



Servicio de Obstetricia y Ginecología  
Hospital Universitario  
Virgen de las Nieves  
Granada

## PROFILAXIS CON VITAMINA D DURANTE EL EMBARAZO

*Inmaculada Cardona Benavides.*

*21/12/2017*

### **INTRODUCCIÓN.**

La vitamina D ha demostrado tener una función más allá del hueso, pues en los últimos años se ha incrementado su reconocimiento como potente regulador de múltiples funciones biológicas, encontrando receptores para la vitamina D en tejidos a lo largo de todo el organismo. De este modo, la vitamina D se ha relacionado con la autoinmunidad, la fertilidad, la gestación, la prevención de infecciones, etc.

Actualmente la investigación sobre la vitamina D ha experimentado un gran auge, también en el sector de la obstetricia, pues al introducir en PubMed las palabras clave vitamin D + pregnancy encontramos que hemos pasado de 1 artículo en 2011 a 315 artículos en 2016.

El déficit de vitamina D durante el embarazo se ha relacionado con eventos adversos obstétricos y perinatales, como preeclampsia, diabetes gestacional, fetos pequeños para la edad gestacional, riesgo de un menor desarrollo neurológico del recién nacido, etc.

Según el estudio de Rodríguez-Dehli et al, acerca de la prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D en embarazadas del norte de España, un 35'3% de las gestantes presentaron niveles insuficientes y un 27'4%, niveles deficientes. Este estudio demuestra, a su vez, que los déficits de vitamina D

son más importantes en aquellas embarazadas que tenían sobrepeso u obesidad, durante los meses de octubre a mayor y en las de menor edad.

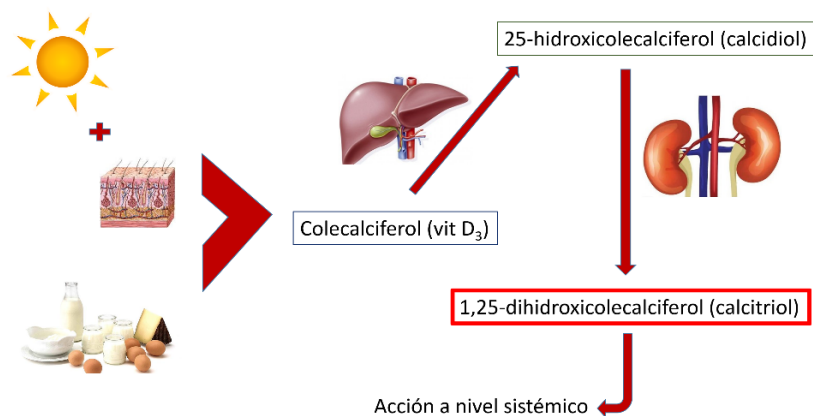
Por todo ello, la nueva guía de la SEGO sobre “El control prenatal del embarazo normal” de 2017, incluye la profilaxis con vitamina D para evitar complicaciones maternas y fetales, principalmente en gestantes con alto riesgo de hipovitaminosis.

## FISIOLOGÍA DE LA VITAMINA D.

La vitamina D, también podríamos denominarla hormona D, según el significado de estas palabras por el diccionario de la Real Academia Española:

-Hormona: “Producto de secreción de ciertas glándulas que, transportado por el sistema circulatorio, excita, inhibe o regula la actividad de otros órganos o sistemas de órganos”.

-Vitamina: “Cada una de las sustancias orgánicas que existen en los alimentos y que, en cantidades pequeñísimas, son necesarias para el perfecto equilibrio de las diferentes funciones vitales”.



El colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>) se forma en la piel por medio de la acción de los rayos ultravioleta de la luz del sol, por lo que debemos presuponer que una adecuada exposición al sol evitaría el déficit de vitamina D. Una adecuada exposición solar durante 10 minutos equivaldría a 200 UI de vitamina D. Aunque debemos tener en cuenta que nos encontramos en un país en el que la

ropa no deja, la mayor parte del año, mucha superficie corporal al descubierto, por motivos sociales como climatológicos. Lo que puede conllevar que tengamos un déficit de vitamina D.

