



Deficiencia de vitamina D asociada a hiperfosfatemia en niños

Vitamin D deficiency associated with hyperphosphatemia in children

Manuel André Virú-Loza^{1,a}

¹. Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Perú.

^a. Médico Pediatra, Maestro en Ciencias en Investigación Epidemiológica.

Correspondencia

Manuel André Virú-Loza
m.andre.viru@gmail.com

Recibido: 05/11/2020

Arbitrado por pares

Aprobado: 06/05/2021

Citar como: Virú-Loza MA.

Deficiencia de vitamina D asociada a hiperfosfatemia en niños. *Acta Med Peru.* 2021;38(2):117-22. doi: <https://doi.org/10.35663/amp.2021.382.1909>

RESUMEN

Los niños con deficiencia de vitamina D pueden tener fósforo normal o alto a pesar de tener una prueba de hormona paratiroidea (PTH) elevada. El pseudohipoparatiroidismo (PHP) se caracteriza por cursar con hiperfosfatemia. La similitud que puede ocurrir entre la deficiencia de vitamina D asociada a hiperfosfatemia y el PHP hace importante revisar reportes de casos de deficiencia de vitamina D asociada a hiperfosfatemia para entender por qué puede ocurrir esta asociación y cuál es la relevancia de estudiar el nivel de vitamina D en niños con sospecha de PHP. El objetivo de esta revisión fue identificar reportes de niños con deficiencia de vitamina D asociada a hiperfosfatemia y discutir los mecanismos de esta asociación. Se identificaron reportes de 7 casos en niños. La deficiencia de vitamina D reduciría la respuesta fosfatúrica ante una PTH elevada. Se concluye que es importante descartar deficiencia de vitamina D en todo niño con sospecha de PHP.

Palabras clave

Vitamina D, Deficiencia de Vitamina D, Hiperfosfatemia, Raquitismo, Seudohipoparatiroidismo, Hormona Paratiroidea, Hipocalcemia, Niño (Fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Children with vitamin D deficiency can have normal or high phosphorus despite having a high parathyroid hormone test (PTH). Pseudohypoparathyroidism (PHP) is characterized by hyperphosphatemia. The similarity that can occur between vitamin D deficiency associated with hyperphosphatemia and PHP makes it important to review case reports of vitamin D deficiency associated with hyperphosphatemia to understand why this association may occur and what is the relevance of studying the vitamin D level in children with suspected PHP. The aim of this review was to identify reports of children with vitamin D deficiency associated with hyperphosphatemia and to discuss the mechanisms of this association. Reports of 7 children cases were identified. Vitamin D deficiency could reduce the phosphaturic response to elevated PTH. It is concluded that it is important to rule out vitamin D deficiency in all children with suspected PHP.

Keywords

Vitamin D, Vitamin D Deficiency, Hyperphosphatemia, Rickets, Pseudohypoparathyroidism, Parathyroid Hormone, Hypocalcemia, Child (Source: MeSH)

INTRODUCCIÓN

La deficiencia de vitamina D se define como un nivel de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D), el metabolito que mejor refleja el estado de suficiencia^[1,2], por debajo de un valor que varía según diferentes guías entre 10 y 20 ng/mL^[3-10]. La prevalencia es alta en Oriente Medio^[11] y Sudamérica^[12], siendo 54 % en preescolares y escolares mexicanos^[13]. El principal determinante del nivel de vitamina D es la exposición al sol ya que existen pocas fuentes dietéticas y la leche humana no tiene un alto contenido de esta vitamina^[14].

La deficiencia de vitamina D, usualmente en conjunto con deficiencia de calcio dietario, es la primera causa de raquitismo^[15]. El raquitismo consiste en una anomalía en la diferenciación y maduración de condrocitos, resultando en una disrupción de las columnas de condrocitos y una pérdida de mineralización de la placa de crecimiento^[16]. El diagnóstico de raquitismo nutricional se basa en la historia clínica, examen físico y estudio bioquímico, y es confirmado por las radiografías^[10]. Al tener todas las células un receptor de vitamina D, la deficiencia de esta vitamina también se asocia a otras enfermedades sistémicas^[14].

