



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
"ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES"

"COMPARACIÓN DE DIFERENTES DOSIS DE SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D3 PARA AUMENTAR EL NIVEL SÉRICO DE 25-HIDROXIVITAMINA D EN MUJERES CON INFERTILIDAD"

Tesis

Que para obtener el Título de Especialista en:
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

PRESENTA:
DRA. CINTIA ELIZABET ABREGO MENDAROSQUETA

Asesores de tesis:

Dra. Patricia Aguayo González
Dr. Enrique Reyes Muñoz

CIUDAD DE MÉXICO

2025





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTO

Dedico esta tesis a:

Mi madre, Lucy, quien es el pilar de mi vida, sin la cual no podría haber llegado donde estoy, ni ser lo que soy, te amo. Desde que yo era un bebé has luchado con uñas y dientes por mí, sacándome adelante con mucho amor. Me considero muy afortunada de tenerte como madre y no podría estar más feliz de que me veas cumplir los sueños que tanto apoyaste. Llegó el momento de demostrarte que todos tus esfuerzos no fueron en vano y que ahora yo te ayudaré a cumplir las metas y deseos que aún tengas pendientes por realizar.

A mi abuelita Amelia, a quien me hubiera encantado me pudiera ver graduada de la especialidad, sin embargo, el tiempo que tenemos con nuestros seres queridos a veces es muy corto. A pesar de que no estés aquí físicamente, siempre te tengo en mi corazón. No hay personas más importantes en mi vida que tú, mi mamá y mi tía. La mayor parte de lo que soy hoy, te lo debo a ti, gracias por acompañarme y ser siempre mi motor, mi confidente, mi amiga. Estoy segura de que me cuidas desde el cielo y espero que estés muy orgullosa de mí. Jamás dejo de pensarte, te extraño demasiado.

A mi tía Carmen, quien a pesar de tener un carácter fuerte, igual que el mío, que condiciona que choquemos a veces, te amo muchísimo. Somos muy parecidas y sé que siempre vas a estar para mí. Tú también fuiste una pieza fundamental de todo mi crecimiento personal y académico.

A todos mis maestros del Instituto Nacional de Perinatología, gracias por las experiencias, correcciones y enseñanzas. Sin ustedes no habría sido posible.

A mis amigos, familia, maestros y todas las personas que pusieron su granito de arena en mi formación, muchísimas gracias.

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
ABSTRACT	2
ANTECEDENTES	3
MATERIAL Y MÉTODOS	8
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	9
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	9
PROCEDIMIENTO	9
VARIABLES DEL ESTUDIO.....	9
TAMAÑO DE LA MUESTRA	10
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	10
ASPECTOS ÉTICOS	10
RESULTADOS	11
DISCUSIÓN	16
CONCLUSIÓN.....	21
REFERENCIAS.....	22

RESUMEN

Antecedentes: Las propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras de la vitamina D3 generan beneficios en patologías asociadas a infertilidad, como lo son: endometriosis y síndrome de ovario poliquístico (SOP). Además, mejora la maduración ovocitaria y favorece la receptividad endometrial. La suplementación diaria o semanal de vitamina D3 genera un aumento constante y mayor de los niveles de 25-hidroxi-vitamina D3 (25-Hidroxivitamina D), comparada con su administración mensual.

Objetivo: Evaluar la eficacia de tres diferentes presentaciones de suplementos de vitamina D3 para alcanzar la suficiencia de 25-Hidroxivitamina D posterior a tres meses de tratamiento en pacientes con infertilidad.

Material y métodos: Estudio observacional, de cohorte retrospectivo. Se incluyeron mujeres con infertilidad y concentración sérica de 25-Hidroxivitamina D < 30 ng/ml, a todas las participantes se les recetó alguna de las tres opciones de suplementación con vitamina D3, integrando tres grupos. Grupo A: 4,000 UI diarias (Histofil), Grupo B: 25,000 UI cada semana (Milda) y Grupo C: 100,000 UI cada mes (Demus). Se midió la concentración de 25-Hidroxivitamina D y parámetros metabólicos tanto basales como tres meses después de la suplementación. Se realizó prueba de ANOVA para comparar la media en los tres grupos.

Resultados: Se incluyeron en total 61 participantes; Grupo A (n=22); Grupo B (n=19) y Grupo C (n= 21). Al inicio del estudio, el 42.6% de las mujeres incluidas tenía insuficiencia de 25-Hidroxivitamina D (valores entre 20-30 ng/mL), y el 57.3% tenía deficiencia de 25-Hidroxivitamina D (valores < 20 ng/mL). No hubo diferencias en la concentración basal de vitamina D: 19.30 ± 3.83 , 19.75 ± 4.41 y 20.71 ± 4.12 ng/mL, para los grupos A, B y C respectivamente. Tres meses posteriores a la suplementación, la concentración de 25-Hidroxivitamina D fue significativamente mayor en el grupo B (40.8 ± 13 ng/mL) versus el grupo C (31.4 ± 9.2) $p = 0.01$. No hubo diferencias significativas entre el grupo A y B. No hubo diferencias significativas en parámetros metabólicos entre los grupos de estudio tres meses posteriores a suplementación. No hubo efectos adversos entre los esquemas de suplementación.

Conclusión: Nuestros hallazgos demostraron que las mujeres suplementadas con esquema de vitamina D3 de 25,000 UI semanal o 4,000 UI diario generan un mayor incremento en la concentración de 25-Hidroxivitamina D tres meses después de la suplementación comparado con la dosis mensual de 100, 000 UI.

ABSTRACT

Background: The anti-inflammatory and immunomodulatory properties of vitamin D3 generate benefits in pathologies associated with infertility, such as endometriosis and polycystic ovary syndrome (PCOS). In addition, it improves oocyte maturation and favors endometrial receptivity. The daily or weekly supplementation of vitamin D3 generates a constant and greater increase in the levels of 25-hydroxy-vitamin D3 [25-Hidroxivitamina D], compared to its monthly administration.

Objective: To evaluate the efficacy of three different presentations of vitamin D3 supplements in achieving 25-Hidroxivitamina D sufficiency after three months of treatment in patients with infertility.

Methods: Observational, retrospective cohort study. Women with infertility and serum 25-Hidroxivitamina D concentration < 30 ng/ml were included, all participants were prescribed one of the three options of vitamin D3 supplementation, integrating three groups. Group A: 4,000 IU daily (Histofil), Group B: 25,000 IU every week (Milda) and Group C: 100,000 IU every month (Demus). 25-Hidroxivitamina D concentration and metabolic parameters were measured both at baseline and three months after supplementation. ANOVA test was performed to compare the means in the three groups.

Results: A total of 61 participants were included; Group A (n=22); Group B (n=19) and Group C (n= 21). At baseline, 42.6% of the included women had 25-Hidroxivitamina D insufficiency (values between 20-30 ng/mL), and 57.3% had 25-Hidroxivitamina D deficiency (values < 20 ng/mL). There were no differences in basal vitamin D concentration: 19.30 ± 3.83 , 19.75 ± 4.41 and 20.71 ± 4.12 ng/mL, for groups A, B and C, respectively. Three months after supplementation, 25-Hidroxivitamina D concentration was significantly higher in group B (40.8 ± 13 ng/mL) versus group C (31.4 ± 9.2) $p= 0.01$. There were no significant differences between group A and B. There were no significant differences in metabolic parameters between the study groups three months after supplementation. There were no adverse effects between supplementation schedules.

Conclusion:

Our findings showed that women supplemented with vitamin D3, 25,000 IU weekly or 4,000 IU daily schedule generate a greater increase in 25-Hidroxivitamina D concentration three months after supplementation compared to the monthly dose of 100, 000 IU.

