

Dr. Santiago Palacios Gil-Antuñano

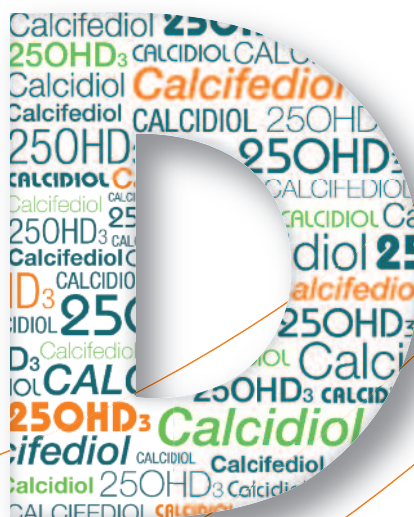
Director del Instituto Palacios de Salud
y Medicina de la Mujer. Madrid



Recomendaciones en la práctica clínica

Déficit de VITAMINA D

en Ginecología



Coordinador

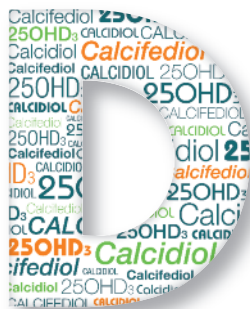
Dr. Esteban Jódar Gimeno



2016 • MEDICAL & MARKETING COMMUNICATIONS
C/ Riaño, 1. 7º C • 28042 Madrid

DEPÓSITO LEGAL: M-36802-2016

Queda rigurosamente prohibida, sin previa autorización por escrito de los editores,
la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier procedimiento.



Déficit de VITAMINA D



en Ginecología



Dr. Santiago Palacios Gil-Antuñano

Director del Instituto Palacios de Salud y Medicina de la Mujer. Madrid

INTRODUCCIÓN

Actualmente, la deficiencia o insuficiencia de vitamina D es una pandemia mundial que afecta a muchos miles de millones de personas de diferentes edades. En la mujer es más prevalente este déficit y ocupa una atención especial, pudiendo afectar varias etapas de la vida, desde la infancia y adolescencia, hasta el periodo reproductivo y la menopausia. Es conocida la importancia de la vitamina D en el metabolismo óseo, pero más recientemente se están analizando las repercusiones que puede tener el déficit de vitamina D (DVD) en otras patologías ginecológicas y en el embarazo.

Así, la deficiencia de vitamina D durante la gestación es frecuente. Los informes de países en desarrollo y de países desarrollados muestran una prevalencia alta de deficiencia de VD. Se ha asociado la deficiencia de vitamina D en la madre durante las primeras etapas del embarazo con un riesgo elevado de diabetes mellitus gestacional. También se ha asociado la deficiencia de vitamina D materna con un riesgo mayor de preeclampsia, parto prematuro, bajo peso al nacer y cesárea. Se observó una correlación positiva entre las concentraciones de vitamina D de la madre y del neonato. Muchas organizaciones de salud aconsejan la suplementación con vitamina D durante el embarazo y la lactancia porque mejora el estado de la vitamina D en las madres durante el embarazo y puede actuar como protección contra los resultados adversos gestacionales.

También se ha encontrado una posible relación entre el DVD y ciertas alteraciones en la infancia y adolescencia, de hecho es frecuente encontrar DVD en estas etapas, siendo más prevalente en niñas que en niños.

Otras patologías, como el síndrome de ovarios poliquísticos, la fertilidad y el cáncer de mama, y su relación con DVD, están siendo recientemente analizadas y abren nuevas perspectivas relacionadas con la fisiopatología y el tratamiento.

En el 2010, la Junta de Nutrición y Alimentos (JNA) del Instituto de Medicina estableció una **ingesta diaria recomendada (IDR)** basada en la cantidad de vitamina D necesaria para la salud ósea. Mientras que la IDR se incrementó en comparación al nivel de ingesta adecuada (IA) establecida en 1997, los niveles óptimos de las ingestas recomendadas y de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) del suero que minimizan el hiperparatiroidismo y maximizan la salud ósea en la población general permanecen controversiales⁽¹⁾. La IDR para la vitamina D se muestra en la **TABLA 1** por etapa de la vida y género. Estas cifras han sido modificadas y aumentadas por algunas sociedades como posteriormente veremos.

El propósito del presente texto es revisar, a la luz de la mejor y más actual evidencia, el papel que en la medicina clínica juega hoy en día la vitamina D y su adecuada suplementación en áreas que afectan a la Ginecología y Obstetricia.

VITAMINA D Y SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO

La disminución en la ingesta y síntesis de vitamina D y la disminución en los valores séricos de calcitriol (1,25[OH]2D) producen una disminución de la absorción y de los valores plasmáticos de calcio, con el consiguiente hiperparatiroidismo secundario que, junto la disminución de estrógenos que ocurre en la menopausia, contribuye al aumento del recambio y a la pérdida ósea.

El calcidiol (25[OH]D) es el metabolito de la vitamina D más fácilmente dosificable, y sus valores séricos se consideran el mejor índice para evaluar la reserva de vitamina D del organismo. Por debajo de 30 ng/ml hay un estado de hipovitaminosis D, o de valor subóptimo de vitamina D, con diferentes grados de gravedad que veremos posteriormente.