Los niños con deficiencia de vitamina D pueden presentar fósforo normal^[17] o alto^[18] a pesar de tener una PTH elevada en respuesta a hipocalcemia. Sin embargo, se sabe que un nivel de fósforo elevado en el contexto de una PTH elevada es un hallazgo compatible con pseudohipoparatiroidismo (PHP)^[19]. El PHP agrupa desórdenes caracterizados por resistencia a la PTH^[20]. La prevalencia va de 0,34 a 1,1 en 100 000^[21-23]. El PHP es usualmente causado por defectos en el gen *GNAS* (21), siendo la subunidad alfa de la proteína G estimuladora (G_{α}) el producto más importante^[24]. La G_{α} interviene en la generación de AMPc^[25], y esta vía es utilizada por receptores como los de PTH/PTHrP, TSH, GHRH, GH, LH, catecolaminas y calcitonina^[19]. La alteración de esta vía afecta la señalización de la PTH/PTHrP en mayor medida que la de otras hormonas^[26].

Un criterio mayor para el diagnóstico de PHP es la resistencia a la PTH^[27]. En el riñón, la PTH estimula la producción de 1,25-dihidroxivitamina D (1,25(OH)₂D), inhibe la reabsorción de fosfato en el túbulo proximal (por lo tanto, se espera que una PTH elevada induzca hipofosfatemia) e incrementa la reabsorción de calcio en la nefrona distal^[28]. En la resistencia a la PTH se observa un nivel de PTH igual o mayor al límite superior normal^[27] y un defecto en la respuesta a la PTH limitado al túbulo proximal^[28,29], por lo que hay hiperfosfatemia^[27] y un defecto en la generación de 1,25(OH)₂D^[30] pero no se altera la respuesta anti-calcitúrica ni la función renal^[29,30].

El PHP1A involucra la resistencia a múltiples hormonas, incluyendo PTH y TSH, características de OHA y actividad disminuida de G_{α} ^[27]. El PHP1C incluye todas las características de PHP1A pero con actividad normal de G_{α} ^[27]. El PHP1B consiste en resistencia aislada a PTH, ausencia de OHA y actividad normal de G_{α} ^[27], sin embargo, algunos pacientes muestran rasgos que se superponen con PHP1A^[27,31]. El nivel de AMPc sérico y urinario

en respuesta a la PTH exógena diferencia al PHP1, en el cual hay una respuesta suprimida, del PHP2, donde aumenta el AMPc^[28].

En relación al PHP2 hay pocos casos reportados y se desconoce la causa^[27,28]. Podría deberse a un defecto en la vía del G_{α} o a una deficiencia de vitamina D no reconocida, esto último si se tiene en cuenta que la suplementación con calcio y esta vitamina normalizó la respuesta fosfatúrica a la PTH en algunos casos^[28].

La similitud que puede ocurrir entre la deficiencia de vitamina D que cursa con fósforo sérico alto y el PHP hace importante revisar reportes previos de casos de deficiencia de vitamina D asociada a hiperfosfatemia para entender por qué puede ocurrir esta asociación y cuál es la relevancia de estudiar el nivel de vitamina D en niños con sospecha de PHP. Por tanto, el objetivo de esta revisión fue identificar en la literatura los reportes de niños con un cuadro de deficiencia de vitamina D que cursa con hiperfosfatemia, así como discutir los mecanismos fisiopatológicos detrás de los niveles de fósforo en estos niños.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para realizar la búsqueda bibliográfica se utilizó las bases de datos PubMed y Scielo. El algoritmo de búsqueda en Pubmed fue el siguiente: “(“vitamin d deficiency”[All Fields] AND (“hyperphosphatemia”[All Fields] OR “pseudohypoparathyroidism”[All Fields])) AND (((“children”[All Fields] OR “child”[All Fields]) OR “infant”[All Fields]) OR “newborn”[All Fields]) OR “neonatal”[All Fields]”; y en Scielo se usaron dos algoritmos: “(deficiencia de vitamina d) AND (hiperfosfatemia)” y “(deficiencia de vitamina d) AND (pseudohipoparatiroidismo)”. Se seleccionó todos los artículos que incluyeron reportes de niños con deficiencia de vitamina D que cursan con hiperfosfatemia, tenían versiones a texto completo, se encontraban en inglés, portugués o español y fueron publicados hasta octubre de 2020 sin límite de antigüedad. Finalmente, se revisó las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados y se escogió aquellas publicaciones citadas que cumplieron con los criterios de selección y no fueron encontradas previamente con los algoritmos de búsqueda descritos.

