



<https://doi.org/10.24245/mim.v38i1.7315>

# Funciones extraesqueléticas de la vitamina D

## Extraskelletal functions of vitamin D.

Cintia Mejía-García

### Resumen

**ANTECEDENTES:** En la actualidad, el interés por la suplementación de vitamina D va más allá de sus funciones calcémicas porque la deficiencia en sus concentraciones se ha vinculado con enfermedades inmunológicas, ginecológicas y con la reproducción humana.

**OBJETIVO:** Revisar la evidencia más reciente en relación con las consecuencias de su deficiencia en distintas alteraciones en la vida reproductiva de la mujer y del hombre.

**METODOLOGÍA:** Ensayo retrospectivo basado en la búsqueda bibliográfica de artículos que relacionan la deficiencia de la vitamina D con la aparición del síndrome de ovario poliquístico, miomatosis uterina, endometriosis, reserva ovárica, factor masculino (en reproducción), técnicas de reproducción asistida, embarazo, lactancia y menopausia. La búsqueda se efectuó en las bases de datos de PubMed y Google Scholar de artículos publicados entre 1999 y 2020.

**RESULTADOS:** Se encontraron 108 artículos y se descartaron 91 por no reunir los criterios de inclusión. Puesto que el análisis se limitó exclusivamente a la relación de la aparición de enfermedades en la mujer vinculadas con alteraciones en la vida reproductiva debidas a la deficiencia de vitamina D, solo se analizaron 17.

**CONCLUSIONES:** En la práctica clínica, tomar decisiones acerca de los distintos tratamientos es siempre difícil, y más aún cuando existe polémica de cuándo, cómo y cuánto. En general, parece eficaz y seguro el consumo de vitamina D con el esquema de dosis altas, pues aumenta el apego al tratamiento por su comodidad y no representa mayor riesgo de toxicidad, además de que permite una pronta corrección de las concentraciones séricas de la vitamina, sobre todo en los pacientes en quienes se desea alcanzar el objetivo en poco tiempo, como pueden ser las mujeres que ingresarán a algún tratamiento de reproducción.

**PALABRAS CLAVE:** Vitamina D; embarazo; síndrome de ovario poliquístico; endometriosis; reserva ovárica; deficiencia de vitamina D; reproducción; menopausia; lactancia.

### Abstract

**BACKGROUND:** Nowadays, the interest in vitamin D supplementation goes beyond its calcemic functions because deficiency in its concentrations has been related to immunological, gynecological and human reproductive diseases.

**OBJECTIVE:** To review the most recent evidence in relation to the consequences of its deficiency in different alterations in the reproductive life of women and men.

**METHODOLOGY:** Retrospective trial based on the bibliographic search of articles relating vitamin D deficiency with the appearance of polycystic ovary syndrome, uterine myomatosis, endometriosis, ovarian reserve, male factor (in reproduction), assisted reproduction techniques, pregnancy, lactation, and menopause. The search was performed in PubMed and Google Scholar databases for articles published between 1999 and 2020.

**RESULTS:** We found 108 articles and discarded 91 because they did not meet the inclusion criteria. Since the analysis was limited exclusively to the relationship of the appearance of diseases in women linked to alterations in reproductive life due to vitamin D deficiency, only 17 were analyzed.

**CONCLUSIONS:** In clinical practice, making decisions about different treatments is always difficult, and even more so when there is controversy about when, how, and how much. In general, it seems effective and safe to take vitamin D with the high-

Ginecología y obstetricia. Biología de la reproducción humana.

**Recibido:** octubre 2021

**Aceptado:** diciembre 2021

### Correspondencia

Cintia Mejía García  
dracintia@hotmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Mejía-García C. Funciones extraesqueléticas de la vitamina D. Med Int Méx 2022; 38 (1): 75-84.

dose schedule, since it increases adherence to treatment due to its convenience and does not represent a greater risk of toxicity; it also allows prompt correction of serum concentrations of the vitamin, especially in patients in whom it is desired to reach the objective in a short time, such as women who will undergo reproductive treatment.

**KEYWORDS:** Vitamin D; Pregnancy; Polycystic ovary syndrome; Endometriosis; Ovarian reserve; Vitamin D deficiency; Reproduction; Menopause; Lactation.

