

Una mirada real de las bases moleculares y celulares de la acción de la vitamina D en la Ginecología-Obstetricia

Recibido: 18/08/2019
Aprobado: 23/10/2019

Resumen

Introducción: El papel tradicionalmente reconocido de la vitamina D consiste en la regulación del metabolismo óseo y la homeostasis del calcio y el fósforo, pero recientemente muchos estudios *in vitro* e *in vivo* reconocieron varios efectos "no calcémicos" de los metabolitos de la vitamina D. Los niveles reducidos de vitamina D están relacionados con el inicio y la progresión de diversas enfermedades, como enfermedades autoinmunes, como diabetes mellitus tipo 1, infecciones respiratorias, diabetes tipo 2, hipertensión y enfermedad cardiovascular, trastornos neuromusculares y cáncer. La exposición a la luz solar es la fuente principal de vitamina D(1,2). La síntesis de vitamina D comienza en el epitelio intestinal con la oxidación del colesterol de los alimentos o la bilis a pro-vitamina D3 (7-deshidrocolesterol), que luego se transporta a la piel, principalmente epidermis, en donde se isomeriza a pre-vitamina D3 (colecalciferol) por radiación UVB. Luego se metaboliza en dos sustancias diferentes dentro del cuerpo: 25 (OH) D3 o calcidiol y 1,25 (OH) 2D3 o calcitriol. La vitamina D también se puede tomar de la dieta. La exposición solar disminuida limita la síntesis de vitamina D. Hay dos enzimas principales involucradas en la formación de 1,25 (OH) 2D3 circulante a partir de la vitamina D absorbida por la dieta o sintetizada por la piel: la vitamina D 25 microsómica o mitocondrial hepática (CYP27A1) y la enzima mitocondrial renal 1 α -hidroxilasa (CYP27B1) para vitamina D y 25 (OH) D3, respectivamente. Estas hidroxilasas pertenecen a una clase de proteínas conocidas como monooxidasas de función mixta del citocromo P450. Se ha informado de actividad extrarrenal de 25 (OH) D3-1 α -hidroxilasa (CYP27B1) en varios tipos de células, incluidos los macrófagos, queratinocitos, células de cáncer de próstata y de colon. Se demostró que 1,25 (OH) 2D3 se produce localmente en muchos tejidos(3,4). La potente hormona seca esteroide soluble en grasa 1,25 (OH) 2D3 actúa mediante la unión a un receptor nuclear correspondiente llamado "receptor de vitamina D" (VDR). El VDR representa la vía común final a través de la cual la vitamina D funciona en los tejidos objetivo. El

VDR está ampliamente distribuido en muchos tejidos(5). Esta distribución generalizada subyace a la miríada potencial de acciones fisiológicas para la vitamina D. La 1,25 (OH) 2D está mediada por el VDR que actúa principalmente regulando la expresión de genes cuyos promotores contienen secuencias de ADN específicas conocidas como elementos de respuesta a la vitamina D (VDRE). El VDR funciona en asociación con otros factores transcripcionales, el mejor estudiado es el receptor retinoide X (RXR) y una serie de coactivadores y corepresores que proporcionan especificidad de contexto, tejido y gen objetivo(6,7). Sin embargo, algunas acciones de 1,25 (OH) 2D son más rápidas que genómicas y pueden estar mediadas por un VDR unido a membrana que se ha caracterizado menos que el VDR nuclear. El VDR pertenece a la superfamilia (> 150 miembros) de los factores reguladores de la transcripción transaccionales, que incluye los receptores de esteroides y hormonas tiroideas y está codificado por un gen grande (> 100 kb) ubicado en el cromosoma 12q12-14 El gen VDR abarca dos regiones promotoras, ocho exones codificadores de proteínas (a saber, 2–9) y seis exones no traducidos (1a – 1f). Tiene una extensa región promotora capaz de generar múltiples transcripciones específicas de tejido(8). Se ha demostrado que VDR requiere heterodimerización con proteínas auxiliares para la interacción efectiva del ADN. Estas proteínas auxiliares se han identificado como los receptores retinoides X (RXR) α , β y γ . Se han identificado elementos de respuesta a la vitamina D en numerosos genes involucrados en muchas actividades (es decir, crecimiento celular, diferenciación, apoptosis, invasión y metástasis de células tumorales, etc.).

Teniendo en cuenta estas suposiciones, en este artículo intentamos revisar la evidencia más actualizada que sugiere claramente un papel clave para las acciones pleiotrópicas de vitamina D en la fisiología reproductiva, así como el desarrollo de varias enfermedades ginecológicas / obstétricas. En particular, discutimos la influencia de las vías de señalización mediadas por VDR), en el desarrollo neurológico en útero y la preeclampsia(9,10).

Objetivo: Sustentar desde el ámbito celular y molecular, la hipovitaminosis D asociada a varios trastornos gineceo-obstétricos y el potencial uso terapéutico de la Vitamina D en estos contextos.

Método: A partir de la revisión de la literatura de textos científicos se buscará en consenso especificar características clínicas y moleculares del

metabolismo de la vitamina D y de la principal asociación de la hipovitaminosis D

Conclusiones: Los niveles de vitamina D están asociados a una serie de enfermedades que afectan a la mujer, como síndrome de ovario poliquístico, resistencia a la insulina, infertilidad y endometriosis o durante la gestación como la diabetes gestacional, la preeclampsia y parto prematuro, donde la asociación más fuerte se da durante el segundo trimestre del embarazo con disminución del crecimiento del fémur fetal in útero y con la presencia de asma infantil. Los requerimientos de la vitamina D aumentan durante la gestación. Por lo cual, en las guías de manejo de *Endocrine Society* y la IOM, se ha sugerido que las mujeres embarazadas y en periodo de lactancia requieren por lo menos 600 UI/día de vitamina D(11,12). Incluso, se sabe que para mantener un nivel en sangre por encima de 30 ng/ml se requiere al menos 1500 a 2000 UI/día.

Por su parte, la guía de suplementación de vitamina D de la OMS no recomienda la suplementación rutinaria de la vitamina debido a la escasa evidencia en el año 2012. Esta guía se basa en un metanálisis en el que incluyen seis estudios concluyendo que los estudios fueron heterogéneos, encontrando que las mujeres que recibieron vitamina D, más los suplementos de calcio, eran tan propensas a tener preeclampsia como las mujeres que no recibieron suplementación o placebo (riesgo relativo (RR) 0,67, IC 95% 0,33 a 1,35). En este sentido, para el año 2016, la OMS realizó la actualización de la guía, y con este fin, se publicó la recomendación del último panel de expertos: “Reunión del comité mundial para la prevención y consecuencias de la deficiencia de vitamina D en el embarazo, la lactancia y los niños: un simposio para priorizar la vitamina D en la agenda global”, donde los expertos recomiendan a la OMS seguir la recomendación de la IOM en cuanto a la suplementación dietética de 600 UI/día(13,14). Otras asociaciones, como el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG), recomiendan la suplementación de 1000 a 2000 UI/día de vitamina D para las mujeres gestantes en riesgo.

