

## Artículo de Revisión / Review Article

### El rol de la vitamina D sobre el riesgo de preeclampsia: Revisión narrativa

### The role of vitamin D in preeclampsia risk: A narrative review

Catalina González-Wong<sup>1</sup>. <https://orcid.org/0000-0003-0360-8567>

Héctor Fuentes-Barría<sup>2</sup>. <https://orcid.org/0000-0003-0774-0848>

Raúl Aguilera-Eguía<sup>3</sup>. <https://orcid.org/0000-0002-4123-4255>

Sebastián Urbano-Cerda<sup>2</sup>. <https://orcid.org/0000-0003-0508-6985>

Valentina Vera-Aguirre<sup>4</sup>. <https://orcid.org/0000-0003-3050-5192>

1. Enfermería, Facultad de Salud, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

2. Escuela de Ciencias del Deporte y Actividad Física, Facultad de Salud, Universidad Santo Tomás, Santiago, Chile.

3. Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Carrera de Kinesiología, Universidad Católica de la Santísima Concepción, Concepción, Chile.

4. Escuela de Nutrición y Dietética, Facultad de Ciencias para el Cuidado de la Salud, Universidad San Sebastián, Santiago, Chile.

\*Dirigir correspondencia: Héctor Fuentes-Barría.

Facultad de Salud, Universidad Santo Tomás. Ejército Libertador 146. Santiago, Chile.

E-mail: [h3ct0r.fuentes.b@gmail.com](mailto:h3ct0r.fuentes.b@gmail.com)

Este trabajo fue recibido el 05 de octubre de 2020.

Aceptado con modificaciones: 06 de noviembre de 2020.

Aceptado para ser publicado: 20 de noviembre de 2020.

#### RESUMEN

*El objetivo de este revisión fue actualizar la evidencia sobre los requerimientos de vitamina D y sus posibles mecanismos de acción sobre la preeclampsia. La preeclampsia no posee una etiología claramente definida pero se puede comprender en forma general como una presión arterial >140/90 mmHg asociada a estados de proteinuria presente en mujeres con más de 20 semanas de gestación. En mujeres gestantes con riesgo de deficiencia de vitamina D, se ha establecido un requerimiento diario de entre 600 a 2.000 UI/día para mantener niveles séricos óptimos >30 ng/ml y evitar el desarrollo de preeclampsia, puesto que esta vitamina posee una alta influencia sobre los mecanismos del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la respuesta inflamatoria, la homeostasis del calcio, estrés oxidativo y el crecimiento endotelial involucrado en la vasculogénesis a nivel del riñón, placenta y feto. Por otro lado, una suplementación por sobre el nivel máximo de ingesta tolerable (4.000 UI/día) se ha relacionado con efectos adversos como el riesgo de preeclampsia, parto prematuro y bajo peso al nacer. Esta revisión concluye que la vitamina D probablemente puede disminuir el riesgo de preeclampsia. Sin embargo, en aquellos grupos que padecen hipovitaminosis podría existir alguna asociación no confirmada e incluso estas podrían llegar a ser controversiales.*

*Palabras clave: Deficiencia de vitamina D; Preeclampsia; Suplementos dietéticos; Vitamina D.*

## ABSTRACT

*The objective of this review was to update the evidence on vitamin D requirements and its possible mechanisms of action for pre-eclampsia. Pre-eclampsia does not have a clearly defined etiology but can be generally understood as blood pressure >140/90 mmHg associated with states of proteinuria present in women with more than 20 weeks gestation. In pregnant women at risk of deficiency, a daily requirement of between 600 to 2,000 IU/day of vitamin D has been established to maintain optimal serum levels >30 ng/ml and avoid the development of pre-eclampsia, since this vitamin has a high influence on the mechanisms of the renin-angiotensin-aldosterone system, the inflammatory response, calcium homeostasis, oxidative stress and endothelial growth involved in vasculogenesis at the kidney, placenta and fetus level. On the other hand, supplementation above the maximum tolerable intake level (4,000 IU/day) has been associated with adverse effects such as the risk of pre-eclampsia, premature delivery, and low birth weight. This review concludes that vitamin D may lower the risk of pre-eclampsia. However, in groups that suffer from hypovitaminosis, there could be unconfirmed associations and these may be controversial.*

*Keywords: Dietary supplements; Pre-Eclampsia; Vitamin D; Vitamin D Deficiency.*

## INTRODUCCIÓN

La vitamina D es una vitamina liposoluble, que existe en el cuerpo humano bajo la forma de ergocalciferol o vitamina D<sub>2</sub> y colecalciferol o vitamina D<sub>3</sub>. La vitamina D<sub>2</sub> se obtiene mediante la ingesta dietética, mientras que la vitamina D<sub>3</sub> se produce principalmente a nivel de epidermis a partir del 7-dehidrocolesterol en un proceso no enzimático que rompe el anillo B por medio de la radiación ultravioleta (espectro 280-320nm), formando el pre colecalciferol que se isomeriza en un proceso termosensible hasta llegar al metabolito activo de vitamina D<sub>3</sub><sup>1,2,3</sup>.