Tabla 1 Ingesta diaria recomendada (IDR) para la vitamina D

Etapa de la vida	Edad	Hombres $\mu\text{g}/\text{día}$ (UI/día)	Mujeres $\mu\text{g}/\text{día}$ (UI/día)
Infantes	0-6 meses	10 μg (400 UI) (IA)	10 μg (400 UI) (IA)
Infantes	6-12 meses	10 μg (400 UI) (IA)	10 μg (400 UI) (IA)
Niños	1-3 años	15 μg (600 UI)	15 μg (600 UI)
Niños	4-8 años	15 μg (600 UI)	15 μg (600 UI)
Niños	9-13 años	15 μg (600 UI)	15 μg (600 UI)
Adolescentes	14-18 años	15 μg (600 UI)	15 μg (600 UI)
Adultos	19-50 años	15 μg (600 UI)	15 μg (600 UI)
Adultos	51-70 años	15 μg (600 UI)	15 μg (600 UI)
Adultos	71 años y más	20 μg (800 UI)	20 μg (800 UI)
Embarazo	Todas las edades	—	15 μg (600 UI)
Período de lactancia	Todas las edades	—	15 μg (600 UI)

Está demostrado que la calidad ósea mejora gracias a la vitamina D, por los siguientes mecanismos: disminuye la reabsorción ósea inducida por la hormona paratiroidea (PTH) y citocinas, aumenta la formación de hueso cortical, disminuye la porosidad cortical, aumenta el número y la función de osteoblastos a través de la inducción de factores de crecimiento óseo y de la síntesis de proteínas de la matriz ósea. Además, aumenta la resistencia a las fracturas y favorece la reparación de microfracturas, ya que sostiene la vitalidad y la función de los osteocitos⁽²⁻⁴⁾. La vitamina D también afecta a la absorción intestinal de calcio incrementando la expresión de la proteína epitelial del canal del calcio, lo cual aumenta el transporte del calcio a través del enterocito; igualmente, aumenta la absorción intestinal de fosfato⁽²⁻⁶⁾.

La carencia de vitamina D disminuye de forma importante la función de los osteoblastos. Por otra parte, induce osteoclastogénesis mediada por el RANK-ligando (RANKL) y pérdida ósea en un modelo murino. La biopsia ósea de estos animales mostró una superficie osteoclástica más alta. La deficiencia de vitamina D también se asoció con un mayor cociente RANKL/osteoprotegerina, sin duda el mecanismo humoral responsable de la mayor actividad osteorresortiva⁽⁷⁾. Finalmente, la vitamina D, en colaboración con la PTH, estimula la reabsorción de parte del calcio filtrado en el túbulo renal^(8,9). La nomenclatura de la hipovitaminosis D según el documento consenso SEIOMM del 2011⁽¹⁰⁾, es de deficiencia severa con cifras de $25(\text{OH})\text{D} < 10 \text{ ng/ml}$; insuficiencia cuando se tienen cifras $< 30 \text{ ng/ml}$ y toxicidad cuando hay cifras $> 150 \text{ ng/ml}$.

Desde un punto de vista clínico, se ha visto que la deficiencia de vitamina D es común en pacientes con **fracturas osteoporóticas**: dos estudios mostraron un 95-97% de pacientes fracturados entre deficientes de vitamina D^(11,12). Además, hay estudios que muestran reducción de fracturas de columna, cadera y muñeca al suplementar a individuos de 65 a 85 años con vitamina D en dosis desde 700 UI al día, hasta 100.000 UI cada 4 meses, con o sin calcio^(13,14).

Datos sobre el **tratamiento de la osteoporosis** con vitamina D muestran la necesidad de su administración junto al calcio, cuando es necesario, y asociado al resto de los agentes terapéuticos; una revisión de Cochrane de 45 ensayos clínicos con 84.585 participantes concluyó que, aisladamente, no previene las fracturas, con la excepción de la población de alto riesgo (ancianos institucionalizados), en los que la administración de vitamina D y calcio prevendría las fracturas de cadera⁽¹⁵⁾. Otra revisión hecha por el Grupo DIPART

(*vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials*) incluyó 7 estudios aleatorizados y controlados hechos en los Estados Unidos y Europa, comprendiendo 68.517 participantes de 70 años de edad promedio (15% eran varones); la conclusión de los autores es que la vitamina D sola en dosis de 400-800 UI no es efectiva para prevenir fracturas, pero que el calcio y la vitamina D administrados en conjunto reducen las fracturas de cadera y todas las fracturas, incluso –probablemente– las vertebrales, independientemente de la edad, el sexo, o el antecedente de fracturas previas⁽¹⁶⁾.

La recomendación actual es favorable a la inclusión de vitamina D en cualquier plan terapéutico antiosteoporótico, por lo que la vitamina D es esencial en el manejo clínico de la osteoporosis. En el estudio ICARO (*Incidence and Characterization of Inadequate Clinical Responders in Osteoporosis*) se halló que un tercio de las participantes presentaba hipovitaminosis D. En ellas la densidad mineral ósea (DMO) descendió levemente durante el periodo de seguimiento, y la incidencia de fracturas duplicó a la del grupo con suficiente vitamina D⁽¹⁷⁾.

En mayo de 2013 salieron *on-line* las guías de la *National Osteoporosis Foundation* (NOF). Respecto de la vitamina D, se menciona textualmente que «es prudente usar como suplemento la vitamina D sola o con calcio»⁽¹⁸⁾. Los **beneficios del tratamiento con vitamina D en relación con la masa ósea**, serán⁽¹⁹⁻³⁰⁾:

- Asegura la máxima absorción de calcio.
- Ayuda a obtener una mejor densidad mineral ósea.
- Corrige el hiperparatiroidismo secundario y la osteomalacia, evitando la pérdida ósea.
- Reduce el riesgo de caídas.
- Junto al calcio, disminuye el riesgo de fracturas en población de alto riesgo.