La preeclampsia es considerada una enfermedad multifactorial, existiendo evidencia de que el estatus sérico de calcio materno podría ser importante, y que los suplementos de calcio reducen el riesgo de preeclampsia. Así, el explorar el papel de hormonas calciotropas, incluyendo la vitamina D, es un enfoque razonable. De esta manera, se concluye que la evidencia

existente no respalda la suplementación de rutina de vitamina D durante el control prenatal, pero deja la invitación a volverlo una práctica rutinaria(15). Finalmente, es llamativo que si bien la evidencia es clara para establecer una asociación entre los niveles bajos circulantes de 25(OH)D3, no es claro si la suplementación disminuye el riesgo. Esta situación ha sido reportada previamente en otras enfermedades que se asocian con el déficit de vitamina D, como el riesgo cardiovascular y el cáncer en las que la suplementación no demuestra disminución de los riesgos(16). Esto ha llevado a algunos autores a plantear la hipótesis de que los niveles de 25(OH)D3 podrían ser un marcador de resistencia a la fatalidad de las enfermedades o condiciones potencialmente fatales como puede ocurrir en la preeclampsia, por lo cual se ha reconocido a la vitamina D como un factor de resiliencia.

Palabras clave: Ginecología, Mujer, Obstetricia, Patología, Vitamina D , sistema nervioso , hipovitaminosis D , calcitriol (DeCS).

Abstract

Introduction: *The traditionally recognized role of vitamin D consists in the regulation of bone metabolism and homeostasis of calcium and phosphorus, but recently many in vitro and in vivo studies recognized several "non-calcemic" effects of vitamin D metabolites. Reduced vitamin D are related to the onset and progression of various diseases, such as autoimmune diseases, such as type 1 diabetes mellitus, respiratory infections, type 2 diabetes, hypertension and cardiovascular disease, neuromuscular disorders and cancer.*

Exposure to sunlight is the main source of vitamin D. Vitamin D synthesis begins in the intestinal epithelium with the oxidation of food cholesterol or bile to pro-vitamin D3 (7-dehydrocholesterol), which is then transported to the skin, mainly epidermis, where isomerized to pre-vitamin D3 (cholecalciferol) by UVB radiation. It is then metabolized into two different substances within the body: 25 (OH) D3 or calcidiol and 1,25 (OH) 2D3 or calcitriol. Vitamin D can also be taken from the diet. Decreased sun exposure limits the synthesis of vitamin D. There are two main enzymes involved in the formation of circulating 1,25 (OH) 2D3 from vitamin D absorbed by the diet or synthesized by the skin: microsomal vitamin D 25 or hepatic mitochondrial (CYP27A1) and renal mitochondrial enzyme 1 α -hydroxylase (CYP27B1) for vitamin D and 25 (OH) D3, respectively. These

hydroxylases belong to a class of proteins known as mixed-function monooxidases of cytochrome P450. Extrarenal activity of 25 (OH) D₃-1 α -hydroxylase (CYP27B1) has been reported in several cell types, including macrophages, keratinocytes, prostate and colon cancer cells. It was shown that 1,25 (OH) 2D₃ is produced locally in many tissues. The powerful 1,25 (OH) 2D₃ fat-soluble steroid hormone acts by binding to a corresponding nuclear receptor called "vitamin D receptor" (VDR). VDR represents the final common pathway through which vitamin D works in the target tissues. VDR is widely distributed in many tissues. This generalized distribution underlies the myriad potential of physiological actions for vitamin D. 1,25 (OH) 2D₃ is mediated by the VDR that acts primarily by regulating the expression of genes whose promoters contain specific DNA sequences known as response elements to Vitamin D (VDRE). The VDR works in association with other transcription factors, the best studied is the retinoid X receptor (RXR) and a series of coactivators and corepressors that provide specificity of context, tissue and target gene. However, some actions of 1,25 (OH) 2D₃ are faster than genomic and may be mediated by a membrane-bound VDR that has been characterized less than nuclear VDR.

The VDR belongs to the superfamily (> 150 members) of the transcription regulatory factors, which includes the steroid and thyroid hormone receptors and is encoded by a large gene (> 100 kb) located on chromosome 12q12-14. The gene VDR encompasses two promoter regions, eight protein coding exons (ie, 2–9) and six untranslated exons (1a - 1f). It has an extensive promoter region capable of generating multiple tissue specific transcripts. VDR has been shown to require heterodimerization with auxiliary proteins for effective DNA interaction. These auxiliary proteins have been identified as retinoid receptors X (RXR) α , β and γ . Elements of response to vitamin D have been identified in numerous genes involved in many activities (ie, cell growth, differentiation, apoptosis, invasion and metastasis of tumor cells, etc.).

Given these assumptions, in this article we try to review the most up-to-date evidence that clearly suggests a key role for pleiotropic actions of vitamin D in reproductive physiology, as well as the development of various gynecological / obstetric diseases. In particular, we discuss the

influence of signaling pathways mediated by VDR), in neurological development in utero and preeclampsia

Given these assumptions, in this article we try to review the most up-to-date evidence that clearly suggests a key role for pleiotropic actions of vitamin D in reproductive physiology, as well as the development of various gynecological / obstetric diseases. In particular, we discuss the influence of signaling pathways mediated by VDR), in neurological development in utero and preeclampsia

Objective: *To support, from the cellular and molecular level, hypovitaminosis D associated with various gynecetic-obstetric disorders and the potential therapeutic use of Vitamin D in these contexts.*

Method: *From the review of the literature of scientific texts, it will be sought in consensus to specify clinical and molecular characteristics of vitamin D metabolism and the main association of hypovitaminosis D with preeclampsia, fetal disorders and gynecobstetricias in general.*