ANTECEDENTES

La vitamina D es una hormona esteroidea liposoluble que tiene tanto funciones óseas (regulando el metabolismo del calcio y fósforo) como funciones extraóseas, entre ellas: inhibir la proliferación celular y angiogénesis, asociándose a la prevención del cáncer de mama, melanoma y colorrectal; estimula la producción de insulina, previniendo diabetes; disminuye el colesterol aterogénico, previniendo el síndrome metabólico; inhibe la producción de renina, asociándose a la prevención de patologías cardiovasculares; estimula la producción de catelicidina de los macrófagos que ha mostrado actividad antimicrobiana contra bacterias, hongos y virus como el coronavirus. (1)(2) A nivel reproductivo, se ha visto expresión de receptores de vitamina D (VDR) y expresión de la enzima 1 alfa hidroxilasa en tejidos como el ovario, útero, placenta, hipófisis e hipotálamo. (3) La vitamina D expresa un rol en la producción de hormonas esteroideas sexuales, lo que puede tener un impacto regulatorio en algunos síntomas del síndrome de ovario poliquístico como disfunción ovulatoria, irregularidades menstruales, resistencia a la insulina e hiperandrogenismo. (3) La deficiencia de vitamina D además contribuye a la patogénesis de la endometriosis por su acción inmunomoduladora y antiinflamatoria. (3)

Los porcentajes de deficiencia varían con la etnia, siendo significativamente mayores en hispanos (6.4%) y raza negra (24%) comparados con raza blanca (1.3%). (4) En mujeres en edad reproductiva de América del Norte se ha estimado una deficiencia del 20 al 90 %. (4)

Existen dos formas moleculares principales de la vitamina D: La vitamina D₂ o ergocalciferol, que se encuentra en plantas y en suplementos fortificados, no es sintetizada por humanos, y la vitamina D₃ o colecalciferol, de origen animal o producto de la conversión del 7-dihidrocolesterol al contacto de la piel con los rayos UVB. (5)

Se recomienda medir la 25-Hidroxivitamina D debido a su mayor biodisponibilidad y larga vida media en sangre en comparación con la 1,25(OH)₂ vitamina D₃. (6)

El método de determinación de 25-Hidroxivitamina D más usado es la cromatografía líquida con espectrometría de masas en tándem. Sin embargo, según el Equipo de Trabajo de Servicios Preventivos de los EE.UU., la sensibilidad y especificidad de los métodos actuales para medir 25-Hidroxivitamina D son desconocidas debido a la falta de un estándar de referencia reconocido internacionalmente. Por lo tanto, la variabilidad entre métodos o incluso usando el mismo método, pero realizado por distintos laboratorios va del 10 al 20%. (7)

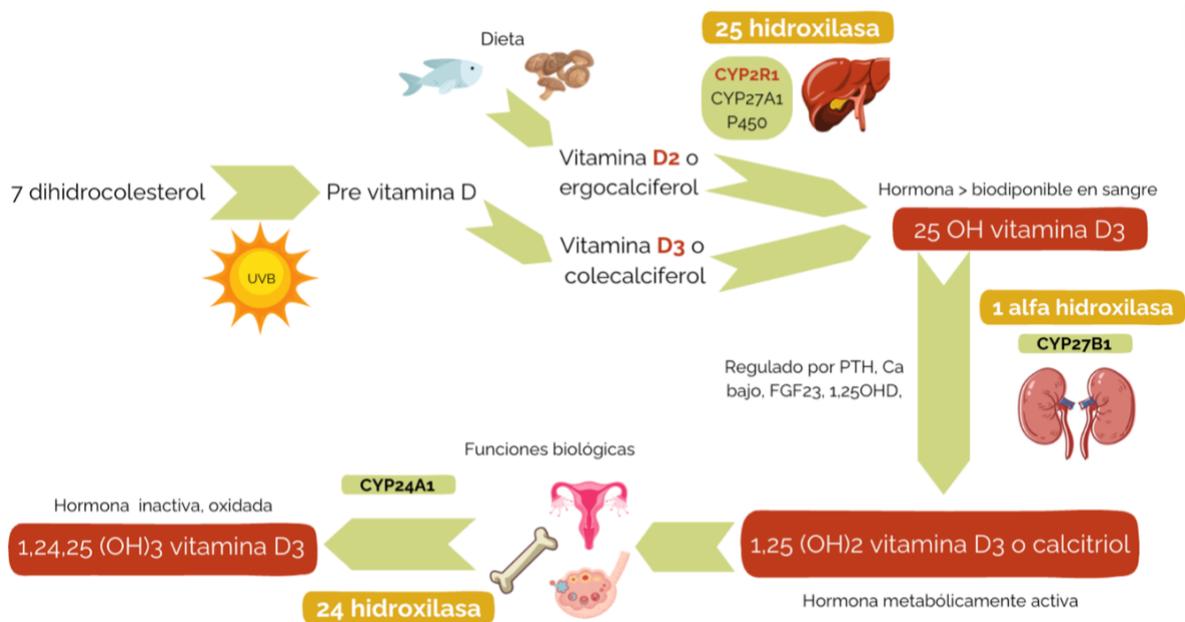


Figura 1. Síntesis y metabolismo de la vitamina D.

En el año 2011 se publica la Guía de Práctica Clínica de la Sociedad de Endocrinología de Estados Unidos sobre la evaluación, tratamiento y prevención de la deficiencia de vitamina D indicaba que no se recomienda el screening de rutina a todos los pacientes, excepto en condiciones de riesgo para deficiencia, tales como: raza negra (3 a 7 veces mayor deficiencia de 25-Hidroxitamina D que la raza blanca) (8), malabsorción intestinal, obesidad, sedentarismo, exposición solar limitada, uso excesivo de bloqueador solar, edad mayor o igual a 65 años, falla renal o hepática, síndrome nefrótico, fibrosis quística, uso de medicamentos como anticonvulsivantes, glucocorticoides, antimicóticos como ketoconazol y antirretrovirales, ya que estos medicamentos aumentan el catabolismo de la vitamina D. (9)

Además clasificó los niveles de 25-Hidroxitamina D en las siguientes categorías:

- Insuficiencia: ≥ 20 a 29.9 ng/ml ($52-75$ nmol/L)
- Deficiencia: < 20 ng/ml (<50 nmol/L)
- Rango normal: $> o = 30$ ng/ml (>75 nmol/L)
- Rango óptimo: $40-50$ ng/ml
- Toxicidad: 150 ng/ml, >300 nmol/L o $>10,000$ UI al día, genera hipercalcemia e hiperfosfatemia. (1,6)

VITAMINA D Y REPRODUCCIÓN

La $1,25(OH)_2$ Vitamina D₃ regula la expresión del gen HOXA-10 que ayuda al proceso de implantación endometrial. En la placenta aumenta el lactógeno placentario, regula la

producción de progesterona y estradiol en el trofoblasto. En las células de la granulosa del ovario, regula la esteroidogénesis de hormonas sexuales, estimula la expresión y actividad de la 3 beta hidroxisteroide deshidrogenasa, aumentando así la secreción de progesterona. No se ha observado actividad en la aromatasas. (3) La maduración folicular se promueve por la 1,25(OH)₂ Vitamina D₃ que inhibe el receptor tipo II de la hormona antimülleriana (HAM) e inhibe el receptor de la hormona folículo estimulante (FSH). (3)

Los niveles de 25-Hidroxivitamina D son directamente proporcionales a los niveles de HAM, siendo importantes para la reserva ovárica. Algunos autores indican que los niveles séricos de HAM varían según la estación del año; por ejemplo, en invierno los valores de HAM disminuyen un 18 %, por la menor producción de 25-Hidroxivitamina D por falta de exposición solar. No obstante, si se recibe suplementación con vitamina D, los valores de HAM se mantienen sin cambios. (3)

