



<https://doi.org/10.24245/gom.v91i10.8109>

Déficit de vitamina D y alto riesgo obstétrico: revisión narrativa

Vitamin D deficit and high-risk pregnancies: narrative literature review.

Saulo Molina Giraldo,^{1,2,3} Andrea Tijerina,² Natalia Torres Valencia^{1,2}

Resumen

ANTECEDENTES: Existe interés creciente en los efectos de la vitamina D en el embarazo y en la función placentaria, homeostasis de la glucosa, infección y respuesta inflamatoria, además de la asociación de su deficiencia con enfermedades de alto riesgo obstétrico.

OBJETIVO: Identificar los aspectos relevantes conocidos y controvertidos del déficit de vitamina D y de su suplementación en pacientes con alto riesgo obstétrico que permitan aportarle al lector herramientas para la toma de decisiones en la práctica clínica.

METODOLOGÍA: Se llevó a cabo una revisión de la bibliografía registrada en las bases de datos de MEDLINE vía PubMed, EBSCO y OVID del 2016 al 2022. Se consultaron artículos publicados en inglés y español, con los términos MeSH "Vitamin D", "preeclampsia", "premature birth", "diabetes gestacional" y "fetal growth retardation".

RESULTADOS: La búsqueda inicial arrojó 685 artículos de los que se descartaron 364 por falta de pertinencia, 248 por falta del recurso completo y 44 por duplicaciones. De acuerdo con el objetivo planteado, al final quedaron 29 artículos que se complementaron con 55 textos clásicos encontrados en una búsqueda manual para contextualización de la revisión.

CONCLUSIONES: La evidencia respecto de la asociación entre deficiencia de vitamina D y pobres desenlaces obstétricos, en términos de tasas de preeclampsia, parto pretérmino, diabetes gestacional y restricción del crecimiento fetal no es concluyente. Sin embargo, el análisis de los estudios mencionados muestra una relación entre el déficit de vitamina D y el aumento del riesgo, desenlaces impactantes y consistentes con el riesgo de resultar con diabetes gestacional.

PALABRAS CLAVE: Vitamina D; alto riesgo obstétrico; preeclampsia; parto pretérmino; diabetes gestacional; restricción del crecimiento fetal

Abstract

BACKGROUND: There is increasing interest in the effects of vitamin D in pregnancy and on placental function, glucose homeostasis, infection and inflammatory response, and the association of vitamin D deficiency with high-risk obstetric conditions.

OBJECTIVE: To identify the relevant known and controversial aspects of vitamin D deficiency and its supplementation in patients at high obstetric risk, in order to provide the reader with decision-making tools for clinical practice.

METHODOLOGY: A review of the literature registered in the MEDLINE databases via PubMed, EBSCO and OVID from 2016 to 2022 was performed. Articles published in English and Spanish were included using the MeSH terms 'vitamin D', 'pre-eclampsia', 'preterm birth', 'gestational diabetes' and 'fetal growth retardation'.

RESULTS: The initial search yielded 685 articles, of which 364 were discarded for lack of relevance, 248 for lack of complete source and 44 for duplication. In accordance with the stated objective, 29 articles remained at the end, which were supplemented by 55 classic texts found in a manual search to contextualise the review.

¹ Especialista en Medicina Materno Fetal, Fundación Universitaria Ciencias de la Salud. Fellow Cirugía Fetal Baylor College of Medicine. Jefe de departamento de Cirugía Fetal y Fetoscopia, División de Medicina Materno Fetal, Hospital de San José, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS, Bogotá, Colombia.

² Ginecoobstetra, Christus Mugerza Hospital Conchita, Universidad de Monterrey.

³ Especialista en Medicina Materno Fetal, Fundación Universitaria Ciencias de la Salud.

Recibido: marzo 2023

Aceptado: abril 2023

Correspondencia

Saulo Molina Giraldo
saulo.molina@urosario.edu.co
smolina@fucsalud.edu.co

Este artículo debe citarse como: Molina-Giraldo S, Tijerina A, Torres-Valencia N. Déficit de vitamina D y alto riesgo obstétrico: revisión narrativa. Ginecol Obstet Mex 2023; 91 (10): 736-752.



CONCLUSIONS: The evidence for an association between vitamin D deficiency and poor obstetric outcomes in terms of rates of pre-eclampsia, preterm birth, gestational diabetes and fetal growth restriction is inconclusive. However, analysis of the above studies shows an association between vitamin D deficiency and increased risk, with striking results consistent with the risk of gestational diabetes.

KEYWORDS: Vitamin D; High risk pregnancy; Preeclampsia; Preterm birth; Gestational diabetes; Fetal growth restriction.

ANTECEDENTES

La vitamina D es un metabolito liposoluble que durante el embarazo tiene participación en la génesis de los procesos celulares asociados con la enfermedad de alto riesgo.¹ Además, participa en la homeostasis del calcio y fósforo corporal y tiene efectos extraesqueléticos, como la inhibición de la proliferación celular, angiogénesis y producción de renina e inducción de la diferenciación terminal.¹ Se estima que la prevalencia de deficiencia de vitamina D (menos de 20 ng/mL 25(OH)D) en las mujeres estadounidenses alcanza el 64% y en las del resto del mundo las tasas son similares,² circunstancia que hace de esta insuficiencia un problema de salud pública.³ La deficiencia de vitamina D se atribuye a cambios en el estilo de vida con respecto a la exposición al sol y el consumo de la dieta.⁴ El feto depende de la vitamina D de la madre y su deficiencia puede tener consecuencias en la salud de ambos.⁵

En algunos artículos se sugiere la asociación entre el estado de la vitamina D y las complicaciones del embarazo: preeclampsia, restricción del crecimiento fetal, diabetes gestacional y parto pretérmino.⁶ Algunos estudios reportan, además, un efecto benéfico del adecuado esta-

do de la vitamina D de la madre y el desarrollo esquelético de su descendencia a lo largo de la vida.^{7,8} Es insuficiente la evidencia científica que asocie de manera contundente las mayores concentraciones de vitamina D en la embarazada con desenlaces maternos o fetales óptimos.^{9,10} También son pocas las guías internacionales que incluyen recomendaciones del consumo dietario de vitamina D durante el embarazo o de su suplementación a fin de mejorar los desenlaces obstétricos y perinatales.^{10,11,12}

Las fuentes naturales de vitamina D son limitadas en los alimentos de consumo común, y la mayor parte proviene de productos lácteos fortificados.¹³ Sin embargo, la fortificación con vitamina D en los productos de consumo común no es obligatoria en todos los países; por lo tanto, muchas mujeres embarazadas dependen de la suplementación de vitamina D como su principal fuente.⁹ Definir la dosis diaria de vitamina D suficiente para asegurar concentraciones séricas adecuadas es difícil porque el estado de la vitamina D se afecta por múltiples factores, incluido el estado basal de la vitamina en la madre, el peso corporal previo al embarazo, la exposición ultravioleta, el uso de protector solar, la pigmentación de la piel, la latitud y la genética.⁹ Ante la prevalencia reportada de deficiencia de vita-

mina D a nivel mundial y la ausencia de guías específicas para su suplementación durante el embarazo, se requieren estudios aleatorizados y controlados que permitan desprender recomendaciones sustentadas en evidencia para poder indicarla con seguridad.⁹

El objetivo de esta revisión fue: identificar los aspectos relevantes conocidos y controvertidos del déficit de vitamina D y de su suplementación en pacientes con alto riesgo obstétrico que permitan aportarle al lector herramientas para la toma de decisiones en la práctica clínica.

METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una revisión de la bibliografía registrada en las bases de datos de MEDLINE vía PubMed, EBSCO y OVID del 2016 al 2022. Se consultaron artículos publicados en inglés y español, con los términos MeSH “Vitamin D”, “preeclampsia”, “premature birth”, diabetes, gestational” y “fetal growth retardation”. Además, se emprendió una búsqueda adicional en la biblioteca virtual en salud LILACS, a fin de establecer datos de estudios latinoamericanos pertinentes. Se incluyeron artículos de revisión, boletines informativos, artículos clásicos, estudios clínicos, multicéntricos, observacionales, consensos de desarrollo, metanálisis, revisiones sistemáticas, guías de práctica y protocolos relacionados con el tema de búsqueda. Para métodos diagnósticos se incluyeron estudios de validez diagnóstica, y para factores de riesgo y pronóstico estudios de cohorte y casos y controles.

También se incluyeron artículos clásicos en materia de fisiología para contextualización de los puntos tratados. Por último, se efectuó una revisión manual en la que solo se incluyeron publicaciones que analizaron la asociación entre la deficiencia o suficiencia de vitamina D y preeclampsia, parto pretérmino, diabetes gestacional, restricción del crecimiento fetal y el efecto en ellas de la suplementación con vitamina D.

