

Revisión bibliográfica

La vitamina D durante la gestación

Vitamin D during gestation

Isabel Navarri-Ramos¹, Laura Tarrats-Velasco¹, Isabel Páez-Maldonado¹, Juan M. Jiménez-Rodríguez¹, Sergio Alonso-Fernández²

¹Matronas. Servicio de Ginecología y Obstetricia. ²Área de Soporte a la Investigación en Cuidados. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (HUGTiP). Badalona (Barcelona)

RESUMEN

Objetivo: Describir la relevancia del déficit de vitamina D durante la gestación, así como sus consecuencias y sus factores de riesgo, y evaluar la necesidad de administración de suplementos para su tratamiento.

Metodología: Revisión bibliográfica de las bases de datos Turning Research Into Practice, Evidence-Based Nursing, Joanna Briggs Institute, Biblioteca Cochrane Plus, guías de la National Institute of Health and Care Excellence, PubMed, Índice Médico Español (IME), Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), en inglés y español, y de la disponibilidad en la biblioteca desde la cual se hacía la consulta. La última búsqueda se efectuó en diciembre de 2017.

Resultados: Se obtuvo un total de 127 referencias bibliográficas, de las que 30 cumplían los criterios de selección. Se seleccionaron 26 artículos: 15 artículos originales, 5 revisiones bibliográficas y 6 guías de práctica clínica y protocolos de actuación.

Conclusiones: La vitamina D es fundamental en todas las etapas de la vida de la mujer. El déficit de vitamina D en las gestantes es un hecho constatado en los estudios internacionales actuales. Se describe la necesidad de optimizar los niveles de vitamina D durante la gestación, dado que su déficit está relacionado con complicaciones importantes que pueden afectar tanto a la madre como al recién nacido, e incluso a la vida futura de ambos. No obstante, la necesidad, la seguridad y la eficacia de los suplementos de vitamina D administrados de manera sistemática y preventivamente durante el embarazo es un tema no exento de controversia entre los profesionales, dado su potencial efecto tóxico. No se dispone de estudios que demuestren el beneficio de los suplementos de vitamina D a corto y largo plazo. Cabe destacar que no parecen tener un efecto teratogénico ni ser potencialmente nocivos para la gestante.

©2018 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave: Gestación, vitamina D, deficiencia de vitamina D, suplemento dietético de vitamina D.

ABSTRACT

Aim: To describe the relevance of vitamin D deficiency during pregnancy, as well as its consequences and risk factors, and to evaluate the need for supplementation for its treatment.

Methodology: Bibliographic review of Turning Research Into Practice databases, Evidence-Based Nursing, Joanna Briggs Institute, Cochrane Plus Library, guides of the National Institute of Health and Care Excellence, PubMed, Spanish Medical Index (IME), Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) in English and Spanish and availability in the library from which the consultation was made. Last search December of 2017.

Results: A total of 127 bibliographical references were obtained, of which 30 met the selection criteria. After reading the abstracts and checking if there was documentary duplication from the different databases, a total of 26 articles were selected. Of these, 15 are original articles, 5 are a bibliographic review and 6 are action guides.

Conclusions: Vitamin D is essential in all stages of a woman's life. The deficit of Vitamin D in pregnant women is a fact described in the current studies worldwide. The need to optimize vitamin D levels during pregnancy is described, because its deficit is related to important complications that can affect the mother and the newborn and even the future life of both. However, the need, safety and efficacy of vitamin D supplements administered routinely and preventively during pregnancy is a controversial issue among professionals, given its potential toxic effect. There are no studies that demonstrate its short and long-term benefit. It should be noted that it does not seem to have a teratogenic effect nor does it seem to be potentially harmful for the pregnant woman.

©2018 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords: Pregnancy, vitamin D, vitamin D deficiency, vitamin D dietary supplements.

INTRODUCCIÓN

La vitamina D es liposoluble y termosensible, y se considera una hormona esteroidea fundamental para mantener la masa ósea y el metabolismo mineral, así como para regular la absorción del calcio. La evidencia científica incide en la importancia del mantenimiento de unos niveles óptimos de vitamina D, dada su relevancia en la participación de procesos vitales en el organismo humano^{1,2}.

Se ha descrito una prevalencia de déficit de vitamina D en gestantes y niños de magnitud epidémica, tanto en nuestro país, a pesar de residir en un contexto mediterráneo (dieta, costumbres, horas solares, etc.), como en el resto del mundo^{1,4}.

