de más de 6 meses de edad

En EE. UU., generalmente se fortifica con ergocalciferol o vitamina D₂, que es la forma vegetal o fúngica. Los hongos producen ergocalciferol o vitamina D₂. Tiene cerca del 80 % de la potencia del colecalciferol, que es la forma que nosotros generamos. Algunas fórmulas infantiles tienen esta forma, mientras que otras tienen vitamina D₃. La leche pasteurizada comercial que se consigue en el supermercado puede tener vitamina D₂ o D₃. También se fortifican cereales y otros alimentos. Estudiamos a cientos de embarazadas y vimos que su dieta contribuye alrededor de 200 UI/día de vitamina D, y eso es para un adulto.¹⁶ La leche de vaca tiene solo 100 UI cada 8 oz. La persona tendría que beber una gran cantidad de leche de vaca, y eso no es recomendable durante el primer año de vida.

US Fortification with Synthetic D₂ (ergocalciferol)

- D₂ (ergocalciferol) has 80% the potency of D₃ (cholecalciferol)
- Infant formula
- Milk
- Breakfast cereals
- Other foods
- Differences between cholecalciferol (D₃) vs ergocalciferol (D₂)

1. Pazzirandeh S, Burris DL. Overview of vitamin D. UpToDate.com. Last updated: Oct 14, 2019.

Diapositiva 48: Fortificación con vitamina D₂ sintética (ergocalciferol) en EE. UU.

Principales conclusiones

Reflexionemos por un momento. La ingesta suficiente de vitamina D es necesaria para las madres embarazadas y lactantes, así como para sus bebés, cuando nacen y hasta los 1.000 días de vida.

La carencia de vitamina D es común entre los bebés alimentados exclusivamente con leche materna más allá de los 3-6 meses si la madre tiene carencia de vitamina D.

Los datos sugieren que la leche materna de las madres que tienen suficiente vitamina D confiere una función inmunitaria diferente a sus hijos. Sabemos con seguridad que, si logramos que la mamá tenga niveles altos de vitamina D, su leche tendrá una cantidad adecuada de vitamina D.

PREGUNTAS Y RESPUESTAS

Nota del editor: Esta es una transcripción de las preguntas del público junto con las respuestas de los presentadores de la transmisión por Internet del 2 de diciembre de 2020.

¿Qué factores, si los hay, influyen en la eficacia de los suplementos de vitamina D?

Wagner: Uno de ellos, sin dudas, es la forma de administrar la vitamina D: si se da en gotas o si se da en mililitros. Es decir, la forma de administración puede marcar una diferencia. Pero los factores que realmente influyen son la malabsorción y la dosificación. Se absorbe bien y, por eso, creo que la regularidad es lo más importante. Si nunca se administra, ese es el mayor factor de efectividad de la suplementación. Pero la mayoría de los suplementos se absorben bien y mejoran el nivel de vitamina D.

¿Hasta qué punto es relevante el valor basal de 25-hidroxitamina D? ¿Es representativo de lo que ocurre en el momento de la concepción y en torno a ella?

No necesariamente. Sabemos que, durante los primeros días de su embarazo, muchas mujeres no saben que están embarazadas. Creemos que el estado temprano de la vitamina D, del que realmente no hablamos aquí, puede desempeñar un papel en lo que llamamos placentación, es decir, la salud de la placenta, cómo llega al útero y su suministro de sangre.

Nutrición en los primeros 1,000 días: vitamina D

¿Examinamos a los niños pequeños para ver si tienen niveles adecuados de vitamina D al igual que los adultos?

Por desgracia, no. Realmente tenemos poca información, pero lo que sabemos proviene de la NHANES de los CDC, y vemos que la carencia de vitamina D es bastante común y ciertamente puede afectar la salud.

¿Cuál es el volumen de leche materna que produciría 20 nmol/mL?

Normalmente hablamos de unidades internacionales, así que 20 UI/L, eso es lo que... No se suele expresar en esos términos. Así que, necesitarías... Si una madre tiene carencia de vitamina D, 1 litro solo proporcionará 20 UI de vitamina D. Y queremos 400 UI.

Sabemos, gracias a los estudios de Hollis y otros, que la suplementación de la madre con vitamina D puede mejorar en gran medida los niveles de vitamina D en la leche materna. Hollis sugirió 6400 UI/día, pero, si una madre muy motivada está dispuesta a ello, ¿vería algún problema en suplementar con 10 000 UI/día de vitamina D durante el último trimestre del embarazo y mientras dure la lactancia? Y una pregunta relacionada: ¿hay alguna preocupación por la toxicidad de la vitamina D no hidroxilada en el embarazo o la lactancia?