Conclusions: *Vitamin D levels are associated with a number of diseases that affect women; as polycystic ovary syndrome, insulin resistance, infertility and endometriosis or during pregnancy such as gestational diabetes, preeclampsia and preterm birth, where the strongest association occurs during the second trimester of pregnancy with decreased fetal femur growth in uterus and with the presence of childhood asthma. As explained, the requirements of vitamin D increase during pregnancy. Therefore, in the Endocrine Society and IOM management guidelines, it has been suggested that pregnant and breastfeeding women require at least 600 IU / day of vitamin D. Even, it is known that to maintain a level in Blood above 30 ng / ml is required at least 1500 to 2000 IU / day.*

For its part, the WHO vitamin D supplementation guideline does not recommend routine vitamin supplementation due to poor evidence in 2012. This guide is based on a meta-analysis that includes six studies concluding that the studies were heterogeneous, finding that women who received vitamin D, plus calcium supplements, were as likely to have preeclampsia as women who did not receive supplementation or placebo (relative risk (RR) 0.67, 95% CI 0.33 to 1 , 35). In this regard, by 2016, WHO will update the guideline, and for this purpose the recommendation of the last panel of experts was published: "Meeting of the world committee for the prevention and consequences of vitamin D deficiency in the pregnancy,

breastfeeding and children: a symposium to prioritize vitamin D on the global agenda”, where experts recommend WHO to follow the recommendation of the IOM regarding dietary supplementation of 600 IU / day. Other associations, such as the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), recommend supplementation of 1000 to 2000 IU / day of vitamin D for pregnant women at risk.

Preeclampsia is considered a multifactorial disease, there is evidence that maternal calcium serum status could be important, and that calcium supplements reduce the risk of preeclampsia. Thus, exploring the role of calcitropic hormones, including vitamin D, is a reasonable approach. In this way, it is concluded that the existing evidence does not support the routine supplementation of vitamin D during prenatal control, but leaves the invitation to make it a routine practice.

Finally, it is striking that while the evidence is clear to establish an association between circulating low levels of 25 (OH) D3, it is not clear whether supplementation decreases the risk. This situation has been previously reported in other diseases that are associated with vitamin D deficiency, such as cardiovascular risk and cancer in which supplementation does not show decreased risks. This has led some authors to raise the hypothesis that levels of 25 (OH) D3 could be a marker of resistance to the fatality of potentially fatal diseases or conditions such as may occur in preeclampsia, and therefore it has been recognized Vitamin D as a resilience factor

Key Words: *Gynecology, Women, Obstetrics, Pathology, Vitamin D, nervous system, hypovitaminosis D, calcitriol (DeCS).*

Biología molecular del metabolismo de la vitamina D

La Vitamina D es una molécula del grupo de los secosteroides, la cual ha sido ampliamente estudiada en regulación del metabolismo fosfocálcico y la homeostasis esquelética. En la actualidad, se ha logrado demostrar, que la función de la Vitamina D posee roles mucho más allá de sus roles fisiológicos clásicos que someten su actividad a nivel del Sistema Nervioso y el Sistema Inmunológico (17.18). En el contexto gineco-obstétrico se ha podido evidenciar un papel biológico clave en el Síndrome de Ovario Poli quístico, la endometriosis y en cáncer como el de mama, ovario. En esta revisión nos enfocaremos en el papel real que juega la

vitamina D en la gestación y la preeclampsia. Desde un contexto inmunomodulador, los niveles séricos de vitamina D bajos se han asociado con un riesgo elevado de preeclampsia, una de las principales causas de mortalidad materna en Colombia y el mundo, todo finalmente mediado por la deficiencia de receptores activadores del eje renina angiotensina-aldosterona, que se traduce aun constante y perjudicial estado inflamatorio(19). Dentro de los principales pasos en el metabolismo de la vitamina D realizados por los citocromos (CYP) que se ilustran en la figura 1 encontramos:

1. la 25-hidroxilación,
2. 1α -hidroxilación
3. 24-hidroxilación.

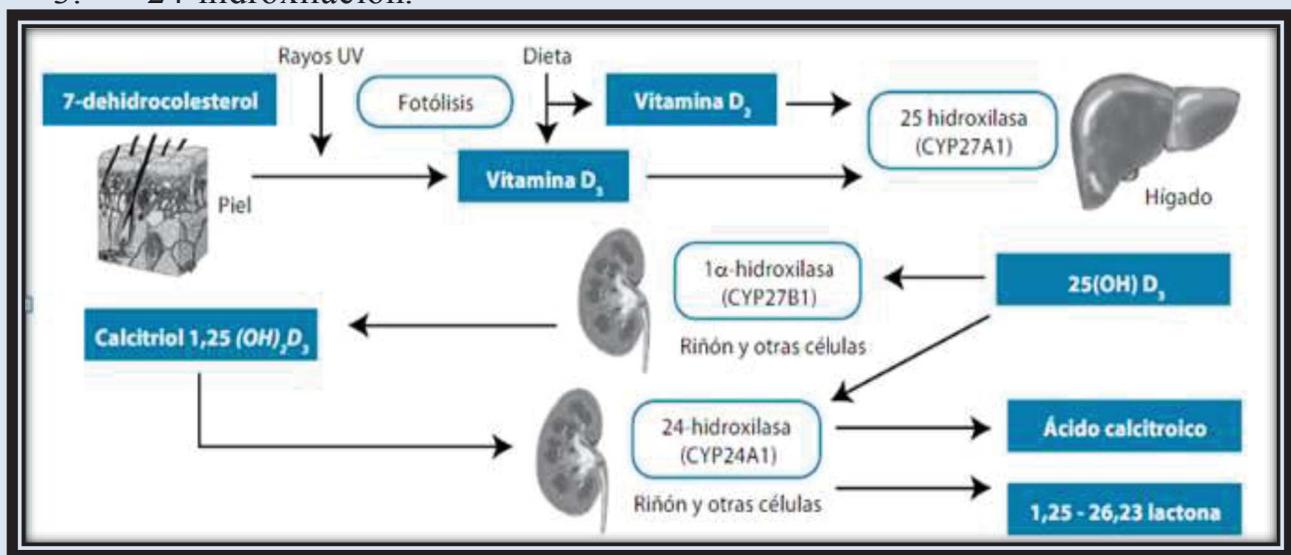


Imagen 1. Metabolismo de la vitamina D. Imagen tomada y modificada con fines académicos de la Revista de Endocrinología, Diabetes y metabolismo, 2018.