RESULTADOS

Al utilizar los algoritmos de búsqueda mencionados previamente se obtuvo 42 artículos: 40 en PubMed y 2 en Scielo. De los 42 artículos, solo 3 – todos hallados en Pubmed – cumplieron los criterios de selección^[18,32,33]. Luego, al revisar las referencias de estos 3 artículos, se seleccionó 1 artículo más^[34]. Por tanto, en total se seleccionó 4 artículos, los cuales en su conjunto incluyen datos de 7 niños. Todos los pacientes de los artículos seleccionados tuvieron 25(OH)D baja, hipocalcemia, PTH elevada e hiperfosfatemia^[18,32-34]. El nivel de 25(OH)D de todos los pacientes osciló desde un nivel indetectable hasta 7 ng/mL, por tanto, todos ellos tuvieron una medición de 25(OH)D compatible con la definición de deficiencia de cualquiera de las

guías previamente mencionadas (< 10 a 20 ng/mL) (3–5,7–10,35). Solo un estudio mostró el nivel de albúmina del paciente que reportó, el cual fue normal [33]. Con respecto a los niveles de magnesio, un artículo muestra el resultado pero sin rangos de referencia [34], dos muestran resultados normales [18,33] y uno no muestra resultados [32] (Tabla 1).

DISCUSIÓN

Existe controversia sobre la concentración exacta de 25 hidroxivitamina D por debajo de la cual se definiría deficiencia de vitamina D debido a que existen diferencias entre tejidos con respecto a la concentración de 25 hidroxivitamina D que requieren [35]. Además, existe variabilidad considerable entre técnicas de análisis y entre laboratorios por lo que el punto de corte para definir deficiencia de vitamina varía entre organizaciones y autores [2].

En la guía de la Endocrine Society resaltan los siguientes hallazgos de investigaciones previas: la administración de vitamina D y calcio reduce los niveles de PTH en pacientes con un nivel de 25(OH)D basal < 20 ng/mL; los niveles de PTH son inversamente proporcionales a los de 25(OH)D; la PTH alcanza una meseta cuando los niveles de 25(OH)D están entre 30 y 40 ng/mL, siendo esto concordante con el nivel umbral para prevención de fracturas; y un incremento en la eficiencia de la absorción del calcio entre 45 a 65 % en mujeres post-menopáusicas en quienes se incrementa el nivel de 25(OH)D en sangre de 20 a 32 ng/mL [4]. En base a estos hallazgos, la Endocrine Society sugiere

definir deficiencia de vitamina D como un nivel de 25(OH)D menor a 20 ng/mL [4].

El Institute of Medicine concluyó que niveles séricos de 25(OH)D de 20 ng/mL (50 nmol/L) cubren los requerimientos de al menos 97,5 % de la población [3]. La British Paediatric and Adolescent Bone Group sugiere que la definición de deficiencia de vitamina D debe ser una concentración en plasma de 25(OH)D < 25 nmol/L (10 ng/mL) [9]. La European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) recomienda una concentración sérica de 25(OH)D > 50 nmol/L (20 ng/mL) para indicar suficiencia de vitamina D [5]. La guía de Europa Central menciona que una concentración de 25(OH)D < 20 ng/mL (50 nmol/L) indica deficiencia de vitamina D [6]. En las guías de los Emiratos Árabes Unidos recomiendan usar los puntos de corte de 25(OH)D de la Endocrine Society [7]. El Consenso Global señala que una concentración de 25(OH)D < 30 nmol/L (12 ng/mL) constituye deficiencia de vitamina D [10]. La guía de la Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes señala que una concentración sérica de 25(OH)D ≤ 20 ng/mL corresponde a deficiencia de vitamina D [8]. Cabe resaltar que contrario a las guías del Institute of Medicine, las guías de la Endocrine Society, la American Academy of Developmental Disability y las guías para Europa Central fueron desarrolladas teniendo en cuenta evidencia de los efectos no solo esqueléticos sino también pleiotrópicos de la vitamina D [35]. Además, también es importante recalcar que en el caso de las guías que no han sido elaboradas por organizaciones estrictamente pediátricas, las definiciones de deficiencia de vitamina D que proporcionan son

Tabla 1. Reportes de deficiencia de vitamina D asociada a hiperfosfatemia en niños.