Además, la vitamina D también podemos aportarla a nuestro organismo desde la dieta, sobre todo por los alimentos ricos en lácteos, el pescado azul, los champiñones y los huevos. El problema es que las fuentes alimenticias de vitamina D son bastante limitadas y en muchas ocasiones el aporte no es el suficiente. Por ello, se considera que la dieta solo contribuye con un 10% a los niveles de vitamina D en el organismo.

La vitamina D en sí misma no es la sustancia activa que actúa sobre el organismo, por el contrario debe someterse a una serie de reacciones en el hígado y posteriormente en el riñón para obtener el producto final activo, el 1,25-dihidroxicolecalciferol o calcitriol. En los últimos años se han descubierto otros tejidos capaces de sintetizar este metabolito activo, como las células deciduales, el trofoblasto o la placenta, por lo que se plantea la importancia de la vitamina D a este nivel.

Para saber los valores de vitamina D en el organismo no podemos medir el calcitriol, sino que medimos el calcidiol. Según el laboratorio que realice la determinación del compuesto debemos tener en cuenta los valores de referencia:

	ng/mL	nmol/L
Suficiente	>30	>75
Insuficiente	20-30	50-75
Deficiente	<20	<50

Consideramos que existe una deficiencia severa en aquellas mujeres con determinaciones de vitamina D <10 ng/mL.

Los polimorfismos del receptor de la vitamina D permiten que su unión sea más o menos precisa, pudiendo conllevar cambios en los niveles de vitamina D y en la homeostasis del calcio.

## **IMPORTANCIA DE LA VITAMINA D EN EL INICIO DE LA GESTACIÓN.**

### **Implantación.**

El calcitriol parece tener un papel fundamental en la regulación del gen HOXA10 en las células estromales del endometrio, permitiendo la recepción e implantación intrauterina. Por tanto, la fertilidad se puede ver comprometida ante un déficit de vitamina D, tal y como demuestran algunos estudios realizados sobre ratas. Estos estudios demuestran que la reproducción esta preservada pero con una fertilidad limitada en aquellas ratas con déficit de vitamina D. Esta limitación se corregía al administrar calcitriol, así como con una dieta rica en calcio, fósforo y lactosa, lo que presupone que la vitamina D en la fertilidad también actúa por medio de efectos indirectos en la homeostasis mineral.

Otros estudios, como el de Halhali et al, demuestran que la inyección de calcitriol parece incrementar el peso del útero y promover la diferenciación decidual del endometrio.

Por otro lado, en el proceso de la implantación, también debemos tener en cuenta el papel de la función inmunorreguladora de la vitamina D. La síntesis de calcitriol por parte de las células deciduales tiene la capacidad de regular la activación de las células NK, dendríticas, los macrófagos y los linfocitos T del útero. Esto da lugar a importantes efectos por medio de citoquinas, al inhibir Th1 y activar Th2, que juegan un papel fundamental en la implantación.

Además, las células deciduales durante el primer trimestre han demostrado que, por medio de la vitamina D tanto en su forma de calcidiol como de calcitriol, pueden inducir la formación de catelicidina y  $\beta$ -defensinas que tienen un importante papel antibacteriano.

### **Trofoblasto.**

Las células deciduales maternas, así como el trofoblasto, son capaces de producir niveles detectables de calcitriol debido a la expresión del CYP27B1. A su vez, encontramos un aumento de los receptores VDR para la vitamina D tanto en el trofoblasto como en la decidua, por lo que varios tipos celulares en

la placenta pueden responder al calcitriol por medio de una regulación autocrina o paracrina.