## ANTECEDENTES

La vitamina D es una hormona esteroidea que se produce en la piel después de la exposición solar. Es reconocida históricamente por su relevancia en la formación ósea y la mineralización del hueso; sin embargo, en los últimos años las acciones extraesqueléticas de la vitamina D han emergido como un área de mucho interés científico.<sup>1</sup>

Se sabe que tanto el receptor como las enzimas requeridas para la producción de esta vitamina se expresan en diversas células y tejidos humanos, lo que ha permitido atribuirle efectos benéficos en el cerebro, colon, vasos sanguíneos, páncreas, placenta, próstata y sistema reproductivo; mientras que su deficiencia se ha relacionado con la diabetes mellitus, enfermedades infecciosas, autoinmunitarias, cardiovasculares e, incluso, el cáncer.<sup>1,2</sup>

En cuanto a las concentraciones séricas óptimas de la vitamina D, es importante mencionar que una concentración superior a 30 ng/mL se considera normal y si rebasa los 40 ng/mL es deseable; sin embargo, si es inferior a 30 ng/mL se diagnostica insuficiencia. Si la concentración es menor a 20 ng/mL es deficiencia y si está por debajo de 10 ng/mL se consideran de alto riesgo para presentar osteomalacia o raquitismo. Si la

concentración es superior a 150 ng/mL, serán tóxicas.<sup>2</sup>

## LA IMPORTANCIA DE LA VITAMINA D

La vitamina D desempeña un papel muy importante en la salud de la mujer, en especial durante su vida fértil: en el embarazo, la lactancia, y en la pre y posmenopausia.<sup>3</sup> De hecho, el receptor de esta sustancia se ha identificado en el endometrio, miometrio, ovario, cuello del útero y tejido mamario. Diversos estudios sugieren que la vitamina D tiene participación en muchas funciones del sistema reproductivo de la mujer y el hombre y en muchas enfermedades que afectan el potencial reproductivo de los seres humanos.

La asociación entre la vitamina D y la reproducción está descrita en diversos estudios que observaron una diferencia estacional en las tasas de embarazo y en la calidad de los embriones obtenidos luego de la fecundación *in vitro*, con valores superiores durante la primavera y más bajos en el otoño.<sup>2</sup> Esta variabilidad en la “eficacia reproductiva” parecía asociarse con la cantidad de horas de luz porque en los países nórdicos, donde las tasas de ovulación y receptividad del endometrio eran inferiores durante los inviernos largos y oscuros, no había diferencia en la frecuencia de las relaciones sexuales ligadas



a los periodos de luz-oscuridad que pudieran relacionarse con las tasas de embarazo.<sup>2</sup>

Los estudios experimentales en ratas hembra demostraron que la deficiencia de vitamina D resultó en un daño severo, traducido en una reducción del 75% en la fertilidad global, del 45 al 70% en la tasa de embarazo y del 67 al 100% en la tasa de embarazo viable, en tanto que la inseminación con semen de ratas macho deficientes en vitamina D reducía su capacidad reproductiva en un 73%.<sup>2</sup>

La expresión del receptor de la vitamina D en tejidos reproductivos (ovario, útero, placenta y testículos) o relacionados con la reproducción (hipotálamo o hipófisis) ha planteado la posibilidad de que la vitamina D podría afectar la reproducción de la mujer y del hombre. En ella, las concentraciones de vitamina D se han relacionado con el síndrome de ovario poliquístico, miomatosis uterina, endometriosis y reserva ovárica; en los hombres, con la calidad del semen y el recuento, motilidad y morfología de los espermatozoides.<sup>2</sup>

### VITAMINA D Y SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

Son pocos los estudios observacionales que han identificado una asociación inversa entre las concentraciones séricas de vitamina D y la resistencia a la insulina, fenotipo de hiperandrogenismo y concentraciones circulantes de andrógenos en mujeres con síndrome de ovario poliquístico.<sup>4</sup>

En 1999, Thys-Jacobs y su grupo describieron la normalización del ciclo menstrual en 7 de 9 mujeres oligomenorreicas con síndrome de ovario poliquístico que recibieron un complemento con vitamina D durante al menos seis meses.<sup>2,5</sup> Los desenlaces se confirmaron 10 años después en otro estudio, en el que 60 mujeres con in-

fertilidad y síndrome de ovario poliquístico se asignaron a tres grupos: las que recibieron calcio y vitamina D, metformina o ambos. Quienes recibieron el tratamiento combinado tuvieron mayor cantidad de folículos dominantes y mejores tasas de ovulación espontánea.<sup>2,6</sup>

Algunos estudios han reportado que la dieta complementada con vitamina D mejora la sensibilidad a la insulina,<sup>4</sup> las concentraciones circulantes de testosterona, los parámetros de la foliculogénesis ovárica y la ovulación en el síndrome de ovario poliquístico.<sup>7</sup> Uno de ellos estudió el efecto de la vitamina D en la insulina en 15 mujeres con obesidad y síndrome de ovario poliquístico; la sensibilidad a la insulina se determinó mediante la prueba de tolerancia a la glucosa, y se encontró una mejoría estadísticamente significativa.<sup>4</sup>