RESULTADOS

La búsqueda inicial arrojó 685 artículos de los que se descartaron 364 por falta de pertinencia, 248 por falta del recurso completo y 44 por duplicaciones. De acuerdo con el objetivo planteado, al final quedaron 29 artículos que se complementaron con 55 textos clásicos encontrados en una búsqueda manual para contextualización de la revisión.

Fisiología

La vitamina D es un metabolito soluble en grasa, necesario para la regulación adecuada de muchos sistemas del cuerpo y para el crecimiento y desarrollo humano normales. Las dos principales fuentes de vitamina D son la exposición de la piel a la radiación solar ultravioleta B y la ingesta dietética.¹⁴ La síntesis cutánea de vitamina D depende, en gran medida, de la estación, la latitud, la hora del día, la pigmentación de la piel y la cantidad de piel expuesta porque sus concentraciones varían entre zonas y personas. Su deficiencia es típica en áreas de latitudes altas y durante el invierno.¹⁵

Existen dos formas de la vitamina: la D₂ que se obtiene de la irradiación ultravioleta del esterol de levadura del ergosterol y se encuentra, naturalmente, en los hongos expuestos al sol y no la producen los humanos.¹⁶ La otra forma es la vitamina D₃ (o calcitriol) que se sintetiza en la piel de los humanos luego de la exposición a los rayos ultravioleta B. Los humanos adquieren la vitamina en cualquiera de sus formas para incorporarla en los quilomicrones, que se absorben por los linfáticos y, posteriormente, ingresan a la sangre venosa. Tanto la vitamina D que proviene de la piel, como la que se ingiere, son biológicamente inertes por lo que requieren una hidroxilación inicial en el hígado por la enzima D-25 hidroxilasa (25-OHase) que luego habrá de convertirse en 25(OH)D. Esta última, además, requiere una hidroxilación en los riñones por la



25(OH)D-1-OHase (CYP27B1) para convertirse en la forma activa de la vitamina D: 1,25(OH)₂D, que es la que finalmente estimula la absorción intestinal de calcio y fósforo.¹⁶

El calcitriol regula su biodisponibilidad mediante la supresión directa de la actividad de la 1- α -hidroxilasa en las células renales, a través de un mecanismo de retroalimentación negativa mediado por la inhibición de la hormona paratiroidea (PTH). Además, regula hacia arriba la 1,25(OH)₂D₃-24-hidroxilasa (CYP24A1), que es una enzima encargada de degradar el calcitriol a metabolitos hidrosolubles y menos activos. En varios tejidos (piel, hueso y placenta) pueden encontrarse expresiones extrarrenales de actividad de la 1- α -hidroxilasa.^{6,17}

La vitamina D ejerce sus funciones mediante un receptor nuclear (VDR): un factor de transcripción activado por un ligando de alta afinidad, que es el que realmente regula la transcripción génica.¹⁸ Los efectos no genómicos, dependientes de la vitamina D, también tienen lugar en las células, en donde participan segundos mensajeros que se generan por vías de señalización iniciadas por la membrana, para finalmente promover el inicio de la activación de numerosas vías de la protein cinasa C (PKC), protein cinasa activada por mitógenos (MAPK), protein cinasa A (PKA), fosfatidil inositol fosfato, calcio y canales de cloro.^{6,19} En términos generales, los genes que contienen elementos de respuesta a la vitamina D pueden verse inmersos en diferentes redes biológicas, incluidos el metabolismo óseo y mineral, la proliferación, diferenciación y apoptosis celular, inducción de catelicidina, inhibición de la angiogénesis, estimulación de la producción de insulina, inhibición de la producción de renina y funciones inmunitarias. Los potenciales efectos extraesqueléticos de la vitamina D en el sistema endocrino se basan en argumentos biológicos: el receptor de vitamina D (VDR) y la enzima CYP27B1, encargada de producir 1,25 dihidroxivitamina D (1,25(OH)₂D₃) como forma

activa de vitamina D, se expresa ampliamente en tejidos sin participación en el metabolismo del calcio o fósforo.^{18,19}

Cambios fisiológicos del embarazo

La homeostasis de la vitamina D durante el embarazo se adapta para cumplir las demandas de la madre y el feto, primero al estimular la absorción de calcio para saldar las demandas intrauterinas de hueso mineral del feto, que aumenta sustancialmente en el tercer trimestre del embarazo y, segundo, mejora la tolerancia sistémica y local de la madre a los aloantígenos del padre y del feto.²⁰ Durante el embarazo ocurren tres grandes cambios adaptativos en la homeostasis de la vitamina D, que son evidentes en todo el sistema y en la placenta, lo que sugiere que esta última es un sitio importante de metabolismo de la vitamina D:⁶

- Aumento del calcitriol de la madre desde el primer trimestre y con duplicidad de sus concentraciones al final de la gestación. Este aumento parece ser el resultado del incremento de la síntesis más que de la disminución en su eliminación.²¹ El aumento de la síntesis se asocia con una mayor actividad de CYP27B1 en el riñón de la madre y el trofoblasto y decidua de la placenta.^{22,23} Está documentado que la placenta tiene sus propios mecanismos regulatorios en el metabolismo de la vitamina D, se observa en 1- α -hidroxilasa, 24-hidroxilasa, VDBP y VDR en tejidos placentarios frescos o cultivados.^{24,25} Lo anterior sugiere una síntesis local de 1,25(OH)₂D en la interface materno-fetal que contribuye, modestamente, al aumento sistémico de las concentraciones circulantes de calcitriol y que, sobre todo, actúa como un regulador autocrino-paracrino en la inmunidad para la adaptación y aceptación del aloinjerto fetal.^{24,26} Además, el calcitriol estimula la secreción de

estradiol y progesterona del trofoblasto de una manera dosis dependiente, lo que indica su participación en la regulación de la esteroidogénesis placentaria.²⁷

La vitamina D también tiene participación en la invasión exitosa del trofoblasto extraveloso de la decidua, con la expresión de mRNA y proteínas para 1- α -hidroxilasa y VDR en el trofoblasto extraveloso.²⁸ Además, con la observación de estudios *in vitro* de aumento significativo de invasión del trofoblasto extraveloso con el tratamiento con 1,25(OH)₂D₃ en comparación con controles sin tratamiento. Hay evidencia de la disminución de la activación y aumento del catabolismo de la 25(OH)D₃ en el tejido placentario de pacientes con preeclampsia.²⁹ Lo anterior plantea una hipótesis sólida de la asociación de la insuficiencia de vitamina D en la madre desde el inicio del embarazo y los trastornos de la placentación.

La placenta, igualmente, contribuye al paso activo de calcio para la estructuración ósea mineral del feto, un proceso mediado por proteínas de unión como calbindina-D9k y 28k;³⁰ y notoriamente las concentraciones de vitamina D₃ placentarias se han correlacionado, positivamente, con la longitud femoral del feto, lo que sugiere que el crecimiento esquelético de éste pudiera verse afectado por mecanismos asociados con el receptor de vitamina D₃.³¹

- Disponibilidad de 25(OH)D en la madre para el estado óptimo de la 25(OH)D en el neonato. Diferentes estudios han mostrado resultados conflictivos con respecto al aumento o descenso de las concentraciones de 25(OH)D de la madre a lo largo de la gestación.^{32,33,34} La 25(OH)D de la madre cruza la barrera placentaria y

representa la principal fuente de vitamina D para el feto.³⁵ Además, las concentraciones maternas séricas se correlacionan con las de 25(OH)D en el cordón umbilical.³⁶

- Aumento de las concentraciones de proteína de unión a la vitamina D (VDBP). La magnitud del incremento varía entre 40 a 50% en los estudios reportados en comparación con pacientes no embarazadas, con un valor máximo al inicio del tercer trimestre e inicio del descenso al término.^{32,37} Las implicaciones de este hallazgo aún son tema de estudio porque los mecanismos de transporte de megalina-cubilina también funcionan en la placenta.³⁸ La proteína de unión a vitamina D se expresa en las superficies celulares del trofoblasto placentario. Se ha sugerido que el aumento de la proteína de unión a vitamina D durante el embarazo se asocia con el alto volumen de trofoblasto en contacto directo con la circulación materna.³⁹ Desde este último planteamiento se ha sugerido la hipótesis de que la disregulación de la proteína de unión a vitamina D esté implicada en la patogénesis de la preeclampsia.⁴⁰ Por el contrario, las concentraciones aumentadas de proteína de unión a vitamina D en el fluido cervicovaginal se han asociado con mayores tasas de parto pretérmino.^{41,42} En teoría, la proteína de unión a vitamina D podría regular las cantidades de progesterona producidas por el trofoblasto placentario en el segundo y tercer trimestres de la gestación, asumiendo un rol de proteína transportadora de progesterona, al menos hacia el final del embarazo.

