



Pediatría Basada en la Evidencia

¿Juega algún papel la vitamina D en las otitis de repetición?

C. Ochoa Sangrador^a, M. A. Rivas Fernández^b

^aServicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Concha. Zamora. España • ^bServicio de Pediatría. Hospital General de Cataluña. Sant Cugat del Vallés. Barcelona. España.

Publicado en Internet:
15-septiembre-2015

Carlos Ochoa Sangrador:
cochoas2@gmail.com

Palabras clave:

- Vitamina D
- Ergocalciferol
 - Calcitriol
- Colecalciferol
- Otitis media

Resumen

El papel de la vitamina D en las otitis de repetición en la infancia, o mejor dicho, discernir si juega alguno, es un claro ejemplo de la función que cumple la medicina basada en la evidencia, puesto que trazar la línea entre la mera especulación o hipótesis y lo recientemente demostrado, ya aplicable, aunque con escasas pruebas, convierte nuestra profesión en arte.

Key words:

- Vitamin D
- Ergocalciferols
 - Calcitriol
- Cholecalciferol
- Otitis media

Abstract

Role of vitamin D in recurrent otitis of children

The role of vitamin D in recurrent otitis in childhood is a clear example of the evidence based medicine's function. It is the ability to separate hypothesis from recently demonstrated stuff, already applicable, but with poor evidences, which makes of our profession an art.

ESCENARIO CLÍNICO

Pablito, de cinco años, sufre incontables otitis. Sus padres, alarmados, traen los resultados de una analítica que solicitó su otorrinolaringólogo: aunque las inmunoglobulinas son normales, el calcidiol (25-OH-D) es de 10 nmol/l (normal > 25 nmol/l). Quieren saber si suplementarlo con vitamina D ayudaría a evitar las recurrencias.

Usted les dice: “En los niños con infecciones de repetición está indicado descartar inmunodeficiencias, pero no entiendo en base a qué le han pedido el calcidiol. Sé que múltiples estudios asocian infecciones respiratorias con déficit de vitamina D; la

controversia está en si esa disminución del calcidiol es causa o consecuencia de tantas infecciones y si tiene algún sentido suplementar a niños que viven tan cerca de la latitud 40°. Me documentaré”. Para poder informar correctamente, se plantea las siguientes dudas clínicas:

OBJETIVOS

Responder dos preguntas clínicas (PICO) en base a la bibliografía de que en el momento actual se dispone:

1. **Pregunta principal:** ¿En niños con otitis media de repetición [paciente], suplementar con vitamina

Este artículo se publica simultáneamente con la revista electrónica *Evidencias en Pediatría* (www.evidenciasenpediatria.es).

Cómo citar este artículo: Ochoa Sangrador C, Rivas Fernández MA. ¿Juega algún papel la vitamina D en las otitis de repetición? *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2015;17:275-80.

D2 (ergocalciferol) o D3 (colecalfiferol) **[intervención]** (no) **[comparación]** reduce el riesgo de recurrencias **[outcome]**?

2. **Pregunta secundaria:** ¿En niños con infecciones respiratorias de repetición **[paciente]**, analizar los niveles de 25-OH-D **[intervención]** (no) **[comparación]** permite predecir el riesgo de recurrencias **[outcome]**?

INTRODUCCIÓN

Si hay algún tema que en la actualidad tenga tantas sombras como luces es el de la vitamina D (VD). De hecho sorprende lo mucho que se habla de ella para lo poco que realmente conocemos.

Se sabe que juega un papel imprescindible en el metabolismo óseo y se sospecha que tiene un efecto inmunomodulador, al inducir la expresión de péptidos con potente efecto antimicrobiano endógeno, como la catelicidina LL-37.

Pero a pesar de que los estudios observacionales describen una asociación entre infecciones respiratorias (IR) y niveles bajos de 25-OH-D, los ensayos clínicos no confirman que esta relación sea causal, ya que la suplementación con VD no ha modificado ni la incidencia ni su evolución clínica. No obstante, un reciente ensayo clínico rompe el frente de dudas sugiriendo cierta eficacia de la VD para reducir la recurrencia de otitis.