	Edad		Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	PTH (pg/mL)	Alb (g/dL)	Mg (mg/dL)	25(OH)D (ng/mL)
Robinson et al. [34]	13 días	Valor medido	5	8.7	86 † *		1.4	Indetectable
		Rango normal	No disponible	No disponible	No disponible		No disponible	No disponible
Felner et al. [32]	9 semanas	Valor medido	5.5	9.3	11.00 †			2
		6 semanas	Valor medido	5.5	9.4	13.00 †		
	3 años	Rango normal	8.0-11.0	4.2-9.0	1.0-5.2 †			15-80
		Valor medido	5	6.4	26.00 †			7
Akin L et al. [33]	23 meses	Rango normal	8.0-11.0	4.3-5.4	1.0-5.2 †			15-80
		Valor medido	6.4	6.7	390.7	4.4	0.9 ‡	4.5 (Bajo)
Shoemaker et al. [18]	15 años	Rango normal	8.8-10.8	3.8-6.5	11.1-79.0	3.5-5	0.6-0.95 ‡	No disponible
		Valor medido	6.6	5.7	404.10 **		1.7	< 6**
	14 años	Valor medido	6.4	6	230.00 ***		2.1	< 4***
		Rango normal	8.4-10.2	4.5-5.5	11.1-79.5		1.6-2.4	25-80

* Tomado al día 52 de vida, 39 días después del resto de resultados

** Un día luego de iniciar carbonato de calcio

*** Un día luego de iniciar carbonato de calcio y colecalciferol

† Valores en pmol/L, ‡ Valores en mmol/L

dirigidas a la población general ^[3,4,6,7,10], por tanto son también aplicables a la población pediátrica.

En 1967 Fraser et al. describieron tres fases de la deficiencia de vitamina D al clasificar niños de 2 a 40 meses de edad en tres grupos. En el primer grupo (fase 1), el calcio en plasma fue bajo y el fósforo en plasma fue normal, seis niños tuvieron pérdida de definición de las suturas craneanas y desmineralización de la calota y los otros tres presentaron signos de raquitismo leve en los huesos largos. En el segundo grupo (fase 2), el calcio sérico fue normal, el fósforo sérico fue bajo y hubo signos de raquitismo moderado en los huesos largos y en las uniones costocondrales. En el tercer grupo (fase 3) encontraron hipocalcemia, hipofosfatemia y signos floridos de raquitismo en la mayoría de pacientes ^[36].

Como se puede observar a partir de las observaciones de Fraser et al., es importante resaltar que puede haber signos radiológicos de raquitismo incluso en la fase 1 de la deficiencia de vitamina D ^[36]. Por tanto, si se tiene en cuenta que la confirmación del diagnóstico de raquitismo se realiza a partir de hallazgos radiográficos ^[10], se puede concluir que puede haber raquitismo confirmado incluso desde etapas muy tempranas de la deficiencia de vitamina D, aunque en un grado leve. Es posible que los hallazgos radiográficos leves de raquitismo puedan pasar desapercibidos, haciendo que sea poco común su documentación en etapas tempranas de la deficiencia de vitamina D.

En 1987 Bonnici reportó 9 infantes (5 semanas a 3 meses de edad) con raquitismo en fase 1, hipocalcemia, fósforo normal o discretamente bajo y PTH normal, a lo que se llamó "hipoparatiroidismo funcional" ^[37]. En 1981 Bétend et al. reportaron a un lactante de 4 meses con RDVD en fase 1, hipocalcemia, fósforo normal y PTH "solo moderadamente elevada" con respecto a un calcio bajo, concluyendo que en esta fase hay una "función paratiroidea limitada" que es suficiente para mantener normocalcemia cuando no hay deficiencia de vitamina D pero insuficiente cuando sí la hay ^[38].