Deficiencia de vitamina D

Se carece de una definición universalmente aceptada de deficiencia de vitamina D; una limitación de ello es la falta de marcadores



adicionales del metabolismo de la vitamina D. Las concentraciones de proteína de unión a la vitamina D afectan la cantidad de 25(OH)D biodisponible y puesto que gran parte de ésta se une a la proteína de unión a la vitamina D, la 25(OH)D sérica sola puede ser un indicador inadecuado de la función de la vitamina D.⁴³

En la actualidad no existe un consenso internacional en torno a los puntos de corte para el diagnóstico de concentraciones óptimas de vitamina D cuantificadas mediante la prueba 25(OH)₂D₃; sin embargo, algunas organizaciones, como la Endocrine Society de Estados Unidos, han planteado como estado de deficiencia sérica severa a las concentraciones más o menos inferiores a 20 ng/mL y un estado de deficiencia sérica leve a ≤ 29 ng/mL, reportando más de la mitad de la población mundial alguno de estos estados deficitario.^{11, 44} La National Academy of Medicine de Estados Unidos define una concentración de 25(OH)D menor de 12 ng/mL como deficiencia, entre 12 y 20 ng/mL como inadecuado, más o menos 20 ng/mL como adecuado para la salud ósea y más de 50 ng/mL como un valor asociado con potenciales efectos adversos.⁴⁵ Las concentraciones de los metabolitos circulantes de vitamina D pueden expresarse en diferentes unidades, las más comunes son en ng/mL y nmol/L en donde 1 ng/mL = 1.296 nmol/L.⁴⁶

Los requerimientos actuales de vitamina D durante el embarazo, según lo establecido por las pautas de la National Academy of Medicine de 2010 son 400 UI/día como Requerimiento Promedio Estimado (EAR) y 600 UI/día como Ingesta Dietética Recomendada (RDA).⁴⁷ La American Endocrine Society de Estados Unidos señala que las mujeres embarazadas requieren entre 1500 y 2000 UI diarias para alcanzar concentraciones adecuadas.¹¹ Sin embargo, entre el 2004 y 2010, Hollis y colaboradores llevaron a cabo un estudio aleatorizado y controlado de suplementación con vitamina D₃ a población de embarazadas

antes de las 16 semanas de gestación con hasta 4000 UI/d hasta el nacimiento, con el objetivo de reconocer la cantidad de vitamina D necesaria para aumentar las concentraciones circulantes de 25(OH)D en la madre al menos a 32 ng/mL al final de la gestación. Encontraron que la suplementación con 4000 UI/d de vitamina D₃ eleva estos valores de manera segura de 25(OH)D, independientemente de la raza.⁴⁸

Rihwa Choi y colaboradores reportaron que la deficiencia de vitamina D disminuye conforme avanza el embarazo: 91.8% durante el primer trimestre, 80.7% en el transcurso del segundo trimestre y 77.3% en el tercer trimestre.⁴⁹ Además, el porcentaje de deficiencia de vitamina D es mayor durante el invierno (100.0%) que en el verano (45.5%) ($p < 0.05$). El hallazgo de que la deficiencia severa de vitamina D fue más frecuente en mujeres embarazadas (28.6%) que en no embarazadas (7.2%) sugiere que el embarazo, en sí mismo, podría ser un factor de riesgo para la deficiencia de vitamina D.⁴⁹

Con el robustecimiento de los estudios actuales de los cambios fisiológicos del embarazo en el metabolismo de la vitamina D surge el interés creciente en una variedad de acciones de ésta en la gestación, incluidos sus efectos en la función placentaria, la homeostasis de la glucosa, la infección y la respuesta inflamatoria. Se ha estudiado la asociación entre la deficiencia de vitamina D en la madre y una variedad de desenlaces adversos en ella y en el feto, que incluyen diabetes mellitus gestacional, preeclampsia, parto pretérmino y restricción del crecimiento fetal.⁵⁰

Preeclampsia

La preeclampsia es la principal causa de morbilidad y mortalidad materna y perinatal en el mundo.⁵¹ Además, es un factor de riesgo importante para parto pretérmino iatrogénico y la interrupción del embarazo el único tra-

tamiento definitivo para la preeclampsia.⁵¹ Hay evidencia que indica que las citocinas inflamatorias están implicadas en el inicio de la preeclampsia y que la vitamina D, que tiene efectos antiinflamatorios, puede desempeñar un papel en la prevención.^{52,53} Entre los mecanismos antiinflamatorios de la vitamina D está la regulación hacia abajo de células T ayudadoras y la promoción de la proliferación de las células T reguladoras inmunosupresoras,⁵³ y la promoción de la producción de IL-10, que es antiinflamatoria y suprime la producción de citocinas inflamatorias, como IL-6, TNF α e IL-1 β .^{54,55} La deficiencia en la madre de vitamina D puede predisponer a una respuesta proinflamatoria, aumentar el estrés oxidativo y provocar disfunción endotelial, que podrían ser factores importantes en la fisiopatología de la preeclampsia.⁵⁶ La deficiencia de 25(OH)D se ha asociado con disfunción endotelial vascular relacionada con la inflamación. Las concentraciones bajas de 25(OH)D en suero se han asociado con la inflamación de las células endoteliales vasculares, el aumento de la supresión de la función endotelial vascular relacionada con la señalización de NF κ B, la reducción del receptor de vitamina D endotelial vascular y la expresión de 1- α hidroxilasa.⁵⁰ Todo lo anterior lleva a plantear la hipótesis de que las concentraciones más altas de vitamina D en el plasma de la madre y sus metabolitos pudieran, potencialmente, proteger de la preeclampsia.

Diez metanálisis^{9,50,57-64} que han examinado la asociación entre la deficiencia de vitamina D de la madre y la preeclampsia han tenido diferentes resultados, cuatro de esos metanálisis encontraron que no hay asociación entre la deficiencia de vitamina D y el riesgo de preeclampsia.^{9,50,60,61} Es de resaltar la limitación de la alta heterogeneidad de los estudios incluidos, sobre todo en el régimen de la suplementación con vitamina D utilizado, además que la típica combinación con calcio hace difícil distinguir cuál agente tiene el mayor efecto.⁶¹

Los resultados del estudio aleatorizado y controlado llevado a cabo por Rostami y colaboradores muestran una reducción del 60% en la probabilidad de preeclampsia (OR 0.40; IC95%: 0.30-0.60) con la utilización de ocho regímenes de suplementación diferentes de vitamina D₃ comparado con placebo.⁶⁵ Estos hallazgos fueron compatibles con la revisión sistemática emprendida por la Cochrane donde se encontró que la suplementación con vitamina D más calcio disminuye, considerablemente, el riesgo de preeclampsia, sobre todo en mujeres de alto riesgo (OR 0.45; IC95%: 0.24-0.83).⁴⁴ Por el contrario, el estudio aleatorizado y controlado de Ali y su grupo incluyó mujeres embarazadas con concentraciones de 25(OH)D menores de 10 ng/mL entre 6 y 12 semanas de gestación y compararon la suplementación con 400 UI/d como grupo control en comparación con 4000 UI/d, y encontraron una reducción en la incidencia de preeclampsia en el grupo de tratamiento (1.2 en comparación con 1.4%) pero sin significancia estadística (RR 0.16; IC95%: 0.02-1.32).⁶⁶

Khaing y su grupo, en una revisión sistemática emprendida con el objetivo de establecer la asociación entre la deficiencia de vitamina D y la aparición de preeclampsia, incluyeron más de 28,000 embarazadas participantes en 27 ensayos clínicos aleatorizados. Encontraron que la deficiencia de vitamina D (25-OH menor a 30 ng/dL) se asocia con un riesgo tres veces mayor de padecer preeclampsia (OR 3.0) y que la suplementación con calcio más vitamina D puede disminuir, significativamente, el riesgo de preeclampsia hasta un 50% en comparación con el placebo. Además, en ese estudio se encontró que las mujeres más beneficiadas son quienes están en alto riesgo de preeclampsia.⁶¹ La revisión de Fogacci y colaboradores en 2020 encontró, por su parte, que la reducción del riesgo de preeclampsia era mayor si la suplementación con vitamina D se iniciaba antes de las 20 semanas de embarazo (RR 0.35; IC95%: 0.24-0.50).⁶⁴



Con respecto a los efectos a largo plazo, el estudio de Zhang y su grupo reportó que los hijos de madres con preeclampsia tuvieron valores más elevados de presión arterial sistólica en la infancia y adolescencia. Esta asociación se atenuó en los niños que tuvieron concentraciones mayores de 25(OH)D en el cordón umbilical, que reflejaron el estado intrauterino de vitamina D, lo que los llevó a sugerir que la optimización prenatal de las concentraciones en la madre de esta vitamina pudieran ayudar a prevenir la hipertensión en los hijos de madres con preeclampsia.⁶⁷

Ante estos desenlaces discutibles queda claro que se requieren más investigaciones con resultados contundentes que determinen si la suplementación con vitamina D puede mitigar o no el riesgo de resultar con preeclampsia. Estudios que, entre otros, incluyan un mayor porcentaje de mujeres afroamericanas.