También está reportado que altas concentraciones séricas de vitamina D son predictoras de respuesta ovárica en mujeres tratadas con citrato de clomifeno para inducir la ovulación, independientemente del índice de masa corporal,<sup>1</sup> en tanto que las concentraciones disminuidas de vitamina D se asociaron con tasas bajas de desarrollo folicular y embarazo, luego de la estimulación ovárica con 50 mg de citrato de clomifeno.<sup>8</sup>

En un estudio efectuado en 57 mujeres que padecían síndrome de ovario poliquístico, con índice de masa corporal promedio de 25.4, recibieron un régimen de 20,000 UI de vitamina D semanales durante seis meses; al cabo de ese lapso se registró una disminución significativa en la concentración sérica de glucosa. Alrededor del 50% de quienes tenían oligomenorrea o amenorrea reportaron la normalización e, incluso, mejoría en la regularización de los ciclos menstruales.<sup>8</sup>

Las concentraciones séricas de vitamina D se correlacionan negativamente con el índice de

masa corporal, la obesidad central y las medidas de adiposidad.<sup>1,2,4</sup> Un estudio observacional, que incluyó a 38 mujeres, mostró que las bajas concentraciones de vitamina D estuvieron determinadas por el grado de adiposidad, lo que permite plantear la hipótesis de que la deficiencia de vitamina D en el síndrome de ovario poliquístico puede ser consecuencia de la obesidad y que, a través de esta vía, podría agravarse la resistencia a la insulina de forma independiente.<sup>7</sup> Si se toma en cuenta que la vitamina D es una hormona liposoluble,<sup>9</sup> es posible que su secuestro en el tejido adiposo explique el aumento en las tasas de deficiencia de vitamina D observado en mujeres con síndrome de ovario poliquístico. De hecho, los pacientes obesos suelen requerir dosis más altas de vitamina D para tratar las deficiencias que aquéllos con peso normal.

Este desenlace coincidió con otros estudios previos en los cuales se observó que la resistencia a la insulina en el síndrome de ovario poliquístico era más profunda de lo que se podía predecir mediante el índice de masa corporal. En ese sentido, se detectó que el índice de masa corporal y la deficiencia de vitamina D se comportaban como parámetros predictivos, independientes del desarrollo folicular o del embarazo en mujeres anovulatorias con síndrome de ovario poliquístico tratadas con citrato de clomifeno.<sup>1</sup>

## VITAMINA D Y MIOMATOSIS UTERINA

La vitamina D es una hormona multifuncional que regula múltiples procesos celulares como la proliferación y diferenciación celular. En este sentido, varios estudios han demostrado los efectos anticancerígenos de la vitamina D en ciertos tipos de cáncer, y se ha propuesto que dichos efectos son mediados por tres mecanismos principales que se detallan enseguida:<sup>9,10</sup>

1. Está demostrado que la vitamina D induce un arresto del ciclo celular en células can-

cerosas, impidiendo su progresión y, por tanto, disminuyendo su proliferación.<sup>10</sup>

2. La vitamina D inhibe la ruta de señalización Wnt/ $\beta$ -catenina, resultando en la disminución de genes diana, que participan en procesos celulares como la proliferación celular, la migración y la diferenciación.<sup>10</sup>
3. La acción antitumoral de la vitamina D no se debe solo a su efecto antiproliferativo, sino también a su capacidad para inducir la apoptosis en las células cancerígenas.<sup>10</sup>

Así, diversos estudios *in vitro* han demostrado que la vitamina D es capaz de inhibir la proliferación y la producción de proteínas de la matriz extracelular, y de aumentar la apoptosis en una línea celular en la miomatosis uterina.<sup>10</sup> De acuerdo con estos datos, se sugiere que la vitamina D podría ser un tratamiento efectivo para prevenir el crecimiento de los miomas y estabilizar su tamaño.<sup>10</sup>

Un estudio con ratones a los que se implantaron fragmentos de miomas uterinos humanos los dividió en dos grupos: uno tratado con vitamina D (0.5 a 1 mg/kg/día) en el corto y largo plazo y otro sin esta suplementación. El análisis *in vivo* reveló que, mientras el tratamiento en el corto plazo solo fue capaz de contener el tamaño de los miomas, en el largo plazo redujo significativamente su tamaño al disminuir la proliferación celular, inhibir la formación de matriz extracelular y aumentar la apoptosis en las células que los formaban, sin mostrar efectos secundarios.<sup>10</sup> Por su parte, el análisis *in vitro* demostró que el tratamiento con vitamina D inhibió el crecimiento de las células primarias de los miomas humanos cultivados mediante la inducción del arresto del ciclo celular en fase G0/G1 (al disminuir el porcentaje de células en división) y redujo la proliferación celular.<sup>10</sup>