Los conceptos de "hipoparatiroidismo funcional" (asociado a PTH normal) ^[37] y "función paratiroidea limitada" (asociado a PTH moderadamente elevada) ^[38] corresponderían a una etapa temprana y tardía de la misma fase 1, respectivamente ^[39]. En relación a esto, en 1984 Kruse et al. afirmaron que la fase 1 presenta hipocalcemia, fósforo frecuentemente normal y una duración de pocos días hasta que el hiperparatiroidismo secundario se desarrolla lo suficiente como para normalizar el calcio sérico ^[40]. Es decir, a lo largo de la fase 1 los niveles de PTH pasan de mantenerse normales a incrementarse progresivamente, y una vez alcanzan una elevación suficiente como para normalizar el calcio el paciente pasa a la fase 2. La fase 1 es transitoria y dura pocos días, en unos pocos casos (sobre todo en infantes entre 2 y 9 meses), este estadio se mantiene por un periodo más largo ^[40]. Kruse et al. plantean que esto último probablemente se deba a una estimulación insuficiente de la PTH, reflejando un hipoparatiroidismo absoluto o relativo ^[40].

El "hipoparatiroidismo funcional" ^[37] y la "función paratiroidea limitada" ^[38] explican la hipocalcemia en las publicaciones de Bonnici ^[37] y Bétend et al. ^[38] pero no explican el fósforo normal en presencia de PTH elevada de esta última ^[38]. Sin embargo, una publicación acerca de dos adultos con 25(OH)D baja, PTH elevada, calcio y fósforo urinario bajos, hipocalcemia e hiperfosfatemia hecha por Dandona et al. en 1983 ^[41] planteó una posible explicación para la hiperfosfatemia de dichos pacientes que también es aplicable a los valores de fósforo normal de la publicación Bétend et al. ^[38]: la vitamina D sería capaz de regular la sensibilidad renal a la PTH ^[41], por lo que la deficiencia de esta vitamina reduciría la respuesta fosfatúrica tubular renal ante una PTH elevada y a su vez debido a esto podríamos encontrar fósforo sérico normal o alto y fósforo urinario bajo en presencia de una PTH elevada.

Así como Dandona et al. encontraron casos de adultos con deficiencia de vitamina D que cursaron con hiperfosfatemia ^[41], también ha habido reportes en niños. En 1985 Robinson et al. reportaron el caso de un recién nacido de 13 días de vida con RDVD, PTH elevada, hipocalcemia e hiperfosfatemia ^[34] y en 2012 Shoemaker et al. describieron los mismos hallazgos en dos niños de 14 y 15 años de edad ^[18] (Tabla 1).

La reducción en la respuesta fosfatúrica en presencia de una PTH elevada en adultos con deficiencia de vitamina D propuesta por Dandona et al. ^[41] ha sido evidenciada también en niños al hacer mediciones de reabsorción de fósforo ^[33,42]. En 1995 Kruse reportó 8 niños de 2 a 26 meses de edad con RDVD en fase 1 con PTH elevada, fósforo normal o discretamente elevado y tasa de reabsorción tubular máxima de fósforo por unidad de tasa de filtración glomerular (TmP/TFG) normal ^[42]. De forma similar, en 2010 Akin et al. describió el caso de un lactante hipocalcémico de 23 meses de edad con RDVD en fase 1 con PTH elevada, hiperfosfatemia y reabsorción tubular de fosfato (TRP) elevada ^[33] (Tabla 1).