¿Qué está pasando con la evidencia científica? Pues que arrastramos una gran limitación diagnóstica: clasificamos como hipovitaminosis análisis aislados en los que la VD está por debajo de un punto de corte (calcidiol o 25-OH-D < 20 ng/ml o 50 nmol/l), estimado en pacientes adultos¹. Si esos niveles fuesen también insuficientes para niños, cabría esperar que elevaran la hormona paratiroidea (PTH), sin embargo, en el estudio publicado por Alonso et al. no la modifican². Además, el 25-OH-D varía según la técnica utilizada en cada laboratorio (inmunoensayo competitivo, quimioluminiscencia o cromatografía no inmunológica de detección directa); incluso pueden haber diferencias intramétodo dependientes del calibrado, lo

que puede dar lugar a resultados dispares para una misma muestra. En todo caso, y por si fuera poco, no tienen por qué coincidir las cifras de normalidad ósea y extraesquelética.

Esta sombra que se cierne sobre la VD justificaría la paradoja de que múltiples estudios sobre la prevalencia de “hipovitaminosis” en niños sanos denuncien un –casi epidémico– déficit, no queda claro si de VD o de sentido común, al afirmar que “lo normal” es que hasta el 89% de una población sana sea insuficiente³.

En segundo lugar, la lista de factores confusores de ese supuesto efecto inmunomodulador (y que pudieron sesgar los estudios observacionales) resulta interminable: además de la latitud, están la edad gestacional, el estado nutricional, la localización de la infección, época del año, etnia, índice de masa corporal, horas de exposición al sol, alimentación, germen causal, órgano diana, uso de filtros solares, niveles de zinc, ferritina, vitamina A, cobre, selenio, factores genéticos, etc. Además, se han identificado variantes del gen VDR que podrían actuar como una variable modificadora del efecto y cambiar la respuesta a los suplementos con VD⁴.

Y es que, si el 90% de la VD procede del sol, cuesta entender cómo, con el papel tan dispar que juegan la latitud y el resto de factores, se permiten hacer recomendaciones “universales”. Es cierto que por encima de 35-40° de latitud en invierno no se consigue el umbral para sintetizar VD y su producción es insignificante, pero España está entre los 36 y 43,5°, quedando solo la cornisa Cantábrica por encima de la latitud de 40°.

Y mientras la FDA nos advierte que dosis orales de VD superiores a 400 UI/día de manera sostenida causan riesgo de toxicidad, por producir una inadecuada regulación del gen Klotho en la homeostasis de los fosfatos, se siguen llevando a cabo estudios con dosis muy superiores, sin poder entenderse que fueran aprobados por sus respectivos comités de ética⁵. Curiosamente, el exceso de exposición solar no provoca intoxicación por VD.

Un último ejemplo de las dudas que tenemos sobre el significado de la hipovitaminosis D y sobre

los riesgos de su corrección procede de un estudio realizado en prematuros a los que “normalizarles” la 25-OH-D les provocó hipercalcemia⁶.