Los datos arrojados sugieren que el tratamiento con vitamina D en el corto plazo podría ser efectivo para mantener el tamaño de los miomas y prevenir su crecimiento, mientras que el tratamiento por periodos más prolongados podría disminuir su tamaño de forma efectiva, sin efectos secundarios asociados.<sup>10</sup>

Halder y su grupo evaluaron el efecto de la vitamina D *in vivo* en dos estudios diferentes. En ellos utilizaron diversos modelos animales con miomas y tratados con distintos fármacos. Los desenlaces mostraron que el tratamiento con vitamina D (0.5 mg/kg/día) durante tres semanas redujo significativamente el tamaño de los miomas y disminuyó la expresión de los genes participantes en la proliferación (Pcna, Ccnd1, Myc, Cdk1, Cdk2 y Cdk4) y la apoptosis (Bcl2 y Bclx). El tratamiento redujo la expresión de los marcadores de proliferación PCNA y MKI67 e incrementó la expresión de la caspasa-3.<sup>10,11</sup>

Ciavattini y su grupo analizaron el efecto de la suplementación con vitamina D en mujeres con miomas uterinos e hipovitaminosis concomitante, con concentraciones séricas inferiores a 30 ng/mL. Las pacientes que cumplieron con esos criterios conformaron el grupo control (n = 43) y recibieron el complemento con vitamina D oral a dosis de 50,000 UI de colecalciferol a la semana durante dos meses y con dosis de mantenimiento de 2000 UI al día durante 12 meses. Quienes no recibieron el complemento integraron el grupo control (n = 34). En este último se registró un incremento significativo en el tamaño de los miomas. En el grupo de estudio no hubo diferencias significativas, lo cual sugiere que la vitamina D podría ser un tratamiento eficiente para mantener o disminuir el tamaño de los miomas uterinos.<sup>10,12</sup>

### VITAMINA D Y ENDOMETRIOSIS

Los estudios *in vitro* de endometriosis aún son limitados; sin embargo, uno de ellos demostró

que el tratamiento con calcitriol para los implantes endometriósicos suprime, significativamente, las interleucinas y el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  que inducen la respuesta inflamatoria.<sup>1</sup> Este desenlace ilustra el papel potencialmente inmunomodulador que podría desempeñar la vitamina D en el proceso inflamatorio de la endometriosis.

La asociación entre la vitamina D y la endometriosis se basa en los siguientes hallazgos:

1. El endometrio humano expresa el receptor de la vitamina D y  $1\alpha$ -hidroxilasa, que podría ser un posible sitio de síntesis extrarrenal y de acción de la vitamina D.
2. La vitamina D tiene efectos inmunomoduladores;<sup>13</sup> los macrófagos, las células dendríticas y los linfocitos expresan al receptor de la vitamina D mientras que sus metabolitos activos inducen la destrucción de agentes microbiológicos e inhiben la presentación y maduración de antígenos de las células dendríticas.

### VITAMINA D Y RESERVA OVÁRICA

La vitamina D es un regulador potencial de las concentraciones de hormona antimülleriana en sangre. Diversos estudios han evaluado la correlación entre las concentraciones de esta vitamina con la hormona antimülleriana o la foliculo estimulante. En 2009, al demostrarse la existencia de un receptor de vitamina D en el gen promotor de la hormona antimülleriana se abrió la posibilidad de relacionar ambas sustancias.<sup>2</sup> Curiosamente, en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (quienes con frecuencia reportan una reserva ovárica elevada) el aporte de vitamina D produce efectos opuestos, al disminuir las concentraciones anormalmente elevadas de hormona antimülleriana. La relación entre las concentraciones séricas de vitamina D

y de hormona folículo estimulante urinaria es inversa: bajas concentraciones de vitamina D se corresponden con altas concentraciones de hormona folículo estimulante y bajas de hormona antimülleriana. Esto simula una baja reserva ovárica, por lo cual hay que considerar deficiencia de vitamina D cuando las concentraciones de la hormona antimülleriana sean bajas. Además, la deficiencia de vitamina D podría influir en la reserva ovárica, predisponiendo a la paciente a una menopausia temprana.<sup>2</sup>