Algunos investigadores han tratado de encontrar a qué nivel ocurre la alteración que provoca la reducción de la respuesta fosfatúrica vista en el RDVD en fase 1. En el reporte realizado por Kruse en 1995 se describe un cociente AMPc/creatinina en orina elevado en todos los niños estudiados ^[42]. En 2002 Srivastava et al. reportó dos niños hipocalcémicos (3 y 5 meses de edad) con RDVD que mostraron Ca/Cr urinario normal, PTH elevada, AMPc urinario elevado en uno de los niños (en el otro no se midió), TRP normal, TP/TFG normal y fósforo normal ^[17]. Los hallazgos de estos dos autores darían soporte a la teoría de un bloqueo metabólico posterior a la producción de AMPc durante la fase 1. Esto último es similar a lo que ocurre en el PHP2, donde hay una producción aumentada de AMPc en respuesta a PTH exógena.

La vitamina D podría tener la propiedad de regular la sensibilidad renal a la PTH (41). Si esto es así, la respuesta fosfatúrica tubular renal ante una PTH elevada podría verse disminuida en caso de haber deficiencia de vitamina D. Por tanto, al haber una respuesta fosfatúrica reducida podríamos encontrar fósforo sérico normal

o alto y fósforo urinario bajo incluso en presencia de una PTH elevada. Como se ha mencionado, un mecanismo fisiopatológico de esta reducción sería un bloqueo posterior a la unión de la PTH a su receptor, específicamente después de la producción de AMPc, el cual sería inducido por la deficiencia de vitamina D por un mecanismo que aún no está claro. Este fenómeno ocurriría solo durante la fase 1 de la deficiencia de vitamina D ya que luego de esta los niveles de PTH serían lo suficientemente altos como para sobrepasar a esta “insensibilidad parcial” a la acción fosfatúrica de la PTH. Al ser la fase 1 una etapa bastante temprana, muy corta y subclínica de la deficiencia de vitamina D, es probable que pase desapercibida y no sea detectada en la práctica clínica habitual. Esto último explicaría por qué no es habitual encontrar pacientes con diagnóstico de deficiencia de vitamina D y fósforo sérico normal o alto.

En 2001 Felner et al. reportaron 3 niños (6 semanas a 3 años de edad) con deficiencia de vitamina D en fase 1 que cursaron hiperfosfatemia y PTH elevada pero sin signos radiográficos de raquitismo, refiriendo que los signos radiográficos pueden estar ausentes en una etapa temprana de la fase 1 [32] (Tabla 1). Por tanto, otra de las razones por las que un raquitismo con hiperfosfatemia puede simular PHP2 es que puede no encontrarse alteraciones radiográficas sugestivas de raquitismo [32]. Incluso para algunos autores es posible que algunos o todos los casos de PHP2 se deban a una deficiencia no diagnosticada de vitamina D o sus metabolitos [43].

Cabe mencionar que el calcio urinario bajo en adultos descrito por Dandona et al. [41] y el Calcio/Creatinina urinario normal del lactante reportado por Akin et al. [33] demuestran que la capacidad anti-calcúrica de la PTH no se ve afectada en la deficiencia de vitamina D.

Finalmente, es importante señalar el reporte de dos mujeres (31 y 34 años de edad) que presentaron deficiencia de vitamina D y hallazgos de laboratorio similares a PHP, de las cuales una de ellas presentó respuesta suprimida de AMPc luego de la administración de PTH exógena [44]. Esto constituye el primer reporte de un caso de déficit de vitamina D que simula PHP1, y si bien es en un paciente adulto, es prudente tenerlo en cuenta también en población pediátrica.

Así como hay reportes de adultos con deficiencia de vitamina D asociada a hiperfosfatemia [41], también ha habido reportes en niños [18,32-34]. La vitamina D sería capaz de regular la sensibilidad renal a la PTH [41], por lo que la deficiencia de esta vitamina reduciría la respuesta fosfatúrica tubular renal ante una PTH elevada y a su vez debido a esto podríamos encontrar fósforo sérico normal o alto y fósforo urinario bajo en presencia de una PTH elevada. El mecanismo de esta reducción sería un bloqueo metabólico posterior a la producción de AMPc durante la fase 1 de la deficiencia de vitamina D. Esto es similar a lo que ocurre en el PHP2, donde hay una producción aumentada de AMPc en respuesta a PTH exógena. Todo esto, junto con el hecho que en un raquitismo con hiperfosfatemia puede no encontrarse

alteraciones radiográficas sugestivas de raquitismo [32], hace que algunos casos de deficiencia de vitamina D puedan simular un PHP2. Por tanto, es posible que algunos o todos los casos de PHP2 se deban a una deficiencia no diagnosticada de vitamina D o sus metabolitos [43]. Con todo lo expuesto, se concluye que es importante descartar desde un inicio una deficiencia de vitamina D en todo niño con sospecha de PHP con el fin de evitar errores diagnósticos y de tratamiento.