La 25-hidroxilación ocurre en el hígado, siendo la principal fuente de la 25-hidroxivitamina D (25(OH) D₃), un metabolito útil como marcador del estado nutricional de la vitamina. Las enzimas con capacidad de 25-hidroxilasa están ubicadas principalmente en él. La principal hidroxilasa es la CYP2R1, que hidroxila tanto a D₂ como a D₃ y se expresa principalmente en el hígado y en los testículos. Otra enzima es la CYP27A1, la cual solo hidroxila D₃. Luego de ser hidroxilada en el carbono 25, la vitamina circula en el torrente sanguíneo, unida a la proteína ligadora de vitamina D, que la llevará hasta el riñón donde continuará su metabolismo (20).

La 1 α -hidroxilación tiene lugar en el riñón es la principal fuente de la 1,25-dihidroxitamina D3 (1,25 (OH)₂ D3), también llamada calcitriol. La única enzima reconocida con esta actividad es la CYP27B1, también encontrada en las células epiteliales de pulmones, mama, intestino, próstata, glándula paratiroidea, islotes pancreáticos, tiroides, testículos, ovario y placenta, e incluso, en células del sistema inmune, incluyendo macrófagos, células dendríticas (DC), linfocitos T y B, osteoblastos y condrocitos. En cuanto a la regulación renal de la enzima, a diferencia de las 25-hidroxilasas hepáticas, dicha enzima está regulada por la hormona paratiroidea (PTH), regulada el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23), el ion calcio, el fósforo y los niveles de 1,25 (OH)₂ D3 y Los niveles elevados de calcio suprimen también la CYP27B1, a través de la supresión de la PTH (21).

La 24-hidroxilación CYP24A1 es la única 24-hidroxilasa involucrada en el metabolismo de la vitamina D, su función primaria es evitar la acumulación de niveles tóxicos de 1,25 (OH)₂ D3 y 25 (OH) D3. Otra de sus funciones, es formar ácido calcitroico que es biológicamente inactivo, mientras que su función como 23-hidroxilasa termina produciendo la 1,25-26,23-lactona que es biológicamente activa. La 1,25 (OH)₂ D3 es el sustrato preferido en relación con 25(OH) D3, pero ambos pueden ser sustratos. En cuanto a la regulación de la CYP24A1, ésta se encuentra fuertemente estimulada por la 1,25 (OH)₂ D3, la PTH atenúa dicho efecto y el FGF23 aumenta su expresión en el riñón(22).

Rutas de señalización molecular

Actúan a través de señalización genómicas y no genómicas. Las vías genómicas están asociadas al receptor de vitamina D (VDR) nuclear y las no genómicas, a través de receptores de membrana y VDR asociados a caveólas de la membrana plasmática. El VDR es un factor de transcripción nuclear responsable de la actividad biológica de la vitamina D(23,24). Los efectos genómicos de este receptor son: activar o reprimir la transcripción de genes. A continuación, en la imagen 2 observaremos los pasos de regulación de la transcripción:

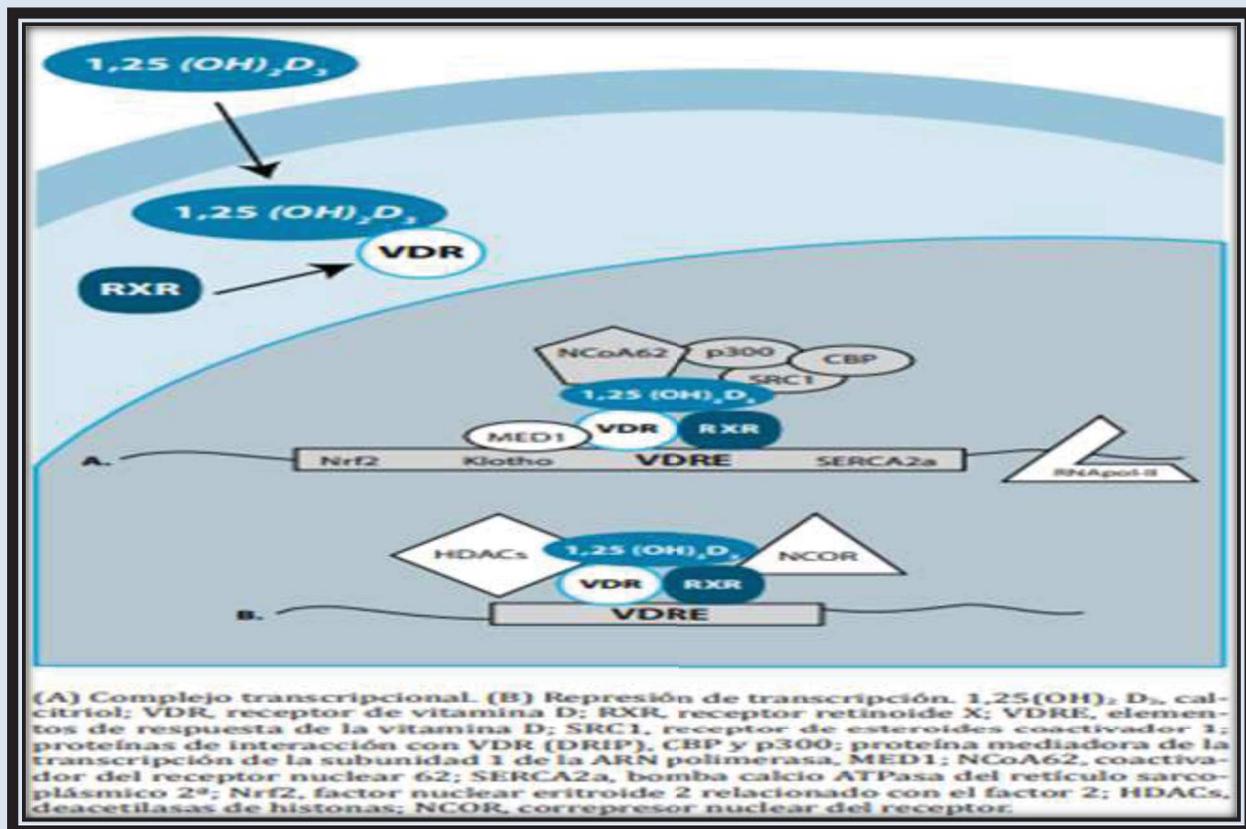


Imagen 2. Vías genómicas de la vitamina D. Imagen tomada y modificada con fines académicos de la Revista Colombiana de Ginecología y Obstetricia, Enero 2018, vol 2.