Yo diría que la seguridad en las mujeres embarazadas solo se ha estudiado hasta unas 4400 UI/día.³⁷ En las mujeres lactantes, se ha estudiado hasta 6400 UI/día.³⁸ La Sociedad de Endocrinología sugiere que 10 000 UI/día es el límite superior para los adultos, es decir, que se pueden tomar con seguridad 10 000 UI/día. Sin embargo, a menos que alguien tenga un problema de malabsorción, no recomendaría 10 000 UI/día. Creo que sería importante hacerse un chequeo del nivel antes del embarazo y durante el mismo. El objetivo debería ser un nivel de alrededor de 40-60 ng/mL o 100 nmol/L.

¿La administración de suplementos de vitamina D protege contra el VRS, incluso si los bebés tenían niveles suficientes de vitamina D?

No se ha realizado un ensayo controlado aleatorio para analizarlo realmente, y creo que es una muy

buena pregunta. Yo diría que probablemente se trata de una relación riesgo-beneficio. Ningún nutriente hace a nadie completamente inmune, pero el riesgo de sufrir una infección vírica aguda está asociado con la carencia de vitamina D. Quienes nacen con carencia de vitamina D corren un mayor riesgo y, si se les puede dar un suplemento para que corrijan el problema, serán los más beneficiados.

¿Qué problemas impiden dar a las mujeres embarazadas 6400 UI, ya que funciona tan bien?

Creo que hay algunas personas que han considerado que es necesario realizar estudios más amplios sobre la seguridad, y lo que se ha estudiado son 4400 UI. Algunos las han dosificado semanalmente y otros, diariamente. Lo recomendado es una dosificación diaria. Es una cuestión de difusión de la información. Hay quienes creen que, en los ensayos controlados aleatorios, aunque se ha demostrado que los suplementos son seguros, habría que estudiar a miles de mujeres más para demostrar que disminuye el riesgo de algunos de estos eventos adversos.

Yo diría que la suficiencia de vitamina D durante el embarazo es, como mínimo, segura y que puede influir en los resultados médicos. Creo que el tiempo dirá. Con más metaanálisis y más estudios, se demostrará que sí ofrece un beneficio sostenido. Creo que siempre hay un desfase entre lo que aparece en la literatura y lo que se pone en práctica. Si se estudia una población sana de mujeres, a veces hay que estudiar una cantidad suficiente de individuos para mostrar una diferencia en términos de incidencia de una enfermedad.

¿Es mejor complementar a los bebés con 400 UI de vitamina D en forma de colecalciferol o de ergocalciferol? ¿Hay alguna diferencia?

Sí, hay una diferencia. El colecalciferol parece ser más potente que el ergocalciferol, aunque ciertamente ambos son efectivos. Es mejor que no tener nada. Sin dudas, se puede alcanzar la suficiencia de vitamina D con cualquiera de las dos. Solo hay que saber que la eficacia del ergocalciferol es aproximadamente un 80 % de la del colecalciferol, la vitamina D3.

¿Son diferentes las recomendaciones para los bebés prematuros?

Nutrición en los primeros 1,000 días: vitamina D

Depende del lugar del mundo en el que vivas. En Estados Unidos, son 400 UI/día. En Europa, son 800 UI/día. Los bebés prematuros tienen niveles más bajos que los bebés que nacen a término. Eso lo sabemos. Hay un retraso en darles lo que necesitan porque tienen inmadurez intestinal y pasan días hasta que se puedan alimentar de forma completamente entérica, se fortifiquen y puedan tomar un suplemento de vitamina D. Si se los alimenta con leche de donante, esta ciertamente tiene menos vitamina D. Alrededor del 20 % de ella se agota durante el proceso de pasteurización y luego, si la madre dio a luz prematuramente, también tendrá un mayor riesgo de carencia de vitamina D, por lo que su leche tendrá mucho menos vitamina D o actividad antirraquítica.

¿Hay algún daño si el bebé recibe un suplemento en gotas de 400 UI y la madre lactante también recibe un suplemento de 6000 UI?

Eso no se estudió en nuestro grupo. Creo que, sobre la base de nuestro estudio, todo lo que podemos decir es que, si una madre tiene suficiente vitamina D y recibe 6400 UI/día, el bebé no necesita recibir suplementos de vitamina D.³⁸ Si uno realmente quisiera hacer las dos cosas, se podría medir el nivel del bebé. Para medir el nivel de 25-hidroxivitamina D y saber con seguridad si necesita suplementos, se pueden usar

punciones del talón y tarjetas para pruebas rápidas; no es necesario hacer una extracción de sangre venosa.

¿Cuáles son las razones por las que algunos médicos recetan ergocalciferol en lugar de colecalciferol?