Restricción del crecimiento fetal

La vitamina D es necesaria para mantener normales las concentraciones sanguíneas de calcio y fósforo lo que, a su vez, facilita el proceso crítico para la homeostasis de iones minerales y el desarrollo óseo durante la vida fetal. Además, la vitamina D regula los genes responsables de la invasión del trofoblasto y la angiogénesis crítica para la implantación de la placenta, que es importante para el crecimiento del feto.⁵⁰ De lo anterior surgió la hipótesis de una mayor asociación entre el déficit de vitamina D de la madre y la restricción del crecimiento fetal de origen placentario.

En el estudio de Ali y su grupo se reportó una disminución estadísticamente significativa de la incidencia de restricción del crecimiento fetal en el grupo tratado con un suplemento de vitamina D₃ a dosis de 4000 UI/d en comparación con los controles (9.6 en comparación con 22.2%, respectivamente; RR 0.43; IC95%: 0.19-0.94).⁶⁶

El reciente ensayo de casos y controles de Alimohamadi y colaboradores reportó medias de 25(OH)D séricas maternas de 14.7 ng/dL y 25.3 ng/dL, respectivamente, en casos de restricción del crecimiento fetal. Las pacientes con deficiencia de vitamina D tuvieron casi seis veces mayor riesgo de restricción del crecimiento fetal ($p < 0.05$).⁶⁸

El metanálisis emprendido por Fang y coautores, que incluyó los 16 estudios más relevantes en este tema hasta el 2019, reportó que la deficiencia de vitamina D estaba asociada, de manera significativa, con aumento del riesgo de bajo peso al nacer (OR 2.39; IC95%: 1.25-4.57).⁶⁹ Sin embargo, se trata de un metanálisis con grandes limitaciones, sobre todo por la alta heterogeneidad y pobre atención a los factores de confusión en gran parte de los estudios seleccionados, lo que hace que haya que tomar con cuidado estos resultados.⁶⁹

Diabetes gestacional

El estado de la vitamina D en la madre puede alterar el riesgo de diabetes gestacional por varios mecanismos potenciales. En primer lugar, la unión de la 1,25-dihidroxitamina D₃ al receptor de vitamina D de las células B puede modular la función y la secreción de las células B del páncreas y, por lo tanto, afectar las concentraciones de glucosa circulante.⁵⁰ En segundo lugar, la vitamina D estimula la expresión de los receptores de insulina y mejora la capacidad de respuesta de la insulina para el transporte de glucosa, lo que promueve la sensibilidad a la insulina. Por último, regula el equilibrio entre las reservas de calcio extracelular e intracelular de las células B, que es esencial para los procesos intracelulares mediados por la insulina en los tejidos que responden a la insulina.⁵⁰ Ante esta posibilidad biológica se han emprendido múltiples estudios con el propósito de demostrar su asociación.

El metanálisis llevado a cabo por Wang L y colaboradores en 2020, que incluyó 53 estudios, encontró que las concentraciones de vitamina D de las pacientes con diabetes gestacional eran mucho menores en comparación con las pacientes sanas; la deficiencia de vitamina D fue un factor de riesgo de diabetes gestacional (OR 1.15; IC95%: 1.03-1.23), además de estar negativamente correlacionada con la prueba de HOMA-IR.⁷⁰ Sin embargo, de nuevo se trata de un metanálisis con una alta heterogeneidad en cuanto al momento de diagnóstico y criterios diagnósticos de diabetes gestacional, el método de detección de concentraciones de 25(OH)D y los puntos de corte para definir la deficiencia de vitamina D.⁷⁰

En la revisión sistemática y metanálisis de Zhang, que incluyó 87 estudios observacionales y 25 controlados con asignación al azar, se reportaron resultados con bajas concentraciones de vitamina D durante el embarazo asociadas con un mayor riesgo de diabetes gestacional (OR 1.85 IC 95% 1.47-2.32); sin embargo, este autor no valoró la asociación con la suplementación de vitamina D. La heterogeneidad es cuestionada a pesar de no ser mencionada por los autores como una debilidad del estudio.⁷¹ La revisión sistemática y metanálisis de Milajeredi y su grupo también mostró que la deficiencia de vitamina D generaba un aumento de 26% en el riesgo de diabetes gestacional en las pacientes con concentraciones normales (RM: 1.26 IC95%: 1.13-1.41). En el análisis de dosis-respuesta se encontró una asociación en forma de U no lineal entre las concentraciones de vitamina D y el riesgo de padecer diabetes gestacional. Las pacientes con concentraciones entre 16.03 ng/mL y 36.06 ng/mL tuvieron un riesgo significativamente reducido de padecer diabetes gestacional.⁷²

En otra revisión sistemática y metanálisis (2021), llevada a cabo por Wang M y colaboradores,⁷³ se encontró que la suplementación con vitamina

D redujo de manera significativa las concentraciones de glucosa plasmática en ayunas, de insulina y de HOMA-IR. Además, la suplementación con vitamina D durante la gestación se asoció con una reducción de eventos adversos maternos: cesárea (RR 0.75; IC95%: 0.63-0.89), hospitalización (RR 0.13; IC95%: 0.02-0.98) y hemorragia posparto (RR 0.47; IC95%: 0.22-1.0). Y en el feto una reducción significativa en las complicaciones neonatales, incluidas la hiperbilirrubinemia (RR 0.47; IC95%: 0.33-0.67), grandes para la edad gestacional (RR 0.58; IC95%: 0.38-0.89), polihidramnios (RR 0.42; IC95%: 0.24-0.72), insuficiencia respiratoria (RR 0.46; IC95%: 0.24-0.90) y parto pretérmino (RR 0.43; IC95%: 0.26-0.72).⁷³ Los autores analizaron las dosis de suplementación y las dividieron en mayores y menores de 800 UI/día. Reportaron que cualquiera de ellas podría mejorar, de manera importante, las concentraciones de la glucemia en ayunas, el test de HOMA-IR, la tasa de cesárea y de parto prematuro. Hicieron hincapié en que solo con la dosis de 800 UI/d se obtiene un efecto favorable en la hipoglucemia neonatal y en los neonatos grandes para la edad gestacional. Se observó una alta heterogeneidad en las dosis, vías y duración de la intervención de la suplementación con vitamina D entre los estudios incluidos. Los autores apuntaron, entre las debilidades del metanálisis, que se incluyeron estudios con alguna suplementación adicional a la vitamina D, lo que pudo haber tenido un efecto de interferencia de los otros suplementos en los desenlaces observados, por lo que hicieron un análisis adicional de suplementación con vitamina D sola en comparación con vitamina D con otros suplementos. Encontraron que la suplementación con vitamina D sola no tenía el mismo efecto en la reducción de los valores de la prueba de HOMA-IR.⁷³

Gran parte de estas revisiones sistemáticas terminan mencionando la necesidad de tomar con cautela los resultados observados, sobre todo por las limitaciones mencionadas para cada uno.



Para confirmar los hallazgos y entender de mejor manera los mecanismos subyacentes a los efectos de vitamina D en el metabolismo de la glucosa durante la gestación, hacen falta más estudios con asignación al azar y en grupos más numerosos.