El primer paso es la unión del 1,25(OH)₂ D₃ a VDR que produce su heterodimerización con el receptor retinoide X (RXR). Luego, el complejo se une a los elementos de respuesta de la vitamina D (VDRE) que inician el reclutamiento del complejo transcripcional(25). Los primeros elementos *trans* en unirse al complejo son los coactivadores p160, una familia que incluye a los receptores de esteroides coactivadores (SRC-1, SRC-2, y SRC-3), moléculas que tienen actividad histona acetiltransferasa (HAT), resultando de esta manera en modificación de la cromatina. También, se le suman las proteínas de interacción con VDR (DRIPs), una proteína mediadora de la transcripción de la subunidad 1 de la ARN polimerasa (MED1) y el coactivador del receptor nuclear 62 (NCoA-62), quienes reclutan la ARN pol-II para iniciar la transcripción y a la histona acetiltransferasa (HAT) p300/CBP(26,27) . La actividad VDR-1,25(OH)₂ D₃ regula la transcripción al alta de canales de calcio, osteocalcina, del

ligando de receptor activador para el factor nuclear κ -b (RANKL), el FGF23, la bomba calcio ATPasa del retículo endoplásmico 2A (SERCA-2A), que se encarga del ingreso de Ca^{2+} del citosol al retículo endoplasmático y de Klotho, un gen que inhibe a la 1-hidroxilasa.

Otro gen que se ve regulado al alta y que hace parte del mantenimiento de la estabilidad fenotípica celular, es el factor nuclear eritroide 2 relacionado con el factor 2 (Nrf-2) que se encarga de la síntesis de enzimas antioxidantes y detoxificantes como: superóxido dismutasa (SOD), glutatión s-transferasa (GSH), peroxirredoxinas (Prxs), tiorredoxina (TRX), entre otros genes. Por otra parte, la represión de genes se lleva a cabo cuando el complejo VDR-RXR puede interactuar con correpresores como: el correpresor nuclear del receptor (NCOR) y deacetilasas de histonas (HDACs) para reprimir la transcripción de genes. Esto lleva a regular a la baja genes que transcriben a la PTH, el colágeno tipo 1, citosinas, entre otros. En síntesis, por medio de la coestimulación y correpresión de genes, la interacción RXR-VDR-1,25(OH)2D3 mantiene la estabilidad fenotípica celular y de sistemas de señalización de otras vías(28).

Cada vez se han descubierto más correpresores y activadores que pueden variar de acuerdo con el tipo de célula. Además de la regulación genómica, epigenéticamente la interacción VDR-ligando regula la disponibilidad de genes blancos al regular las HDACs e incrementar la síntesis de demetilinas de histonas (HDMs), como la demetilasa de histona específica de lisina 1A, 2 y 3 (JMJD1A, LSD2 y JMJD3), que evita la condensación de la cromatina y el silenciamiento de genes. Además, la vitamina D también regula el estado de metilación de promotores de islas CpG de genes blanco, como Klotho y SERCA2A. Por otro lado, las vías de señalización no genómicas de la 1,25(OH) 2D3 están relacionadas con la interacción del ligando con los VDRs que se encuentran en las caveólas de la membrana plasmática para generar una respuesta no genómica o respuesta rápida, ya que el tiempo de respuesta es de 1 a 45 minutos, a diferencia de las repuestas genómicas que pueden durar incluso días(29,30).

La 1,25(OH)2D3 por medio de la proteína ligadora de esteroides de respuesta rápida asociada a membrana (MARRS) puede participar en diferentes vías de señalización como la vía de inositol fosfato, calcio,

guanosín monofosfato cíclico (GMPc), proteína cinasa C (PKC) y proteínas cinasas activadas por mitógeno (MAPK). Los 1,25D3-MARRS son idénticos a la proteína multifuncional disulfido isomerasa, familia A, miembro 3 (PDIA3). Se ha demostrado que la PDIA3 puede activar la vía PKC en condrocitos y osteoblastos de formación ósea. La PDIA3 se ha encontrado en las caveólas de la membrana plasmática e interactúa con las estructuras cercanas para desencadenar cascadas de señalización rápidas. Otra proteína de unión a 1,25(OH)2D3 reconocida es la anexina II que también regula la cantidad de calcio plasmático por vitamina D (ver figura 3). Las respuestas a 1,25(OH)2D3 mediadas por VDR en el plasmalema se asocian con el proceso llamado “transcaltaquia” (estimulación rápida de absorción de calcio), que tiene diferentes acciones celulares tales como la liberación de insulina, la migración celular en el endotelio, la apertura de canales de cloro en osteoblastos, y la apertura de canales de cloro y calcio en las células de Sertoli(31).

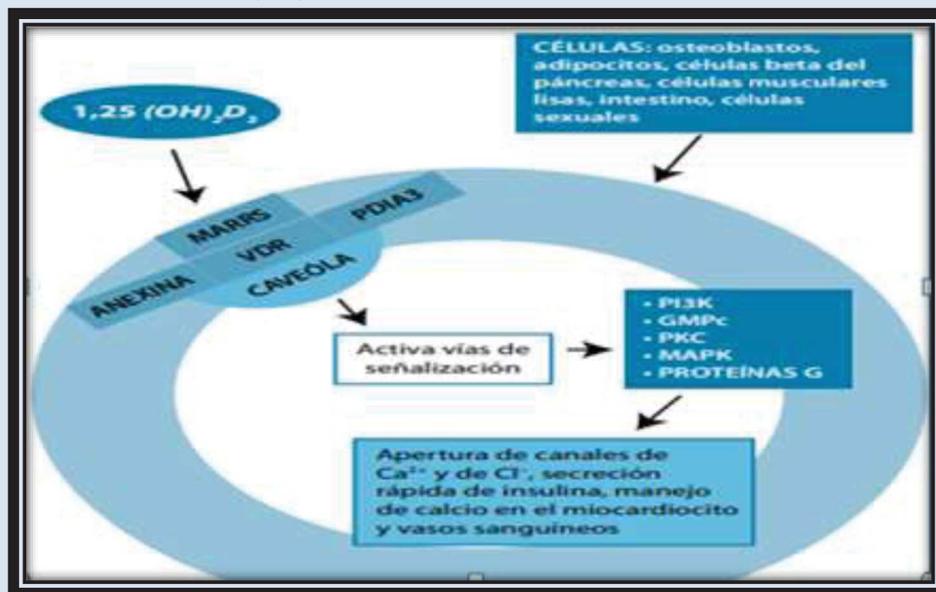


Imagen 3. Vías no genómicas de la vitamina D. Imagen tomada y modificada con fines académicos de la Revista de Endocrinología volumen 23, 2018.