Se puede generalizar señalando que la **prevalencia de la deficiencia-insuficiencia de vitamina D en la mujer menopáusica es del 50%**. Dada la importancia de la vitamina D y de la prevalencia de su deficiencia-insuficiencia, es importante que los ginecólogos revisemos en las mujeres menopáusicas los niveles de esta vitamina. Para las mujeres adultas de más de 50 años, la cantidad diaria recomendada (CDR) de vitamina D puede oscilar entre 600 y 1.000 UI, aunque la mayoría de las sociedades científicas recomiendan entre 800-1000 UI de vitamina D2 o D3 (**TABLA 2**)⁽³¹⁻³⁵⁾.

Tabla 2 Necesidades diarias de vitamina D a partir de los 50 años

Autoridad que lo recomienda	Ingesta recomendada de vitamina D
<i>International Osteoporosis Foundation</i> ³¹	800-1000 UI/día
<i>National Osteoporosis Foundation</i> ³²	800-1000 UI/día
Organización Mundial de la Salud/ Organización para la Agricultura y la Alimentación ³³	600 UI/día
Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) ³⁴	800 UI/día
Guía europea para el diagnóstico y manejo de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas ³⁵	800 UI/día

Es cierto que muchas personas tienen dificultad para obtener esas cantidades mayores de vitamina D de sus fuentes naturales, o sea de los alimentos y de la luz solar. Existen solo pocos alimentos que son buenas fuentes de vitamina D: los productos lácteos fortificados, el salmón, el atún y la caballa. Una taza de leche fortificada ofrece alrededor de 100 UI de vitamina D. El salmón (100 g) ofrece cerca de 650 UI de vitamina D. La mayoría de gente no come a diario lo suficiente de esos alimentos como para alcanzar la cantidad diaria recomendada y esa es la razón por la que existen los suplementos. Al final de este trabajo señalamos las cantidades de vitamina D recomendadas para mantener una buena masa ósea y dependerá de la cifra de 25(OH)D con la que partamos hasta llegar a las concentraciones de normalidad y posteriormente se recomienda la cantidad de vitamina D óptima diaria para mantenerse en la normalidad.

VITAMINA D Y ADOLESCENCIA

Siempre se ha pensado que en las primeras dos décadas de la vida el estatus de vitamina D no es el adecuado. Un estudio de 2012 mostró que el 40% de los sujetos adolescentes estudiados tenían concentraciones de 25(OH)D menores a 20 ng/ml: 25% <15 ng/ml y 15% entre 15 y 20 ng/ml, siendo la tasa de deficiencia más alta en mujeres que en hombres y, muy importante, se relacionaron de manera positiva las concentraciones de 25(OH)D con los de ferritina. La conclusión del estudio es que la deficiencia de vitamina D es muy frecuente en la adolescencia, en especial en el sexo femenino, y que es necesaria la suplementación y el soporte nutricional⁽³⁶⁾.

Por otra parte, un estudio hecho en Estados Unidos en los estados del sur (soleados) confirma el hallazgo de bajas concentraciones de 25(OH)D en los adolescentes, especialmente en mujeres y en raza negra. Igualmente, y de gran importancia, se encontró correlación inversa entre las concentraciones de 25(OH)D y las mediciones de adiposidad (índice de masa corporal, circunferencia abdominal, total de masa grasa, porcentaje de grasa corporal, tejido adiposo visceral y tejido adiposo subcutáneo), así como correlación directa entre concentraciones de 25(OH)D y actividad física vigorosa y salud cardiovascular, ade-

más que aquellos con más cantidad de vitamina D eran menos depresivos –todo con significancia estadística–⁽³⁷⁾.

Los ginecólogos en muchas ocasiones somos los primeros en ver a mujeres adolescentes, debido a la menarquía, alteraciones en el desarrollo o a infecciones ginecológicas, por lo que deberíamos chequear, de acuerdo con la historia clínica, las posibilidades de tener bajos las concentraciones de vitamina D y recordar las necesidades diarias como mínimo de 600 UI.

VITAMINA D Y SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS

El síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) es el trastorno gineco-endocrino más frecuente (afecta a 5-10% de mujeres en edad reproductiva), suelen presentar hiperinsulinismo, atribuible a resistencia a la insulina, y están predispuestas a desarrollar diabetes tipo II. En 206 mujeres con SOP, Wehr y col. encontraron una significativa asociación entre hipovitaminosis D con indicadores clínicos y bioquímicos del síndrome metabólico; además, 73% de las pacientes tenían niveles de 25(OH)D <30 ng/ml⁽³⁸⁾.

Recientemente se ha publicado un metanálisis sobre la relación entre el DVD y el SOP⁽³⁹⁾. Los resultados señalan que la deficiencia de vitamina D es común en mujeres con SOP y puede estar asociada con trastornos metabólicos y endocrinos en el SOP. El objetivo del metanálisis fue evaluar las asociaciones de las concentraciones séricas de vitamina D con alteraciones metabólicas y endocrinas en las mujeres con SOP y determinar los efectos de la suplementación con vitamina D en las funciones metabólicas y hormonales en pacientes con SOP. Se identificaron un total de 366 estudios, de los cuales se seleccionaron 30 (n= 3.182). Se encontró que las concentraciones más bajas de suero de vitamina D se relacionan con trastornos metabólicos y hormonales en mujeres con SOP. En concreto, las pacientes con SOP y DVD eran más propensas a tener alteraciones de la glucemia (por ejemplo, aumento de las concentraciones de glucosa en ayunas y el índice de resistencia de la insulina [HOMA-IR]) en comparación con aquellos sin DVD. Este metanálisis no encontró evidencia de que los suplementos de vitamina D reduzcan o mitiguen las alteraciones metabólicas y hormonales en pacientes con SOP. El DVD puede ser una manifestación concomitante de SOP o una vía menor de alteración metabólica asociada al SOP.