Parto pretérmino

La deficiencia de vitamina D puede alterar el riesgo de parto prematuro espontáneo a través de sus efectos potenciales en la inmunomodulación y la respuesta inflamatoria.⁵⁰ Lu-Lu Qin y colaboradores reportaron la evidencia de una asociación entre la deficiencia de vitamina D y un riesgo creciente de parto prematuro.¹⁵ Las mujeres embarazadas con concentraciones séricas de vitamina D inferiores a 20 ng/mL experimentaron un riesgo creciente de parto prematuro (OR = 1,29; IC95%: 1.16-1.45).¹⁵ También Wagner y coautores, en su análisis *post-hoc*, respaldaron la importancia de alcanzar una concentración sanguínea de 25(OH)D sustancialmente superior a 20 ng/mL durante el embarazo para la prevención del parto prematuro; mencionaron que al alcanzar 40 ng/mL se consigue la conversión óptima de 25(OH)D a 1,25(OH)2D y un menor riesgo de parto prematuro.⁷⁴

De 11 metanálisis relacionados con el tema, 4 no encontraron asociación entre la deficiencia de vitamina D y el aumento de riesgo de parto pretérmino,^{9,57,58,75} mientras que 6 sí reportaron asociaciones significativas,^{15,50,62,63,76,77} y un metanálisis solo encontró asociación con la deficiencia si esta ocurría en el segundo trimestre de la gestación.⁷⁸ Los metanálisis que incluyeron las muestras más grandes^{15,76,77} encontraron una asociación positiva entre concentraciones maternas insuficientes de vitamina D y parto pretérmino. De nuevo se encontró una alta heterogeneidad entre los estudios incluidos, por la variación en la dosis de suplementación, semanas de gestación al momento de la recolección de la muestra sanguínea, metodología de análisis, entre otros. Además, se trata de un metanálisis que en gran

parte incluyó a mujeres blancas, donde las afroamericanas son las de mayor tasa de parto pretérmino y alto porcentaje poblacional de deficiencia de vitamina D.

Las observaciones de varios estudios muestran que se necesita una cantidad de ingesta sustancialmente superior a la recomendada del IOM de 400 UI/día para que la mayoría de las personas alcance concentraciones suficientes.⁷⁴ Además, es necesario tomar en cuenta la concentración basal de la embarazada o de la población en igual circunstancia a analizar. Esto lo estudiaron Rostmani y colaboradores en mujeres embarazadas, de Irán, que iniciaron la suplementación antes de las 14 semanas, con una dosis fundamentada en sus concentraciones de 25(OH)D basales. Encontraron que el parto pretérmino se redujo en 40% en comparación con el grupo de placebo (OR 0.6 IC 95% 0.4-0.8).⁶⁵

En gran parte de los resultados de los metanálisis publicados se sugiere que la deficiencia de vitamina D se relaciona con mayores tasas de parto pretérmino; sin embargo, los efectos de la suplementación con vitamina D no han tenido resultados consistentes. En los diferentes estudios de parto pretérmino y déficit de vitamina D, el momento de la recolección de muestras de sangre varía desde el primer trimestre hasta el parto. Además, las diferentes estaciones, la raza de las mujeres embarazadas, la dieta durante el embarazo y la exposición a la luz solar durante el embarazo son factores de confusión para la asociación entre la vitamina D de la madre y el parto prematuro. En consecuencia, hacen falta más estudios que permitan obtener más evidencia para probar este hallazgo y faltan estándares claros y uniformes para definir la deficiencia o insuficiencia de vitamina D.

Implicaciones clínicas

Las recomendaciones actuales del American College of Obstetricians and Gynecologist (ACOG)

y WHO incluyen el tamizaje de vitamina D en mujeres embarazadas con riesgo de deficiencia de esta vitamina, pero no recomiendan el tamizaje de rutina para todas las embarazadas.^{11,12} Mientras que la sociedad de endocrinología enlista al embarazo como un factor de riesgo para déficit de vitamina D, lo que sugiere que las mujeres embarazadas deberían ser tamizadas de rutina, aunque esta organización no tiene una declaración oficial para sus recomendaciones en la gestación.¹¹

Tampoco existe consenso respecto al régimen de suplementación óptimo ante deficiencia severa de vitamina D en la gestación, pero se considera que la suplementación temprana en el embarazo puede tener un efecto positivo en la mejoría de desenlaces obstétricos.⁷⁹ Con respecto a las dosis de suplementación, ACOG recomienda un máximo de 2000 UI/d mientras que la sociedad de endocrinología recomienda un máximo de 4000 UI/d.^{11,12} Basado en los ensayos clínicos, se pudiera decir que al menos 4000 UI/d son necesarios para mantener concentraciones de vitamina D óptimas durante el embarazo en mujeres con déficit severo de vitamina D, mencionando además que ningún estudio que utilizó estas dosis reportó casos de toxicidad por vitamina D o efectos adversos asociados a su suplementación.^{57,75,76,77,80} Quizá las concentraciones séricas maternas de 25(OH)D deberían medirse, al menos, al inicio del embarazo en mujeres con riesgo de déficit de vitamina D. Las recomendaciones con respecto a la suplementación deberían basarse en las concentraciones basales de 25(OH)D, individualizando el régimen a indicar. No hay recomendaciones acerca de la periodicidad de la medición de concentraciones de 25(OH)D durante el periodo de suplementación.

La adecuación relacionada con las concentraciones convenientes de vitamina D debería iniciarse a partir de la visita previa a la concepción, y ya que alguna evidencia ha mostrado

que la suplementación con vitamina D después de la concepción podría ser muy tarde para disminuir el riesgo de preeclampsia por los efectos inflamatorios que ya habrían ocurrido sobre la placentación, esta se debería iniciar incluso desde el periodo preconcepcional.^{24,81,82}

DISCUSIÓN

Se presume que durante el embarazo, el déficit de vitamina D puede tener efectos adversos en la salud de la madre y el feto al asociarse con afecciones obstétricas, como la preeclampsia, diabetes gestacional, parto pretérmino, restricción del crecimiento fetal, entre otros.⁶ A pesar de que hay múltiples estudios al respecto, las recomendaciones son débiles en relación con la suplementación específica de vitamina D durante la gestación.^{10,12} La insuficiencia de vitamina D afecta a cerca del 50% de la población mundial.² Esta pandemia de hipovitaminosis puede atribuirse a los estilos de vida y factores ambientales que reducen la exposición al sol.³² Debido a la prevalencia reportada se considera que la insuficiencia de vitamina D es un problema de salud pública y un factor de riesgo independiente de mortalidad en la población general.⁸³

La revisión aquí publicada muestra que hay una importante plausibilidad biológica para considerar que el déficit de vitamina D durante el embarazo pudiera estar asociado con pobres desenlaces obstétricos, sobre todo relacionados con los trastornos de la placentación, parto pretérmino y diabetes gestacional. Esto debido a su mecanismo de acción en la regulación de la inmunidad para la adaptación y aceptación del aloinjerto fetal, la regulación de la esteroidogénesis placentaria, la invasión del trofoblasto extraveloso y el crecimiento esquelético del feto, entre otros.

Con respecto a la asociación con desenlaces obstétricos adversos, la búsqueda se enfocó en los más comúnmente mencionados en relación con



el estado de déficit de vitamina D: preeclampsia, parto pretérmino, diabetes gestacional y restricción del crecimiento fetal. Por lo que se refiere a la preeclampsia, la hipótesis de su relación con la hipovitaminosis D se basa, sobre todo, en la asociación entre la deficiencia materna de esta vitamina y la respuesta proinflamatoria asociada con la disfunción endotelial vascular y la alteración en la invasión del trofoblasto extraveloso.

Se han emprendido múltiples estudios y revisiones sistemáticas para confirmar la hipótesis previa y, en varias ocasiones, se ha evidenciado la asociación. Además, se ha encontrado que la suplementación con vitamina D disminuye, considerablemente, el riesgo de preeclampsia, en especial en mujeres con riesgo alto.

Otro estudio también encontró que la reducción del riesgo de preeclampsia era mayor si la suplementación se iniciaba tempranamente (antes de las 20 semanas de embarazo). El déficit de vitamina D en la madre parece estar asociado con menores concentraciones de 25(OH)D en el cordón umbilical del feto y con presiones arteriales sistólicas más elevadas en la infancia de los hijos de estas madres.

Con la misma hipótesis fisiopatológica que la preeclampsia, se ha podido relacionar la restricción del crecimiento fetal de origen placentario con el déficit de vitamina D y en varios metanálisis se ha encontrado una asociación positiva entre estas dos afecciones y una disminución significativa de éstas con la suplementación de vitamina D. El aumento de riesgo de diabetes gestacional ante un déficit de vitamina D en la madre es, quizá, el desenlace obstétrico más consistente que se ha encontrado relacionado en los diferentes metanálisis, aparentemente basado en la posibilidad de la vitamina D de modular la función y secreción de las células B del páncreas y afectar así las concentraciones de glucosa circulante y además estimular la expresión de receptores de insulina y promover la sensibi-

lidad a ésta. Con frecuencia se ha encontrado una asociación positiva entre concentraciones deficientes de vitamina D en la circulación materna y aumento del riesgo de padecer diabetes gestacional. Además, la suplementación con vitamina D reduce de manera significativa las concentraciones de glucosa plasmática en ayuno, la concentración de insulina y la prueba de HOMA-IR, y una posible disminución de eventos adversos maternos y perinatales asociados con la diabetes gestacional (cesárea, hemorragia postparto, hiperbilirrubinemia neonatal, grandes para la edad gestacional, polihidramnios, insuficiencia respiratoria fetal, entre otros).^{83,34}

El último desenlace incluido en esta revisión es el parto pretérmino, en donde de nuevo se ha encontrado asociación con el déficit de vitamina D en múltiples estudios y metanálisis, y que la suplementación especialmente de inicio temprano en la gestación disminuye el riesgo de parto pretérmino si se compara con placebo.