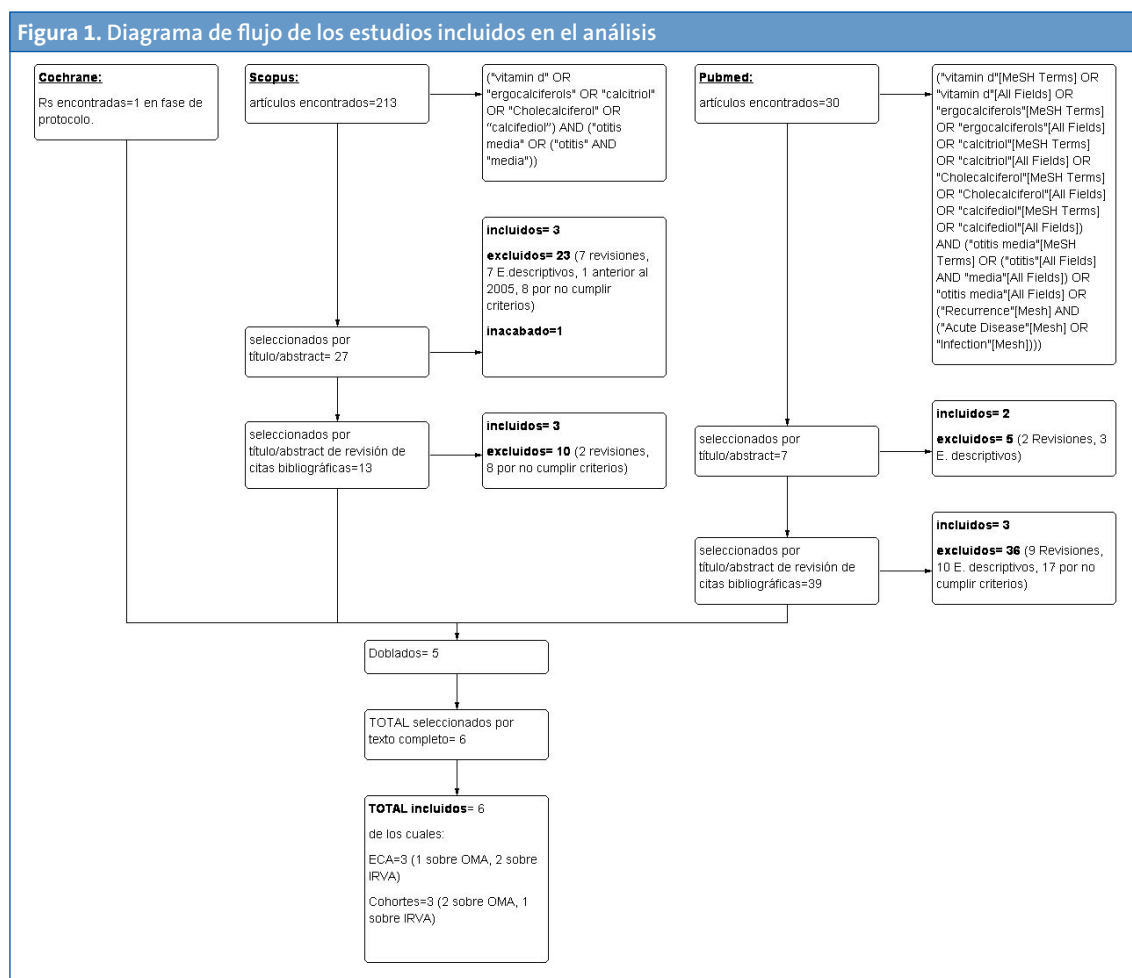
Que los datos observacionales y experimentales no vayan al unísono, que normalizar dañe y los sanos sean deficitarios sin que su PTH se eleve, tal vez signifique que nos queda mucho aún por recorrer.

En este contexto, la pregunta que se plantea es si analizar el calcidiol para suplementar con VD a los niños que lo tengan bajo, con el objetivo de evitar la recurrencia de otitis en nuestra población, comporta mayor beneficio que riesgo.

MATERIAL Y MÉTODOS

- **Evaluación crítica:** se realizaron búsquedas por dos revisores independientes, en las bases de datos de PubMed, Scopus (incluye EMBASE) y Cochrane Collaboration. En la **Figura 1** se detallan las estrategias empleadas y los resultados.
- **Criterios de selección:** ensayos clínicos sobre eficacia de la suplementación con VD en la prevención de otitis o IRVA y estudios de cohortes sobre la VD como factor de riesgo o marcador de riesgo de otitis o IRVA. Otros diseños epidemiológicos no se incluyeron por no garantizar la secuencia exposición-efecto.
- **Criterios de exclusión:** se excluyeron los llevados a cabo en adultos, los que aplicaban

Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios incluidos en el análisis



intervenciones múltiples (por ejemplo, polivitamínicos), los que evaluaban tan solo patología respiratoria de vías bajas (neumonías, asma, etc.), los estudios de casos y controles y los descriptivos. Las revisiones (narrativas o sistemáticas) no se incluyeron, pero se revisaron sus citas bibliográficas.

