

## Editorial

### Suplementación prenatal con vitamina D, un asunto aún no resuelto.

Siempre se ha reconocido la relevancia de una nutrición balanceada durante el embarazo. Sin embargo, el rol de micronutrientes como la vitamina D (VD) en el proceso reproductivo es un tema de activa investigación. Desde el punto de vista bioquímico, se sabe que existe un aumento de las concentraciones circulantes de calcitriol (1,25-[OH]-VD) (la forma activa de la VD), desde etapas precoces en la gestación<sup>1</sup>. Es así como el calcitriol llega a duplicar sus niveles hacia al final del embarazo, donde este micronutriente es crucial para el desarrollo óseo fetal. Adicionalmente, la placenta expresa componentes claves del metabolismo de la VD, así como los receptores para esta vitamina, tanto en su lado materno como fetal<sup>2,3</sup>.

Desde el punto de vista clínico, la deficiencia de VD ha demostrado ser un problema prevalente y sus posibles consecuencias negativas en el embarazo se han evidenciado en diferentes poblaciones<sup>4</sup>. De hecho, datos globales muestran que la hipovitaminosis D está presente en más de la mitad de las mujeres embarazadas y recién nacidos en casi todas las regiones del mundo<sup>5</sup>. Esta compleja situación también se sospecha en Chile, dado que según la última encuesta nacional de salud, 89% de las mujeres en edad fértil tendría niveles de VD bajo el límite de 30 ng/mL<sup>6</sup>. Las revisiones sistemáticas de estudios observacionales y experimentales han mostrado una asociación entre la deficiencia de VD en la embarazada y el desarrollo de complicaciones gestacionales, incluyendo parto prematuro, bajo peso al nacer, diabetes mellitus gestacional (DMG) y preeclampsia, entre otros<sup>7-10</sup>. Aunque los estudios experimentales disponibles que evalúan la suplementación prenatal con VD sugieren un menor riesgo de DMG, parto prematuro y bajo peso al nacer<sup>7,11</sup>, la cantidad y calidad de la evidencia aún no ha sido considerada suficiente para recomendar la evaluación del status inicial ni la suplementación universal con este micronutriente durante la gestación.

En el presente número de la revista, Gracia y Cols. nos presentan los resultados de un estudio de cohorte con 190 mujeres embarazadas que recibieron suplementación con VD, con dosis diaria adaptada al nivel de déficit observado al inicio del embarazo (1000

o 2000 UI, según la clasificación inicial). Este estudio de intervención se enfoca en la comparación de los resultados perinatales entre el subgrupo de pacientes que lograron normalizar los niveles de VD y aquellas que no lo hicieron, independiente del valor inicial o de la dosis de VD utilizada. En primer lugar, los autores describen que la proporción de pacientes que comenzaron el embarazo con hipovitaminosis D (25-OH-VD < 30 ng/mL) fue de 72,5%. Por otro lado, este subgrupo de pacientes que requirió suplementación desde el primer control prenatal mostró una mayor frecuencia de resultados perinatales adversos en comparación con el subgrupo de pacientes que inicialmente tenía valores normales de VD. Este resultado se observó aún cuando un 61% de las pacientes suplementadas logró alcanzar niveles normales de VD en la medición realizada a principios del 3er trimestre de gestación. Adicionalmente, no se evidenció diferencias significativas en cuanto al riesgo perinatal, entre las pacientes que lograron y aquellas que no lograron normalizar los niveles de VD mediante la suplementación prenatal. Por lo tanto, los autores concluyen que en esta cohorte no se observaron beneficios significativos para las pacientes que recibieron suplementación prenatal con 1000 o 2000 UI de VD durante el embarazo, dependiendo del grado de déficit inicial.

Los hallazgos descritos por Gracia y cols. tienen el mérito inicial de mostrar la importancia de revisar nuestra práctica clínica diaria con un enfoque crítico y propositivo. En sus resultados se rescata primero, la sugerencia de evaluar más profundamente la prevalencia de hipovitaminosis D en una población que, al igual que la nuestra, podría llegar a niveles críticos que signifiquen un riesgo no sólo para la salud materno-perinatal, sino que además para la salud ósea en un porcentaje muy significativo de embarazadas. Los hallazgos descritos son preocupantes tanto por la gran proporción de embarazadas con déficit severo (27,5% <15 ng/mL), como por la observación de que en más de un tercio de las pacientes con hipovitaminosis D no se logra corregir la deficiencia con una suplementación intensiva con 1000 o 2000 UI de VD al día. Dado que el diseño del estudio presentó una adherencia

completa al tratamiento indicado, los hallazgos muestran que las dosis estándar no fueron efectivas para el 100% de la población analizada. Esto podría estar en el contexto de lo que algunos autores han reconocido como una respuesta personal variable a la suplementación con VD dentro de una misma población estudiada<sup>12</sup>.