Sin embargo, el metabolismo de la vitamina D depende de la diferenciación trofoblástica. El aumento de  $\beta$ -hCG por la diferenciación de las células del trofoblasto se relaciona con una disminución de la función de CYP27B1, aunque no se han observado cambios en la expresión de los receptores VDR, por lo que el metabolismo de la vitamina D en la placenta depende del momento de la diferenciación celular. Por otro lado, la línea celular trofoblástica que expresa JEG-3, como ocurre en el coriocarcinoma, también expresa CYP27B1 y presenta una disminución epigenética de VDR, por tanto la acción de 1,25-hidroxicolecalciferol es mucho menor que en las células inmaduras o no afectadas por AMPc del trofoblasto.

Por otro lado, las citoquinas inflamatorias y el IGF-1, al actuar sobre las células trofoblásticas, producen un estímulo para la expresión del citocromo y la síntesis de calcitriol.

El catabolismo de la vitamina D en el trofoblasto se lleva a cabo por la expresión del citocromo CYP24A1, el cual presenta una metilación silenciosa epigenética en la placenta humana, para impedir la degradación de la vitamina. Pero, algunos estudios han demostrado la activación de este citocromo en aquellas células afectadas por el AMPc.

Los estudios más recientes se acercan a la función inmunomoduladora de la vitamina D a este nivel, debido al estímulo para la síntesis de catelicidina y de TNF- $\alpha$ . De este modo, se busca el papel que puede ejercer esta hormona-vitamina en la preeclampsia o en el síndrome antifosfolípido.

### **Placentación.**

La introducción de las células del citotrofoblasto y de las células EVT diferenciadas en la decidua y el miometrio materno en el primer trimestre es la base de la placentación.

Sabemos que un mal inicio de la placentación puede acarrear importantes consecuencias durante la gestación. Por ejemplo, la invasión superficial de las células EVT puede conllevar abortos, preeclampsia, restricción del crecimiento

fetal, nacimientos pretérmino o muerte fetal. Por otro lado, la no restricción de la invasión por parte del citotrofoblasto se asocia a coriocarcinomas malignos, mola invasiva y/o una placentación alterada por adhesión al miometrio como en la placenta ácreta, su invasión en la placenta íncrta o la invasión de órganos vecinos en la placenta pércrta.

La vitamina D y sus metabolitos, por medio de múltiples vías metabólicas, parecen tener un papel importante en la motilidad e invasión de las células EVT, por lo que sería muy útil frente a la preeclampsia, pero es un tema que necesita de un estudio mucho más profundo. Por otro lado, la vitamina D ha demostrado restablecer fallos en la motilidad de las células del endotelio del cordón umbilical en gestaciones complicadas por diabetes gestacional o preeclampsia.

## **ALTERACIONES DURANTE EL EMBARAZO RELACIONADAS CON LA VITAMINA D.**

### **Preeclampsia.**

La preeclampsia es la hipertensión grave inducida por el embarazo, asociada a proteinuria y/u otras alteraciones sistémicas, debida a una mala función placentaria a partir de la semana 20 de gestación. La importancia de este cuadro radica en su alto riesgo de complicaciones, siendo una de las primeras causas de morbilidad materno-fetal en todo el mundo. Pues, la preeclampsia se relaciona, desde el punto de vista materno, con el desprendimiento prematuro de placenta normoinsera, el parto prematuro, el síndrome HELLP, etc. Mientras que desde la parte fetal se asocia a nacimientos pretérmino, muerte fetal intrauterina, bajo peso al nacer y restricción del crecimiento intrauterino.