Resultados

Aunque pueda parecer que las publicaciones sobre IR y VD nos abruman (hay 16 revisiones sistemáticas y narrativas), en realidad sobre VD y otitis de repetición solo disponemos de un ensayo clínico aleatorizado (ECA) que se revisó en la revista *Evidencias en Pediatría*⁷, y dos estudios de cohortes prospectivos^{8,9}, todos ellos de buena calidad metodológica, resumidos en la **Tabla 1**.

Se excluyeron dos estudios de casos y controles^{10,11} y uno descriptivo¹². Se han revisado también las citas bibliográficas de las 16 revisiones narrativas o sistemáticas, sin que añadiesen nuevos estudios.

Respecto a la VD e IR de vías altas en general, se han publicado dos ensayos clínicos^{13,14} y una cohorte prospectiva¹⁵, que se resumen en la **Tabla 1**. La heterogeneidad de los estudios no permite hacer un análisis agrupado.

El ECA, a pesar de este contexto tan incierto, expresa unos resultados esperanzadores: aunque es de pequeño tamaño muestral y su aplicabilidad es limitada porque excluye niños con adenoides obstructivas o tubos de drenajes, los niveles alcanzados con la suplementación mostraron una clara relación dosis-efecto y se redujo en un 20% el riesgo de otitis no supurada (cada cinco tratados se evitó una otitis). En los dos estudios de cohortes, sin embargo, la información resulta contradictoria. En los otros dos ECA^{13,14}, diferentes tipos de suplementación muestran reducción discreta del riesgo de gripe e IR, sin que se describan efectos adversos.

En estudios de cohortes se ha encontrado que los escolares colombianos con niveles basales de VD <50 nmol/l tenían un mayor riesgo de otitis (otalgia/otorrea con fiebre) que los que tenían >75 nmol/l, pero estos, paradójicamente, presentaban mayor

riesgo que aquellos con niveles intermedios⁹. Por otra parte, en una cohorte de recién nacidos coreanos⁸ no se encontraron diferencias en el riesgo de otitis en función de los niveles de VD (<25 nmol/l, respecto a 25-75 y ≥75). Con estos mismos puntos de corte, en otra cohorte neozelandesa de recién nacidos¹⁵ sí se encontró un mayor riesgo de infecciones respiratorias con niveles <25 nmol/l, pero solo respecto a los que tenían ≥75 nmol/l.

Con respecto a la decisión de realizar determinación de VD en los niños con otitis recurrentes, no hemos encontrado ningún estudio que haya evaluado su utilidad. En el ensayo clínico de Marchisio, los niveles alcanzados con la suplementación mostraban una clara relación dosis-efecto, sin embargo, en los estudios de cohortes disponibles la información es contradictoria. Si hacemos un balance de beneficios y riesgos, el grupo de pacientes que más podrían beneficiarse de la determinación de niveles y de la suplementación serían los que presentan niveles <25 nmol/l.

RESOLUCIÓN DEL ESCENARIO CLÍNICO

No tenemos evidencia suficiente para recomendar la determinación de VD en los niños con otitis recurrentes, tampoco para recomendar la suplementación rutinaria a todos estos niños. Sin embargo, sería aceptable que a aquellos a los que se les va a hacer un estudio analítico como despistaje de inmunodeficiencias se les solicitara un 25-OH-D. En el caso de tener niveles <25 nmol/l (buscando un criterio conservador, o <50 si empleamos un punto de corte más exigente), se les indicaría suplementación a dosis media, informando de nuestras dudas sobre la eficacia.

Quedaría por aclarar si hay bioequivalencia entre ergocalciferol (D2) y colecalciferol (D3) y la dosis de VD más eficaz y segura.