Por otro lado, la estrategia de corrección prenatal de la hipovitaminosis D hasta valores normales en el tercer trimestre no parece mejorar los resultados obstétricos analizados, en comparación al grupo de embarazadas que no logra esa corrección. Debe considerarse, de todos modos, que la intervención fue suspendida en el momento de confirmarse la llegada a valores normales (aproximadamente a las 31-32 semanas), sin que se describa una dosis de mantención posterior, como está indicado en el manejo del adulto con hipovitaminosis D<sup>13</sup>. La persistencia de un riesgo elevado a pesar de la suplementación prenatal, podría explicarse por diversas razones. Entre éstas destaca la potencial presencia de otros factores predisponentes en el grupo de gestantes con hipovitaminosis D, como el exceso de peso materno, por ejemplo, cuya relevancia no ha sido abordada. Adicionalmente, dado que todas las pacientes con hipovitaminosis recibieron suplementación prenatal, no hubo una comparación contra placebo, elemento que podría haber contribuido a evidenciar algún beneficio. Finalmente, el uso del límite de normalidad en 30 ng/mL en la gestación es todavía un punto importante a revisar, dado que algunos autores han sugerido un valor mayor de 40 ng/mL con el objetivo de reducir riesgos obstétricos como el parto prematuro<sup>14</sup>.

El conjunto de limitaciones que presenta el trabajo de Gracia y cols. hace difícil llegar a conclusiones que apoyen o descarten completamente el efecto protector de esta intervención. No obstante, lejos de criticar con desmesura tales limitaciones, se concuerda con los autores acerca de la necesidad de seguir explorando las opciones de análisis que el registro adecuado de la información clínica permita realizar, principalmente incrementando del número de participantes con información disponible de covariables de interés. La profundización de éste estudio y el reporte de diversos trabajos actualmente en curso<sup>7</sup>, que analizan la posible relevancia de la suplementación prenatal con VD sobre el riesgo materno-perinatal, contribuirán a la respuesta de esta interrogante aún no resuelta.

### **Marcelo Farías Jofré, MD/PhD**

Profesor Asistente

Departamento de Obstetricia, División de Obstetricia y Ginecología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

### **Referencias**

1. Møller, U. K. et al. Changes in calcitropic hormones, bone markers and insulin-like growth factor i (IGF-I) during pregnancy and postpartum: A controlled cohort study. *Osteoporos. Int.* 24, 1307–1320 (2013).
2. Park, H. et al. Placental vitamin D metabolism and its associations with circulating vitamin D metabolites in pregnant women. *Am J Clin Nutr* 106, 1439–1487 (2017).
3. Tamblyn, J. A., Hewison, M., Wagner, C. L., Bulmer, J. N. & Kilby, M. D. Immunological role of vitamin D at the maternal-fetal interface. *Journal of Endocrinology* 224, R107–R121 (2015).
4. Wagner, C. L. & Hollis, B. W. The Implications of Vitamin D Status During Pregnancy on Mother and her Developing Child. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 9, 500 (2018).
5. Saraf, R., Morton, S. M. B., Camargo, C. A. & Grant, C. C. Global summary of maternal and newborn vitamin D status - a systematic review. *Matern. Child Nutr.* 12, 647–668 (2016).
6. Leiva, C., Borzutzky, A., Le Roy, C. & Rojas, L. Deficiencia de vitamina D: propuesta de modelo chileno para una política nacional de fortificación alimentaria. *Temas de la Agenda Pública, Centro de Políticas Públicas UC 1–18* (2020). Available at: <https://politicaspublicas.uc.cl/wp-content/uploads/2020/07/Paper-No-124.pdf>.
7. Palacios, C., Kostiuk, L. K. & Peña-Rosas, J. P. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, (2019).
8. Tous, M., Villalobos, M., Iglesias, L., Fernández-Barrés, S. & Arija, V. Vitamin D status during pregnancy and offspring outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur. J. Clin. Nutr.* 74, 36–53 (2020).
9. 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 Int. J. Obstet. Gynaecol.* 125, 784–793 (2018).

10. Qin, L. L., Lu, F. G., Yang, S. H., Xu, H. L. & Luo, B. A. Does maternal Vitamin D deficiency increase the risk of preterm birth: A meta-analysis of observational studies. *Nutrients* 8, (2016).
  11. Pilz, S. et al. Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence. *Endocr. Connect.* 8, R27–R43 (2019).
  12. Carlberg, C. & Haq, A. The concept of the personal vitamin D response index. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 175, 12–17 (2018).
  13. Rosen, C. J. et al. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr. Rev.* 33, 456–92 (2012).
  14. Wagner, C. 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.* 155, 245–51 (2016).
-