In vitro se ha identificado que el calcitriol apoya a la secreción de estrógeno mediante canales de calcio tipo L y calcio intracelular en folículos únicamente grandes y los ayuda a crecer, no se ha visto efecto en folículos pequeños. (3)

En pacientes con SOP se encuentra un mayor porcentaje de deficiencia de vitamina D que en controles, pero es aún más común en pacientes con SOP obesas, por lo que se concluye que el riesgo de deficiencia de vitamina D no lo da el SOP per sé, sino sus comorbilidades. (10) En algunos estudios mencionan que la vitamina D es inversamente proporcional al índice de masa corporal (IMC) y al índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR) (OR 2.48; 95%CI 1.63–3.77). (11) No obstante, los resultados de otros estudios indican que la suplementación de vitamina D no mejora los parámetros metabólicos de resistencia a la insulina o colesterol total, sin embargo, sí mejora la glucosa en ayuno y los triglicéridos, pero aún se requieren más estudios. (11–13)

La vitamina D puede actuar en las células de 2 maneras: la no genómica y la genómica. La última, a través del receptor nuclear de vitamina D (VDR) que se asocia a la regulación de la expresión de múltiples genes. Lo que le confiere actividad anti tumoral, inhibiendo la proliferación celular, la angiogénesis, activando la apoptosis y suprimiendo la actividad de las metaloproteinasas. (14) Es el caso de la endometriosis, donde las propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras de la vitamina D reducen la respuesta de la IL-1 β y el TNF- α , mediando la IL-8 y la expresión de prostaglandinas. (3,14) La proteína de unión a la vitamina D (VDBP) se encuentra aumentada hasta 3 veces más en pacientes con endometriosis comparadas con controles y es directamente proporcional a la severidad de la enfermedad. En pacientes con endometriosis leve que no requerían tratamiento hormonal,

las concentraciones de VDBP son bajas en líquido peritoneal, en comparación con las pacientes con endometriosis moderadas tratadas con anticonceptivos orales ($P < 0.05$). (10) En ratas con endometriosis, la inyección intraperitoneal, intramuscular u oral de vitamina D generó disminución del tamaño de los quistes o tejido ectópico endometriósico. El tratamiento con vitamina D disminuyó significativamente VEGF y MMP-9, mientras aumentó los niveles de TIMP-2 en las lesiones ectópicas, sugiriendo que la vitamina D puede interferir en el desarrollo y progresión de la endometriosis inhibiendo neovascularización y las remodelaciones de la matriz extracelular. (10,15)

En cuanto a la miomatosis uterina, otro factor predisponente de infertilidad dependiendo de su localización, la vitamina D reduce su crecimiento, no solo inhibiendo la activación de las vías Wnt/ β -catenina y TGF β 3 sino también por su involucro en la reparación del DNA. (14)

VITAMINA D Y PARÁMETROS METABÓLICOS

La vitamina D al ser una molécula liposoluble, puede ser secuestrada en la grasa de pacientes obesas, generando una dilución volumétrica y disminuyendo los niveles séricos de 25-Hidroxivitamina D.

La suplementación con vitamina D disminuye la rigidez arterial, reduce la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, reduce los niveles de hormona paratiroidea, aumenta la actividad de la lipoproteína lipasa y mejora el metabolismo de fosfolípidos y la oxidación mitocondrial. (16) Zhu y Heil indicaron una relación inversamente proporcional entre las concentraciones de 25-Hidroxivitamina D y las concentraciones séricas de glucosa y lípidos, calculando que el aumento de 1 ng/mL 25-Hidroxivitamina D se asocia con reducción significativa del colesterol total y LDL y una disminución del 54 % en el riesgo de síndrome metabólico. (17) Una revisión sistemática y un metanálisis de estudios observacionales concluyeron que un incremento de 10 ng/ml de 25-Hidroxivitamina D en suero podría reducir el riesgo de síndrome metabólico en un 15 a 20%. (16,18)

El calcitriol favorece la síntesis, secreción y sensibilidad a la insulina. Activa el receptor activador de la proliferación del peroxisoma delta (PPAR- δ) que interviene en el metabolismo de los ácidos grasos, el músculo esquelético, el tejido adiposo de las células beta pancreáticas y el hígado. El calcitriol mejora la señalización de la insulina en los transportadores de glucosa y promueve la conversión de la proinsulina en insulina. (3,19)

La suplementación con vitamina D3 en algunos estudios se asoció con reducción de -5.29 mg/dL de glucosa en ayuno y -7.61 mg/dL de glucosa a las 2 horas posterior a carga de glucosa de 25 g. No se observaron diferencias significativas en la Hb1Ac. (20)

PREVENCIÓN, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO

Un meta-análisis indicó que la vitamina D3 es más efectiva que la vitamina D2 para elevar los niveles de 25-Hidroxivitamina D. (21,22)

La International Osteoporosis Foundation (IOF) establece que pacientes con capacidad absorbente normal con cada 100UI (25 µg) de vitamina D3 se aumenta entre un 0,7 a 1 ng/ml (1,75-2,75 nmol/L) las concentraciones séricas de 25-Hidroxivitamina D. (23)

El Instituto de Medicina de EE.UU. sugiere administrar 600 UI al día en edades de 1 a 70 años y 800 UI al día en mayores de 70 años con una ingesta diaria límite de 4,000 UI para mantener niveles de 25(OH) vitamina D > 20 ng/ml. (23,24)

La Sociedad de Endocrinología de Estados Unidos (Endocrine Society) en su guía del prevención de enfermedades con vitamina D del 2011, sugiere una dosis preventiva de 1500-2000 UI/día de vitamina D3 en mujeres entre 18 y 70 años, embarazadas y mujeres en lactancia, para alcanzar niveles de 30 ng/ml. (25) Se ha observado que la suplementación de vitamina D con 1600 UI/día o 50,000 UI/mes no se asocia a niveles de toxicidad en sangre e incluso falla en alcanzar niveles de 25-Hidroxivitamina D >30 ng/ml en el 19% de los pacientes. (9,21,22) En pacientes con 25-Hidroxivitamina D < 30 ng/ml, la Endocrine Society recomienda una dosis terapéutica de 2,000 UI/día o 50,000 UI/semana por al menos 6 semanas y mantenimiento con 600-1000 UI/día, en pacientes de 1 a 18 años y en >18 años 6,000 UI/día o 50,000 UI/semana al menos 8 semanas y mantenimiento con 1,500 a 2,000 UI/día. En pacientes con algún factor de riesgo, como los ya mencionados para deficiencia de 25-Hidroxivitamina D, se debe aumentar dosis a 6,000 a 10,000 UI/día hasta alcanzar niveles > 30 ng/ml y mantener con 3,000 a 6,000 UI/día. (6) La nueva actualización de la guía de la Endocrine Society del 2024 recomienda no realizar determinaciones séricas de 25-Hidroxivitamina D de rutina, sólo a pacientes con indicación bien especificada e indica dar tratamiento empírico, es decir, en las siguientes poblaciones: Edades entre 1 a 18 años, adultos arriba de 75 años, embarazadas, pacientes con alto riesgo de prediabetes. (26)

En pacientes obesos, las necesidades de suplementación de 25-Hidroxivitamina D son más altas, y por ello algunos autores han considerado la siguiente fórmula:

Dosis necesaria de vitamina D en UI = [Peso x cambio deseado en 25(OH) x 2,5] -10 (2).