Evidentemente se necesitan más estudios, pero queda claro que **debemos solicitar la determinación de 25(OH)D a las pacientes con SOP, así como tratar con vitamina D en los casos que exista déficit o insuficiencia.**

VITAMINA D Y FERTILIDAD

La insuficiencia de vitamina D ha sido el centro de atención de la fertilización *in vitro* (FIV) durante muchos años. Previamente, la mayoría de los investigadores querían determinar la relación entre la concentración de calcifediol en suero y líquido folicular. Hoy en día, sabemos que las concentraciones de vitamina D en pacientes

con embarazo clínico normal son significativamente mayores en comparación con aquellas que han sufrido un aborto espontáneo temprano. Además, las pacientes con concentraciones iniciales altas de vitamina D tienen una probabilidad cuatro veces mayor de tener éxito en el procedimiento de FIV, en comparación con el grupo con concentraciones bajas^(40,41).

Hasta 2014 no se conocía qué elemento, si el endometrio, el ovulo o el embrión, eran los afectados por la deficiencia de vitamina D. La respuesta fue finalmente encontrada en un estudio que involucró a 99 ovocitos parejas donante-receptor. En este estudio, las concentraciones de vitamina D se realizaron en el suero del donante y en el de receptores, antes de la transferencia de embriones. Como resultado, las tasas de embarazos clínicos ajustados fueron más bajas entre los receptores con DVD que entre los receptores con vitamina D normal. Este resultado y el de otros estudios similares dan las razones para afirmar que los efectos negativos del DVD pueden estar mediados a través del endometrio, no en el folículo u ovocito⁽⁴²⁾.

La vitamina D tiene una actividad inmunomoduladora potente hacia los linfocitos T y las células presentadoras de antígeno. En la decidua humana se encuentran niveles de vitamina D desde el primer trimestre del embarazo, lo que sugiere su contribución en el proceso de implantación y en la respuesta inmunológica local del embrión. El papel inmunomodulador de la vitamina D también se confirmó por la estimulación de las células NK (*Natural Killer* CD56 + ve) aisladas de la decidua del primer trimestre. Este hecho significa que la vitamina D modula las reacciones de una manera paracrina entre la madre y el sistema inmune del embrión durante la implantación⁽⁴⁰⁾.

Por todo lo anterior, se entiende que **durante los estudios de fertilidad se debe realizar una determinación de 25(OH)D, y en los casos de déficit se recomienda suplementar la vitamina D antes de continuar con otros procedimientos.**

VITAMINA D Y EMBARAZO

La embarazada se considera una persona en alto riesgo de deficiencia de vitamina D. Una muy buena revisión alemana al respecto encontró evidencia de posibles resultados adversos relacionados con el estatus deficiente de vitamina D. **La deficiencia de vitamina D implica como hemos visto una reducción de la fertilidad pero también un riesgo incrementado de peores resultados perinatales como la hipertensión inducida por el embarazo, el parto pretérmino, la vaginosis bacteriana gestacional y la diabetes gestacional⁽⁴³⁾.**

La hipertensión inducida por el embarazo (HIE) es una de las patologías más graves en la gestación y una importante causa de morbilidad materna y perinatal. Un estudio de casos y controles mostró que las mujeres que tenían al inicio del embarazo concentraciones menores a 15 ng/ml de 25(OH)D tenían 5 veces más probabilidades de desarrollar HIE al final del embarazo (IC 95%: 1,7-14,1). Los neonatos hijos de las madres con HIE tenían 2 veces más probabilidades de tener concentraciones de 25(OH)D menores a 15 ng/ml que los hijos de madres sin HIE⁽⁴⁴⁾. Otro estudio reciente de casos y controles que incluyó 78

mujeres con presión arterial por encima de 140/90 mmHg cerca del término del embarazo, y 109 controles, encontró que aquellas que tenían baja concentración de 25(OH)D eran más propensas a sufrir hipertensión⁽⁴⁵⁾.

Se necesitan otros estudios clínicos aleatorizados rigurosos para evaluar la función de la suplementación con vitamina D durante el embarazo. Las investigaciones futuras deberían evaluar si el aumento de la concentración sérica de 25(OH)D está asociado con mejores resultados maternos y neonatales de poblaciones heterogéneas con diferentes grados de pigmentación cutánea, índices de masa corporal y lugares de origen. También se necesita información acerca del momento para iniciar la suplementación con vitamina D, la posología más efectiva y segura, el tratamiento de suplementación (dosis diarias, intermitentes o únicas), y el efecto de la vitamina D combinada con otras vitaminas y minerales para determinar la formulación de políticas.

Los datos epidemiológicos actuales apoyan la suplementación en la embarazada (o aún en el periodo preconcepcional). Se han estudiado desde rangos de 400 a 1.600 UI/día hasta 4.000 UI al día con buenos resultados y sin que se haya presentado ninguna reacción tóxica⁽⁴⁶⁾.

La mayoría de los expertos recomiendan que durante la mayor parte del embarazo se realice una suplementación con vitamina D en la cantidad de 800-1000 UI al día. En el reciente metanálisis no se encontró ninguna asociación con altos niveles de vitamina D y resultados negativos para la salud. La suplementación se debe continuar durante el periodo de lactancia, incluso en dosis mayores de 6.000 IU diaria con el fin de evitar la deficiencia en los recién nacidos.