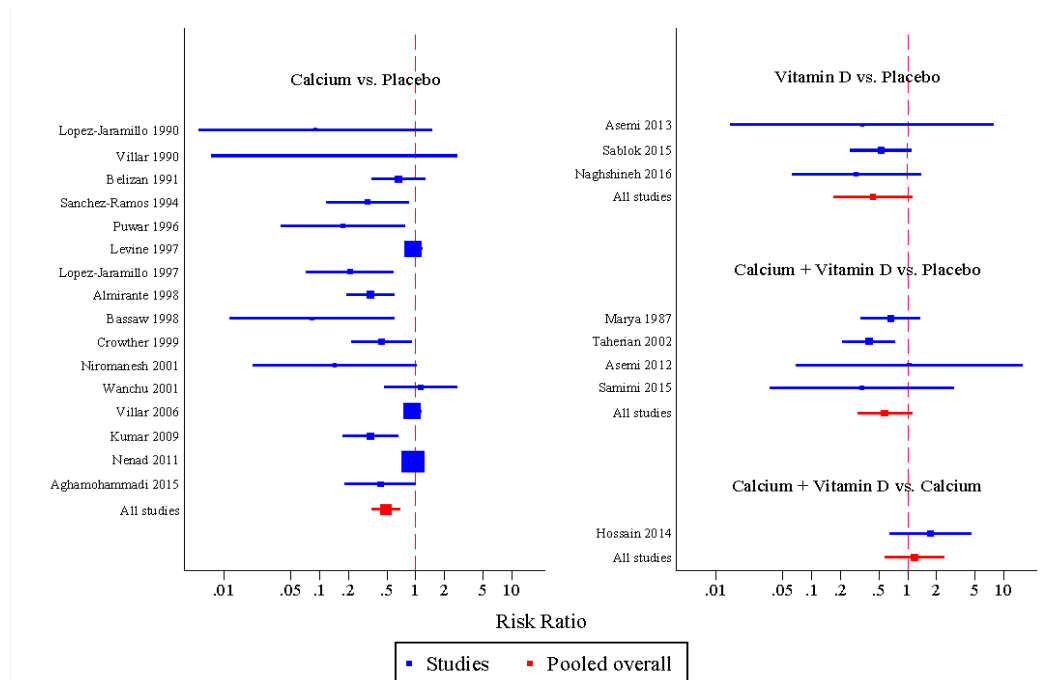
Hace años se descubrió la relación inversa entre el calcio y la preeclampsia, y se ha sugerido que la suplementación con calcio (>1g/día) podría tener una acción preventiva sobre este cuadro. Así, la OMS, aconseja la suplementación con calcio en aquellas mujeres con alto riesgo de tener una dieta pobre en calcio. Esta profilaxis parece ser realmente efectiva en aquellas mujeres con

suplementos cálcicos durante al menos 18 semanas durante la gestación. Esta profilaxis presenta un NNT (número necesario a tratar) de 19, teniendo en cuenta que siempre obtendremos un resultado beneficioso de la profilaxis.

Sin embargo, la suplementación con vitamina D con o sin calcio durante la gestación para reducir el riesgo de preeclampsia y de hipertensión grave inducida por el embarazo es controvertida, a pesar de que se ha llegado a describir un riesgo cinco veces mayor de preeclampsia en embarazadas con hipovitaminosis D.

La reducción del riesgo de preeclampsia es aproximadamente del 46%, 53% y 50% cuando comparamos con placebo la administración de calcio, vitamina D o calcio + vitamina D, respectivamente. El problema es que las reducciones del riesgo que se producen con la profilaxis con vitamina D o con el calcio + vitamina D no son estadísticamente significativas, mientras que la reducción del riesgo por la profilaxis con calcio sí lo es.

Los NNT de estos suplementos son 17 y 23, en función de la administración de vitamina D o de vitamina D y calcio, aunque no podemos asegurar que sean beneficiosos ni dañinos.



Khaing et al. Calcium and Vitamin D Supplementation for Prevention of Preeclampsia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Nutrients*. 2017

Por tanto, la evidencia acerca de la utilidad de la suplementación con vitamina D no está clara, pues las revisiones sistemáticas de ensayos clínicos controlados y aleatorizados no muestran beneficio, mientras que las revisiones de estudios observacionales sí lo hacen. Por ello, es necesario que se realicen más ensayos clínicos para determinar la eficacia de la vitamina D de forma aislada, o en combinación con calcio, para la prevención de la preeclampsia.

### **Diabetes gestacional.**

La diabetes gestacional es una enfermedad cada vez más extendida en los países occidentales. Se define como la presencia de cifras altas de glucosa en sangre durante la gestación en mujeres que previamente tenían un buen control glucídico.