Algunos estudios reconocen la existencia de unos niveles insuficientes en amplios sectores de la población española (desde el 30% en jóvenes hasta el 87% en personas institucionalizadas), debido a la ausencia de suplementación en los alimentos de consumo común y a la limitada exposición solar, especialmente en el norte del país^{5,6}. Asimismo, otros autores han encontrado asociaciones entre el déficit de vitamina D y un riesgo aumentado de presentar una diabetes gestacional, un parto prematuro o una finalización de la gestación mediante cesárea^{1,2,5-10}.

Con respecto a las fuentes de vitamina D y los factores relacionados con su déficit, se deben tener en cuenta los siguientes factores:

- El primero de los factores, y uno de los más relevantes, es la exposición solar UV-B. Se debe considerar tanto el tiempo de exposición como las horas solares del día. La incorporación de la mujer al mundo laboral, que ha prolongado su estancia en espacios interiores (oficinas, turnos de noche), influye notablemente en el tiempo de exposición. En función de la estación del año, se estima que los niveles de vitamina D en la circulación sanguínea descienden un 20% desde finales de verano a pleno invierno. Con respecto a la latitud, España se encuentra por encima del paralelo 35° N, por lo que percibe los rayos solares con una inclinación de 90°, lo que provoca que la síntesis de vitamina D durante los meses de invierno y primavera sea deficiente. Las condiciones climatológicas, como la nubosidad o la contaminación ambiental, también constituyen factores de riesgo de presentar un déficit de vitamina D^{1,3-5,11,12}.
- La cantidad de superficie corporal expuesta y el uso de elementos de protección, como las cremas solares con filtros con un factor de protección solar (FPS) >30, la exposición limitada al sol o vestir ropas largas y llevar cubierta la cabeza, son también factores que aumentan el riesgo de presentar déficit de vitamina D^{1,2,13}.
- La pigmentación de la piel es otro de los factores más destacable, ya que afecta al tiempo necesario para producir vitamina D. Así, los individuos de piel oscura, especialmente los africanos, negros no hispanos, africano-caribeños, surasiáticos especialmente las mujeres cuyas familias proceden de la India, Pakistán o Bangladesh (DRAE) y las mujeres de Oriente Medio cuyas familias son originarias de Arabia Saudí, Emiratos Árabes Unidos, Iraq, Jordania, Siria, Omán, Kuwait, Líbano o Egipto, necesitan 3-4 veces más de exposición solar para alcanzar los mismos niveles de vitamina D que las personas de piel clara^{1,13-15}.
- En el caso de las aportaciones dietéticas, cabe decir que existen muy pocos alimentos que contengan vitamina D en forma natural. El pescado graso, como el salmón, el atún, la caballa o los aceites de hígado de pescado, por ejemplo, están entre las mejores fuentes de vitamina D. También se puede encontrar, aunque en menor cantidad, en las yemas de huevo, el hígado de vacuno y el queso. Algunos hongos, como los champiñones, también proporcionan vitamina D₂. Pero son los alimentos enriquecidos en vitamina D los que realmente proporcionan la mayor parte de ésta en las dietas actuales: leche, margarinas y bebidas de soja^{9,16,17}... Algunas dietas específicas y/o restrictivas, como las veganas, dietas halal o kosher, o ciertos hábitos alimentarios, intolerancias o alergias en los que se evita consumir determinados alimentos, como las nueces, precisarían una alternativa para suplir los diferentes nutrientes restringidos, entre los que se incluye la vitamina D^{9,18}.
- Se ha relacionado el déficit de vitamina D con el estatus social, concretamente con las clases socioeconómicas bajas. En posteriores seguimientos se observó que el déficit persistía durante el posparto^{2,19}.
- La vitamina D es liposoluble, por lo que su absorción dependerá de la capacidad para absorber la grasa de la dieta. Las enfermedades relacionadas con la malabsorción de las grasas, como la celiaquía, la enfermedad inflamatoria intestinal, la insuficiencia pancreática, la fibrosis quística o la colestasis hepática, se asocian con concentraciones séricas bajas de vitamina D. Las enfermedades hepática y renal pueden impedir la adecuada hidroxilación de la vitamina D a sus formas activas y causar déficit de vitamina D¹.
- Un índice de masa corporal ≥ 30 se asocia a niveles séricos de vitamina D menores que los que presentan las personas con normopeso. Las personas obesas pueden tener necesidades superiores de aporte de vitamina D para alcanzar niveles de 25-hidroxivitamina D (25[OH]) similares a las de las personas con un peso normal. La obesidad, por otro lado, no afecta a la ca-

pacidad de la piel para sintetizar la vitamina D, pero una mayor cantidad de grasa subcutánea disminuye la absorción de las vitaminas y altera su liberación en la circulación sanguínea. Las personas obesas sometidas a cirugía bariátrica pueden llegar a tener un déficit de vitamina D si no reciben un aporte extra de este nutriente mediante alimentos o suplementos^{1,2,11}.