Comportamiento de la vitamina D en la gestación

La placenta humana produce todos los elementos requeridos para la señalización de la vitamina D, incluyendo el VDR, el RXR, la 1 α -hidroxilasa y la 24-hidroxilasa. Sin embargo, aunque haya síntesis demostrada de la enzima 24-hidroxilasa en placenta, la actividad de esta

enzima disminuye para aumentar los niveles de la vitamina activa (1,25(OH)₂D₃) que se sintetiza en la decidua humana y el trofoblasto (ver imagen 4).

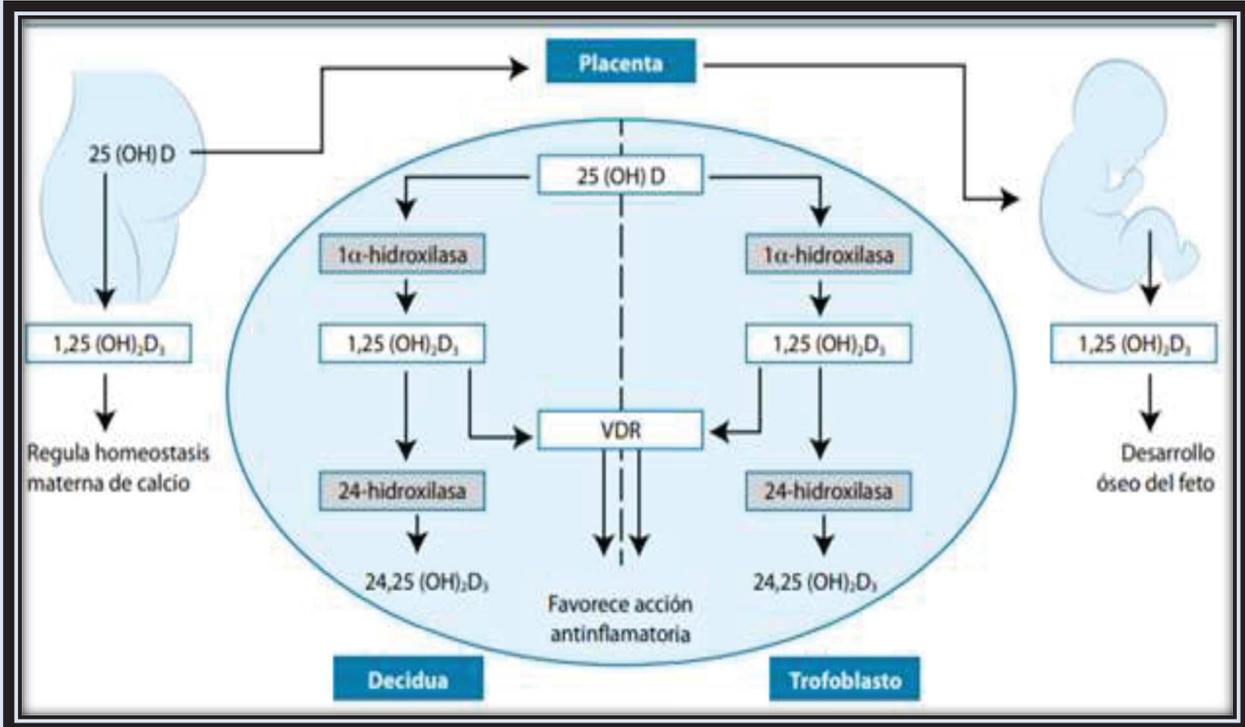


Imagen 4. Metabolismo de la vitamina D en la interfase materno placentaria. Imagen tomada y modificada con fines académicos de la Revista de Endocrinología volumen 23, 2018.

La 24,25(OH)₂D₃ sintetizada por la placenta se acumula en el hueso y puede estar implicada en la osificación del esqueleto fetal. Así mismo, lleva al aumento de la absorción de calcio por el intestino de la madre, quizás para satisfacer las crecientes demandas de calcio del feto durante la gestación. Se ha demostrado, que durante el primer y segundo trimestre, el feto fija la matriz de colágeno del hueso y durante el último trimestre, comienza la calcificación del esqueleto. Esta demanda está satisfecha por una mayor producción de 1,25(OH)₂D₃ por el riñón de la madre y la placenta. Hacia el tercer trimestre, se ha reportado una disminución progresiva de los niveles de 25(OH)D₃(32).

Deficiencia e insuficiencia de vitamina D

Los niveles de la 25(OH) D₃ menores a 20 ng/ml se han asociado con un mayor riesgo de desenlaces adversos maternoperinatales. En este

sentido, la determinación de los niveles de vitamina D son necesarios para el diagnóstico de la deficiencia. En la práctica clínica en Colombia, la medición se realiza mediante la cuantificación en suero por quimioluminiscencia del metabolito 25(OH) D3; sin embargo, la técnica considerada el estándar de oro es la espectrometría de masas en tándem por cromatografía líquida. Hay inconsistencias en las definiciones internacionales de deficiencia, insuficiencia y suficiencia de la vitamina D, dado que podrían variar para cada población. Sin embargo, las guías de manejo de la *Endocrine Society* para la evaluación, tratamiento y prevención de la deficiencia de vitamina D, recomiendan definir las categorías como: deficiencia a los valores de la 25(OH) D3 por debajo de 20 ng/ml (50 nmol/L). Insuficiencia, como los valores de 21 a 29 ng/ml (52-72 nmol/L) y niveles suficientes por encima de 30 ng/ml (>72 nmol/L), dependiendo de la población. Para mujeres en gestación, la IOM en su guía del 2011 propone 20 ng/ml (50 nmol/L) como punto de corte. En Colombia, no tenemos disponibles los valores de referencia para la población general, ni para las gestantes (33).

Tanto la deficiencia como la insuficiencia de vitamina D pueden presentarse en Colombia a pesar de estar en la zona tórrida, debido a la coexistencia de factores de riesgo como: exposición solar inadecuada, ingesta insuficiente de vitamina D, color oscuro de la piel, poca actividad al aire libre, obesidad, uso de algunos medicamentos y lactancia materna sin suplementación. Estudios en el mundo han reportado, que durante el embarazo, hay alta frecuencia tanto de insuficiencia como de deficiencia de vitamina D. En el estudio de Bodnar y cols., realizado en el norte de Estados Unidos en mujeres embarazadas, encontraron que el 29% de mujeres afrodescendientes y el 5% de mujeres de raza caucásica tenían deficiencia de vitamina D. Igualmente, en este estudio encontraron niveles en rango de insuficiencia en el 54% de mujeres afrodescendientes y 47% de las mujeres de raza blanca(34). Resultados similares se han publicado en estudios realizados en otros grupos de población, como lo descrito por Davis y cols., en gestantes adolescentes afroamericanas, en mujeres gestantes de la India descrito por Sachan, en mujeres blancas del Reino Unido descrito por Holmes y en Irlanda reportado por O'Riordan y cols.