Las causas que llevan al desarrollo de la diabetes gestacional son múltiples. En primer lugar debemos tener en cuenta que el embarazo es un período de resistencia a la insulina y de incremento de su producción, de modo que el umbral de resistencia aumenta en los tejidos maternos y una mayor cantidad de glucosa pasa al feto.

Entre los factores de riesgo para el desarrollo de diabetes gestacional cabe destacar la obesidad, la edad materna >35 años, los antecedentes familiares de diabetes, los antecedentes personales de diabetes gestacional... así como un factor de riesgo en auge en los últimos años, como es el déficit de vitamina D.

En las gestantes, la hipovitaminosis D, parece tener relación con altos niveles de glucosa en sangre, resistencia a la insulina y un incremento del riesgo de padecer diabetes mellitus gestacional. La vitamina D regula el calcio intra y extracelular, siendo éste un cofactor importante de la insulina en hueso, músculo y tejido adiposo.

Aunque no se ha encontrado una relación directa entre el déficit de vitamina D y la diabetes gestacional, puede que exista un beneficio ante la administración de vitamina D, en aquellas gestantes con dicha hipovitaminosis de modo que consigamos un aumento de la sensibilidad a la glucosa.

**Crecimiento intrauterino restringido.**

La restricción del crecimiento intrauterino es una importante causa de morbimortalidad perinatal, como la prematuridad o la muerte intrauterina. El problema es que aún no se conoce definitivamente la fisiopatología de este proceso, aunque parece que la mayoría de los CIR tardíos son de causa placentaria.

La posible relación de la vitamina D con la restricción del crecimiento intrauterino se basa en el metabolismo del calcio, así como en una función placentaria alterada.

En las placentas de los fetos CIR encontramos que la expresión de receptores para la vitamina D se encuentran disminuidos, dando lugar a alteraciones trofoblásticas. De modo que, la administración de vitamina D exógena no implicaría una mejora de la prevalencia de este problema, pues el resultado se ve limitado por la expresión del receptor y no tanto por el déficit de la vitamina en sí misma.

**Parto pretérmino.**

Una de las principales causas del inicio del parto antes de la semana 37 de gestación son las infecciones, aunque aún no está del todo clara la fisiopatología del inicio del parto de forma prematura. Las infecciones conllevan un aumento en la producción de citoquinas, que podría ser la base de la vía para el inicio del parto.

La vitamina D, como ya hemos explicado previamente, parece tener un papel fundamental en la modulación de la respuesta inmune y, por tanto, en la defensa frente a las infecciones.

Un reciente meta-análisis de 18 estudios, tanto observacionales como experimentales, defiende la relación existente entre la hipovitaminosis D y el parto pretérmino con una evidencia suficiente. De este modo, niveles de calcitriol <75 nmol/L (<30 ng/mL) se asociaron con un aumento del riesgo de parto antes de la semana 37 del 13% al 38%, respectivamente según se mida el metabolito entre las semanas 35-37 y las semanas 32-34.

**Tromboprofilaxis durante la gestación.**

Los múltiples efectos secundarios inducidos por la Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM) no son frecuentes ni graves normalmente. Estos efectos se producen por la unión errónea de las moléculas de heparina con proteínas y células diferentes a la antitrombina.

De este modo, el uso continuado de tromboprofilaxis con HBPM parece estar asociado con osteopenia, por lo que la profilaxis con calcio y vitamina D puede que evite la aparición de osteoporosis. Aunque son necesarios más estudios para reconocer una clara relación entre la profilaxis y la disminución de la osteoporosis por heparina.

**CONCLUSIÓN.**

Es necesario que se realicen más estudios, sobre todo ensayos clínicos, para poder relacionar significativamente la hipovitaminosis D con algunas importantes patologías durante la gestación o resultados perinatales graves.

En esta clase hemos querido demostrar cómo y por qué está adentrándose la vitamina D en la Obstetricia, y comenzar a darle realmente el valor que puede llegar a tener.