VITAMINA D Y CÁNCER DE MAMA

La investigación epidemiológica inicial mostró que la incidencia y mortalidad de algunos cánceres eran más bajas en los individuos que viven en las latitudes del sur, en donde los grados de exposición a la luz solar son relativamente altos, que en quienes viven en las latitudes del norte. Ya que la exposición a los rayos ultravioleta de la luz solar conduce a la producción de vitamina D, los investigadores formularon la hipótesis de que la variación de las concentraciones de vitamina D pudiera ser responsable de esta asociación. Además, hay pruebas experimentales que soportan la hipótesis de una posible asociación entre la vitamina D y el riesgo de cáncer. Así, en estudios de células de tumores cancerosos en ratones, se ha encontrado que la vitamina D tiene varias actividades que podrían hacer más lento o impedir la formación de cáncer, incluso de promover la diferenciación celular, de hacer que disminuya el crecimiento de células cancerosas, de estimular la muerte celular (apoptosis) y de reducir la formación (angiogénesis) de vasos sanguíneos en los tumores.

Los cánceres para los que hay más datos humanos disponibles son el cáncer colo-rectal, el de mama, de próstata y de páncreas. Respecto al cáncer de mama, en el año 2008 se evidenció una reducción del mismo en 107 países con altos niveles de exposición a la luz solar y mayores niveles de 25(OH)D⁽⁴⁷⁾. Este hecho fue

confirmado por Esther M. John⁽⁴⁸⁾ en una cohorte de análisis en los Estados Unidos de América. Ella encontró que la exposición a los rayos solares se asociaba con un 25-65% de reducción en el riesgo de cáncer de mama entre mujeres cuya residencia más prolongada había sido en los estados donde había alta radiación solar.

Concentraciones bajas de vitamina D se han relacionado estrechamente con características desfavorables del tumor, tales como tamaño tumoral y alto grado de diferenciación⁽⁴⁸⁾.

El tejido mamario puede expresar el receptor de vitamina D (RVD); de modo que las pacientes con tumores con RVD positivo tienen una supervivencia libre de enfermedad más prolongada, comparada con las pacientes que tienen tumores con RVD negativos. El ligando del RVD es un metabolito de la vitamina D. Asimismo, estudios de laboratorio han demostrado que la 1,25(OH)D y sus análogos inhiben la proliferación celular y promueven la apoptosis en cultivos celulares y en modelos animales de cáncer de mama; en consecuencia, estos análogos de la vitamina D retrasan el desarrollo del tumor y causan regresión de los tumores mamarios existentes^(49,50). Además, ciertos polimorfismos del RVD, tales como Bsm1, Apa1 y Taq1 y algunos polimorfismos en los genes que codifican varias enzimas que participan en el metabolismo de la vitamina D (ej.: CYP 24A1) se han asociado con el desarrollo del cáncer de mama⁽⁵¹⁾.

Un estudio de 2007 mostró un gradiente dosis-respuesta entre el riesgo de dos frecuentes neoplasias malignas y las concentraciones séricas de 25(OH)D: los autores estimaron una reducción del 50% de la incidencia de cáncer colo-rectal y de mama si se mantienen concentraciones de 25(OH)D en suero superiores a 34 ng/ml (cáncer colo-rectal) y superiores a 52 ng/ml (cáncer de mama)⁽⁵²⁾.

Es claro que si bien aún no existen evidencias concretas de la asociación ni de las cantidades que habría que dar de vitamina D para prevenir el mismo, sí parece razonable tener claro la necesidad de cumplir con las dosis diarias recomendables de vitamina D.

SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D

La vitamina D tiene tanta importancia como para ser un factor que debe influir en las políticas de salud pública, por su bajo costo, excelente tolerabilidad y beneficios combinados más allá de los musculoesqueléticos⁽⁵³⁾. **La evidencia disponible, las opiniones de expertos y las recomendaciones de las principales asociaciones mundiales sugieren que la dosis de vitamina D no debe ser menor de 600-800 UI/día^(50,51).** Dosis menores de 600 UI/día se consideran ineficaces e insuficientes y no se alcanzan concentraciones mayores de 30 ng/ml de 25(OH)D^(53,54).

Por lo tanto, se debe considerar la suplementación de la vitamina D en el manejo de la mujer a todas sus edades y circunstancias, desde la niña, pasando por el embarazo y llegando a la posmenopáusica, ya que esta es una medida costo-efectiva en el manejo de nuestras pacientes⁽⁵³⁾. La dosis de 1.000 UI/día podría ser adecuada y suficiente para mantener las concentraciones de 25(OH)D en un rango de entre 55 y 70 ng/ml^(54,55).

La vitamina D puede administrarse diaria, semanal, mensual o anualmente, siempre con la equivalencia a 1.000 UI/día^(54,55). En jóvenes y adultos, 1.000 UI/día mantienen el calcifediol sérico entre 30 y 40 ng/ml. Recientemente, la sociedad italiana de reumatología ha señalado unas recomendaciones específicas de cantidad de vitamina D según las cifras de 25(OH)D sérico⁽⁵⁶⁾ (TABLA 3).

Desde un punto de vista práctico, podemos señalar que existen tres tipos de abordaje diferente, uno sería las **recomendaciones diarias necesarias para mantener unas buenas concentraciones de vitamina D**, otro sería las recomendaciones en casos de **insuficiencia**, y en tercer lugar en casos de **deficiencia**. Para saber si se ha llegado a las cifras de normalidad se aconseja repetir el análisis de 25(OH)D tras tres meses de haber iniciado el tratamiento.