Esta vitamina se caracteriza por estar presente en la mayoría de las células y tejidos corporales cumpliendo múltiples funciones biológicas como la regulación de las concentraciones séricas de fósforo y calcio, además de poseer posibles efectos sobre enfermedades como el cáncer, diabetes mellitus tipo II, obesidad, hipertensión arterial (HTA) y preeclampsia (PE) entre otras patologías<sup>1,2,3,4,5,6</sup>.

La PE no posee una etiología claramente definida, sin embargo, en forma global se entiende como una presión arterial sistólica (PAS) >140 mmHg y/o una presión arterial diastólica (PAD) >90 mmHg presente en mujeres con más de 20 semanas de edad gestacional que pueden presentar edema frente al examen de fondo de ojos, vasoespasmo, proteinuria >300 mg/Lt, ácido úrico >5 mg/dL y deterioro función renal asociado a glomeruloendoteliosis<sup>7</sup>. Esta condición es considerada de gran importancia para la salud pública debido a su alta incidencia (2 a 10%) que puede causar la muerte de entre un 18 a 27% de la población mundial de mujeres gestantes<sup>8,9</sup>.

En la actualidad ha surgido un creciente interés por indagar los efectos de la suplementación de vitamina D sobre la gestación y el riesgo de PE, puesto que durante esta etapa del ciclo vital se hace necesario la mantención de ciertos parámetros nutricionales para cubrir los cambios fisiológicos que afectan a los sistemas cardiovascular, renal, respiratorio, digestivo y endocrino, reportando más de la mitad de la población mundial niveles séricos <30 ng/ml de 25(OH)<sup>1,3,8,9</sup>. En este sentido, la literatura ha relacionado a esta vitamina con funciones en torno a la salud ósea y

beneficios pleiotrópicos o extra óseos como la promoción del crecimiento y desarrollo fetal, además de una posible acción moduladora sobre la glándula paratiroidea y su hormona (PTH), función placentaria y la respuesta inflamatoria asociada a la cascada de señalización del receptor de vitamina D (RVD). Sin embargo, estas asociaciones pleiotrópicas aún son controvertidas y no han sido confirmadas<sup>8,9,10,11,12,13</sup>.

Por esta razón, el propósito de la revisión fue actualizar la evidencia sobre los requerimientos de vitamina D y sus posibles mecanismos de acción sobre la PE. Para cumplir con este objetivo se procedió a realizar una revisión narrativa de la literatura.

## METODOLOGÍA

Se consultaron las siguientes bases de datos Medline; CENTRAL y el motor de búsqueda Google Académico en dos ocasiones (01/09/2020 y 08/11/2020). La estrategia de búsqueda se realizó combinando el uso del operador booleano "AND" con las siguientes palabras clave: Vitamin D; Pre-Eclampsia; Preeclampsia; Edema-Proteinuria-Hipertension Gestosis; Vitamin D déficit. Se incluyeron en esta revisión, estudios que evaluaran el efecto de la vitamina D sobre el riesgo de preeclampsia.

## Preeclampsia

El síndrome hipertensivo es una de las complicaciones médicas más frecuentes durante el embarazo comúnmente denominada "hipertensión inducida por el embarazo", esta se puede clasificar según la gravedad del aumento de la presión arterial en PE y Eclampsia (la PE es la antecala a la Eclampsia). La PE no posee una etiología claramente definida, sin embargo, en forma general se entiende como una PAS >140 mmHg y una PAD >90 mmHg asociada a estados de proteinuria (>30 mg en muestra única o >300 mg en muestra de 24 horas) presente en mujeres con más de 20 semanas de edad gestacional<sup>7,14</sup>, (Tabla 1).