Por todo lo expuesto en esta clase, y siguiendo las recomendaciones de la ACOG y del nuevo protocolo de la SEGO no deberíamos prescribir suplementos con vitamina D de forma rutinaria a todas las embarazadas. Sin embargo, en aquellas gestantes con riesgo de presentar una hipovitaminosis D podría ser útil realizar una determinación de los valores de la vitamina. En aquellas gestantes con muy alto riesgo de hipovitaminosis o niveles insuficientes (20-30 ng/mL) se aconseja llegar a administrar hasta 1000 unidades de vitamina D diarias, subiendo hasta 2000 unidades/día en aquellas con niveles deficientes (<20 ng/mL) de la vitamina.

**BIBLIOGRAFÍA.**

1. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Control Prenatal del Embarazo Normal. 2017.

2. Rodríguez-Dehli et cols. Prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D y factores asociados en mujeres embarazadas del norte de España. *Nutrición Hospitalaria*. 2015. 31(4):1633-1640
3. Khaing et al. Calcium and Vitamin D Supplementation for Prevention of preeclampsia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Nutrients*, 2017, October. pii: E1141. doi: 10.3390/nu9101141
4. Ganguly et al. Vitamin D, the placenta and early pregnancy: effects on trophoblast function. *The Journal of Endocrinology*. 2017, November. pii: JOE-17-0491. doi: 10.1530/JOE-17-0491
5. Guía NICE. Vitamin D: supplement use in specific population groups. 2014.
6. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 495: Vitamin D: Screening and supplementation during pregnancy. 2011.
7. Burris et al. Vitamin D and Gestational Diabetes Mellitus. *Curr Diab Rep*. 2014.
8. Knabl et al. Role of Placental VDR Expression and Function in Common Late Pregnancy Disorders. *International Journal of Molecular Diseases*. 2017, November.
9. Triunfo et al. Low maternal circulating levels of vitamin D as potential determinant in the development of gestational diabetes mellitus. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2017, October. Volume 40, Issue 10, pp 1049-1059.
10. Liu et al. Vitamin D, the placenta and pregnancy. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2012, July. Volume 523, Issue 1, pp 37-47.
11. Karras et al. Understanding vitamin D metabolism in pregnancy: From physiology to pathophysiology and clinical outcomes. *Metabolism Clinical and Experimental*. 2017.
12. Park et al. Placental vitamin D metabolism and its associations with circulating vitamin D metabolites in pregnant women. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2017, October. doi:10.3945/ajcn.117.153429

13. Alban et al. Adverse Effects of Heparin. *Handbook of Experimental Pharmacology* volume 207. Diciembre 2011. Heparin- A Century of Progress pp 211-263
14. Deruelle et al. The use of low-molecular-weight heparins in pregnancy—how safe are they? *Current opinión in Obstetrics and Gynecology*. Diciembre 2007. 19 (6); 573-577 DOI: 10.1097/GCO.0b013e3282f10e33

**Anexo 1.** Comparativa entre los principales suplementos vitamínicos para la gestación con vitamina D.

**Vitamina D 1 UI = 0'025 µg**

<b>Complemento vitamínico</b>	<b>Vitamina D</b>
Femasvit	5 µg
Femibion	10 µg
Forgest	10 µg
Gestagyn embarazo	5 µg
Gynecomplex	5 µg
Profemme Prime Embarazo	5 µg
Natalben Supra	10 µg
Seidibion	15 µg

**Anexo 2.** Prevención del déficit de vitamina D durante la gestación.

<b>Marca comercial</b>	<b>Cantidad</b>
Deltius (colecalfiferol)	
-Deltius 10.000UI/mL.	400 UI/día = 2 gotas = 0'04 mL = 10 µg
-Deltius 25.000UI/2'5 mL solución oral.	No se recomienda durante la gestación
Vitamina D3 Kern Pharma (colecalfiferol)	400 UI/día = 6 gotas = 0'2 mL = 10 µg
Hidroferol (calcifediol)	No se debe tomar durante el embarazo