La Sociedad Española sugiere monitorizar las concentraciones séricas de 25-Hidroxivitamina D para valorar la respuesta al tratamiento cada 3-4 meses hasta alcanzar concentraciones >30 ng/ml y posteriormente cada 6 meses. (23)

El objetivo primario del presente estudio fue evaluar la eficacia de tres diferentes posologías de suplementos de vitamina D3 para alcanzar la suficiencia de 25-Hidroxivitamina D en mujeres con infertilidad tres meses después de iniciada dicha suplementación. Los objetivos secundarios fueron estimar la prevalencia de deficiencia de 25-Hidroxivitamina D sin suplementación previa en mujeres mexicanas con infertilidad, y comparar los marcadores metabólicos después de tres meses de suplementación con 25-Hidroxivitamina D. Además de evaluar la adherencia al suplemento de vitamina D3 utilizado y su perfil de seguridad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, de cohorte histórica, en el cual se analizaron 144 expedientes electrónicos de pacientes del Instituto Nacional de Perinatología con diagnóstico de infertilidad primaria o secundaria que tuvieran valores de 25-Hidroxivitamina D basales (sin suplementación 6 meses previos) del 01 de marzo al 31 de mayo del 2023. Se seleccionaron 61 mujeres a las cuales se les recetó alguna de las tres opciones de suplementación con vitamina D3 y que tenían valores séricos de control de 25-Hidroxivitamina D y parámetros metabólicos a los 3 meses post-suplementación. Al inicio, se les categorizó según la concentración de 25-Hidroxivitamina D en los siguientes grupos: deficiencia (< 20 ng/mL), insuficiencia (< 30 ng/mL, pero ≥ 20 ng/mL) y suficiencia (≥ 30 ng/mL). Así mismo, se documentaron valores séricos de glucosa, insulina, colesterol, HDL, LDL, triglicéridos y circunferencia de cintura pre-suplementación. Según el esquema del suplemento de vitamina D3 utilizado, se integraron 3 grupos. Grupo A: suplementación con 4,000 UI cada 24 horas (Histofil), Grupo B: suplementación con 25,000 UI cada semana (Milda) y Grupo C: suplementación con 100,000 UI cada mes (Demus). Se recabaron nuevos resultados de 25-Hidroxivitamina D, glucosa, insulina, colesterol, HDL, LDL, triglicéridos y circunferencia de cintura tres meses posteriores al inicio de la suplementación con vitamina D3. Se documentó a través de llamada telefónica la adherencia al esquema de suplementación de vitamina D3 utilizado en un puntaje del 1 al 10 y los efectos adversos secundarios al uso del suplemento.

Criterios de inclusión

- Mujeres con diagnóstico de infertilidad primaria o secundaria.
- Ser atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología.
- No tomar suplementos de vitamina D3 al menos 6 meses antes de la toma basal de 25-Hidroxivitamina D.
- Completar tratamiento por tres meses como fue indicado por médico tratante.
- Exposición solar diaria mínima de 5 minutos en cuello, cara y brazos sin protector solar durante la suplementación con el esquema de vitamina D3 indicado.

- Tener valores de 25-Hidroxivitamina D, glucosa, insulina, triglicéridos, colesterol, HDL, LDL, circunferencia abdominal iniciales y 3 meses post-suplementación registrados en el expediente electrónico.

Criterios de exclusión

- Consumir suplementos de vitamina D3 seis meses previos a la primera determinación de 25-Hidroxivitamina D.
- Pacientes con enfermedad renal crónica, falla hepática o síndrome de malabsorción.
- Mujeres con valores de 25-Hidroxivitamina D basales ≥ 30 ng/mL.

Criterios de eliminación

- No completar tratamiento por tres meses continuos.
- No exponer al sol diariamente cuello, cara y brazos mínimo cinco minutos sin protector solar durante la suplementación con el esquema de vitamina D3 indicado.
- No contar con estudios de laboratorio iniciales y/o tres meses post suplementación ya mencionados en los criterios de inclusión.

Procedimiento

El paso inicial fue identificar a las mujeres con determinación de 25-Hidroxivitamina D de la base de datos del estudio sobre prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D con número de registro INPer: 2022-1-6 y posteriormente revisar quiénes recibieron suplementación por tres meses con alguno de los tres diferentes esquemas de vitamina D3 evaluados en el presente estudio y que contaran con valores de control de 25-Hidroxivitamina D a los 3 meses de iniciada dicha suplementación.

La concentración de 25-Hidroxivitamina D se determinó mediante ELISA (quimioluminiscencia; Architect Abbott Diagnostics, Lake Forest, IL, EE. UU).

Una vez identificadas las participantes, se documentaron las características basales (edad, peso, talla, índice de masa corporal, tipo de infertilidad, exposición solar, uso de bloqueador solar, uso de suplementos con vitamina D3), 25-Hidroxivitamina D y variables metabólicas, entre ellas: glucosa, insulina, colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos.

Variables del estudio

- Valor de 25-Hidroxivitamina D basal y 3 meses posterior a suplementación.
- Suplemento de vitamina D3 utilizado:

- 4,000 UI diarias (Histofil)
- 25,000 UI semanales (Milda)
- 100,000 UI mensuales (Demus)

-Valor sérico de insulina, glucosa, colesterol total, HLD, LDL, triglicéridos y circunferencia de cintura basal y tres meses posterior a suplementación.

-Peso, talla, índice de masa corporal (IMC).

Tamaño de la muestra

El tamaño de muestra se calculó para encontrar una diferencia de medias de 9 ng/mL con una desviación estándar de 9, en la concentración de 25-Hidroxivitamina D, tres meses posteriores a la suplementación de vitamina D3, con un poder estadístico de 80% y una alfa de 0.05. Se requirieron 18 participantes por grupo.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo inicial para caracterizar a la población de estudio pre y post tratamiento, se utilizó media y desviación estándar para variables cuantitativas y frecuencia y porcentaje para variables cualitativas. Finalmente, se realizó un análisis comparativo utilizando la prueba de hipótesis ANOVA.

Aspectos éticos

De acuerdo con la ley general de salud, la presente investigación tiene un riesgo mínimo por ser de carácter retrospectivo.

RESULTADOS

Inicialmente se identificaron a 144 mujeres con medición de 25-OH-vitamina D durante el periodo de estudio, se excluyeron 83 mujeres por los motivos que se exponen en la tabla 1. Se incluyeron en el analisis 61 mujeres que cumplieron con los criterios de inclusión, de ellas 42.6% tenían insuficiencia y 57.3% deficiencia de vitamina D.

TABLA 1. MOTIVOS DE EXCLUSIÓN EN LOS DIFERENTES GRUPOS DE ESTUDIO.

Motivo	Mujeres excluidas n= 83
No contaba con determinación de 25-Hidroxitamina D de control	34
Interrupción del tratamiento antes de los 3 meses	33
Alta del instituto (pérdida de seguimiento)	7
concentración basal de 25-Hidroxitamina D > 300ng/mL	9

En la tabla 2, se muestran las características basales previo a la suplementación con vitamina D3. El peso, índice de masa corporal y circunferencia abdominal fueron significativamente menores en el grupo B comparado con el grupo A. No hubo diferencias significativas en las siguientes características basales entre los tres grupos de estudio: edad, talla, concentración de 25-Hidroxitamina D, glucosa, insulina, HOMA-IR, colesterol total, triglicéridos, HDL y LDL.

TABLA 2. CARACTERÍSTICAS BASALES PREVIO A LA SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D EN CADA GRUPO DE ESTUDIO.