CONCLUSIONES

La calidad de la evidencia sobre la eficacia de la suplementación con VD para prevenir otitis se

Tabla 1. Estudios sobre otitis media aguda o infecciones de vías respiratorias altas

Estudio/diseño época/país	Muestra	Exposición Comparación	Medidas de resultado principal Resultados	Comentarios
Estudios con datos de otitis media aguda				
Marchisio, 2013 ECA doble ciego 11/2011-05/2012 Italia (latitud 45° N)	CI: OMA recurrente (≥ 3 en 6 meses o ≥ 4 en 12; última 2-8 semanas previas) CE: inmunodeficiencia, atopia grave, anomalías craneofaciales, perforación o drenajes timpánico, adenoides obstructivas o SAHOS N: 116 (GI 58; GC 58); niños de 1 a 5 años	GI (n=58): 1000 UI/día de VD 4 meses GC (n=58): placebo	≥ 1 OMA (complicadas/no) en 6 meses (medida principal): • Todas: GI 44,8%; GC 65,5%; RAR 0,20 (IC 95: 0,03 a 0,38); NNT 5 (IC 95: 3 a 33) • No complicadas: GI 17,2%; GC 50% (p<0,001); complicadas: GI 27,6%; GC 24,1% (p=0,67) Otitis: media (DT) de número de episodios en 6 meses: • GI 1,4 (1,4); GC 0,7 (0,8); CRI ajustado 0,47 (IC 95: 0,30 a 0,72) • Riesgo menor si alcanzan niveles VD de 30-39 ng/ml (CRI 0,19; IC 95: 0,06 a 0,57) o ≥40 ng/ml (CRI 0,05; IC 95: 0,01 a 0,44) respecto los que los mantenían <12 ng/ml.	• Excluye múltiples factores favorecedores de OMA, lo que limita su aplicabilidad • Muestra pequeña (imprecisión) • No efecto en OMA complicadas (inconsistencia) • Relación dosis/efecto (niveles de VD) • Calidad GRADE: alta
Shin, 2013 Cohorte prospectiva 12/2007-11/2011 Corea (latitud 37° N)	CI: RN hijos de madres incluidas en una cohorte de 4 hospitalarias y 7 centros de salud CE: hijos de madre con diabetes, preeclampsia, anemia o infección grave N: 688 con niveles de vitamina D al nacimiento (de cohorte original de 1288); finalmente seguidos 6 meses 525	GE: extraída sangre cordón al nacer: 688 Niveles deficientes (180; < 25 nmol/l) o insuficientes (292; 25,0 a 74,9 nmol/l) frente a normales (53 ≥ 75 nmol/l)	Incidenia acumulada de infecciones respiratorias en los primeros 6 meses de vida (medida principal): • Todas las IR: 32,8%; por grupos deficiente/insuficiente/normal: 41,1%/30,5%/17% (tendencia p=0,0021) • OMA: 5,5%; por grupos deficiente/insuficiente/normal: 5,6%/6,2%/1,9% (tendencia p=0,45) Riesgo deficiencia frente a normales: • IR: OR 3,41 (IC 95: 1,57 a 7,42) • OMA: OR 3,06 (IC 95: 0,38 a 24,46) Riesgo insuficiencia frente a normales • IR: OR 2,14 (IC 95: 1,0 a 4,58) • OMA: OR 3,42 (IC 95: 0,45 a 26,15)	• Insuficiente información de los criterios diagnósticos de IR • Grandes pérdidas de seguimiento (23,7% a los 6 meses) • Insuficiente información del manejo de datos perdidos • Relación dosis-efecto entre niveles de 25-OH-D y riesgo de IR, pero no para OMA