Por lo anterior, podría deducirse que las concentraciones más altas de vitamina D, al potenciar la maduración folicular, serían útiles en las técnicas de reproducción asistida pues facilitarían la estimulación ovárica controlada; sin embargo, se requieren más estudios de la suplementación con vitamina D para estos fines.<sup>2</sup>

#### VITAMINA D Y FACTOR MASCULINO

La vitamina D se ha asociado con aspectos relacionados con la reproducción masculina, entre ellos la calidad seminal y las concentraciones de hormonas sexuales.<sup>4,8</sup> Los receptores de la vitamina D se expresan en los testículos humanos, al igual que en los de otros animales, tanto en estructura (epidídimo, vesículas seminales y próstata), como en las células (células de Leydig y espermatozoides), lo cual indica una acción de la vitamina D en la formación y regulación de los espermatozoides.<sup>4</sup>

La expresión del receptor de la vitamina D en los espermatozoides varía según la región, sobre todo en la postacrosómica y en el cuello de los espermatozoides maduros; también fluctúa dependiendo del grado de madurez y de la morfología. Así, la vitamina D regula el metabolismo y aumenta la concentración del calcio intracelular, afecta la espermatogénesis, movilidad, hiperactivación espermática y reacción acrosómica. Si la expresión del receptor de

la vitamina D se encuentra disminuida en los testículos, se producen efectos negativos en la fertilidad porque puede disminuir la concentración y movilidad espermática en el eyaculado y producir anomalías histológicas.<sup>4</sup>

Los estudios experimentales con vitamina D en ratas permitieron comprobar que no solo su deficiencia en machos producía una menor tasa de embarazo, sino que cuando se compensaba la hipocalcemia relacionada con la deficiencia de vitamina D la fertilidad se restauraba solo parcialmente, volviendo necesaria la suplementación de la vitamina para que la fertilidad retornara a la normalidad.<sup>4</sup> Se ha comprobado que existe una conexión directa entre las concentraciones séricas de vitamina D y las de testosterona total, así como su biodisponibilidad, apreciándose incluso un aumento de esta hormona después de la suplementación. A partir de estas observaciones es posible deducir que las concentraciones de vitamina D influyen positivamente en la espermatogénesis, maduración y capacidad de fecundación de los espermatozoides.<sup>4</sup>

La enzima que metaboliza la vitamina D, la CYP24A1, se detectó en los testículos humanos, conducto eyaculatorio, espermatozoides maduros y células de Leydig. Un estudio midió esta enzima en hombres infértiles y sanos y encontró una reducción significativa de la CYP24A1 en los primeros y concluyó que los cambios en las concentraciones de vitamina D afectan a la infertilidad mediante diversos mecanismos; por ejemplo, la deficiencia de vitamina D reduce la movilidad y altera la morfología normal de los espermatozoides.<sup>8</sup>

Algunos estudios han demostrado una correlación positiva entre las concentraciones séricas de vitamina D y de testosterona, así como entre la suplementación de vitamina D, la calidad del semen y la fertilidad.<sup>8</sup>



Lo hasta aquí expuesto sugiere que la vitamina D desempeña un papel decisivo en la espermatogénesis, la maduración espermática y la función endocrina; sin embargo, se requieren aún más estudios para definir con claridad la utilidad de la vitamina D en la reproducción masculina.

### VITAMINA D Y TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

Un estudio prospectivo en el cual participaron 84 mujeres en tratamiento para fertilización *in vitro* evaluó las concentraciones de vitamina D en la secreción folicular y determinó una asociación entre ésta y los desenlaces del ciclo, al encontrar concentraciones significativamente más elevadas de vitamina D en las pacientes que lograron embarazarse después de la transferencia de embriones en fresco. Sin embargo, otro estudio similar con 82 mujeres infértiles no encontró correlación entre las concentraciones séricas o foliculares de vitamina D y los desenlaces de la fertilización *in vitro*.<sup>13,14,15</sup>

### VITAMINA D Y EMBARAZO

Diversos estudios han evaluado las consecuencias negativas de la deficiencia de vitamina D en la salud de la mujer embarazada y del recién nacido.<sup>16</sup> Se ha reportado que las embarazadas con concentraciones séricas de vitamina D menores de 15 ng/mL antes de la semana 22 tienen un riesgo de preeclampsia cinco veces mayor y, a su vez, los neonatos de mujeres con preeclampsia duplican el riesgo de sufrir hipovitaminosis D. Así, el déficit de vitamina D en la madre puede convertirse en un factor de riesgo independiente de preeclampsia.<sup>16</sup>