Este síndrome es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materno fetal presentando una prevalencia muy diversa de entre un 2 a 10% dependiendo del nivel de desarrollo de cada país, pudiendo causar la

muerte de entre un 18 a 27% de las mujeres embarazadas a nivel mundial<sup>8,9,15,16,17</sup>. En este contexto, en condiciones normales de embarazo las arterias encargadas de perfundir la placenta y el feto sufren una remodelación que aumenta la capilaridad producto de los citotrofoblastos, mientras que en condiciones de PE se produce un daño estructural y disfunción del tejido endotelial (lumen de las arterias espirales) producto de la inhibición de la subperfusión placentaria y los procesos vasodilatadores generados por causa del flujo sanguíneo placentario anormal (estrés isquémico), disfunción del trofoblasto veloso y la liberación de factores tisulares (desde la placenta) detonantes de estados de HTA, proteinuria y edema, además de síntomas como la cefalea, riesgo de convulsiones y alteraciones visuales que pueden explicar en parte el desarrollo placentario anormal, además de la fisiopatología y riesgo de PE<sup>18,19,20,21,22,23</sup>. En cuanto al tratamiento, se sabe que la suplementación con antioxidantes como las vitaminas C y E puede disminuir el estrés oxidativo produciendo un posible efecto protector, mientras que el déficit de vitamina D se ha sugerido como un factor predisponente a PE, siendo esta relación aún controversial<sup>8,9,10,11,12,13</sup>.

#### Síntesis y metabolismo de la vitamina D

Existen cinco formas de vitamina D ( $D_1$ - $D_5$ ) de las cuales la vitamina  $D_2$  y  $D_3$  han sido las más ampliamente estudiadas, la vitamina  $D_2$  es sintetizada fundamentalmente en forma endógena a través de la dieta a nivel de intestino delgado, mientras que la vitamina  $D_3$  también se puede obtener durante la exposición a la luz ultravioleta (280-320 nm) producto de la enzima 7-dehidrocolesterol y su gen DHCR7 que causan la apertura del anillo B7-dehidrocolesterol

permitiendo la formación de precalciferol y calciferol. La vitamina D que es producida por la isomerización tanto a nivel del tejido cutáneo (epidermis) como intestinal, es transportada a través del torrente sanguíneo hacia el hígado, riñón y otros órganos en donde es sometida a una serie de procesos de hidroxilación (25-hidroxilación,  $1\alpha$ -hidroxilación y 24-hidroxilación) modulados por los citocromos (CYP) presentes en aproximadamente el 5% del genoma humano<sup>1,2,3,24,25,26,27,28,29</sup>. La primera de esta serie de procesos ocurre a nivel hepático en donde la vitamina  $D_2$ - $D_3$  son sintetizadas en calcidiol o 25(OH)- $D_3$  gracias a la acción de los genes CYP2R1 y CYP27A1, siendo este último el encargado de gobernar la acción de la enzima 25-hidroxilasa involucrada en el proceso de 25-hidroxilación de la vitamina  $D_3$ . En este sentido, el calcidiol resultante es transportado hacia el riñón, placenta y feto en donde ocurre un segundo proceso de hidroxilación ( $1\alpha$ -hidroxilación) producto de la acción de la enzima  $1\alpha$ -hidroxilasa y su gen CYP27B1 que dan como resultado la formación de calcitriol activo o  $1,25$  (OD) $_2$ - $D_3$ , siendo el proceso de síntesis a partir del calcidiol estimulado por la PTH y suprimido por los moduladores endocrinos (calcio y fósforo) y el propio calcitriol, mientras que la velocidad de síntesis es controlada a través de la primera (25-hidroxilación) y tercera (24-hidroxilación) reacción, siendo esta última gobernada por la enzima 24-hidroxilasa y codificada por el gen CYP24A1. Finalmente, la actividad de la vitamina D es modulada por la unión del calcitriol al RVD el cual mediante la cascada de señalización puede regular la transcripción de múltiples genes (complejo heterodímero) implicados en la regulación, crecimiento e inmunidad celular y por consecuencia en posibles beneficios pleiotrópicos (Figura 1)<sup>2,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33</sup>.

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos para preeclampsia.

Criterio diagnóstico	
Preeclampsia leve	$\geq 140/90$ mmHg Edema generalizado
Preeclampsia severa	$\geq 160/110$ mmHg Proteinuria $\geq 30$ mg en muestra Proteinuria $\geq 300$ mg en 24 horas Edema pulmonar Alteración visual y cefalea Transaminasa $\geq 2$ veces el límite superior normal Trombocitopenia $\geq 1,1$ mg Hg
Preeclampsia superpuesta	Hipertensión crónica más proteinuria previa al embarazo, además de resistencia a tratamiento después de 20 semanas

Fuente: Adaptación del trabajo de Pereira et al<sup>14</sup>.