Thornton, 2013 Cohorte prospectiva, feb a dic 2006 Colombia (latitud 4° N)	CI: niños entre 5 y 12 años de escuelas públicas. CE: negativa a firmar consentimiento informado. N: 2816 con niveles de VD al inicio (de cohorte original de 3202). Finalmente seguidos 479	GE: extraída analítica al inicio: 2816 Niveles deficientes (48; < 50 nmol/l) o insuficientes (222; 50,0 a 74,9 nmol/l) frente a normales (205 ≥ 75 nmol/l)	Tasa de días/niño/año con síntomas gastrointestinales o respiratorios: por grupos deficiente/insuficiente/normal: Todos los síntomas: 14,63/10,86/ 12,32; otalgia/otorrea con fiebre: 0,87/0,20/0,49 Riesgo (RDI ajustadas) deficiencia frente a normales: • Tos y fiebre: RDI 0,77 (IC 95: 0,57 a 1,04) • Otalgia/otorrea con fiebre: RDI 2,36 (IC 95: 1,26 a 4,44) (tendencia p=0,008) Riesgo (RDI ajustadas) insuficiencia frente a normales: • Tos y fiebre: RDI 0,53 (IC 95: 0,44 a 0,65) • Otalgia/otorrea con fiebre: RDI 0,35 (IC 95: 0,19 a 0,65)	• Cohorte de bajo nivel social • Niveles de VD en época cálida • Dudas sobre el método medición de eventos (diario; subjetivo). Se excluye al 8,3% por no haber cumplimentado sus diarios • Diferencias en los puntos de corte respecto otros estudios. Podría explicar la ausencia de relación dosis-efecto
Estudios con datos de infecciones de vías respiratorias altas				
Urashima, 2010 ECA doble ciego Japón (latitud 40° N)	N: 430 6 a 15 años, sanos	GI: (n=167) VD3 1200 UI/día durante 4 meses GC: (n=167) placebo	Influenza A confirmada por frotis nasal, durante 4 meses (medida principal): RDI: 10,8%; GC: 18,6%; RR 0,58 (IC 95: 0,34 a 0,99) Crisis asmáticas en subgrupo de asmáticos: RR: 0,17 (IC 95: 0,04 a 0,73)	• Más del 50% eran asmáticos (relación indirecta) • Altas pérdidas en el seguimiento (22,3%) • No se controla el cumplimiento con niveles de VD • Calidad GRADE: media
Camargo, 2012 ECA doble ciego Mongolia (latitud 48° N)	N: 247 9 a 11 años, sanos	GI: (n=143) leche fortificada con VD3 300 UI/día durante 7 semanas GC: (n=104) leche no fortificada.	Infecciones respiratorias informadas por los padres o cuidadores, durante 3 meses (medida principal): RDI ajustado: 0,50 (IC 95: 0,28 a 0,88) Media (DT) de número de episodios en 3 meses: GI: 0,45 (0,86); GC: 0,80 (0,95); (p=0,047) Niveles de 25-OH-D postratamiento (mediana y RIC, ng/ml): GI: 18,9 (15,5 a 22,9); GC: 7,2 (5,5 a 9,7) (p=0,001)	• Medición del efecto subjetiva (cuidadores) • Los niveles basales de 25-OH-D son deficientes (< 20 ng/ml) en el 100% de la población estudiada (relación indirecta) • Calidad GRADE: media
Camargo, 2011 Cohorte prospectiva Nueva Zelanda (latitud 41° S y 43° S)	N: 922 Recién nacidos, sanos	GE: sangre de cordón: 25-OH-D y seguidos durante 3 meses: 882 Deficiencia < 25 nmol/l (19,5%); insuficiencia: 25 a 74 nmol/l (53,3%)	IR (incluye OMA) en los primeros 3 meses de vida (medida principal): • Incidencia global: 553/882 (60%) tendencia creciente según nivel de deficiencia (p=0,03; no detallan la incidencia por grupos) • Riesgo de deficiencia frente a normales: OR ajustado 2,04 (IC 95: 1,13 a 3,67) • Riesgo de insuficiencia frente a normales: OR ajustado 1,35 (IC 95: 0,88 a 2,08)	• Medición del efecto subjetiva (cuidadores) • Analizan la incidencia de otras infecciones y de asma, no encontrando diferencias entre los grupos.