Potenciales conflictos de interés: El autor del presente manuscrito declara no tener ningún conflicto de interés financiero o no financiero, con relación a los temas descritos en el presente documento.

Fuente de financiamiento: Autofinanciado

ORCID:

Manuel André Virú-Loza, <https://orcid.org/0000-0001-6637-6463>

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Randev S, Kumar P, Guglani V. Vitamin D Supplementation in Childhood – A Review of Guidelines. *Indian J Pediatr.* 2018;85(3):194–201.
2. Grossman Z, Hadjipanayis A, Stiris T, del Torso S, Mercier JC, Valiulis A, et al. Vitamin D in European children—statement from the European Academy of Paediatrics (EAP). *Eur J Pediatr.* 2017;176(6):829–31.
3. Ross AC, Manson JAE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: What clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(1):53–8.
4. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911–30.
5. Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Domellof M, Fewtrell M, et al. Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(6):692–701.
6. Pludowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokół D, Czech-Kowalska J, et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol.* 2013;64(4):319–27.
7. Haq A, Wimalawansa SJ, Pludowski P, Anouti F Al. Clinical practice guidelines for vitamin D in the United Arab Emirates. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;175:4–11.
8. Rusinska A, Pludowski P, Walczak M, Borszewska-Kornacka MK, Bossowski A, Chlebna-Sokół D, et al. Vitamin D supplementation guidelines for general population and groups at risk of vitamin D deficiency in Poland-Recommendations of the Polish society of pediatric endocrinology and diabetes and the expert panel with participation of national specialist c. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9(MAY):246.