- Algunos fármacos, como los antiepilépticos (fenobarbital, fenitoína), antibióticos (rifampicina), antirretrovirales o corticoides a largo plazo, se han asociado también a niveles bajos de vitamina D. Además el orlistat y la colestiramina pueden reducir su absorción, debido a que la vitamina D es liposoluble, por lo que se recomienda no administrarlos juntos^{9,16}.

La necesidad, la seguridad y la eficacia de los suplementos de vitamina D de manera preventiva durante el embarazo no están claras. Algunas publicaciones señalan que la administración de suplementos de vitamina D durante el embarazo aumenta las reservas maternas de ésta, por lo que cabría esperar una reducción del riesgo de preeclampsia⁷.

Por otro lado, la vitamina D puede causar toxicidad con síntomas no específicos: anorexia, pérdida de peso, poliuria y arritmias cardíacas. También puede propiciar una elevación de los niveles de calcio en sangre con el consiguiente daño cardíaco, vascular, renal e, incluso, del sistema nervioso central, produciendo cuadros confusionales^{2,18,20,21}.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión bibliográfica de artículos, guías clínicas y ensayos clínicos publicados en los últimos 6 años (entre 2011 y 2017). Las fuentes de información y estrategias de búsqueda se realizaron en las siguientes bases de datos: Turning Research Into Practice (TRIP), Evidence-Based Nursing, Joanna Briggs Institute (JBI), Biblioteca Cochrane Plus, guías de la National Institute of Health and Care Excellence (NICE), PubMed, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), Índice Médico Español (IME), guías nacionales e internacionales profesionales de ginecología y obstetricia. Para la búsqueda en bases de datos en inglés se emplearon los siguientes descriptores: *pregnancy*, *vitamin D*, *vitamin D deficiency* y *vitamin D dietary supplements* (que coincidían con los términos controlados o del tesoro de PubMed utilizando operadores booleanos). Para las bases de datos en castellano se utilizaron los siguientes descriptores: *gestación*, *vitamina D*, *deficiencia de vitamina D* y *suplemento dietético de vitamina D*. Los límites aplicados a la búsqueda fueron los

siguientes: artículos con una antigüedad de 6 años, idioma español o inglés, realizados en personas con una edad >19 años, y disponibilidad en la biblioteca desde la cual se hacía la consulta.

No hubo recuperación secundaria de la literatura. La última búsqueda se realizó en diciembre de 2017.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron los artículos publicados en los últimos 6 años que cumplieran los siguientes criterios: tipo de artículo (original, guía de práctica clínica, artículo de revista, metaanálisis, revisión y revisión sistemática), con resumen disponible, publicado en español o inglés, en gestantes humanas y que describieran la función de la vitamina D, las fuentes de vitamina D, los factores relacionados con el déficit, las complicaciones, la eficacia de la administración de suplementos y la relevancia de mantener unos niveles óptimos durante la gestación. Se excluyeron las actas de congresos, editoriales y cartas al director.

RESULTADOS

Se identificaron 127 referencias, de las cuales se seleccionaron 30 para su revisión después de leer los resúmenes a los que se podía acceder y comprobar si había duplicidad documental. Finalmente, se eligieron 28 artículos: 17 estudios originales (1 tesis doctoral, 6 de autores nacionales y 10 internacionales), 5 revisiones bibliográficas de ámbito internacional y 6 guías de práctica clínica y protocolos (1 de ámbito nacional y el resto internacional). También se consultaron otras fuentes utilizadas muy frecuentemente en el ámbito sanitario (1 metaanálisis).

Los resultados obtenidos se organizaron en los siguientes temas: déficit de vitamina D durante la gestación, factores de riesgo, consecuencias y seguridad en la administración de suplementos.