PRÁCTICA RECOMENDADA

- Ingesta recomendada o mantenimiento tras llegar a concentraciones normales:** 800-1000 UI/día de vitamina D3 o 25(OH)D (calcifediol). Calcifediol (Hidroferol®) 30 gotas 1 día por semana o Hidroferol® 0,26 mg 1 ampolla bebida o un comprimido cada 2 semanas.
- Insuficiencia:** concentraciones de 25(OH)D 20-30 ng/ml.
 - 1.000 UI/día de vitamina D3 o 25(OH)D (calcifediol) normaliza las concentraciones de 25(OH)D (30 ng/ml) en 3 meses.
 - Forma práctica de realizarlo: calcifediol (Hidroferol®) 30 gotas 1 día por semana o Hidroferol® 0,26 mg 1 ampolla bebida o un comprimido cada 2 semanas.
- Deficiencia:** concentraciones de 25(OH)D <20 ng/ml.
 - 50.000 por semana durante 6 (0 a 18 años) o 8 semanas (>18 años). Dosis total 300.000 a 400.000 UI.
 - Forma práctica de realizarlo: calcifediol (Hidroferol®) 0,26 mg 3 ampollas bebidas o 3 comprimidos cada semana durante 6- 8 semanas. También se puede hacer con Hidroferol® 3 mg, una sola ampolla bebida en el momento del diagnóstico y otra a los 15 días.
 - En situaciones especiales los requerimientos de tratamiento son variables (ej.: malabsorción intestinal 10.000 a 50.000 UI/día).

Tabla 3 Dosis terapéutica y de mantenimiento estimadas relativas al estado de deficiencia de vitamina D

Nivel basal 25(OH)D o estado estimado vitamina D	Dosis total de vitamina D para tratamiento	Dosis de mantenimiento diaria
<10 ng/ml o 25 nmol/l	600.000	2.000
10-20 ng/ml o 25-50 nmol/l	400.000	1.000
20-30 ng/ml o 50-75 nmol/l	100.000	800

Rossini M, et al Reumatismo. 2016;68(1):1-39

CONCLUSIÓN

Está bien justificado el interés que se ha generado en la última década acerca de la vitamina D. Su papel en el metabolismo del calcio y el fósforo, y su importancia en el mantenimiento de la masa ósea y la prevención de fracturas está fuera de toda duda.

El papel que juega en la ginecología y obstetricia también puede ser crucial en áreas tan importantes como la adolescen-

cia, el embarazo, la fertilidad, la menopausia y el envejecimiento, en el síndrome de ovarios polimicroquísticos y cáncer de mama. Los ginecólogos en muchas ocasiones somos los únicos médicos que visitan las mujeres al año, y por lo tanto, conociendo la importancia y repercusión de la falta de vitamina D, debemos pensar en la alta prevalencia de su déficit, en muchas ocasiones será necesario el prescribir un análisis de 25(OH)D en suero, y dependiendo del resultado, deberemos facilitar la suplementación correspondiente.

PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO

Motivo de la consulta

Paciente que acude a la consulta de menopausia preocupada porque tiene insomnio, desánimo y dolor de espalda en los últimos meses.

Datos fundamentales de la paciente

Se trata de una mujer de 54 años, casada, administrativa, que se encuentra preocupada por todos los síntomas antes mencionados, pero que tiene mucho miedo a los tratamientos hormonales (por todas las informaciones recibidas a través de los medios de comunicación y de las amigas) aunque también le preocupa que pueda tener osteoporosis.

Antecedentes familiares

- Es la mayor de tres hermanos. Todos están sanos.
- El padre murió hace dos años por un accidente vascular cerebral, a los 75 años.
- La madre es hipertensa y diabética (no insulino-dependiente) y tiene diagnosticada una osteoporosis.
- No existe antecedente de fracturas en la madre.

Antecedentes personales

- No hay datos de interés en su infancia, en la que padeció las enfermedades propias de esta edad. Fue sometida a amigdalectomía y adenoidectomía a los 7 años, y a apendicectomía a los 16.
- No ha recibido transfusiones. No padece alergias. No refiere ninguna patología relevante de interés.
- Menarquia a los 11 años. Fórmula menstrual normal 3-4/28-30 hasta la llegada de la menopausia a los 49 años.
- Paridad: 2.0.0.2. Lactancias maternas de aproximadamente 6 meses tras cada parto. No ha tenido pérdidas desde la fecha de la última regla.

- Lleva una vida sedentaria.
- Toma a diario productos lácteos porque son para ella muy agradables.
- Sí que toma café (3-4 tazas cada día). No es bebedora habitual de alcohol y no es fumadora.
- Como padece insomnio, toma benzodiazepinas cada noche desde hace tres años.

Exploración general

- La presión arterial de la paciente es 125/82 mmHg en el momento de la exploración.
- Su talla es de 160 cm y su peso de 58 kg.
- La exploración general es normal.
- La exploración ginecológica también es normal.

Analítica

Los análisis son normales exceptuando un valor de 25(OH)D de 22 ng/ml.

Exploraciones complementarias

- La analítica general practicada es normal. Se solicita una densitometría ósea cuyo resultado se muestra en la figura.



Región	DMO (g/cm ²)	Adulto-Joven		Ajustado a edad	
		(%)	T-Score	(%)	T-Score
Cuello	0,850	87	-1,1	98	-0,1
Wards	0,742	82	-1,3	108	0,4
Trocánter	0,806	102	0,1	108	0,5
Diáfisis	1,089	—	—	—	—
Total	0,937	94	-0,5	101	0,1



Región	DMO (g/cm ²)	Adulto-Joven		Ajustado a edad	
		(%)	T-Score	(%)	T-Score
L1	1,086	96	-0,4	111	0,9
L2	1,063	89	-1,1	101	0,1
L3	0,980	82	-1,8	93	-0,6
L4	1,059	88	-1,2	101	0,1
L2-L4	1,035	86	-1,4	99	-0,1

Planteamiento terapéutico

Es un caso muy frecuente: **paciente posmenopáusica reciente, con osteopenia** en columna lumbar e insuficiencia de vitamina D.