Característica	Grupo A (4000 UI/día) n= 22	Grupo B (25,000 UI/semanal) n= 19	Grupo C (100,000 UI/mensual) n= 20
Edad (años)	34.09± 3.63	34.42 ± 4.04	32.75 ± 3.35
Peso (Kg)	71.01 ± 9.18	62.63 ± 10.89*	67.64±10.03
Talla (m)	1.59 ± 0.06	1.58 ± 0.07	1.57 ± 0.04
índice de masa corporal (Kg/m ²)	27.99 ± 3.49	24.91 ± 3.52**	27.57 ± 4.11
25-Hidroxivitamina D (ng/mL)	19.30 ± 3.83	19.75 ± 4.41	20.71 ± 4.12
Circunferencia abdominal (cm)	91.81 ± 10.68	84.68 ± 7.86***	90.65 ± 9.28
Glucosa (mg/dL)	91.95 ± 9.26	93.68 ± 8.33	93.55 ± 8.26
Insulina (mUI/mL)	10.88 ± 7.74	10.54 ± 5.24	12.93 ± 6.30
HOMA (%)	2.54 ± 1.99	2.30 ± 1.21	3.02 ± 1.62
Colesterol total (mg/dL)	183± 30.79	193.73 ± 29.08	201.80 ± 42.09
Triglicéridos (mg/dL)	150.50±73.00	166.26±142.75	150.85±107.13
HDL (mg/dL)	46.54 ± 15.02	45.36± 12.03	48.85 ±9.62
LDL (mg/dL)	103.14 ± 29.67	112.10 ± 30.49	123.70 ± 25.95

p de 0.028 entre Grupo A y Grupo B *

p de 0.045 entre Grupo A y Grupo B **

p de 0.049 entre Grupo A y Grupo B***

En la tabla 3, se muestran los resultados tres meses posteriores a suplementación en los grupos de estudio. Se observó un incremento significativamente mayor de 25-OH-vitamina D en el grupo B comparado con el grupo C, no hubo diferencia significativa entre el grupo A y B, ni entre el grupo A y C. Tampoco hubo diferencias significativas en los parámetros metabólicos como glucosa, insulina, HOMA-IR, colesterol total, HDL, LDL, y triglicéridos. Ninguna paciente reportó efectos adversos asociados al suplemento utilizado.

TABLA 3. CARACTERÍSTICAS POST SUPLEMENTACIÓN DE CADA GRUPO.

Característica	Grupo A (4000 UI/día) n= 22	Grupo B (25,000 UI/semanal) n= 19	Grupo C (100,000 UI/mensual) n= 20
25-Hidroxivitamina D (ng/mL)	36.07±8.50	40.88 ±13.02**	31.44±9.22
Circunferencia Abdominal (cm)	89.40±9.50	84.57±7.27***	90.16±9.04
Glucosa ((mg/dL)	89.59± 7.28	94.36±21.71	88.85±5.89
Insulina (mUI/mL)	9.35±7.08	9.49±4.52	10.48±4.55
HOMA-IR (%)	2.10± 1.62	2.34±1.82	2.32±1.04
Colesterol total (mg/dL)	183.95±35.93	188.57±21.63	191.10±39.09
Triglicéridos (mg/dL)	157.86±80.98	163.94±62.55	168.90± 86.55
HDL (mg/dL)	48.36±18.28	44.68±9.24	47.30±13.02
LDL (mg/dL)	107.76± 25.59	110.85±23.01	114.39±41.35

p de 0.016 entre Grupo B y C**

p de 0.029 entre Grupo B y C***

El diagnóstico inicial respecto a la concentración de vitamina D entre los grupos de estudio se muestra en la tabla 4. No hubo diferencias significativas entre los tres grupos de estudio en mujeres que iniciaron con deficiencia o insuficiencia de vitamina D.

TABLA 4. DIAGNÓSTICO INICIAL DE 25-Hidroxivitamina D ENTRE LOS GRUPOS DE SUPLEMENTACIÓN.

Diagnóstico inicial	Grupo A (4000 UI/día) n= 22	Grupo B (25,000 UI/semanal) n= 19	Grupo C (100,000 UI/mensual) n= 20
Insuficiencia	8 (36.36%)	8 (42.10%)	10 (50%)
Deficiencia	14 (63.63%)	11 (57.89%)	10 (50%)

Posterior a 3 meses de suplementación con 25-Hidroxivitamina D, de las 61 mujeres iniciales, el 72% (n=44) alcanzó la suficiencia de vitamina D (concentración > 30ng/ml), el 24.5% (n=15) estaban en insuficiencia y solo el 3.3% (n=2) tenía deficiencia de vitamina D. En la Tabla 5, se muestra la proporción de mujeres con suficiencia, insuficiencia y deficiencia de vitamina D, en cada grupo de estudio. No hubo diferencias significativas entre los grupos.

TABLA 5. DIAGNÓSTICO DESPUÉS DE TRES MESES DE SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D3 ENTRE LOS GRUPOS DE ESTUDIO.

Diagnóstico final	Grupo A (4000 UI/día) n= 22	Grupo B (25,000UI/semanal) n= 19	Grupo C (100,000 UI/mensual) n= 20
Suficiencia	16 (72.72%)	16 (84.21%)	12 (60%)
Insuficiencia	6 (27.27%)	3 (15.78%)	6 (30%)
Deficiencia	0	0	2 (10%)

Al subdividir la población por índice de masa corporal, se evidenció un aumento de 25-Hidroxivitamina D significativamente mayor en el grupo con peso normal comprado con el grupo con obesidad (media: 9.26 ng/ml) con una p significativa de 0.05, como se muestra en la tabla 6. No hubo diferencias significativas en los parámetros metabólicos entre los grupos.

TABLA 6. CONCENTRACIÓN DE 25-Hidroxivitamina D Y PERFIL METABÓLICO TRES MESES POSTERIOR AL INICIO DE SUPLEMENTACION CON VITAMINA D3 DE ACUERDO AL ÍNDICE DE MASA CORPORAL.

	Normopeso n= 18	Sobrepeso n= 31	Obesidad n=12
Glucosa (mg/dL)	88.67 ± 5.13	92.48 ± 17.73	89.83 ± 7.05
Insulina (mUI/mL)	7.79 ± 3.40	10.23 ± 4.88	11.49 ± 8.55
Colesterol (mg/dL)	183.72 ± 30.52	187.77 ± 25.73	193.67 ± 51.09
Triglicéridos (mg/dL)	135.61 ± 55.68	168.71 ± 68.11	191.25 ± 70.12
Colesterol-HDL (mg/dL)	45.72 ± 8.89	47.42 ± 12.5	47.17 ± 23.08
Colesterol- LDL (mg/dL)	112.05 ± 25.44	108.13 ± 23.93	116.33 ± 49.94
25-Hidroxivitamina D (ng/mL)	39.48 ± 15.32**	36.32 ± 7.39	30.21±8.16

** p de 0.054 Grupo normopeso vs obesidad.

DISCUSIÓN

La vitamina D es una molécula orgánica liposoluble imprescindible para los seres vivos, ya que promueve un correcto funcionamiento fisiológico y metabólico. (27)

En México, la ENSANUT 2018-2019, reportó una prevalencia del 31.6% de deficiencia y el 46.1% de insuficiencia de vitamina D en mujeres en edad reproductiva. (28) Para el 2020, ya se observaba un aumento de estos porcentajes, en un ensayo clínico transversal y descriptivo realizado en 117 pacientes del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre reportaron un 62 % de deficiencia y un 30.8 % de insuficiencia. (29) Esto se asemeja a nuestros hallazgos, ya que en pacientes con infertilidad de entre 23 a 41 años, observamos un 57.3% de deficiencia y un 42.6% de insuficiencia de vitamina D en general.

La corrección de la deficiencia de 25-Hidroxivitamina D disminuye la mortalidad en general, como se observa en un metaanálisis Cochrane de 2014 que incluyó a 95,286 pacientes, principalmente mayores de 70 años, mostrando una reducción del 6 al 11 % en la mortalidad en general. (30) Un metaanálisis más reciente de 2019 realizado por Yu Zhang no mostró una diferencia significativa al incluir pacientes más jóvenes. No obstante, al realizar un subanálisis por tipo de suplemento utilizado, se evidenció que la vitamina D3 sí tiende a disminuir la mortalidad (RR 0.95, 95% CI 1.90–1.00; P=0.06) con respecto a la vitamina D2. (30–32) Además, se ha descrito que los niveles de 25-Hidroxivitamina D aumentan ligeramente más y sus efectos más duraderos con el uso de suplementos D3 que con D2. (21,33) Por tal razón, en este estudio se decidió evaluar sólo suplementos a base de vitamina D3 (Histofil, Milda y Demus).