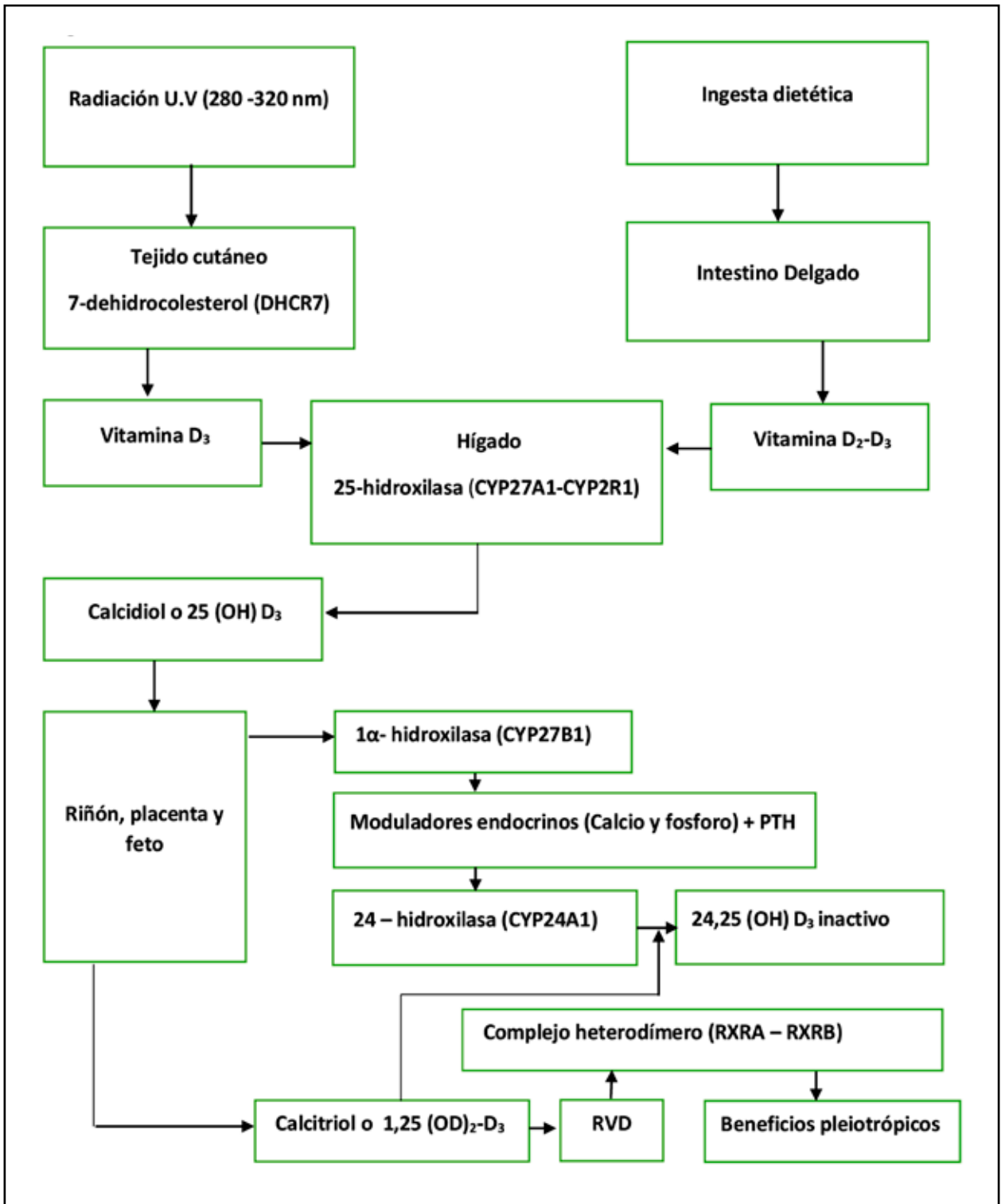


Figura 1: Metabolismo de la vitamina D.

Fuente: Adaptación del trabajo Bikle<sup>2</sup> y Agudelo Zapata et al<sup>33</sup>.