Creo que se debe principalmente al hábito. Durante mucho tiempo, el ergocalciferol (vitamina D2) solo estaba disponible con receta médica, y eso ha dictado lo que se receta. Creo que ahora hay más opciones, por lo que depende del conocimiento y de la educación. Pero sería preferible. Algunos profesionales recetan 50 000 UI de vitamina D2 e, históricamente, esa cantidad no estaba disponible como colecalciferol (vitamina D3).

Y, de nuevo, ahora hay más opciones disponibles, por lo que solo tenemos que concientizar a la gente de ello.



Esta actividad está respaldada por una subvención educativa independiente de **Reckitt Benckiser Health Limited.**

Siglas y abreviaturas

1,25(OH)2D	1,25-dihidroxivitamina D	IPD	datos individuales de los participantes
25(OH)D	25-hidroxivitamina D	ng/mL	nanogramos por mililitro
AAP	Academia Estadounidense de Pediatría	NHANES	Encuesta Nacional de Evaluación de la Salud y la Nutrición
AI	ingesta adecuada	NICHHD	Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano
ESPGHAN	Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas	UI	unidad internacional
GI	gastrointestinal	VRS	virus respiratorio sincicial
IMC	índice de masa corporal		

Referencias

Nutrición en los primeros 1,000 días: vitamina D

- i. Beluska-Turkan K, Korczak R, Hartell B, et al. Nutritional gaps and supplementation in the first 1,000 days. *Nutrients*. 2019;11(12):2891. doi:10.3390/nu11122891
- ii. Fuglestad A, Rao R, Georgieff M. *The Role of Nutrition in Cognitive Development*. Handbook in Developmental Neuroscience (2.^a edición). Cambridge, MA: MIT Press, 2008; 623-41.
- iii. Wagner CL, McNeil RB, Johnson DD, et al. Health characteristics and outcomes of two randomized vitamin D supplementation trials during pregnancy: a combined analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013;136:313-320.
- iv. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D and pregnancy: skeletal effects, nonskeletal effects, and birth outcomes. *Calcif Tissue Int*. 2013;92(2):128-139.
- v. Hollis B, Wagner C. Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr*. 2004;79:717-726.
- vi. Shin JS, Choi MY, Longtine MS, Nelson DM. Vitamin D effects on pregnancy and the placenta. *Placenta*. 2010;31(12):1027-1034.
- vii. Liu NQ, Hewison M. Vitamin D, the placenta and pregnancy. *Arch Biochem Biophys*. 2012;523(1):37-47. doi:10.1016/j.abb.2011.11.018
- viii. Agarwal S, Kovilam O, Agrawal DK. Vitamin D and its impact on maternal-fetal outcomes in pregnancy: A critical review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2018;58(5):755-769. doi:10.1080/10408398.2016.1220915
- ix. Consejo de Salud Ambiental, Sección de Dermatología, Balk SJ. Ultraviolet radiation: A hazard to children and adolescents. *Pediatrics*. 2011;127(3):588-97. doi:10.1542/peds.2010-3501
- x. Newton DA, Baatz JE, Kindy MS, et al. Gattoni-Celli S, Shary JR, Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D binding protein polymorphisms significantly impact vitamin D status in children. *Pediatr Res*. 2019;86(5):662-669. doi:10.1038/s41390-019-0322-y
- xi. Instituto Nacional de Salud. *Vitamin D. Fact Sheet for Health Professionals*. Última actualización: 9 de octubre de 2020. Disponible en <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>
- xii. Johnson DD, Wagner CL, Hulsey TC, et al. Vitamin D deficiency and insufficiency is common during pregnancy. *Am J Perinatol*. 2011;28(1):7-12. doi:10.1055/s-0030-1262505
- xiii. Hamilton SA, McNeil R, Hollis BW, et al. Profound vitamin D deficiency in a diverse group of women during pregnancy living in a sun-rich environment at latitude 32°N. *Int J Endocrinol*. 2010;2010:917428. doi:10.1155/2010/917428
- xiv. Pazirandeh S, Burns DL. Overview of vitamin D. UpToDate.com. Última actualización: 14 de octubre de 2019. Disponible en <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-vitamin-d?search=Overview%20of%20vitamin%20D&source>
- xv. Mansbach JM, Ginde AA, Camargo CA Jr. Serum 25-hydroxyvitamin D levels among US children aged 1 to 11 years: do children need more vitamin D? *Pediatrics*. 2009;124(5):1404-10. doi:10.1542/peds.2008-2041
- xvi. Simon AE, Ahrens KA. Adherence to vitamin D intake guidelines in the United States. *Pediatrics*. 2020;145(6):e20193574. doi:10.1542/peds.2019-3574
- xvii. Taylor SN. ABM Clinical Protocol #29: Iron, Zinc, and Vitamin D Supplementation During Breastfeeding. *Breastfeed Med*. 2018;13(6):398-404. doi:10.1089/bfm.2018.29095.snt
- xviii. USDA. Informe científico del Comité Asesor de las Guías Alimentarias 2020. *Dietary Guidelines for Americans*. Primera edición: julio de 2020. Disponible en <https://www.dietaryguidelines.gov>
- xix. Perrine CG, Sharma AJ, Jefferds ME, et al. Adherence to vitamin D recommendations among US infants. *Pediatrics*. 2010;125(4):627-32. doi:10.1542/peds.2009-2571
- xx. Uday S, Kongjonaj A, Aguiar M, et al. Variations in infant and childhood vitamin D supplementation programmes across Europe and factors influencing adherence. *Endocr Connect*. 2017;6(8):667-675. doi:10.1530/EC-17-0193
- xxi. Reed SG, Miller CS, Wagner CL, et al. Toward preventing enamel hypoplasia: Modeling maternal and neonatal biomarkers of human calcium homeostasis. *Caries Res*. 2020;54(1):55-67. doi:10.1159/000502793