En cuanto a las propiedades farmacocinéticas de las diferentes dosis de colecalciferol, se reporta que la administración mensual de 100,000 UI causa un rápido aumento en el nivel sérico de vitamina D posterior a su administración, con un pico máximo a los 7 días y su disminución por debajo de 32 ng/ml después de 80 días. (34) Una dosis de 100,000 UI al mes produce mayor conversión a 24,25(OH)₂D que la suplementación diaria o semanal de colecalciferol a sus dosis correspondientes, mediante estimulación de la 24 hidroxilasa (CYP24A1), enzima encargada de inactivar la vitamina D, la cual dura 28 días después de administrado el suplemento, prácticamente lo que dura la vida media del colecalciferol de 100,000 UI. (33) Actualmente, se necesitan más estudios con mayor población para confirmarse certeramente cuál es la mejor posología de suplementación de vitamina D, pero se ha observado que la suplementación con dosis altas intermitentes (100,000 UI) pueden generar más recaídas que las dosis diarias, favoreciendo la suplementación diaria. (26) Este

resultado se ha reproducido a través de este estudio, ya que el esquema de 100,000 UI mensuales, fue el suplemento de vitamina D3 que menos aumentó los niveles de 25-Hidroxivitamina D y no logró llevar a la suficiencia a la totalidad de sus pacientes. Además, es importante recalcar que sí se observa una diferencia significativa entre los esquemas de vitamina D3 de 25,000 UI semanales y 100,000 UI mensuales en cuanto al aumento de 25-Hidroxivitamina D con una $p=0.016$. Sin embargo, no es así entre los esquemas de 25,000 UI semanales y 4,000 UI diarias de vitamina D3, siendo nuestro estudio consistente con lo referido en la literatura.

Aún no se ha establecido con claridad el punto de corte exacto de 25-Hidroxivitamina D, donde se obtienen sus mayores beneficios. (26) La vitamina D favorece la síntesis, secreción y sensibilidad a la insulina. Activa el receptor activador de la proliferación del peroxisoma delta (PPAR- δ) que interviene en el metabolismo de los ácidos grasos, el músculo esquelético, el tejido adiposo de las células beta pancreáticas y el hígado. La vitamina D mejora la señalización de la insulina en los transportadores de glucosa y promueve la conversión de la proinsulina en insulina. (3,19) Se plantea que los niveles de 25-Hidroxivitamina D están relacionados de forma inversa con el IMC y el HOMA-IR (OR 2.48; 95%CI 1.63–3.77). (30) Sin embargo, los resultados de otros estudios sugieren que la suplementación de vitamina D no mejora los parámetros metabólicos de resistencia a la insulina o colesterol total, pero sí la glucosa en ayuno y los triglicéridos. (12,13) En nuestro estudio no se evidenció algún cambio benéfico ni en la glucosa ni en la insulina posterior a la suplementación de algún esquema de vitamina D3 por tres meses. En cambio, en cuanto al perfil lipídico al inicio no se evidenció ninguna diferencia significativa, hasta que decidimos subdividir a las pacientes por niveles de 25-Hidroxivitamina D post suplementación, donde se encontró que los niveles de LDL disminuyeron cuando los valores de 25-Hidroxivitamina D se encontraban iguales o mayores a 40 ng/mL, con una diferencia significativa ($p=0.026$). Se decidió utilizar este punto de corte basados en algunos artículos como el de Holick del 2018, donde para obtener niveles de suficiencia de 25-Hidroxivitamina D (30 ng/mL) se requería una ingesta de 1500 a 2000 UI como recomendaba la Sociedad Endocrinológica estadounidense en 2011, sin embargo, a partir de 40 a 60 ng/mL de 25-Hidroxivitamina D se alcanzaba el punto de corte para obtener el máximo beneficio de la suplementación en todos los aspectos (oncológico, cardiovascular, inmune y mortalidad), lo cual requeriría dosis de 4000 a 6000 UI al día. (35)

Aunado a lo anterior, hay que entender que no todos los pacientes responderán de la misma manera a la suplementación de vitamina D3, algunos se beneficiarán más que otros, por sus diferencias epigenéticas, como se demuestra en el ensayo clínico aleatorizado doble ciego

de Arash Sirvani, et al. del 2019, donde en toda la población se dio 10,000 UI diarias y a pesar de que todos alcanzaban niveles de 40-60 ng/mL, los desenlaces metabólicos y la expresión génica no fueron iguales en toda la población. (36) Lo anterior se explica gracias a que existe una respuesta individualizada a la suplementación con vitamina D3 por algunas variaciones epigenéticas como polimorfismos del receptor de vitamina D que generan un mayor riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares, cáncer y enfermedades autoinmunes, independientemente de los niveles de 25-Hidroxivitamina D que se tengan. (35)

Nuestros resultados apoyan lo indicado por la nueva Guía de vitamina D de la Endocrine Society, publicada el 03 de junio del 2024, la cual señala que no existe alguna evidencia que respalde el colocar diferentes metas de niveles de 25-Hidroxivitamina D para patologías en específico, ya que contar con valores de 25-Hidroxivitamina D de 30 a 70 ng/mL genera los mismos resultados sin importar si se encuentra en 30 o en 70, a pesar de que otros artículos aislados digan lo contrario. (20,29) Además, menciona ya no reconocer el nivel de 30 ng/ mL (75 nmol/L) para diagnosticar suficiencia de vitamina D como lo sugerían en su guía pasada del 2011, ya que los términos de suficiencia, insuficiencia o deficiencia ya no son recomendables por ser la determinación de 25-Hidroxivitamina D de alto costo y no tan fáciles de conseguir, por lo que sugiere no realizar determinación de niveles de 25-Hidroxivitamina D de rutina en pacientes que no cuenten con una indicación bien establecida, por ejemplo hipocalcemia, falla renal, falla hepática o fibrosis quística. Lo anterior, se aplica también para adultos o niños con obesidad, de raza negra o durante el embarazo. (20) Ahora lo que la Endocrine Society recomienda es dar suplementación empírica de vitamina D3 en las siguientes poblaciones: Edades entre 1 a 18 años, adultos arriba de 75 años, embarazadas y pacientes con alto riesgo de prediabetes o diabetes. (26) Es en este punto, en el cual el presente estudio toma importancia, ya que la población infértil debería considerarse otra población de riesgo, la cual se beneficiaría de tener una suplementación empírica con vitamina D3 por las implicaciones y beneficios potenciales ya extensamente mencionados en este trabajo.