De todo lo anterior es importante recalcar la heterogeneidad de los estudios incluidos en los diferentes metanálisis en cuanto al diseño de los estudios incluidos, momento de inicio de la suplementación, pacientes con diferentes estado basal de vitamina D, amplia variabilidad en el régimen de suplementación en términos de dosis, bolos y formas de presentación, entre otros factores, lo que no permite emitir recomendaciones fuertes con respecto a la suplementación de vitamina D durante la gestación.

Hoy en día, organizaciones como ACOG y WHO solo recomiendan el tamizaje de vitamina D materno en pacientes gestantes con alto riesgo para esta deficiencia, mientras que la sociedad de endocrinología pone el embarazo per se como un factor de riesgo para déficit de vitamina D y se asume la necesidad de su tamizaje, aunque no hay declaración oficial de esta organización al respecto de esta recomendación. La suplementación ante la deficiencia severa tampoco está

estandarizada, pero parece ser necesaria el inicio temprano en el embarazo e inclusive en etapa preconcepcional. No hay recomendaciones fuertes con respecto a la dosis de suplementación, pero basado en los ensayos clínicos, se pudiera decir que al menos 4000 UI/d son necesarios para mantener concentraciones de vitamina D óptimas durante el embarazo en mujeres con déficit severo de vitamina D. Consideramos que estudios con individualización de los regímenes de suplementación basados en el estado basal de 25(OH)D son requeridos para hacer recomendaciones fuertes con respecto a este tema.^{83,34}

La revisión emprendida por el grupo de Bialy y colaboradores (2020) referente a suplementación de vitamina D y optimización de los desenlaces obstétricos y perinatales, que incluyó el análisis de 13 revisiones sistemáticas en este tema, publicadas entre 2009 y 2018, encontró que al limitar los resultados sintetizados de los estudios aleatorizados y controlados con el mayor nivel de evidencia, no hubo beneficio significativo con la suplementación con vitamina D en términos de parto pretérmino, preeclampsia y bajo peso al nacer. Solo se encontró una diferencia significativa en el desenlace de pequeños para la edad gestacional (RR 0.72 IC 95% 0.52-0.99).⁸⁴ Cuando se incluyen revisiones sistemáticas de estudios observacionales se encuentra asociación significativa entre las concentraciones deficitarias de vitamina D y parto pretérmino, preeclampsia, diabetes gestacional y bajo peso al nacer. Al final estos autores concluyeron que la escasez de evidencia de alta calidad para estos desenlaces específicos en revisiones sistemáticas limita la posibilidad de formular recomendaciones fuertes para la indicación de la vitamina D durante el embarazo. En una parte de su análisis, los autores mencionan que una posibilidad para la falta de asociación consistente en los resultados de estos estudios se debe a las bajas concentraciones de 25(OH)D, que se vuelven un marcador de desenlaces adversos, más que un marcador de estado de vitamina D, incluso

podría considerarse un reactante de fase aguda.⁸⁴ Vale la pena mencionar que ninguna de las revisiones sistemáticas analizadas incluyó de manera explícita poblaciones de bajo o alto riesgo.

El grupo de Woo y coautores (2019) hizo una revisión crítica de artículos de metanálisis publicados entre 2012 y 2018, que incluían la relación entre la deficiencia de vitamina D y los desenlaces obstétricos adversos. Encontraron resultados mixtos y no concluyentes para establecer la asociación entre el aumento del riesgo de parto pretérmino (8 metanálisis analizados, 5 con resultados positivos a favor de la asociación) y preeclampsia (7 metanálisis analizados, 3 con resultados positivos a favor de la asociación). Estos autores anotaron que una de las potenciales razones para los resultados inconsistentes en los metanálisis, incluido el desafío analítico, fue el haber incluido resultados de varios tipos de estudios y la variación en los regímenes de suplementación de vitamina D utilizada en cada uno. Sugieren, también, que los esfuerzos deben estar encaminados a la estandarización de la medida de los metabolitos de vitamina D que puedan generar más consistencia en los hallazgos de los estudios, además de incluir cohortes de mujeres afroamericanas.⁵⁶

La debilidad de esta revisión estriba en no ser sistemática, lo que implica un posible sesgo de selección de artículos. A pesar de ello, el artículo hace un amplio recorrido por el estado actual del déficit de vitamina D y su asociación con afecciones obstétricas de alto riesgo y con vínculos importantes con la morbilidad y mortalidad materna y perinatal.

CONCLUSIONES

La evidencia respecto de la asociación entre deficiencia de vitamina D y pobres desenlaces obstétricos, en términos de tasas de preeclampsia, parto pretérmino, diabetes gestacional y restricción del crecimiento fetal no es conclu-



yente. Sin embargo, el análisis de los estudios mencionados muestra una relación entre el déficit de vitamina D y el aumento del riesgo, desenlaces impactantes y consistentes con el riesgo de resultar con diabetes gestacional. La evidencia no concluyente, asociada con la falta de recomendaciones estandarizadas para tamizaje y suplementación, representa un vacío de conocimiento con implicaciones en la atención clínica obstétrica. Se requieren estudios aleatorizados y controlados que generen resultados contundentes que permitan generar recomendaciones claras acerca de la suplementación de vitamina D durante el embarazo.

REFERENCIAS

- Bouillon R, Manousaki D, Rosen C, Trajanoska K, Rivadeneira F, Brent J. The health effects of vitamin D supplementation: Evidence from human studies. *Nature Reviews Endocrinology* 2022; 18 (2): 96-110. doi: 10.1038/s41574-021-00593-z
- Saraf R, Morton SM, Camargo Jr CA, Grant CC. Global summary of maternal and newborn vitamin D status -a systematic review. *Maternal & Child Nutrition* 2016; 12 (4): 647-68. doi: 10.1111/mcn.12210
- Palacios C, González L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 144: 138-45. doi: 10.1016/j.jsmb.2013.11.003
- Dawodu A, Wagner CL. Mother-child vitamin D deficiency: an international perspective. *ADC* 2007; 92 (9): 737-40. doi: 10.1136/adc.2007.122689
- Heyden E, Wimalawansa S. Vitamin D: Effects on human reproduction, pregnancy, and fetal well-being. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018; 180: 41-50. doi: 10.1016/j.jsmb.2017.12.011
- Karras SN, Wagner CL, Castracane VD. Understanding vitamin D metabolism in pregnancy: From physiology to pathophysiology and clinical outcomes. *Metabolism* 2018; 86: 112-23. doi: 10.1016/j.metabol.2017.10.001
- Javaid M, Crozier S, Harvey N, Gale CR, Dennison EM, Boucher BJ, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *Lancet* 2006; 367 (9504): 36-43. doi: 10.1016/S0140-6736(06)67922-1
- Viljakainen HT, Saarnio E, Hytintantti T, Miettinen M, Surcel H, Makitie O, et al. Maternal vitamin D status determines bone variables in the newborn. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (4): 1749-57. doi: 10.1210/jc.2009-1391
- Gallo S, McDermid JM, Al-Nimr RI, Hakeem R, Moreschi JM, Pari-Keener M, et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: an evidence analysis center systematic review and meta-analysis. *J Acad Nutr Diet* 2020; 120 (5): 898-924. e4. doi: 10.1016/j.jand.2019.07.002
- Guideline W. Vitamin D supplementation in pregnant women. Geneva: World Health Organization. 2012;2012. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85313/9789241504935_eng.pdf;jsessionid=F3B78CF8153E2C40A328F987128D9302?sequence=1
- 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. doi: 10.1210/jc.2011-0385
- Gynecologists ACOG. Vitamin D: screening and supplementation during pregnancy. Committee Opinion No. 495. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 197-8. doi: 10.1097/AOG.0b013e318227f06b
- Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN. Vitamin D intake: a global perspective of current status. *J Nutr* 2005; 135 (2): 310-6. doi: 10.1093/jn/135.2.310
- Lips P. Vitamin D physiology. *Progress in biophysics and molecular biology*. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92 (1): 4-8. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.016
- Qin LL, Lu FG, Yang SH, Xu HL, Luo BA. Does maternal vitamin D deficiency increase the risk of preterm birth: a meta-analysis of observational studies. *Nutrients* 2016; 8 (5): 301. doi: 10.3390/nu8050301
- Bikle DD. Vitamin D and the skin: Physiology and pathophysiology. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2012;13(1):3-19. doi: 10.1007/s11154-011-9194-0
- Heaney RP. Vitamin D endocrine physiology. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2007;22(S2):V25-V7. doi: 10.1359/jbmr.07s205
- Strugnell SA, DeLuca HF. The vitamin D receptor—structure and transcriptional activation. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1997;215(3):223-8. doi: 10.3181/00379727-215-44131
- Pike J, Kesterson R, Scott R, Kerner S, McDonnell DP, O'Malley B. Vitamin D3 receptors: molecular structure of the protein and its chromosomal gene. *Vitamin D, Molecular, Cellular and Clinical Endocrinology: Proceedings of the Seventh Workshop on Vitamin D*, eds Norman AW, Schaefer K, Grigoleit HG, Herrath D (de Gruyter, New York); 1988. doi: 10.1515/9783110846713.215
- Karras SN, Fakhoury H, Muscogiuri G, Grant WB, Van Den Ouweland JM, Colao AM, et al. Maternal vitamin D levels during pregnancy and neonatal health: evidence to date and clinical implications. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*. 2016;8(4):124-35. doi: 10.1177/1759720X16656810
- Kovacs CS. The role of vitamin D in pregnancy and lactation: insights from animal models and clinical studies. *Annual review of nutrition*. 2012;32:97-123. doi: 10.1146/annurev-nutr-071811-150742