Nutrición en los primeros 1,000 días: vitamina D

- xxii. Belderbos ME, Houben ML, Wilbrink B, et al. Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatrics*. 2011;127(6):e1513-20. doi:10.1542/peds.2010-3054
- xxiii. Whitehouse AJ, Holt BJ, Serralha M, et al. Maternal serum vitamin D levels during pregnancy and offspring neurocognitive development. *Pediatrics*. 2012;129(3):485-93
- xxiv. Morales E, Guxens M, Llop S, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D3 in pregnancy and infant neuropsychological development. *Pediatrics*. 2012;130(4):e913-e920. doi.org/10.1542/peds.2011-3289
- xxv. Wagner CL, Hollis BW. The implications of vitamin D status during pregnancy on mother and her developing child. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:500. doi:10.3389/fendo.2018.00500
- xxvi. Wagner CL, Greer FR; American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 2008;122(5):1142-1152.
- xxvii. Mailhot G, White JH. Vitamin D and Immunity in Infants and Children. *Nutrients*. 2020;12(5):1233. doi:10.3390/nu12051233
- xxviii. Wagner CL, Taylor SN, Dawodu A, et al. Vitamin D and its role during pregnancy in attaining optimal health of mother and fetus. *Nutrients*. 2012;4(3):208-30. doi:10.3390/nu4030208
- xxix. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;356:i6583. doi:10.1136/bmj.i6583
- xxx. Schwarzenberg SJ, Georgieff MK; COMMITTEE ON NUTRITION. Advocacy for improving nutrition in the first 1,000 days to support childhood development and adult health. *Pediatrics*. 2018;141(2):e20173716. doi:10.1542/peds.2017-3716
- xxxi. Pai UA, Chandrasekhar P, Carvalho RS, Kumar S. The role of nutrition in immunity in infants and toddlers: an expert panel opinion. *Clin Epidemiol Global Health*. 2018;6:155-159.
- xxxii. Tofail F, Islam MM, Mahfuz M, et al. Association of vitamin D nutrition with neuro-developmental outcome of infants of slums in Bangladesh. *PLOS One*. 2019;14(9):e0221805. doi:10.1371/journal.pone.0221805
- xxxiii. Mutua AM, Mogire RM, Elliott AM, et al. Effects of vitamin D deficiency on neurobehavioural outcomes in children: a systematic review. *Wellcome Open Res*. 2020;5:28. doi:10.12688/wellcomeopenres.15730.2
- xxxiv. Dawodu A, Zalla L, Woo JG, et al. Heightened attention to supplementation is needed to improve the vitamin D status of breastfeeding mothers and infants when sunshine exposure is restricted. *Matern Child Nutr*. 2014;10(3):383-397. doi:10.1111/j.1740-8709.2012.00422.x
- xxxv. Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness [published correction appears in *J Bone Miner Res*. 2011 Dec; 26(12):3001]. *J Bone Miner Res*. 2011;26(10):2341-2357. doi:10.1002/jbmr.463
- xxxvi. Hollis BW, Wagner CL, Howard CR, et al. Maternal Versus Infant Vitamin D Supplementation During Lactation: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*. 2015;136(4):625-34. doi:10.1542/peds.2015-1669. Fe de erratas en: *Pediatrics*. 2019;144(1)e20191063. doi:10.1542/peds.2019-1063
- xxxvii. Wagner CL, Hulsey TC, Ebeling M, et al. Safety aspects of a randomized clinical trial of maternal and infant vitamin D supplementation by feeding type through 7 months postpartum. *Breastfeed Med*. 2020;15(12):765-775. doi:10.1089/bfm.2020.0056
- xxxviii. Dawodu A, Salameh KM, Al-Janahi NS, Bener A, Elkum N. 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*. 2019;11(7):1632. doi:10.3390/nu11071632