Desde el 2010 y 2012 ya se evidenciaban los beneficios de la suplementación con vitamina D en los ciclos de fecundación in vitro, sin embargo, hasta ese momento no se sabía si el beneficio era a nivel ovárico o a nivel endometrial. (37,38) Las primeras mediciones de 25-Hidroxivitamina D fueron directamente en líquido folicular obtenido de la captura folicular y sérica el día del disparo, en este estudio prospectivo realizado en 2010 mediante un análisis de regresión logística multivariado ajustado por la edad, IMC, etnia y número de embriones transferidos se mostró que por cada ng/ml de 25-Hidroxivitamina D aumentado en líquido

folicular o sérico, la probabilidad de embarazo clínico aumentaba un 6% ($p=0.030$), colocando la suficiencia de vitamina D como un predictor importante de éxito en los ciclos de FIV. (37) En 2012, un estudio de cohorte retrospectivo demostró que la deficiencia de 25-Hidroxivitamina D no había estado relacionada ni con la mejoría de parámetros de la estimulación ovárica (número de ovocitos capturados, porcentaje de fertilización o porcentaje de fragmentación) ni con marcadores de calidad embrionaria, sugiriendo que el efecto podría ser mayormente a nivel endometrial y agregó que todos estos beneficios sólo se mostraban en población caucásica y en población no hispana. Los mismos resultados con respecto a la etnia se obtuvieron en el estudio de Ozkan et al del 2010, y agregó que en población asiática no se veía ningún beneficio con la suplementación de vitamina D, al contrario era perjudicial. (38) Fue hasta el 2014 que en un estudio de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva del 2014 se comprobó que el efecto era en el endometrio, ya que se encontraron los mismos resultados que en los estudios previos, pero realizando la fecundación in vitro con ovocitos de donante. En pacientes con niveles de 25-Hidroxivitamina D iguales o mayores a 30 ng/mL, se evidenciaba mayor tasa de recién nacido vivo (59%) y embarazo clínico (79%) versus pacientes en deficiencia de 25-Hidroxivitamina D (31 y 32%, respectivamente), con una $p=0.3$ y 0.002 , respectivamente. (38,39)

Se ha encontrado un mayor porcentaje de deficiencia de 25-Hidroxivitamina D en pacientes con SOP, pero aún más en pacientes con SOP obesas, por lo que se concluye que el riesgo de deficiencia de 25-Hidroxivitamina D no lo da el SOP per sé, sino la obesidad. (3) Debido a que la vitamina D es liposoluble, se ha estudiado cómo el peso podría afectar su concentración sérica. En México, el 30% de nuestra población total adulta es obesa y 1 de cada 3 mujeres tiene sobrepeso u obesidad. Se ha descrito que en pacientes con cintura > 85 cm, los adipocitos al contener receptores de vitamina D (VDR) secuestran el 80% de la vitamina D y logran metabolizarla localmente. (40) La vitamina D cuenta con la capacidad de regular la expresión génica asociada al proceso de adipogénesis, inflamación, estrés oxidativo y metabolismo de adipocitos maduros, por lo que si la vitamina D presenta algún polimorfismo exacerbaría algunas patologías como la obesidad. Es por lo anterior que en pacientes con obesidad haya una alta prevalencia de deficiencia de vitamina D y su suplementación requiera más tiempo o mayores dosis. Sin embargo, en nuestro estudio no se encontraron diferencias significativas en nivel de vitamina D post suplementación o perfil metabólico o glucémico posterior a dividir los grupos por IMC. (40)

La endometriosis tiende a desarrollarse ante la presencia de deficiencia de 25-Hidroxivitamina D, por lo que se recomienda la suplementación con vitamina D3 por sus propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladores genera beneficio en esta patología

reduciendo la respuesta de la IL 1β y el TNF- α , mediando la IL-8 y la expresión de prostaglandinas, además de modular la proliferación de las células endometriales. (3)

Por lo anterior mencionado, se creería que habría una mayor prevalencia de deficiencia o insuficiencia de vitamina D al inicio de nuestro estudio en pacientes con SOP o endometriosis, sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en nuestro trabajo. Este resultado debe tomarse con mucha cautela, ya que la muestra de pacientes incluida en el estudio con diagnóstico de endometriosis y SOP fue muy pequeña (3 y 2 respectivamente), por lo que si se aumentara la muestra tal vez se podría alcanzar una significancia.

En el embarazo se ha comprobado que la suplementación de vitamina D es importante para la disminución del riesgo de diabetes gestacional y preeclampsia. (41) En un metaanálisis Cochrane del 2019 se muestra que por cada 10 ng/mL que se aumente de 25-Hidroxivitamina D entre las 15 a 20 semanas de gestación, el riesgo de preeclampsia disminuye un 38%. (42) La preeclampsia es una patología que tiene como factor de riesgo las técnicas de reproducción asistida, por lo que a todas las pacientes que ingresan para un protocolo diagnóstico inicial de fertilidad, se les debería tomar niveles de 25-Hidroxivitamina D y suplementarlas en caso de deficiencia o insuficiencia para que además de brindar un beneficio durante la técnica de reproducción asistida elegida, el beneficio continúe ya embarazada y en la lactancia, ya que en esta última los requerimientos aumentan hasta 1500-5000 UI al día. (41)

Una de las fortalezas de nuestro estudio es ser el primer estudio en México en estimar la prevalencia de 25-Hidroxivitamina D en población infértil y evaluar su respuesta a la suplementación con vitamina D3. No obstante, como debilidades tenemos que no se constató presencialmente la toma del suplemento, por lo que no se puede asegurar completamente que las pacientes hayan tomado el suplemento de la manera indicada, a pesar de ellas referirlo. En cuanto a limitaciones del estudio nos encontramos con que a pesar de que la cromatografía líquida con espectrometría de masas en tándem es actualmente la técnica más precisa para determinación de 25-Hidroxivitamina D, en este estudio se realizó la medición mediante la técnica ELISA, la cual puede ser alterada por varios factores, por lo que este estudio debe tomarse con precaución en pacientes con alguna patología como enfermedad renal, falla hepática, problemas de malabsorción o pacientes en edad avanzada. Además, en este estudio no se realizó la búsqueda intencionada previa de alguna mutación que pudiera afectar la respuesta a la suplementación de vitamina D3. A pesar de que se evidenció una disminución significativa en la circunferencia abdominal, las pacientes estaban realizando otras acciones encaminadas a la pérdida de peso, por lo que este resultado podría no deberse

sólo a la suplementación de vitamina D3.

La deficiencia de vitamina D es muy prevalente en todo el mundo, sin embargo, lo es aún más en población mexicana y sobre todo en el subgrupo de infertilidad, por lo que su suplementación cobra prioritaria importancia, dado que podría mejorar la tasa de éxito de recién nacido vivo, mejorando la implantación embrionaria, disminuyendo abortos y así la pérdida gestacional recurrente. Es por eso que es de suma importancia que en el protocolo de abordaje de la pareja infértil se realice la medición de 25-Hidroxivitamina D o se inicie una suplementación empírica de vitamina D3, preferentemente en un esquema diario o semanal.

ÁREAS DE OPORTUNIDAD

La vitamina D ejerce un efecto benéfico sobre la motilidad y calidad espermática, por lo que en estudios futuros se podría analizar el beneficio de la suplementación con vitamina D3 en el factor masculino de la infertilidad. (34) Otra área a estudiar es la alta prevalencia de deficiencia de vitamina D en pacientes con miomatosis uterina, ya que dependiendo de su localización en el útero también es una patología que puede condicionar infertilidad y se ha visto que la suplementación de vitamina D disminuye o evita la reincidencia de miomas uterinos, por su efecto inmunomodulador y apoptótico. (12,34)

CONCLUSIÓN

De los tres suplementos de vitamina D3 utilizados en el presente estudio, la suplementación con 25,000 UI semanales mostró ser el esquema que tres meses posteriores al tratamiento cuenta con mayor incremento en la media del valor de 25-Hidroxivitamina D sérica, siendo significativamente mayor que la suplementación con 100,000 UI mensual. Ninguno de los tres suplementos logró cambios benéficos en el perfil metabólico, glucosa o insulina, sólo al subdividirlos por concentración de 25-Hidroxivitamina D mayor o igual a 40 ng/mL posterior a suplementación, se evidenció una disminución significativa en general de LDL. La suplementación con vitamina D3 tiene un perfil fármaco-biológico muy seguro, ya que ninguna paciente refirió presentar efectos adversos ante su administración.