## Vitamina D, sistema renina-angiotensina-aldosterona y respuesta inflamatoria

La vitamina D se contrapone y/o modula el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), involucrado en la hemodinamia del medio interno presente en la mayoría de las células y receptores enzimáticos, de modo tal que el SRAA se vincula a múltiples factores el exceso de mineralocorticoides, disfunciones endoteliales, anormalidades neuromusculares y actividad simpática que condicionan el balance hídrico y electrolítico amenazando el balance fisiológico entre la madre y el feto<sup>34,35,36,37</sup>.

En relación a estos aspectos se le ha atribuido a la vitamina D un efecto inhibidor sobre las citoquinas proinflamatorias de las interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleucina 6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y el interferón gamma (INF- $\gamma$ ), además de un efecto potenciador de las moléculas inmunosupresoras catelicidina e interleucina 10 (IL-10) que puede reducir la respuesta inflamatoria y apoptótica, mientras que un estado deficitario de esta vitamina se ha postulado como un posible factor de riesgo para desarrollo de HTA y PE, puesto que induce una disminución de la enzima 24-hidroxilasa como mecanismo compensatorio para el aumento en la absorción de calcio mediado por la mayor presencia del metabolito activo 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> que a su vez induce hemocentración y vasoconstricción vinculada a la disminución de la síntesis de prostaglandinas, estrés oxidativo y la expresión vascular del factor de crecimiento endotelial asociado a la vasculogénesis (disfunciones endotelial) y aumento del SRAA a nivel del riñón, placenta y feto<sup>22,23,38,39,40,41,42,43,44</sup>.

### Niveles óptimos y suplementación de vitamina D

En la actualidad no existe un consenso internacional en torno a los puntos de corte para el diagnóstico de niveles óptimos de vitamina D medidos a través de la prueba 25-hidroxivitamina D 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, sin embargo, algunas organizaciones como la Sociedad Endocrina de Estados Unidos han planteado como un estado de deficiencia sérica severa a niveles  $\leq 20$  ng/ml y un estado de deficiencia sérica leve  $\leq 29$  ng/ml, reportando más de la mitad de la población mundial alguno de estos estados deficitarios<sup>10,45,46</sup>.

La Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Endocrina ha recomendado realizar una suplementación específica según factores como la edad y circunstancias clínicas, sugiriendo la necesidad de suplementar entre 600 a 2.000 UI/día de vitamina D para alcanzar niveles séricos óptimos (30 a 50 ng/ml) asociado a beneficios pleiotrópicos en mujeres gestantes de entre 14 a 50 años con déficit de vitamina D, no obstante, otras organizaciones como el Instituto de Medicina de Estados Unidos (IOM, por su sigla en inglés) propone una ingesta dietética de referencia (DRI, por su sigla en inglés) en torno a los 15 ng/ml o 600 UI/día para mujeres en gestación entre 14 a 50 años, siendo estos valores la principal controversia entre ambas sociedades científicas<sup>10,45,46</sup>.

La vitamina D dobla su requerimiento en mujeres embarazadas, centrándose las recomendaciones actuales en no chequear los niveles séricos en gestantes, a excepción de aquellas mujeres con riesgo de deficiencia por malnutrición o dietas como la vegetariana o vegana, donde el IOM aconseja un requerimiento estimado (EAR, por su sigla en inglés) de 400 UI/día para cubrir las necesidades nutricionales<sup>10,45</sup>. Esta dosis puede alcanzarse con la mayoría de los suplementos disponibles en el mercado, sin embargo, dependiendo del nivel de riesgo deficitario el requerimiento diario debe aumentarse entre las 600 a 2.000 UI/día recomendadas por la Sociedad de Endocrinología<sup>10,45</sup>. En este contexto, el estado de deficiencia es común durante el embarazo y es considerado un grave problema de salud pública mundial, puesto que se ha relacionado con un mayor factor de riesgo nutricional a largo plazo para el desarrollo fetal y bienestar neonatal, además de un mayor riesgo de PE<sup>8,9,10,11,12,13,36,37,40,42,47,48</sup>.

En cuanto al nivel máximo de ingesta tolerable (UL, por su sigla en inglés), se han reportado estado de toxicidad agudos en concentraciones séricas  $>150$  ng/ml (375 nmol/l) producto de una suplementación en torno a las 10.000 UI/día o 300.000 UI/ mensual, mientras que los estados de toxicidad crónicos suelen observarse en niveles séricos de entre 50 a 150 ng/ml (125-375 nmol/l) producto de una UL  $>4.000$  UI/día, no obstante, tanto la toxicidad aguda como crónica son muy poco frecuentes y solo se presenta ante una ingesta crónica y elevada de mega dosis de suplementos de vitamina D como medio compensatorio para la alta prevalencia de hipovitaminosis a nivel mundial (Tabla 2)<sup>10,45,46</sup>.