En este caso debemos recomendar que haga ejercicio físico, que siga con la ingesta adecuada de lácteos, y deberemos suplementar con vitamina D, hasta cifras de normalidad, y luego aconsejar y controlar de forma periódica la 25(OH)D.

Tratamiento pautado

- Calcifediol (Hidroferol® 0,26 mg, un comprimido cada 2 semanas, durante tres meses.
- A los 3 meses repetí el análisis de 25(OH)D, siendo los resultados de 34 ng/ml.
- Instauré de forma crónica para mantener los niveles normales de vitamina D, 1 comprimido mensual de Hidroferol® 0,26 mg.
- Aconsejo además, en este caso, volver a repetir el análisis de 25(OH)D al año.

COMENTARIO COORDINADOR

El déficit o insuficiencia en vitamina D es enormemente común en todos los segmentos de edad.

Como ya se ha mencionado, es en realidad un sistema hormonal en el que somos insuficientes por inadecuada exposición solar y por la dificultad para obtener las cantidades necesarias de la dieta.

También la situación clínica que se presenta es común, mujeres básicamente sanas y delgadas (el peso es uno de los principales determinantes de la masa ósea o DMO) y con niveles insuficientes en vitamina D.

Para esta situación parece sensato recomendar hábitos de vida saludables (ejercicio con carga –basta caminar–) al aire libre, evitar osteo-tóxicos como el tabaco o exceso de alcohol y suplementar calcio y vitamina D si es preciso. Por último, me gustaría recalcar que en algunos casos con insuficiencia o deficiencia en vitamina D, su adecuado reemplazo tiene incluso efectos positivos en la masa ósea.

Dr. Esteban Jódar Gimeno

Jefe del Servicio de Endocrinología y Nutrición Clínica.
Profesor Titular de Endocrinología.
Hospital Universitario Quiron Madrid.
Universidad Europea de Madrid

Bibliografía

- (1). Holick M. Vitamin D: A millennium perspective. *J Cell Bio-Chem.* 2003;88:296-307.
- (2). Sniadecki J. Jerdrzej Sniadecki (1768-1838) on the cure of rickets. (1840) Cited by W. Mozolowski. *Nature.* 1939;143:121-4.
- (3). Hess A. The Prevention and Cure of Rickets by Sunlight. *Am J Public Health (NY).* 1922;12:104-7.
- (4). Bauer J, Freyberg R. Vitamin D intoxication with metastatic calcification. *J Am Med Assoc.* 1946;130:1208-15.
- (5). MacKenna M, Freaney R. Secondary hyperparathyroidism in the elderly: means to defining hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 1998;8(Suppl): S3-S6.
- (6). Evidence Report/Technology Assessment Number 183 Vitamin D and Calcium: A Systematic Review of Health Outcomes Prepared for: Agency for Healthcare Research and Quality U.S. Department of Health and Human Services 2009.
- (7). Anderson PH, Sawyer RK, Moore AJ, May BK, O'Loughlin PD, Morris HA. Vitamin D depletion induces RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone loss in a rodent model. *J Bone Miner Res* 2008;23:1789-97.
- (8). DeLuca H. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1689S-96S.
- (9). Brown SE. Vitamin D and fracture reduction: an evaluation of the existing research. *Altern Med Research* 2008;13:21-33.
- (10). Gomez de Tejada MJ, Sosa M, Del Pino J, et al. Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) y Sociedades afines. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral* 2011;3(1):53-64.
- (11). Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003;18:343-51.
- (12). Simonelli C, Weiss TW, Morancey J, et al. Prevalence of vitamin D inadequacy in a minimal trauma fracture population. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1069-74.