REFERENCIAS

1. Aguilar Rebolledo F, Sánchez Ruiz D. Deficiencia de vitamina D. Conceptos actuales. *Plasticidad y Restauración Neurológica*. 2021;8(1):50–3.
2. Delrue C, Speeckaert MM. Vitamin D and Vitamin D-Binding Protein in Health and Disease. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 Feb 28;24(5). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms24054642>
3. Muscogiuri G, Altieri B, de Angelis C, Palomba S, Pivonello R, Colao A, et al. Shedding new light on female fertility: The role of vitamin D. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017 Sep;18(3):273–83.
4. Cashman KD. Vitamin D Deficiency: Defining, Prevalence, Causes, and Strategies of Addressing. *Calcif Tissue Int*. 2020 Jan;106(1):14–29.
5. Torres del Pliego E, Nogués Solán X. How to use vitamin D, and what supplementary dose would be the optimum to achieve the best balance between efficacy and security? *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2014;6:1–4.
6. 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 Jul;96(7):1911–30.
7. US Preventive Services Task Force, Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, et al. Screening for Vitamin D Deficiency in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2021 Apr 13;325(14):1436–42.
8. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueña J, De Henauw S, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr*. 2016 Apr;103(4):1033–44.
9. Pludowski P, Grant WB, Konstantynowicz J, Holick MF. Classic and Pleiotropic Actions of Vitamin D. *Frontiers Media SA*; 2019. 169 p.
10. Ferrero S, Gillott DJ, Anserini P, Remorgida V, Price KM, Ragni N, et al. Vitamin D binding protein in endometriosis. *J Soc Gynecol Investig*. 2005 May;12(4):272–7.
11. Joham AE, Teede HJ, Cassar S, Stepto NK, Strauss BJ, Harrison CL, et al. Vitamin D in polycystic ovary syndrome: Relationship to obesity and insulin resistance. *Mol Nutr Food Res*. 2016 Jan;60(1):110–8.
12. Raja-Khan N, Shah J, Stetter CM, Lott MEJ, Kunselman AR, Dodson WC, et al. High-dose vitamin D supplementation and measures of insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled pilot trial. *Fertil Steril*. 2014 Jun;101(6):1740–6.
13. Ardabili HR, Gargari BP, Farzadi L. Vitamin D supplementation has no effect on insulin resistance assessment in women with polycystic ovary syndrome and vitamin D deficiency. *Nutr Res*. 2012 Mar;32(3):195–201.
14. Markowska A, Kurzawa P, Bednarek W, Gryboś A, Mardas M, Krzyżaniak M, et al. Immunohistochemical Expression of Vitamin D Receptor in Uterine Fibroids. *Nutrients* [Internet]. 2022 Aug 17;14(16). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/nu14163371>
15. Yildirim B, Guler T, Akbulut M, Oztekin O, Sariiz G. 1-alpha,25-dihydroxyvitamin D3 regresses endometriotic implants in rats by inhibiting neovascularization and altering

- regulation of matrix metalloproteinase. *Postgrad Med*. 2014 Jan;126(1):104–10.
16. Dalle Carbonare L, Valenti MT, Del Forno F, Piacentini G, Pietrobelli A. Vitamin D Daily versus Monthly Administration: Bone Turnover and Adipose Tissue Influences. *Nutrients* [Internet]. 2018 Dec 6;10(12). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/nu10121934>
 17. Zhu W, Heil DP. Associations of vitamin D status with markers of metabolic health: A community-based study in Shanghai, China. *Diabetes Metab Syndr*. 2018 Sep;12(5):727–32.
 18. Lee K, Kim J. Serum vitamin D status and metabolic syndrome: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Nutr Res Pract*. 2021 Jun;15(3):329–45.
 19. Argano C, Mirarchi L, Amodeo S, Orlando V, Torres A, Corrao S. The Role of Vitamin D and Its Molecular Bases in Insulin Resistance, Diabetes, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Disease: State of the Art. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 Oct 23;24(20). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms242015485>
 20. Shah VP, Nayfeh T, Alsawaf Y, Saadi S, Farah M, Zhu Y, et al. A Systematic Review Supporting the Endocrine Society Clinical Practice Guidelines on Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024 Jun 3;dgae312.
 21. Autier P, Gandini S, Mullie P. A systematic review: influence of vitamin D supplementation on serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Aug;97(8):2606–13.
 22. Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. *Mayo Clin Proc*. 2010 Aug;85(8):752–7; quiz 757–8.
 23. Varsavsky M, Rozas Moreno P, Becerra Fernández A, Luque Fernández I, Quesada Gómez JM, Ávila Rubio V, et al. Recommended vitamin D levels in the general population. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017 Mar;64 Suppl 1:7–14.
 24. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
 25. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Apr;97(4):1153–8.
 26. Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, Diab DL, Kiely ME, Lazaretti-Castro M, et al. Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024 Jun 3;dgae290.
 27. Farhangnia P, Noormohammadi M, Delbandi AA. Vitamin D and reproductive disorders: a comprehensive review with a focus on endometriosis. *Reprod Health*. 2024 May 2;21(1):1–19.
 28. Contreras-Manzano A, Mejía-Rodríguez F, Villalpando S, Rebollar R, Flores-Aldana M. Vitamin D status in Mexican women at reproductive age, Ensanut 2018-19. *Salud Publica Mex*. 2021 May 3;63(3 May-Jun):394–400.
 29. Martínez-Zavala N, López-Sánchez GN, Vergara-Lopez A, Chávez-Tapia NC, Uribe M, Nuño-Lámbarri N. Vitamin D deficiency in Mexicans have a high prevalence: a cross-

- sectional analysis of the patients from the Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. Arch Osteoporos. 2020 Jun 16;15(1):1–5.
30. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Krstic G, Wetterslev J, et al. Vitamin D supplementation for prevention of cancer in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jun 23;(6):CD007469.
 31. Zhang Y, Fang F, Tang J, Jia L, Feng Y, Xu P, et al. Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2019 Aug 12;366:l4673.
 32. Vieth R. Vitamin D supplementation: cholecalciferol, calcifediol, and calcitriol. Eur J Clin Nutr. 2020 Nov;74(11):1493–7.
 33. Ketha H, Thacher TD, Oberhelman SS, Fischer PR, Singh RJ, Kumar R. Comparison of the effect of daily versus bolus dose maternal vitamin D supplementation on the 24,25-dihydroxyvitamin D to 25-hydroxyvitamin D ratio. Bone. 2018 May;110:321–5.
 34. Ilahi M, Armas LAG, Heaney RP. Pharmacokinetics of a single, large dose of cholecalciferol. Am J Clin Nutr. 2008 Mar;87(3):688–91.
 35. Charoenngam N, Holick MF. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. Nutrients [Internet]. 2020 Jul 15;12(7). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/nu12072097>
 36. Shirvani A, Kalajian TA, Song A, Holick MF. Disassociation of Vitamin D's Calcemic Activity and Non-calcemic Genomic Activity and Individual Responsiveness: A Randomized Controlled Double-Blind Clinical Trial. Sci Rep. 2019 Nov 27;9(1):17685.
 37. Ozkan S, Jindal S, Greenseid K, Shu J, Zeitlian G, Hickmon C, et al. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. Fertil Steril. 2010 Sep;94(4):1314–9.
 38. Rudick B, Ingles S, Chung K, Stanczyk F, Paulson R, Bendikson K. Characterizing the influence of vitamin D levels on IVF outcomes. Hum Reprod. 2012 Nov;27(11):3321–7.
 39. 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 Feb;101(2):447–52.
 40. Ruiz-Ojeda FJ, Anguita-Ruiz A, Leis R, Aguilera CM. Genetic factors and molecular mechanisms of vitamin D and obesity relationship. Ann Nutr Metab. 2018 Jul 6;73(2):89–99.
 41. Kinshella MLW, Omar S, Scherbinsky K, Vidler M, Magee LA, von Dadelszen P, et al. Effects of Maternal Nutritional Supplements and Dietary Interventions on Placental Complications: An Umbrella Review, Meta-Analysis and Evidence Map. Nutrients [Internet]. 2021 Jan 30;13(2). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/nu13020472>
 42. Palacios C, Kostiuik LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Jul 26;7(7):CD008873.