Un metanálisis reciente confirma la asociación entre deficiencia en la madre de vitamina D y el riesgo de preeclampsia,<sup>15</sup> mientras que dos estudios de intervención evaluaron el efecto de la suplementación con vitamina D en distintos

parámetros del síndrome metabólico en embarazadas. En uno de ellos se dio un complemento con vitamina D a 120 embarazadas a partir de la semana 18 hasta el parto de la siguiente manera: el grupo A recibió 200 UI diarias, el B 50,000 UI al mes y el C 50,000 UI de manera quincenal. Las concentraciones séricas en los tres grupos se elevaron significativamente; sin embargo, en los grupos B y C el índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR) disminuyó bastante, lo que sugiere un efecto benéfico de la vitamina D en las mujeres embarazadas con síndrome metabólico.<sup>16</sup>

En el segundo estudio de intervención, 54 mujeres con diabetes gestacional recibieron vitamina D (100,000 UI en dos dosis separadas por tres semanas) y 27 controles tomaron placebo. En el primer grupo aumentaron significativamente las concentraciones séricas de vitamina D y, a su vez, disminuyeron las de la glucemia en ayunas, insulinemia, HOMA-IR, colesterol total y LDL.<sup>16</sup>

Con respecto al feto, su esqueleto requiere una adecuada transferencia placentaria de calcio y vitamina D, sobre todo durante el primer trimestre. La desnutrición de la madre repercute en el crecimiento y el peso del niño al nacer y, en consecuencia, en su masa esquelética; en algunos casos llega a observarse reducción en la densidad mineral ósea neonatal. A pesar de que las concentraciones de calcio fetal o su mineralización esquelética no se ven afectadas por deficiencia materna de vitamina D, durante el periodo neonatal tal deficiencia puede manifestarse como raquitismo congénito y mayor incidencia de hipocalcemia neonatal tardía.<sup>16</sup> En el recién nacido, las concentraciones circulantes de vitamina D son entre 60 y 80% de las de la madre. La vida media de la vitamina D es, aproximadamente, de tres semanas; es decir, la concentración sérica comienza a disminuir en el primer mes de vida si los niños no reciben complementos con vitamina D o son expuestos al sol.<sup>16</sup>

## VITAMINA D Y LACTANCIA

Alrededor del 79% de las mujeres que amamantan tienen concentraciones insuficientes de vitamina D durante el puerperio, razón por la que su leche contiene bajos aportes de esta sustancia para el recién nacido. En el transcurso de la infancia, las concentraciones de vitamina D dependen de los depósitos al nacer, de la dieta (leche humana o fórmula), la suplementación y la exposición solar. Por su parte, el contenido de la vitamina en la leche humana depende del consumo de la madre y su exposición al sol. Las madres con deficiencia de vitamina D producirán leche con baja actividad antirraquítica y sus hijos tendrán, por lo tanto, bajas concentraciones de vitamina D, salvo que reciban un complemento o se expongan al sol.<sup>3</sup>

A las ocho semanas de vida, el recién nacido con lactancia materna exclusiva de madres con deficiencia de vitamina D y sin exposición al sol tendrán valores séricos bajos; en cambio, si la madre no tiene deficiencia y su leche tampoco, el hijo no la tendrá.<sup>3</sup>

## VITAMINA D Y MENOPAUSIA

Durante la menopausia, el hipoestrogenismo está ligado a bajas concentraciones de vitamina D porque los estrógenos son esenciales en la actividad renal de ésta. Mantener concentraciones óptimas de vitamina D en la posmenopausia disminuye el riesgo de osteoporosis y de fracturas en las pacientes que ya padecen la enfermedad. Por tanto, las mujeres con masa ósea baja deben recibir complementos con esta vitamina.<sup>3</sup>

## SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D

El consenso científico actual coincide en considerar las concentraciones séricas de vitamina D en los límites de 20 a 100 ng/mL como normales, mientras que muchas guías sugieren como ob-

jetivo mantener los valores arriba de los 50 ng/mL. Sin embargo, al referirse a los tratamientos disponibles para corregir la deficiencia de vitamina D en el organismo, surge una multitud de opiniones diferentes en relación con la cantidad diaria ideal que debe administrarse y con la forma activa.

En décadas pasadas, la administración de dosis altas de vitamina D (incluso hasta 600,000 UI al día) para tratar ciertas enfermedades crónicas se asoció con hipercalcemia, alteración de la función renal y otros desenlaces adversos. En cambio, los estudios clínicos más recientes que evaluaron los eventos adversos del aporte complementario de vitamina D, señalan que las dosis de 100,000 UI son seguras y no se asocian con riesgo de hipercalcemia o de nefrocalcinosis. En ninguno de los trabajos publicados se rebasa la dosis de 240 ng/mL, el umbral teórico para la manifestación clínica de hipercalcemia.