La evidencia reportada en algunos metaanálisis sugiere que la administración de suplementos con vitamina D y/o multivitaminicos podría reducir significativamente el riesgo de PE<sup>8</sup>. Esto concide con la necesidad de iniciar un tratamiento sobre la deficiencia de vitamina D antes del embarazo, puesto que se ha observado una mayor concentración sérica de 25-hidroxivitamina D producto de la suplementación nutricional en una dosis única o continua, además de una asociación inversa entre una mayor concentración sérica y la menor probabilidad de desarrollar PE, menor peso y longitud al nacer<sup>9,12,13,15,40</sup>. No obstante, el nivel más alto donde no se han visto efectos adversos está en torno a la UL (4.000 UI/día), mientras que una dosis superior a la UL ( $>4.000$  UI/día) ha mostrado poca o nula diferencia sobre el riesgo de PE, parto prematuro y bajo peso al nacer<sup>49</sup>. Por otro lado, se ha observado que la suplementación de vitamina D combinada con calcio en dosis  $\geq 1$ g/día puede probablemente reducir el riesgo de PE y aumentar el riesgo de partos prematuros ( $<37$  semanas de gestación) debido a las variantes alélicas maternas presentes en tres genes del metabolismo de la vitamina D (RVD, GC y CYP27B1), por lo que es importante analizar el costo beneficio antes de prescribir una suplementación<sup>50,51,52</sup>.

**Tabla 2.** Ingestas de vitamina D recomendadas por el Instituto de Medicina y Sociedad de Endocrinología de Estados Unidos para mujeres en gestación de entre 14 a 50 años.

Rango etario (años)	Instituto de Medicina de Estados Unidos			Sociedad de Endocrinología para pacientes con riesgo de deficiencia	
	EAR: Requerimiento promedio estimado (µg / UI)	DRI: Ingestas dietética de referencia (µg / UI)	UL: Nivel máximo de ingesta tolerable (µg / UI)	Requerimiento diario (UI)	Consumo tolerable (UI)
14 - 18	10 / 400	15 / 600	100 / 4.000	600 a 1.000	4.000
19 - 30	10 / 400	15 / 600	100 / 4.000	1.500 a 2.000	10.000
31 - 50	10 / 400	15 / 600	100 / 4.000	1.500 a 2.000	10.000

Interpretación niveles séricos de vitamina D		
Estado	Unidades convencionales (ng/ml)	Sistema internacional de unidades (nmol/l)
Deficiencia	<20	<50
Insuficiencia	21 a 29	52,5 a 72,5
Suficiencia	>30	>75
Toxicidad asociada a hipercalcemia	>150	>375

Fuente: Adaptación del trabajo del trabajo Fuentes-Barría et al<sup>3</sup> y Holick et al<sup>10,45</sup>.

### Situación en Chile

En Chile hay 8,9 millones de mujeres (51,1% de la población). Destaca que solo el 13% de las mujeres en edad fértil presenta niveles suficientes de vitamina D (>29 ng/ml), mientras que el 34,3% presenta insuficiencia, el 36,7% deficiencia y un 16% deficiencia severa. Estas últimas se encuentran comúnmente asociada a un alto riesgo de síndrome hipertensivo (27,7%) relacionado a una elevada tasa de mortalidad materna (20,5 por cada 100.000 nacidos vivos) y baja tasa de mortalidad neonatal (3,9 por cada 100.000 nacidos vivos) producto de complicaciones obstétricas como la HTA y PE<sup>53,54,55,56</sup>.

En este sentido, el papel que podría ejercer un estado óptimo de vitamina D es fundamental considerando que en la población chilena existen diversos factores de riesgo de deficiencia de vitamina D: como la baja ingesta de vitamina debido al número limitado de alimentos fuente de esta vitamina, y la falta de una política pública de fortificación alimentaria con vitamina D (≤40% de la dosis diaria de referencia), además de la ubicación geográfica de las ciudades al sur de Santiago (latitud >33°S) que predisponen a un mayor riesgo de hipovitaminosis D en mujeres en edad fértil con fototipos cutáneos ≥4<sup>57,58,59,60</sup>.