9. Arundel P, Samson SFA, Allgrove J, Bishop NJ, Burren CP, Jacobs B, et al. British Paediatric and Adolescent Bone Group's position statement on vitamin D deficiency. *BMJ*. 2012;345(7886):8182.
10. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *Horm Res Paediatr*. 2016;85(2):83–106.
11. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;144(PART A):138–45.
12. van Schoor N, Lips P. Global Overview of Vitamin D Status. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46(4):845–70.
13. Cediél G, Pacheco-Acosta J, Castillo-Durán C. Vitamin D deficiency in pediatric clinical practice. *Arch Argent Paediatr*. 2018;116(1):e75–81.
14. Saggese G, Vierucci F, Boot AM, Czech-Kowalska J, Weber G, Camargo CA, et al. Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement. *Eur J Pediatr*. 2015;174(5):565–76.
15. Wheeler BJ, Snoddy AME, Munns C, Simm P, Safarikas A, Jefferies C. A Brief History of Nutritional Rickets. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10(795).
16. Lambert AS, Linglart A. Hypocalcaemic and hypophosphatemic rickets. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32(4):455–76.
17. Srivastava T, Alon US. Stage I vitamin D-deficiency rickets mimicking pseudohypoparathyroidism type II. *Clin Pediatr (Phila)*. 2002;41(4):263–8.
18. Shoemaker AH, Bremer AA. Two teenage males with hypocalcemia and elevated parathyroid hormone levels. *Pediatr Ann*. 2012;41(4):1–6.
19. Linglart A, Levine MA, Jüppner H. Pseudohypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(4):865–88.
20. Mantovani G. Pseudohypoparathyroidism: Diagnosis and treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(10):3020–30.
21. Mantovani G, Spada A, Elli FM. Pseudohypoparathyroidism and G s α -cAMP-linked disorders: Current view and open issues. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(6):347–56.
22. Nakamura Y, Matsumoto T, Tamakoshi A, Kawamura T, Seino Y, Kasuga M, et al. Prevalence of idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism in Japan. *J Epidemiol*. 2000;10(1):29–33.
23. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Pseudohypoparathyroidism - Epidemiology, mortality and risk of complications. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;84(6):904–11.
24. Tafaj O, Jüppner H. Pseudohypoparathyroidism: one gene, several syndromes. *J Endocrinol Invest*. 2017;40(4):347–56.
25. Turan S. Current Nomenclature of Pseudohypoparathyroidism: Inactivating Parathyroid Hormone/Parathyroid Hormone-Related Protein Signaling Disorder. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017;9(Suppl 2):58–68.
26. Elli FM, Pereda A, Linglart A, Perez de Nanclares G, Mantovani G. Parathyroid hormone resistance syndromes – Inactivating PTH/PTHrP signaling disorders (iPPSDs). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32(6):941–54.
27. Mantovani G, Bastepe M, Monk D, De Sanctis L, Thiele S, Usardi A, et al. Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: First international Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(8):476–500.
28. Thiele S, Mantovani G, Barlier A, Boldrin V, Bordogna P, De Sanctis L, et al. From pseudohypoparathyroidism to inactivating PTH/PTHrP signalling disorder (iPPSD), a novel classification proposed by the EuroPHP network. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(6):P1–17.
29. Mantovani G, Elli FM. Inactivating PTH/PTHrP Signaling Disorders. *Front Horm Res*. 2018;51:147–59.
30. Mantovani G, Francesca Marta E. Multiple hormone resistance and alterations of G-protein-coupled receptors signaling. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32(2):141–54.
31. Germain-Lee EL. Management of pseudohypoparathyroidism. *Curr Opin Pediatr*. 2019;31(4):537–49.
32. Felner EI, Marks JF, Germak JA. A variation of vitamin D deficiency in children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001;14(2):203–6.
33. Akin L, Kurtoğlu S, Yıldız A, Akin MA, Kendirci M. Vitamin D deficiency rickets mimicking pseudohypoparathyroidism. *JCRPE J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2010;2(4):173–5.
34. Robinson D, Flynn D, Dandona P. Hyperphosphataemic rickets in an Asian infant. *Br Med J*. 1985;290:1318–9.
35. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR, Haq A, et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;175(2016):125–35.
36. Fraser D, Kooh SW, Scriver CR. Hyperparathyroidism as the cause of hyperaminoaciduria and phosphaturia in human vitamin D deficiency. *Pediatr Res*. 1967;1(6):425–35.
37. Bonnici F. Functional hypoparathyroidism in infantile hypocalcaemic stage I vitamin D deficiency rickets. *South African Med J*. 1978;54(15):611–2.
38. Bétend B, David L, Evrard A, Grangaud J, Francois R. A patient with nutritional rickets stage 1 or partial hypoparathyroidism. *Acta Paediatr Scand*. 1981;70(2):259–60.
39. Pettifor JM, Thandrayen K, Thacher TD. Vitamin D Deficiency and Nutritional Rickets in Children. Fourth Edi. Vol. 2, Vitamin D: Fourth Edition. Elsevier; 2017. 179-201 p.
40. Kruse K, Bartels H, Kracht U. Parathyroid function in different stages of vitamin D deficiency rickets. *Eur J Pediatr*. 1984;141:158–62.
41. Dandona P, Freedman D, Mohiuddin J, Jeremy J, Weerakoon J. Hyperphosphataemic rickets: a new variant. *Br Med J*. 1983;287(6407):1765.
42. Kruse K. Pathophysiology of calcium metabolism in children with vitamin D-deficiency rickets. *J Pediatr*. 1995;126(5):736–41.
43. Rao DS, Parfitt AM, Kleerekoper M, Pumo BS, Frame B. Dissociation between the effects of endogenous parathyroid hormone on adenosine 3',5' - monophosphate generation and phosphate reabsorption in hypocalcemia due to vitamin D depletion: an acquired disorder resembling pseudohypoparathyroidism type II. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985;61(2):285–90.
44. Seki T, Yamamoto M, Kimura H, Tsuiki M, Ono M, Miki N, et al. Vitamin D deficiency in two young adults with biochemical findings resembling pseudohypoparathyroidism type I and type II. *Endocr J*. 2010;57(8):735–44.