22. Kumar R, Cohen W, Silva P, Epstein F. Elevated 1, 25-dihydroxyvitamin D plasma levels in normal human pregnancy and lactation. *The Journal of clinical investigation*. 1979;63(2):342-4. doi: 10.1172/JCI109308
23. Steichen JJ, Tsang RC, Gratton TL, Hamstra A, DeLuca HF. Vitamin D homeostasis in the perinatal period: 1, 25-dihydroxyvitamin D in maternal, cord, and neonatal blood. *New England Journal of Medicine*. 1980;302(6):315-9. doi: 10.1056/NEJM198002073020603
24. Tamblyn J, Hewison M, Wagner C, Bulmer J, Kilby MD. Immunological role of vitamin D at the maternal-fetal interface. *Journal of Endocrinology*. 2015;224(3):R107-R21. doi: 10.1530/JOE-14-0642
25. Díaz L, Sánchez I, Avila E, Halhali A, Vilchis F, Larrea F. Identification of a 25-hydroxyvitamin D3 1 α -hydroxylase gene transcription product in cultures of human syncytiotrophoblast cells. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(7):2543-9. doi: 10.1210/jcem.85.7.6693
26. Shin JS, Choi MY, Longtine MS, Nelson DM. Vitamin D effects on pregnancy and the placenta. *Placenta*. 2010;31(12):1027-34. doi: 10.1016/j.placenta.2010.08.015
27. Barrera D, Avila E, Hernández G, Halhali A, Biruete B, Larrea F, et al. Estradiol and progesterone synthesis in human placenta is stimulated by calcitriol. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2007;103(3-5):529-32. doi: 10.1016/j.jsbmb.2006.12.097
28. Chan S, Susarla R, Canovas D, Vasilopoulou E, Ohizua O, McCabe CJ, et al. Vitamin D promotes human extravillous trophoblast invasion in vitro. *Placenta*. 2015;36(4):403-9. doi: 10.1016/j.placenta.2014.12.021
29. Tamblyn J, Susarla R, Jenkinson C, Jeffery L, Ohizua O, Chun RF, et al. Dysregulation of maternal and placental vitamin D metabolism in preeclampsia. *Placenta*. 2017;50:70-7. doi: 10.1016/j.placenta.2016.12.019
30. Kovacs CS, WoodLand ML, Fudge NJ, Friel JK. The vitamin D receptor is not required for fetal mineral homeostasis or for the regulation of placental calcium transfer in mice. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2005;289(1):E133-E44. doi: 10.1152/ajpendo.00354.2004
31. Young BE, Cooper EM, McIntyre AW, Kent T, Witter F, Harris ZL, et al. Placental vitamin D receptor (VDR) expression is related to neonatal vitamin D status, placental calcium transfer, and fetal bone length in pregnant adolescents. *The FASEB journal*. 2014;28(5):2029-37. doi: 10.1096/fj.13-246736
32. Bouillon R, Van Assche FA, Van Baelen H, Heyns W, De Moor P. Influence of the vitamin D-binding protein on the serum concentration of 1, 25-dihydroxyvitamin D 3: significance of the free 1, 25-dihydroxyvitamin D 3 concentration. *The Journal of clinical investigation*. 1981;67(3):589-96. doi: 10.1172/JCI110072
33. Narchi H, Kochiyil J, Zayed R, Abdulrazzak W, Agarwal M. Maternal vitamin D status throughout and after pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2010;30(2):137-42. doi: 10.3109/01443610903315652
34. Fernández-Alonso AM, Dionis-Sánchez EC, Chedraui P, González-Salmerón MD, Perez-Lopez FR. First-trimester maternal serum 25-hydroxyvitamin D3 status and pregnancy outcome. *Int J Gynaecol Obstet* 2012; 116 (1): 6-9. doi: 10.1016/j.ijgo.2011.07.029
35. Holmes VA, Barnes MS, Alexander HD, McFaul P, Wallace JM. Vitamin D deficiency and insufficiency in pregnant women: a longitudinal study. *British Journal of Nutrition*. 2009;102(6):876-81. doi: 10.1017/S0007114509297236
36. Markestad T, Aksnes L, Ulstein M, Aarskog D. 25-Hydroxyvitamin D and 1, 25-dihydroxyvitamin D of D2 and D3 origin in maternal and umbilical cord serum after vitamin D2 supplementation in human pregnancy. *The American journal of clinical nutrition*. 1984;40(5):1057-63. doi: 10.1093/ajcn/40.5.1057
37. Zhang JY, Lucey AJ, Horgan R, Kenny LC, Kiely M. Impact of pregnancy on vitamin D status: a longitudinal study. *British Journal of Nutrition*. 2014;112(7):1081-7. doi: 10.1017/S0007114514001883
38. Marzolo M-P, Farfán P. New insights into the roles of megalin/LRP2 and the regulation of its functional expression. *Biological research*. 2011;44(1):89-105. doi: 10.4067/S0716-97602011000100012
39. Ma R, Gu Y, Zhao S, Sun J, Groome LJ, Wang Y. Expressions of vitamin D metabolic components VDBP, CYP2R1, CYP27B1, CYP24A1, and VDR in placentas from normal and preeclamptic pregnancies. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2012;303(7):E928-E35. doi: 10.1152/ajpendo.00279.2012
40. Powe CE, Seely EW, Rana S, Bhan I, Ecker J, Kurumanchi A, et al. First trimester vitamin D, vitamin D binding protein, and subsequent preeclampsia. *Hypertension*. 2010;56(4):758-63. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.158238
41. Liang S, Di Quinzio M, Fleming G, Permezel M, Rice GE, Georgiou HM. New biomarkers for the prediction of spontaneous preterm labour in symptomatic pregnant women: a comparison with fetal fibronectin. *BJOG* 2015; 122 (3): 370-9. doi: 10.1111/1471-0528.12993
42. Liang S, Di Quinzio MK, Fleming G, Permezel M, Georgiou HM. Is vitamin D binding protein a novel predictor of labour? *PloS one* 2013; 8 (10): e76490. doi: 10.1371/journal.pone.0076490
43. Bodnar LM, Platt RW, Simhan HN. Early-pregnancy vitamin D deficiency and risk of preterm birth subtypes. *Obstet Gynecol* 2015; 125 (2): 439. doi: 10.1097/AOG.0000000000000621
44. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane database of systematic reviews*. 2018(10). doi: 10.1002/14651858.CD001059.pub5
45. Del Valle HB, Yaktine AL, Taylor CL, Ross AC. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. 2011. doi: 10.17226/13050



46. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Annals of epidemiology*. 2009;19(2):73-8. doi: 10.1016/j.annepidem.2007.12.001
47. Ross AC. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D. *Public health nutrition*. 2011;14(5):938-9. doi: 10.1017/S1368980011000565
48. Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, Ebeling M, Wagner CL. Vitamin D supplementation during pregnancy: Double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *JBMR* 2011; 26 (10): 2341-57. doi: 10.1002/jbmr.463
49. Choi R, Kim S, Yoo H, Cho Y, Kim SW, Chung JH, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in pregnant Korean women: The first trimester and the winter season as risk factors for vitamin D deficiency. *Nutrients* 2015; 7: 3427-48. doi: 10.3390/nu7053427
50. Wei S-Q, Qi H-P, Luo Z-C, Fraser WD. Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26 (9): 889-99. doi: 10.3109/14767058.2013.765849
51. Ghulmiyyah L, Sibai B, editors. *Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia*. *Seminars in perinatology*; 2012: Elsevier. doi: 10.1053/j.semperi.2011.09.011
52. Momentti AC, Estadella D, Pisani LP. Role of vitamin D in pregnancy and Toll-like receptor pathway. *Steroids*. 2018;137:22-9. doi: 10.1016/j.steroids.2018.07.009
53. Wagner CL, Taylor SN, Dawodu A, Johnson DD, Hollis BW. 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
54. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D and pregnancy: skeletal effects, nonskeletal effects, and birth outcomes. *Calcified tissue international*. 2013;92(2):128-39. doi: 10.1007/s00223-012-9607-4
55. Barrera D, Díaz L, Noyola-Martínez N, Halhali A. Vitamin D and inflammatory cytokines in healthy and preeclamptic pregnancies. *Nutrients*. 2015;7(8):6465-90. doi: 10.3390/nu7085293
56. Woo J, Giurgescu C, Wagner CL. Evidence of an association between vitamin D deficiency and preterm birth and preeclampsia: a critical review. *Journal of midwifery & women's health*. 2019;64(5):613-29. doi: 10.1111/jmwh.13014
57. Pérez-López FR, Pasupuleti V, Mezones-Holguin E, Benites-Zapata VA, Thota P, Deshpande A, et al. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertility and Sterility* 2015; 103 (5): 1278-88. e4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.02.019
58. Roth DE, Leung M, Mesfin E, Qamar H, et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: state of the evidence from a systematic review of randomised trials. *Bmj*. 2017;359. doi: 10.1136/bmj.j5237
59. Harvey NC, Holroyd C, Ntani G, Javadi K, Cooper P, Moon R, et al. Vitamin D supplementation in pregnancy: a systematic review. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2014;18(45):1-190. doi: 10.3310/hta18450
60. Tabesh M, Salehi-Abargouei A, Tabesh M, Esmailzadeh A. Maternal vitamin D status and risk of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98 (8): 3165-73. doi: 10.1210/jc.2013-1257
61. Khaing W, Arj-Ong Vallibhakara S, Tantrakul V, Vallibhakara O, Rattanasiri S, McEvoy M, et al. Calcium and Vitamin D Supplementation for Prevention of Preeclampsia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Nutrients* 2017. doi: 10.3390/nu9101141
62. De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane database of systematic reviews*. 2016(1). doi: 10.1002/14651858.CD008873.pub3
63. Aguilar-Cordero M, Lasserrot-Cuadrado A, Mur-Villar N, León-Ríos X, Rivero-Blanco T, Perez-Castillo IM. Vitamin D, preeclampsia and prematurity: A systematic review and meta-analysis of observational and interventional studies. *Midwifery*. 2020;87:102707. doi: 10.1016/j.midw.2020.102707
64. Fogacci S, Fogacci F, Banach M, Michos ED, Hernandez AV, Lip G, et al. Vitamin D supplementation and incident preeclampsia: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Clinical Nutrition*. 2020;39(6):1742-52. doi: 10.1016/j.clnu.2019.08.015
65. Rostami M, Tehrani FR, Simbar M, Bidhendi Yarandi R, Minoee S, Hollis BW, et al. Effectiveness of prenatal vitamin D deficiency screening and treatment program: a stratified randomized field trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018;103(8):2936-48. doi: 10.1210/jc.2018-00109
66. Ali AM, Alobaid A, Malhis TN, Khattab AF. Effect of vitamin D3 supplementation in pregnancy on risk of preeclampsia—Randomized controlled trial. *Clinical Nutrition*. 2019;38(2):557-63. doi: 10.1016/j.clnu.2018.02.023
67. Zhang M, Michos ED, Wang G, Wang X, Mueller NT. Associations of cord blood vitamin D and preeclampsia with offspring blood pressure in childhood and adolescence. *JAMA network open*. 2020;3(10):e2019046-e. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.19046
68. Alimohamadi S, Esna-Ashari F, Rooy RSB. Relationship of vitamin D serum level with intrauterine growth retardation in pregnant women. *Int J Women's Heal Reprod Sci*. 2020;8:221-6. doi: 10.15296/ijwhr.2020.35
69. Fang K, He Y, Mu M, Liu K. Maternal vitamin D deficiency during pregnancy and low birth weight: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2021;34(7):1167-73. doi: 10.1080/14767058.2019.1623780
70. Wang L, Zhang C, Song Y, Zhang Z. Serum vitamin D deficiency and risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Archives of Medical Science*. 2020;16(1). doi: 10.5114/aoms.2020.94433

71. Zhang Y, Gong Y, Xue H, Xiong J, Cheng G. Vitamin D and gestational diabetes mellitus: a systematic review based on data free of Hawthorne effect. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2018;125(7):784-93. doi: 10.1111/1471-0528.15060
72. Milajerdi A, Abbasi F, Mousavi SM, Esmailzadeh A. Maternal vitamin D status and risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Clinical Nutrition* 2021; 40 (5): 2576-86. doi: 10.1016/j.clnu.2021.03.037
73. Wang M, Chen Z, Hu Y, Wang Y, Wu Y, Lian F, et al. The effects of vitamin D supplementation on glycemic control and maternal-neonatal outcomes in women with established gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition* 2021; 40 (5): 3148-57. doi: 10.1016/j.clnu.2020.12.016
74. Wagner C, Baggerly C, McDonnell S, Baggerly K, French CB, Baggerly L, et al. Post-hoc analysis of vitamin D status and reduced risk of preterm birth in two vitamin D pregnancy cohorts compared with South Carolina March of Dimes 2009-2011 rates. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016; 155: 245-51. doi: 10.1016/j.jsbmb.2015.10.022
75. Thorne-Lyman AL, Fawzi WW. Vitamin A and carotenoids during pregnancy and maternal, neonatal and infant health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012; 26: 36-54. doi: 10.1111/j.1365-3016.2012.01284.x
76. Amegah AK, Klever MK, Wagner CL. Maternal vitamin D insufficiency and risk of adverse pregnancy and birth outcomes: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *PLoS One* 2017; 12 (3): e0173605. doi: 10.1371/journal.pone.0173605
77. Zhou SS, Tao YH, Huang K, Zhu BB, Tao FB. Vitamin D and risk of preterm birth: Up-to-date meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *J Obstet Gynaecol* 2017; 43 (2): 247-56. doi: 10.1111/jog.13239
78. Lian RH, Qi PA, Yuan T, Yan PJ, et al. Systematic review and meta-analysis of vitamin D deficiency in different pregnancy on preterm birth: Deficiency in middle pregnancy might be at risk. *Medicine* 2021; 100 (24). doi: 0.1097/MD.00000000000026303
79. Wagner CL, Hollis BW, Kotsa K, Fakhoury H, Karras SN. Vitamin D administration during pregnancy as prevention for pregnancy, neonatal and postnatal complications. *Rev Endocr Metab Disord* 2017; 18 (3): 307-22. doi: 10.1007/s11154-017-9414-3
80. Hollis BW, Wagner CL. New insights into the vitamin D requirements during pregnancy. *Bone Research* 2017; 5(1): 1-16. doi: 10.1038/boneres.2017.30
81. Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Rheum Dis Clin* 2012; 38 (1): 125-39. doi: 10.1016/j.rdc.2012.03.012
82. Schulz EV, Cruze L, Wei W, Gehris J, Wagner CL. Maternal vitamin D sufficiency and reduced placental gene expression in angiogenic biomarkers related to comorbidities of pregnancy. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017; 173:273-9. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.02.003
83. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane* 2014 (1). doi: 10.1002/14651858.CD007470.pub3
84. Bialy L, Fenton T, Shulhan-Kilroy J, Johnson DW, McNeil DA, Hartling L. Vitamin D supplementation to improve pregnancy and perinatal outcomes: an overview of 42 systematic reviews. *BMJ* 2020; 10 (1): e032626. doi: 10.1136/bmjopen-2019-032626

CITACIÓN ACTUAL

De acuerdo con las principales bases de datos y repositorios internacionales, la nueva forma de citación para publicaciones periódicas, digitales (revistas en línea), libros o cualquier tipo de referencia que incluya número doi (por sus siglas en inglés: Digital Object Identifier) será de la siguiente forma:

REFERENCIAS

1. Yang M, Guo ZW, Deng CJ, Liang X, Tan GJ, Jiang J, Zhong ZX. A comparative study of three different forecasting methods for trial of labor after cesarean section. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;25(11):239-42. <https://doi.org/10.1016/j.jyobfe.2015.04..0015>*

* El registro Doi deberá colocarse con el link completo (como se indica en el ejemplo).