La existencia de déficit de vitamina D es una realidad que queda ampliamente documentada en los textos científicos actuales, cuyos resultados son extensibles a todos los países y continentes, y España no es una excepción pese a sus horas solares o su dieta mediterránea³⁻⁵.

Se han identificado algunos factores de riesgo para padecer una hipovitaminosis D: tiempo de exposición solar, raza/etnia, obesidad, lugar de residencia, factores climatológicos, alimentación y fármacos. Se ha comprobado que las embarazadas con un nivel <15 ng/mL antes de la semana 22 de gestación tienen un riesgo de preeclampsia 5 veces mayor. A su vez, los neonatos de las mujeres con preeclampsia duplican el riesgo de sufrir hipovitaminosis D. Parece que el déficit de vitamini-

na D materno puede ser un factor de riesgo independiente para la aparición de preeclampsia^{1,6,7,22,23}. Por otro lado, no se ha hallado evidencia de una disminución en la incidencia de preeclampsia, retraso de crecimiento intrauterino, diabetes gestacional o disminución de la incidencia de cesáreas tras el aporte de suplementos de vitamina D, aunque sí se puede concluir que existe una relación entre ellos todavía por demostrar^{6,7,22,24}.

Con respecto a la toxicidad, pocos ensayos informaron de la aparición de efectos adversos. Un suero con niveles de 25(OH)D de concentración >500 nmol/L (>200 ng/mL) se considera potencialmente tóxico, según la Food Nutrition Board, por lo que se debe emplear con extrema precaución^{2,18,21,22}.

No se ha demostrado que la vitamina D tenga efectos teratogénicos ni adversos para las gestantes (sólo se ha documentado 1 caso y no queda claro que sea una consecuencia directa). Una revisión sistemática publicada en 2017 concluyó que son necesarios estudios más rigurosos sobre la dosis, la seguridad y los controles de los suplementos de vitamina D, entre otros aspectos^{18,22,24,25}. No se halló ningún estudio que demostrase efectos adversos o tóxicos por administrar suplementos de vitamina D ni tampoco que ésta tenga efectos teratogénicos; por tanto, con respecto a la seguridad, parece preferible asumir el riesgo en pro de los beneficios, ya que la aparición de toxicidad es poco probable, y recomendar algún tipo de seguimiento^{9,26}.

La exposición excesiva al sol no conllevaría la aparición de toxicidad por exceso de vitamina D, ya que el calor sostenido en la piel produce una fotodegradación a medida que ésta se forma. La ingesta de vitamina D de origen dietético en los alimentos en cantidades suficientemente altas como para causar toxicidad es muy poco probable^{16-18,21}.

DISCUSIÓN

La calidad de los estudios encontrados es muy heterogénea, por lo que los resultados que se presentan pueden tener ciertas limitaciones.

Hay numerosos estudios sobre las implicaciones de la vitamina D en la etapa gestacional y la relevancia que tiene en general, y parece que todos convergen en alarmar de la existencia de un problema importante de detección, diagnóstico y eventual tratamiento de la hipovitaminosis D dada su potencial morbimortalidad.

Existen discrepancias entre los expertos acerca de qué niveles de vitamina D estarían indicando realmente una deficiencia. Los diferentes trabajos no aportan valores de referencia consistentes para definir el déficit de vita-

mina D, aunque presentan unos mínimos y máximos tolerables desde el punto de vista de los expertos; por ello, sería necesario que las sociedades científicas establecieran un consenso sobre tales valores^{9,16,26}.

Por un lado, algunos estudios recientes asocian de manera directa el déficit de vitamina D con diversas patologías del embarazo, como la preeclampsia, la diabetes mellitus o el riesgo aumentado de parto distócico, entre otras^{1,6-8,22,23,27}. Por otro lado, otros estudios concluyen que los resultados hallados al comparar placebo con suplementos de vitamina D fueron inconsistentes y que se precisan más estudios para demostrar sólidamente estas asociaciones^{20,28}.

La principal discrepancia aparece ante la opción de pautar o no un suplemento y la pauta en sí misma. El National Institute for Health and Care Excellence recomienda los suplementos de vitamina D; sin embargo, la Organización Mundial de la Salud no recomienda aportar estos suplementos de manera sistemática durante la gestación, ni incluirlos como parte de la asistencia prenatal, argumentando que no existen datos suficientes para evaluar directamente los beneficios y perjuicios de su utilización durante el embarazo para mejorar los resultados perinatales. Por otro lado, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia no recomienda realizar un cribado a todas las gestantes, sino suplementar a las que presenten una carencia de vitamina D, con unas pautas que quedan a juicio del facultativo que decida llevarlo a cabo^{9,16,26}.