### CONCLUSIONES

Es probable que la suplementación de vitamina D pueda reducir el riesgo de PE, en aquellos grupos que padecen hipovitaminosis, sin embargo, podría existir alguna asociación no confirmada e incluso estas podrían llegar a ser controversiales producto de la heterogeneidad entre los criterios diagnóstico tanto para preeclampsia como para niveles séricos de vitamina D.

**Fuente de financiamiento:** Los autores declaran no tener fuente de financiamiento.

**Conflictos de interés:** Los autores declaran no tener conflicto de interés.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Fuentes-Barría H, Aguilera Eguía R, González Wong C. The role of vitamin D in the prevention of falls among subjects with sarcopenia. *Rev Chil Nutr.* 2018; 45: 279-284.
2. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol.* 2014; 21: 319-329.
3. Fuentes-Barría H, Aguilera Eguía R, Urbano-Cerda S, Vera-Aguirre V, González Wong C. The role of vitamin D in preventing falls in subjects with sarcopenia part II: Requirement of the elderly. *Rev Chil Nutr.* 2020; 47: 830-835.
4. Liu J, Dong Y, Lu C, Wang Y, Peng L, Jiang M, et al. Meta-

- analysis of the correlation between vitamin D and lung cancer risk and outcomes. *Oncotarget*. 2017; 8: 81040-811051.
5. Lucato P, Solmi M, Maggi S, Bertocco A, Bano G, Trevisan C, et al. Low vitamin D levels increase the risk of type 2 diabetes in older adults: A systematic review and metaanalysis. *Maturitas*. 2017; 100: 8-15.
  6. Ke L, Mason RS, Kariuki M, Mpofo E, Brock KE. Vitamin D status and hypertension: A review. *Integr Blood Press Control*. 2015; 8: 13-35.
  7. De Jesús-García A, Jimenez-Baez M, González-Ortiz D, De la Cruz-Toledo P, Sandoval-Jurado L, Kuc-Peña L. Clinical, epidemiological and obstetric risk characteristics of patients with preeclampsia-eclampsia. *Rev Enferm IMSS*. 2018; 26: 256-262.
  8. Fu ZM, Ma ZZ, Liu GJ, Wang LL, Guo Y. Vitamins supplementation affects the onset of preeclampsia. *J Formos Med Assoc*. 2018; 117: 6-13.
  9. Serrano-Díaz NC, Gamboa-Delgado EM, Domínguez-Urrego CL, Vesga-Varela AL, Serrano-Gómez SE, Quintero-Lesmes DC. Vitamin D and risk of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Biomedica*. 2018; 38: 43-53.
  10. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017; 18: 153-165.
  11. Mirzakhani H, Litonjua AA, McElrath TF, O Connor C, Lee-Parritz A, Iverson R, et al. Early pregnancy vitamin D status and risk of preeclampsia. *J Clin Invest*. 2016; 126: 4702-4715.
  12. 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: 148-155.
  13. Akbari S, Khodadadi B, Ahmadi SAY, Abbaszadeh S, Shahsavari F. Association of vitamin D level and vitamin D deficiency with risk of preeclampsia: A systematic review and updated meta-analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2018; 57: 241-247.
  14. Pereira Calvo J, Pereira Rodríguez Y, Quirós Figueroa L. Update in preeclampsia. *Rev Med Sinerg*. 2020; 5: e340.
  15. Pérez-López FR, Pasupuleti V, Mezones-Holguín E, Benites-Zapata VA, Thota P, Hernandez AV. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil. Steril*. 2015; 103: 1278-1288.
  16. Abalos E, Cuesta C, Carroli G, Qureshi Z, Widmer M, Vogel JP, et al. Preeclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: A secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG*. 2014; 121: 14-24.
  17. Tranquilli A, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai B, Steyn W, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens*. 2014; 4: 97-104.
  18. Valdés G. Pregnancy and cardiovascular disease: a comprehensive approach to detect subclinical phases of obstetric and cardiovascular complications. *Rev Chil Cardiol*. 2019; 38: 132-145.
  19. Alcaine Villarroya MJ, Barrenechea Iparraguirre EM, Casals E, González Rodríguez C, Martín Navas I, Macher Machano H, et al. Usefulness of the biochemical markers of pre-eclampsia. *Rev Lab Clin*. 2019; 12: e9-e24.
  20. Greene MF, Solomon CG. Aspirin to prevent preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017; 377: 690-691.