Ante un déficit severo de vitamina D debe establecerse un esquema terapéutico en dos etapas: la primera con una dosis alta de carga y otra de mantenimiento. En este sentido, se ha reportado la indicación de la “dosis de carga” para alcanzar la concentración objetivo plasmática de vitamina D de 30 ng/mL y el empleo de distintos regímenes posológicos (diaria, semanal, quincenal o mensual). En relación con este tema existen distintas posturas: implementar dosis diarias durante un tiempo corto o indicar una dosis de carga inicial seguida por dosis altas de vitamina durante un periodo corto; en cada caso esto permitirá lograr concentraciones en los límites apropiados que van de los 30 a los 50 ng/mL e, incluso, superiores.<sup>17</sup>

Resulta interesante considerar que, en pacientes con marcadores inflamatorios elevados como los obesos, se ha establecido que el aporte necesario debe ser de dos a tres veces superior al establecido para la población general, mientras



que, en pacientes con sobrepeso, la dosis debe ser al menos 1.5 veces superior.<sup>17</sup>

Una de las estrategias propuestas es la de Grant y su grupo, quienes proponen una dosis de 10,000 UI al día durante un mes para alcanzar rápidamente el objetivo de concentraciones entre 40 y 60 ng/mL, para luego continuar con 5000 UI al día algunas semanas más. Llama la atención la alta dosis propuesta desestimando los posibles efectos tóxicos; sin embargo, existen estudios que afirman que una dosis de 10,000 UI al día durante cuatro a seis meses carece de efectos adversos.<sup>17</sup>

Lo anterior fue comprobado por Amir y colaboradores, quienes estudiaron a mujeres con cáncer de mama y metástasis óseas. Del mismo modo, el equipo de investigadores dirigido por Holick, uno de los grupos más destacados en la investigación de la vitamina D, indicó el complemento a pacientes oncológicos con altas dosis de vitamina D sin que se hubieran registrado casos de toxicidad; por el contrario, mejoró la microbiota intestinal de los pacientes tratados. El mismo grupo trabajó con 10,000 UI al día durante seis meses sin provocar hipercalcemia y logró concentraciones de vitamina D de  $78.6 \pm 13$  ng/mL. En un hospital de Cincinnati, Ohio, un grupo de pacientes psiquiátricos fue tratado con dosis de entre 5000 y 50,000 UI al día durante 16 meses sin registrarse efectos adversos; solo se recomendó que, si el paciente también recibía complementos con calcio, la dosis no debería ser alta para reducir el riesgo de hipercalcemia.<sup>17</sup>

En otros trabajos las apuestas fueron, incluso, superiores: algunos propusieron dosis iniciales de 100,000 UI para alcanzar concentraciones séricas mayores a 20 ng/mL, y de 300,000 UI si se buscaban concentraciones mayores a 30 ng/mL. Se han llegado, incluso, a sugerir dosis iniciales mayores a 500,000 UI en adultos sanos.<sup>17</sup>

## CONCLUSIONES

La vitamina D es una sustancia fundamental en muchos procesos fisiológicos. Es una prohormona que actúa en varios sistemas del organismo y más allá de sus efectos esqueléticos, ampliamente conocidos, en la actualidad cobra importancia su aplicación en distintos aspectos de la salud femenina.

Durante la edad fértil de la mujer, las concentraciones altas de vitamina D se relacionan con la calidad de los ovocitos y la receptividad endometrial para la implantación embrionaria, así como con la reserva ovárica y el factor masculino que, en consecuencia, influyen en el desenlace de las técnicas de reproducción asistida, además de su ya bien conocido efecto en el embarazo, la lactancia y la menopausia.

Por el contrario, el déficit de vitamina D puede implicar alteraciones metabólicas, entre las que se incluye el síndrome de ovario poliquístico, además de facilitar la miomatosis uterina o la endometriosis. La deficiencia de esta vitamina es una situación más frecuente de lo que se piensa y, por lo tanto, debe prevenirse y, en caso necesario, intervenir para evitar las complicaciones tempranas o tardías con las que se relaciona esta falta.