En referencia a la toxicidad, la teratogenicidad y la intoxicación secundaria a los suplementos de vitamina D, se muestran posiciones totalmente antagónicas. Según la Food Nutrition Board se debe extremar la precaución por su toxicidad; en contraposición, no se han hallado estudios que documenten casos de intoxicación o teratogenia; además, parece que el beneficio de tomar suplementos de vitamina D tiene un peso mayor que los posibles inconvenientes.

CONCLUSIONES

No debe obviarse la relevancia de la vitamina D en todas las etapas de la vida de la mujer, especialmente durante la gestación. Su implicación es fundamental tanto en el presente como en el futuro de la mujer y del recién nacido.

La carencia de vitamina D se trata de un problema de magnitudes epidémicas, infradiagnosticado y, por tanto, infratratado debido a la falta de estudios rigurosos y consensos en el ámbito perinatal.

La recomendación de suplementar con vitamina D como parte de la atención prenatal habitual a todas las

pacientes para mejorar los resultados maternos e infantiles debe clarificarse todavía. Es preciso llegar a consensos profesionales, tanto para determinar cuáles son los parámetros para definir los límites cuantitativos del déficit de vitamina D, como la correcta dosificación de esta vitamina de manera segura y efectiva a la población de gestantes en general.

Aun así, como no se ha demostrado que existan efectos adversos, que la toxicidad a las dosis administradas es poco probable y que los preparados son seguros, parece más beneficioso para las gestantes tener la opción de recibir suplementos que presentar un déficit de vitamina D.

Desde su posición privilegiada, la matrona, al ser el profesional de referencia en los cuidados perigestacionales y, en general, en la vida de la mujer, puede promocionar la investigación, identificar a las gestantes de riesgo, registrar las actividades realizadas y proporcionar cuidados eficientes y de calidad mediante la educación sanitaria. Es fundamental continuar creando directrices que permitan seguir avanzando en la evidencia científica, especialmente en el campo del cuidado de la mujer, mejorando nuestros conocimientos. Proponer estrategias de detección precoz y prevención mediante circuitos de determinaciones analíticas al inicio de la gestación o en la etapa pregestacional, efectuar seguimientos si se han precisado suplementos de vitamina D o simplemente diseñar perfiles de gestante con riesgo de padecer déficit de vitamina D podrían ayudar a avanzar. Mientras tanto, parece que aplicar las medidas higiénico-dietéticas mediante una educación sanitaria actualizada y basada en la evidencia disponible es la opción más segura, económica y al alcance de todos.

AGRADECIMIENTOS

A los doctores Gema Fernández-Rivas y Miguel Ángel Luna-Tomás por sus aportaciones y apoyo.