Asociación entre preeclampsia y la hipovitaminosis D

Clínicamente, la preeclampsia se puede definir, según el ACOG, como la presencia en el embarazo o el puerperio de presión arterial alta, es decir, $\geq 140/90$ mmHg tomada en dos ocasiones y por lo menos con cuatro horas de diferencia, después de la semana 20 de gestación, en una mujer con una presión arterial previamente normal asociada a proteinuria significativa (30 mg en muestra de orina aislada y/o 300 mg en orina recogida durante 24 horas o relación proteinuria/ creatininuria $\geq 0,3$) o trombocitopenia, función renal o hepática alterada, dolor en abdomen superior, edema pulmonar o alteraciones en sistema nervioso central como convulsiones y/o alteraciones visuales. Además, se estipula la preeclampsia severa cuando la presión arterial es $\geq 160/110$ mmHg en dos ocasiones por lo menos con cuatro horas de diferencia, o con cualquiera de las siguientes características analíticas: trombocitopenia, insuficiencia renal, síntomas cerebrales o visuales, insuficiencia hepática o edema pulmonar(35).

Estudios recientes han postulado que el déficit de vitamina D es un factor de riesgo para preeclampsia, dado el papel de la vitamina D en la inhibición del sistema renina-angiotensinaaldosterona, además de su participación en el estado proinflamatorio y en el metabolismo del calcio. La vitamina D actúa como un potente supresor del sistema renina-angiotensina-aldosterona por medio de la interacción de VDR con el ligando calcitriol que reprime la transcripción del gen que codifica para la renina en el riñón. Por lo tanto, se evita la posterior vasoconstricción, en su mayoría causada por el efecto de la aldosterona. Además, la vitamina D tiene un efecto supresor en la proliferación de células de músculo liso vascular y mejora la vasodilatación dependiente de células endoteliales. Boyle y cols., demostraron que la $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ promueve la expresión vascular del factor de crecimiento endotelial (VEGF), un vasodilatador implicado en la vasculogénesis. (14,15). De igual forma, el calcitriol permite la expresión de la succinato deshidrogenasa y podría revertir efectos adversos de la preeclampsia. La deficiencia de la vitamina D lleva a una alteración del perfil inflamatorio (ver imagen5).

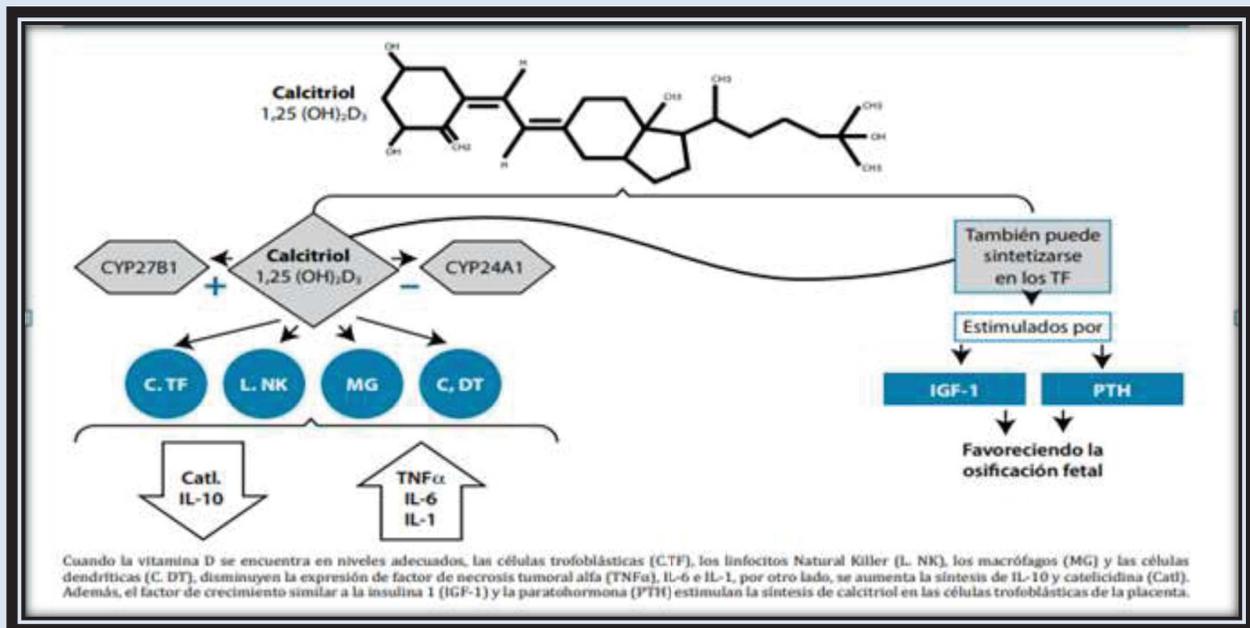


Imagen 5. Papel de la vitamina D en el embarazo, con énfasis inmune y la osificación fetal. Imagen tomada y modificada con fines académicos de la Revista de Endocrinología volumen 3, 2016.

El mecanismo de comunicación inmune y nutricional entre el feto y la madre es complejo, y tiene como objetivo darle al embrión un entorno adecuado para su desarrollo. En este sentido, un elemento importante es la expresión de la enzima 1- α hidroxilasa que se da en las células trofoblásticas y en los linfocitos natural killer (NK) de la decidua. Este fenómeno se da principalmente durante el primer trimestre del embarazo, alcanzando incluso niveles ocho veces más altos que al final del mismo (36).

Existe una gran diferencia en cuanto a la expresión de citocinas por parte de las células inmunes de acuerdo con los niveles de vitamina D. Por ejemplo, en presencia de niveles adecuados, las células trofoblásticas, los macrófagos y los linfocitos NK reducen la expresión de moléculas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina 6 o la interleucina 1. Por su parte, las células dendríticas, en presencia de vitamina D en concentración suficiente, aumentan la expresión de moléculas protectoras o inmunosupresoras como la catelicidina (péptido antimicrobiano) o la interleucina 10 (potente inmunosupresor). Es posible que el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) y el péptido relacionado con la PTH (PTHrP), sean

estimuladores de la síntesis de calcitriol y podrían serlo en los trofoblastos placentarios. Varios estudios de casos y controles y de cohortes prospectivas han demostrado que las mujeres que desarrollarán preeclampsia tienen niveles séricos menores de 25(OH)D3, en comparación con los controles. Por lo que se ha sugerido que la suplementación podría prevenir esta complicación maternoperinatal.