En la práctica clínica, tomar decisiones acerca de los distintos tratamientos es siempre difícil, y más aún cuando existe polémica de cuándo, cómo y cuánto. En general, parece eficaz y seguro el consumo de vitamina D con el esquema de dosis altas, pues aumenta el apego al tratamiento por su comodidad y no representa mayor riesgo de toxicidad; además de que permite una corrección pronta de las concentraciones séricas de la vitamina, sobre todo en los pacientes en quienes se desea alcanzar el objetivo en poco tiempo, como pueden ser las mujeres que ingresarán a algún tratamiento de reproducción.

Así, la suplementación prolonga y extiende sus beneficios hacia la salud de la madre y su hijo, reduciendo los riesgos y la morbilidad y mortalidad para ambos.

## REFERENCIAS

1. Voulgaris N, Papanastasiou L, Piaditis G et al. Vitamin D and aspects of female fertility. *Hormones (Athens)* 2017; 16 (1): 5-21. doi: 10.14310/horm.2002.1715.
2. López-Villaverde V, Hato-Castro MT. Implicaciones de la vitamina D3 en la reproducción humana. *Rev Iberoam Fertil Reprod Hum* 2016; 33 (3): 9-32.
3. Gallo-Vallejo JL, Gallo-Padilla D, Gallo-Vallejo FJ. Importancia de la vitamina D en la salud de la mujer. Enfoque multidisciplinar. *Toko Gin Pract* 2015; 74 (4): 63-70.
4. Hato-Castro MT. Relevancia de la Vitamina D3 en la reproducción. Trabajo de fin de máster. Universidad de Oviedo/ Centro Internacional de Postgrado. 2016.
5. Thys-Jacobs S, Donovan D, Papadopoulos A, Sarrel P, JBilezikian JP. Vitamin D and calcium dysregulation in the polycystic ovarian syndrome. *Steroids* 1999; 64 (6): 430-435. doi: 10.1016/s0039-128x(99)00012-4.
6. Rashidi B, Haghollahi F, Shariat M, Zayerii F. The effects of calcium-vitamin D and metformin on polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2009; 48 (2): 142-147. doi: 10.1016/S1028-4559(09)60275-8.
7. Gilligan M. Vitamina D y fertilidad femenina. *OSECAC* 2019; 0: 1-8.
8. Turan OD. Vitamin D level and infertility. *Meandros Med Dent J.* 2018; 19: 106-110. DOI:10.4274/meandros.2399.
9. Garza-Garza MA, Aguilar-Melgar AE, Dávila-Garza SA, Galache-Vega P, et al. Correlación de los valores de vitamina D con los de hormona antimülleriana en mujeres con infertilidad. *Ginecol Obstet Mex* 2020; 88 (12): 833-838. <https://doi.org/10.24245/gom.v88i12.4498>.
10. Corachán García A. Understanding the effect of vitamin D treatment on human uterine leiomyoma growth using in vitro and in vivo models. Tesis doctoral. Universidad de Valencia, 2019.
11. Halder SK, Sharan C, Al-Hendy A. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 treatment shrinks uterine leiomyoma tumors in the Eker rat model. *Biol Reprod* 2012; 86 (4): 116. doi: 10.1095/biolreprod.111.098145.
12. Ciavattini A, Delli-Carpini G, Serri M, Vignini A, et al. Hypovitaminosis D and “small burden” uterine fibroids: opportunity for a vitamin D supplementation. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95 (52): e5698. doi: 10.1097/MD.0000000000005698.
13. Dabrowski FA, Grzechocinska B, Wielgos M. The role of vitamin D in reproductive health – A Trojan Horse or the Golden Fleece? *Nutrients* 2015; 7 (6): 4139-4153. doi: 10.3390/nu7064139.
14. Grundmann M, von Versen-Höynck F. Vitamin D – roles in women’s reproductive health? *Reprod Biol Endocrinol* 2011; 9: 146. doi: 10.1186/1477-7827-9-146.
15. Paffoni A, Somigliana E, Sarais V et al. Effect of vitamin D supplementation on assisted reproduction technology (ART) outcomes and underlying biological mechanisms: protocol of a randomized clinical controlled trial. The “supplementation of vitamin D and reproductive outcome” (SUNDRO) study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2019; 19 (1): 395. doi: 10.1186/s12884-019-2538-6.
16. Sánchez A. Vitamina D en el embarazo: su importancia para la madre y el feto. *Actual Osteol* 2014; 10 (3): 265-269.
17. Mansur JL, Tajer C, Mariani J, Inserra F, et al. El suplemento con altas dosis de vitamina D podría representar una alternativa promisoriosa para prevenir o tratar la infección por COVID-19. *Clin Investig Arterioscler* 2020; 32 (6): 267-277. doi: 10.1016/j.arteri.2020.05.003.