CE: criterios de exclusión; CI: criterios de inclusión; CP: cociente de probabilidades; CRI: cociente de riesgos instantáneos (hazard ratio; regresión de Cox); DM: diferencia de medias; DT: desviación típica; EA: efectos adversos; ECA: ensayo clínico aleatorizado; GC: grupo de control; GI: grupo intervención; IC 95: intervalo de confianza del 95%; ITT: análisis por intención de tratar; IR: infecciones respiratorias (nasofaringitis, rinosinusitis, OMA, traqueobronquitis, crup, bronquiolitis, neumonía); N: tamaño muestral; NNT: número necesario a tratar; OMA: otitis media aguda; OR: odds ratio; ORa: odds ratio ajustado; RAR: reducción absoluta del riesgo; RDI: razón de densidades de incidencia; RDia: RDI ajustado; RIC: rango intercuartílico; RR: riesgo relativo; RRa: riesgo relativo ajustado; RRR: reducción relativa del riesgo; RS: revisión sistemática; SAOHS: síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño; VD: vitamina D.

sustenta en un solo ensayo de pequeño tamaño muestral. Aunque otros dos ensayos aportan evidencia indirecta sobre eficacia en otras infecciones respiratorias, las dudas sobre el papel de la VD en el riesgo infeccioso hacen que debamos ser prudentes antes de generalizar la recomendación de suplementar a los niños con otitis recurrentes, ya que no disponemos de pruebas suficientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wicherts IS, Van Schoor NM, Boeke AJP, Lips P. Vitamin D deficiency and neuromuscular performance in the Longitudinal Aging Study Amsterdam (LASA). *J Bone Miner Res*. 2005;20:535.
2. Alonso MA, Pallavicini ZF, Rodríguez J, Avello N, Martínez-Cambor P, Santos F. Can vitamin D status be assessed by serum 25OHD in children? *Pediatr Nephrol*. 2015;30:327-32.
3. Vierucci F, Del Pistoia M, Fanos M, Gori M, Carlone G, Erba P, et al. Vitamin D status and predictors of hypovitaminosis D in Italian children and adolescents: a cross-sectional study. *Eur J Pediatr*. 2013;172:1607-17.
4. Martineau AR, Jolliffe DA. Genetic variants modifying the influence of vitamin D. *JAMA*. 2013;309:872-3.
5. Maguire JL, Birken C, Loeb M, Mamdani M, Thorpe K, Hoch J. Vitamin D Outcomes and Interventions in Toddlers—a TARGET Kids! randomized controlled trial. *BMC Pediatrics*. 2014;14:37.
6. Gallo S, Comeau K, Vanstone C, Agellon S, Sharma A, Jones G, et al. Effect of different dosages of oral vitamin D supplementation on vitamin D status in healthy, breastfed Infants. A randomized trial. *JAMA*. 2013;309:1785-92.
7. Andrés del Llano JM, Ochoa Sangrador C. La administración de vitamina D podría reducir la recurrencia de otitis media en la infancia. *Evid Pediatr*. 2014;10:22.
8. Shin YH, Yu J, Kim KW, Ahn K, Hong SA, Lee E, Yang SI, et al. Association between cord blood 25-hydroxyvitamin D concentrations and respiratory tract infections in the first 6 months of age in a Korean population: a birth cohort study (COCOA). *Korean J Pediatr*. 2013;56:439-45.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

ABREVIATURAS

ECA: ensayo clínico aleatorizado • IR: infección respiratoria • PTH: hormona paratiroidea • VD: vitamina D.

9. Thornton K, Marin C, Mora-Plazas M, Villamor E. Vitamin D deficiency associated with increased incidence of gastrointestinal and ear infections in school-age children 2013. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:585-93.
10. Cayir A, Turan MI, Ozkan O, Cayir Y, Kaya A, Davutoglu S, et al. Serum vitamin D levels in children with recurrent otitis media. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014;271:689-93.
11. Elemraid MA, Mackenzie IJ, Fraser WD, Harper G, Faragher B, Atef Z, et al. A case-control study of nutritional factors associated with chronic suppurative otitis media in Yemeni children. *Eur J Clin Nutr*. 2011;65:895-902.
12. Linday LA, Shindledecker RD, Dolitsky JN, Chen TC, Hollick MF. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels in young children undergoing placement of tympanostomy tubes. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2008;117:740-4.
13. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr*. 2010;91:1255-60.
14. Camargo C, Ganmaa D, Frazier L, Kirchberg F, Stuart J, Kleinman K, et al. Randomized trial of vitamin D supplementation and risk of acute respiratory infection in Mongolia. *Pediatrics*. 2012;130:e561-7.
15. Camargo C, Ingham T, Wickens K, Thadhani R, Crane K, Epton M, et al. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma. *Pediatrics* 2011;127:e180-7.