Después de las recomendaciones planteadas en la guía de la OMS de 2012, la evidencia sobre la relación entre el estado de vitamina D materna y el riesgo de preeclampsia ha crecido de forma exponencial(35,36). Hypponen y cols., publicaron una revisión sistemática y metanálisis en el 2013 en el que concluyen que los bajos niveles de 25(OH) D3, incrementan el riesgo de preeclampsia y, por el contrario, la suplementación de esta vitamina reduce este riesgo. Recientemente, Cochrane publicó una revisión sistemática de la literatura para el año 2016, que incluye 15 ensayos clínicos que evaluaron a 2.833 mujeres, en la que encontraron que las mujeres que recibieron suplementos de vitamina D pueden tener un menor riesgo de preeclampsia que aquellas mujeres que no recibieron intervención o recibieron placebo (RR) 0,52; IC del 95% 0,25-1,05, una evidencia de baja calidad (36).

Responsabilidades morales, éticas y bioética

Protección de personas y animales: Los autores declaramos que, para este estudio, no se realizó experimentación en seres humanos ni en animales. Este trabajo de investigación no implica riesgos ni dilemas éticos, por cuanto su desarrollo se hizo con temporalidad retrospectiva. El proyecto fue revisado y aprobado por el comité de investigación del centro hospitalario. En todo momento, se cuidó el anonimato y confidencialidad de los datos, así como la integridad de los pacientes

Confidencialidad de datos: Los autores declaramos que se han seguido los protocolos de los centros de trabajo en salud, sobre la publicación de los datos presentados de los pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores declaramos que en este escrito académico no aparecen datos privados, personales o de juicio de recato propio de los pacientes.

Financiación: No existió financiación para el desarrollo, sustentación académica y difusión pedagógica.

Potencial conflicto de interés(es): Los autores manifiestan que no existe ningún(os) conflicto(s) de interés(es), en lo expuesto en este escrito estrictamente académico.



Camila Eugenia Delgado Rodríguez/Fundación Universitaria Juan N. Corpas

Correo: camilaeu.delgado@gmail.com

Deilly Yohana Nazareno Erazo/Universidad del Cauca

Correo: yohananzareno@hotmail.com

Lorena Cortés Arbeláez/Universidad Antonio Nariño

Correo: locortes@uan.edu.co

Marla Constanza Martínez Rosero / Universidad del Valle

Correo: cos824@hotmail.com

Colombia

Referencias

1. Pharmacotherapy for the treatment of vaginal atrophy.
2. Donders GGG, Ruban K, Bellen G, Grinceviciene S.
3. Expert Opin Pharmacother.;20(7):821-835. doi: 10.1080/14656566.2019.1574752 2019 May .
4. The Significance of Vitamin D Status in Breast Cancer: A State of the Science Review 2018.
5. McNamara M, Rosenberger KD 2018.
6. J Midwifery Womens Health.;64(3):276-288. doi: 10.1111/jmwh.12968 2019 May.
7. Vitamin D Supplementation to Treat Statin-Associated Muscle Symptoms: A Review.
8. Lowe K, Kubra KT, He ZY, Carey K.
9. Sr Care Pharm. 1;34(4):253-257. doi: 10.4140/TCP.n.2019.253. 2019 Apr.
10. Vitamin D Status in Women with Pelvic Floor Disorders: A Meta-Analysis of Observational Studies 2018.
11. Ghanbari Z, Karamali M, Mirhosseini N, Akbari M, Tabrizi R, Lankarani KB, Eftekhari T, Pesikhani MD, Borzabadi S, Asemi Z.

12. J Midlife Health.;10(2):57-62. doi: 10.4103/jmh.JMH_9_192019 Apr-Jun.
13. Evidence of an Association Between Vitamin D Deficiency and Preterm Birth and Preeclampsia: A Critical Review.
14. Woo J, Giurgescu C, Wagner CL 2019.
15. J Midwifery Womens Health. 14. doi: 10.1111/jmwh.13014. [Epub ahead of print]. 2019 Aug
16. Pathogenetic factors involved in recurrent pregnancy loss from multiple aspects.2019.
17. Pei CZ, Kim YJ, Baek KH.2019.
18. Obstet Gynecol Sci. 2019 Jul;62(4):212-223. doi: 10.5468/ogs.2019.62.4.212.2019.
19. Prevention and Treatment of Sarcopenic Obesity in Women.
20. Petroni ML, Caletti MT, Dalle Grave R, Bazzocchi A, Aparisi Gómez MP, Marchesini G.2019.
21. Nutrients. 8;11(6). pii: E1302. doi: 10.3390/nu11061302. 2019 Jun.
22. The Effect of Vitamin D Supplementation on Glycaemic Control in Women with Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials.2019. O, Weldon SM, Thompson T, Vargo EJ.2019. Int J Environ Res Public Health.;16(10). pii: E1716. doi: 10.3390/ijerph16101716. 2019 May 16.
23. A systematic review of the role of vitamin D and calcium in premenstrual syndrome 2019.
24. Abdi F, Ozgoli G, Rahnemaie FS.
25. Obstet Gynecol Sci. 62(2):73-86. doi: 10.5468/ogs.2019.62.2.73. 2019 Mar.
26. Pharmacotherapy for the treatment of vaginal atrophy.2019.
27. Donders GGG, Ruban K, Bellen G, Grinceviciene S.may.2019.
28. Expert Opin Pharmacother.;20(7):821-835. doi: 10.1080/14656566.2019.1574752..Maternal Vitamin D Deficiency and the Risk of Small for Gestational Age: A Meta-analysis. 2019 May.
29. Hu Z, Tang L, Xu HL.2019
30. Iran J Public Health. 2018 Dec;47(12):1785-1795.

31. Pregnancy-associated osteoporosis: a UK case series and literature review.2019.
32. Hardcastle SA, Yahya F, Bhalla AK.
33. Osteoporos Int.;30(5):939-948. doi: 10.1007/s00198-019-04842-w. 2019 May
34. Complementary Health Practices for Treating Perinatal Depression.2019
35. Reza N, Deligiannidis KM, Eustis EH, Battle CL.2019.
36. Obstet Gynecol Clin North Am.;45(3):441-454. doi: 10.1016/j.ogc.2018.04.002. 2018 Sep.