Bibliografía

- (13). Gallacher SJ, McQuillan C, Harkness M, et al. Prevalence of vitamin D inadequacy in Scottish adults with non-vertebral fragility fractures. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1355-61.
- (14). Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:2257-64.
- (15). Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2:CD000227.
- (16). Abrahamsen B, Masud T, Avenell A, y col; DIPART (Vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials) Group. Patient level pooled analysis of 68,500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *Brit Med J* 2010;340:b5463.
- (17). Adami S, Giannini S, Bianchi G, et al. Vitamin D status and response to treatment in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009; 20:239-44.
- (18). Khan SN, Craig L, Wild R. Osteoporosis: therapeutic guidelines. Guidelines for practice management of osteoporosis. *Clin Obstet Gynecol* 2013;56:694-702.
- (19). Weaver CM, Gordon CM, Janz KF, et al. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. *Osteoporos Int* 2016;27:1281-386.
- (20). Wintermeyer E, Ihle C, Ehnert S, et al. Crucial Role of Vitamin D in the Musculoskeletal System. *Nutrients* 2016;8(6). pii:E319.
- (21). Herrmann M, Farrell CL, Pusceddu I, Fabregat-Cabello N, Cavalier E. Assessment of vitamin D status - a changing landscape. *Clin Chem Lab Med* 2016;Jun 30. pii: /j/cclm.ahead-of-print/cclm-2016-0264/cclm-2016-0264.xml. [Epub ahead of print]
- (22). Compston J, et al. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013. Received 14 May 2013; received in revised form 22 May 2013; accepted 24 May 2013. Published online 17 June 2013.
- (23). Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D and solar ultraviolet radiation. *Lancet* 1989;4:1104-5.
- (24). Holick M. Vitamin D: Photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. En: *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, 4th edition. (Favus M, ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. pp 92-8.
- (25). Harris SS, Dawson-Hughes B, Perrone GA. Plasma 25-hydroxyvitamin D responses of younger and older men to three weeks of supplementation with 1800 IU/ day of vitamin D. *J Am Coll Nutr* 1999;18:470-4.
- (26). Chapuy MC, Meunier P. Vitamin D insufficiency in adults and elderly. En: *Vitamin D* (Feldman D, Glorieux F, Pike JW, eds.). New York: Academic Press; 1997. pp 679-93.
- (27). Dawson-Hughes B, Harris S, Dallal GE. Plasma calcidiol, season, and serum parathyroid hormone concentrations in healthy elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 1997;65:67-71.
- (28). Simonelli C, Weiss TW, Morancey J, Swanson L, Chen YT. Prevalence of vitamin D inadequacy in a minimal trauma fracture population. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1069-74.
- (29). Holick MF. MrOs is D-ficient. (Editorial). *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1092-3.
- (30). Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007;167(16):1730-7.
- (31). Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP et al IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010;21:1151-4.
- (32). National Osteoporosis Foundation. NOF Scientific Statement. Disponible en: <http://www.nof.org/aboutosteoporosis/prevention/vitaminD>.
- (33). Joint FAO/WHO Expert Consultation on Human Vitamin and Mineral Requirements. *Vitamin and Mineral Requirements in Human Nutrition*. 2nd ed. Geneva, Switzerland: WHO and FAO; 2004;45-58.
- (34). González-Macías J, Guañabens-Gay N, Gómez-Alonso C, et al. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. *Sociedad Española de Investigación ósea y del metabolismo Rev Clin Esp* 2008;208:1-24.
- (35). Kanis JA, Burlet N, Cooper C, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2008;19:399-428.
- (36). Andiran N, Celik N, Halise H, Doğan G. Vitamin D Deficiency in Children and Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012;4:25-9.
- (37). Dong Y, Pollock N, Stallmann-Jorgensen IS, et al. Low 25-Hydroxyvitamin D Levels in Adolescents: Race, Season, Adiposity, Physical Activity, and Fitness. *Pediatrics* 2010;125:1104-11.
- (38). Wehr E, Pilz S, Schweighofer N, Giuliani A, et al. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2009;161:575-82.
- (39). He C, Lin Z, Robb SW, Ezeamama AE. Serum Vitamin D Levels and Polycystic Ovary syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2015;7:4555-7739.
- (40). Dabrowski FA, Grzechocinska B, Wielgos M. The role of vitamin D in reproductive health—a Trojan Horse or the Golden Fleece? *Nutrients* 2015;7:4139-5354.
- (41). Ozkan S, Jindal S, Greenseid K, et al. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2010;94:1314-49.
- (42). Rudick BJ, Ingles SA, Chung K, Stanczyk FZ, Paulson RJ, Bendikson KA. Influence of vitamin D levels on in vitro fertilization outcomes in donor-recipient cycles. *Fertil Steril* 2014;101:447-52.
- (43). Grundmann M, von Versen-Höyneck F. Vitamin D - roles in women's reproductive health? *Reprod Biol Endocrinol*. 2011;9:146.
- (44). Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, et al. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3517-352.
- (45). Reingrose JS, PausJenssen AM, Wilson M, Blanco L, Ward H, Wilson TW. Vitamin D and hypertension in pregnancy. *Clin Invest Med* 2011;34:E147-154.
- (46). De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Sao Paulo Med J* 2016;134:274-5.
- (47). Porojnicu A, Robsahm TE, Berg JP, Moan J. Season of diagnosis is a predictor of cancer survival. Sun-induced vitamin D may be involved: a possible role of sun-induced vitamin D. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:675-8.
- (48). John EM, Schwartz GG, Dreon DM, Koo J. Vitamin D and Breast Cancer Risk: The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study, 1971-1975 to 1992. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8:399-406.
- (49). Welsh J, Wietzke JA, Zinser GM, Byrne B, Smith K, Narvaez CJ. Vitamin D-3 receptor as a target for breast cancer prevention. *J Nutr* 2003;133:2425S-2433S.
- (50). Iqbal MN, Khan TA, Maqbool SA. Vitamin D Receptor Cdx-2 Polymorphism and Premenopausal Breast Cancer Risk in Southern Pakistani Patients. *PLoS One* 2015;10: e0122657.
- (51). Reimers LL, Crew KD, Bradshaw PT, et al. Vitamin D-related gene polymorphisms, plasma 25-hydroxyvitamin D, and breast cancer risk. *Cancer Causes Control* 2015;26:187-203.
- (52). Garland CF, Grant WB, Mohr SB, et al. What is the dose-response relationship between vitamin D and cancer risk? *Nutr Rev* 2007;65:S91-S95.
- (53). Bischoff H. How to select the doses of vitamin D in the management of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2007;18:401-7.
- (54). The National Osteoporosis Foundation Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Journal [serial on the Internet]*. 2008 (Date August 22 2009): Available from: <http://www.nof.org/professionals/NOFCliniciansGuide.pdf>
- (55). Brincat M, Gambin J, Brincat M, Calleja-Agius J. The role of vitamin D in osteoporosis. *Maturitas* 2015;80:329-32.
- (56). Rossini M, Adami S, Bertoldo F, et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis. *Reumatismo* 2016;68:1-39.

HIDROFEROL[®] 0,266 mg cápsulas blandas Calcifediol

NUEVA Y ÚNICA
presentación de
CALCIFEDIOL en CÁPSULAS BLANDAS

35
años

DE EXPERIENCIA
EN LA PREVENCIÓN
Y TRATAMIENTO DE LA
HIPOVITAMINOSIS D

La vitamina D siempre

RENTABILIDAD

53% AHORRO*

FINANCIADO POR EL SNS

APTO PARA
CELÍACOS

SIN
LACTOSA

Cada cápsula contiene 16.000 UI (0,266 mg)



10 cápsulas blandas

* Según ficha técnica Hidroferol[®] frente a otros compuestos con colecalciferol.