BIBLIOGRAFÍA

- Sabonet Morente LM. Papel de la vitamina D durante el embarazo: su influencia en la etapa fetal. 2015. Disponible en: <https://oatd.org/oatd/record?record=handle%5C%3A10550%5C%2F45034>
- Hosseini-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc.* 2013; 88(7): 720-55. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23790560>
- Karras S, Paschou SA, Kandaraki E, Anagnostis P, Annweiler C, Tarlatzis BC, et al. Hypovitaminosis D in pregnancy in the Mediterranean region: a systematic review. *Eur J Clin Nutr.* 2016; 70(9): 979-86. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26931671>
- Rodríguez-Dehli AC, Galán IR, Fernández-Somoano A, Naverrete-Muñoz EM, Espada M, Vioque J. Prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D y factores asociados en mujeres embarazadas del norte de España. *Nutr Hosp.* 2015; 31(4): 1.633-40. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25795951>
- Navarro Valverde C, Quesada Gómez JM. Deficiencia de vitamina D en España: ¿realidad o mito? *Rev Osteoporos y Metab Miner.* 2014; 6: 5-10. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1889-836X2014000500002&lng=en&nrm=iso&tlng=en
- Ingole J, Ingole S. Pregnancy and vitamin D. *J Mahatma Gandhi Inst Med Sci.* 2014; 19(2): 89. Disponible en: <http://www.jmgims.co.in/text.asp?2014/19/2/89/138426>
- Arain N, Mirza WA, Aslam M. Vitamin D and the prevention of preeclampsia: a systematic review. *Pakistan J Pharm Sci.* 2015; 28: 1.015-21. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26004709>
- Kirschner W, Dudenhausen JW. Pharmacological prevention disease with vitamin D-epidemiological evidence using the example of complications during pregnancy and birth. *Gesundheitswesen.* 2014; 76(5): 325-30. Disponible en: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0033-1347223>
- WHO Guideline. Vitamin D supplementation in pregnant women. *World Heal Organ.* 2012; 24. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85313/1/9789241504935_eng.pdf?ua=1
- Christesen HT, Falkenberg T, Lamont RF, Jørgensen JS. The impact of vitamin D on pregnancy: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012; 91(12): 1.357-67. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/aogs.12000>
- Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017; 18(2): 153-65. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28516265>
- Morales E, Gascon M, Martínez D, Casas M, Ballester F, Rodríguez-Bernal CL, et al. Associations between blood persistent organic pollutants and 25-hydroxyvitamin D3 in pregnancy. *Environ Int.* 2013; 57-58: 34-41. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0160412013000809>
- Gilaberte Y, Aguilera J, Carrascosa JM, Figueroa FL, Romaní de Gabriel J, Nagore E. La vitamina D: evidencias y controversias. *Actas Dermosifiliograf.* 2011; 102: 572-88. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0001731011001931>
- Eggemoen ÅR, Falk RS, Knutsen K V, Lagerløv P, Sletner L, Birkeland KI, et al. Vitamin D deficiency and supplementation in pregnancy in a multiethnic population-based cohort. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016; 16(1): 7. Disponible en: <http://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-016-0796-0>
- Vitamina D: evidencias y controversias. Disponible en: http://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2012/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_20_n_2.pdf
- Vitamin D: supplement use in specific population groups. Guidance and guidelines. NICE. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ph56>
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(7): 1.911-30. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21646368>
- De-Regil LM, Palacios C, Ansary A, Kulier R, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. En: De-Regil LM, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Chichester: John Wiley & Sons, Ltd., 2012; CD008873. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22336854>
- Ortigosa Gómez S, García-Algar O, Mur Sierra A, Ferrer Costa R, Carrascosa Lezcano A, Yeste Fernández D. Concentraciones plasmáticas de 25-OH vitamina D y parathormona en sangre de cordón umbilical. *Rev Esp Salud Publica.* 2015; 89(1): 75-83. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25946587>
- Palacios C, De-Regil LM, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation during pregnancy: updated meta-analysis on maternal outcomes. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016; 164: 148-55. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960076016300255>
- Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: National Academies Press, 2011. Disponible en: <http://www.nap.edu/catalog/13050>

22. Palacios C, De-Regil LM, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation during pregnancy: updated meta-analysis on maternal outcomes. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016; 164: 148-55. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26877200>
23. Rodríguez A, García-Esteban R, Basterretxea M, Lertxundi A, Rodríguez-Bernal C, Iñiguez C, et al. Associations of maternal circulating 25-hydroxyvitamin D3 concentration with pregnancy and birth outcomes. *BJOG.* 2015; 122(12): 1.695-704. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/1471-0528.13074>
24. Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, Ebeling M, Wagner CL. Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res.* 2011; 26(10): 2.341-57. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/jbmr.463>
25. Pludowski P, Holick MF, Pilz S, Wagner CL, Hollis BW, Grant WB, et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality: a review of recent evidence. *Autoimmun Rev.* 2013; 12(10): 976-89. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23542507>
26. SEGO. Control prenatal del embarazo normal. Protocolo actualizado en mayo de 2017; págs. 1-26.
27. Zoratti EM, Wegienka G. Vitamin D concentration in newborn cord blood is correlated with maternal intake of supplemental vitamin D, and lower levels are associated with increased risk of the infant developing eczema. *Evid Based Nurs.* 2013; 16(4): 105-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23455055>
28. Moon RJ, Harvey NC, Cooper C. Endocrinology in pregnancy: influence of maternal vitamin D status on obstetric outcomes and the fetal skeleton. *Eur J Endocrinol.* 2015; 173(2): 69R-83R.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Dawson-Hughes B, Drezner MK, Mulder JE. Vitamin D deficiency in adults: definition, clinical manifestations, and treatment [actualizado el 25 de octubre de 2017]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/vitamin-d-deficiency-in-adults-definition-clinical-manifestations-and-treatment?csi=b87d09fd-43bf-433f-9d30-29e49a1e8967&source=contentShare>