  21. Rodríguez BR, Neri RE. Is it possible to predict and prevent preeclampsia today? *Rev Sanid Milit Mex*. 2017; 71: 437-442.
  22. Sarno L, Maruotti GM, Saccone G, Sirico A, Mazzarelli LL, Martinelli P. Pregnancy outcome in proteinuria-onset and hypertension-onset preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2015; 34: 284-290.
  23. Than NG, Romero R, Tarca AL, Kekesi KA, Xu Y, Xu Z, et al. Integrated systems biology approach identifies novel maternal and placental pathways of preeclampsia. *Front Immunol*. 2018; 9: 1661.
  24. Valero Zanuy M, Hawkins Carranza F. Metabolism, endogenous and exogenous sources of vitamin D. *Rev Esp Enferm Metab Oseas*. 2007; 16: 63-70.
  25. Berridge MJ. Vitamin D cell signalling in health and disease. *Biochem Biophys Res Commun*. Elsevier Ltd. 2015; 460: 53-71.
  26. Pérez-Gómez MV, Ortiz-Arduán A, Lorenzo-Sellares V. Vitamin D and proteinuria: A critical review of molecular bases and clinical experience. *Nefrología*. 2013; 33: 716-726.
  27. Bizzaro G, Antico A, Fortunato A, Bizzaro N. Vitamin D and Autoimmune diseases: ¿Is vitamin D receptor (VDR) polymorphism the culprit? *Isr Med Assoc J*. 2017; 19: 438-443.
  28. Rejnmark L, Bislev LS, Cashman KD, Eiríksdóttir G, Gaksch M, Grübler M, et al. Non-skeletal health effects of vitamin D supplementation: A systematic review on findings from meta-analyses summarizing trial data. *PLoS One*. 2017; 12: e0180512.
  29. Zuluaga N, Alfaro J, Blthazar V, Jiménez K, Campuzano G. Vitamin D: New paradigms. *Med Lab*. 2011; 17: 211-246.
  30. Negri, AL, Fradinger E. New factors which regulate renal vitamin D1 alfa hydroxylase. *Nefrología*. 2005; 25: 602-607.
  31. Rodríguez GC, Turbov J, Rosales R, Yoo J, Hunn J, Zappia KJ, et al. Progestins inhibit calcitriol-induced CYP24A1 and synergistically inhibit ovarian cancer cell viability: An opportunity for chemoprevention. *Gynecol Oncol*. 2016; 143: 159-167.
  32. Christakos S, Ajibade D, Dhawan P, Fechner A, Mady L. Vitamin D: metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010; 39: 243-253.
  33. Agudelo Zapata Y, Cortés-Vásquez JA, Linares Vaca AF, Mancera Rodríguez CA, Perea-Ariza SA, et al. The role of vitamin D in pregnancy and preeclampsia: From molecular biology to the clinic. *Rev Colomb Endocrinol Diabete Metab*. 2016; 3: 22-36.
  34. Wagner Grau P. Pathophysiology of hypertension: New concepts. *Rev Peru Ginecol Obstet*. 2018; 64: 175-184.
  35. Martell Claros N, Asenjo de la Fuente JE, Abad Cardiel M, García Donaire JA, Herráiz MA. Role of the renin-angiotensin system in pregnancy and preeclampsia. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2020; 37: 72-77.
  36. Barrera D, Díaz L, Noyola-Martínez N, Halhali A. Vitamin D and inflammatory cytokines in healthy and preeclamptic pregnancies. *Nutrients*. 2015; 7: 6465-6490.
  37. Ferder M, Inserra F, Manucha W, Ferder L. The world pandemic of vitamin D deficiency could possibly be explained by cellular inflammatory response activity induced by the renin-angiotensin system. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2013; 304: C1027-C1039.
  38. Colonese F, Laganà AS, Colonese E, Sofo V, Salmeri FM, Granese R, et al. The pleiotropic effects of vitamin D in gynaecological and obstetric diseases: An overview on a hot topic. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 986281.
  39. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev*. 2016; 96: 365-408.
  40. De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin

- D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 1: CD008873.
41. Torres YC, Pérez AF, Puerta RC, Valdez MV, Castillo IS. Vitamin D deficiency and hypertension: Supporting evidence. *Rev Colomb Cardiol.* 2016; 23: 42-48.
  42. Purswani JM, Gala P, Dwarkanath P, Larkin HM, Kurpad A, Mehta S. The role of vitamin D in pre-eclampsia: A systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017; 17: 231.
  43. Ueki N, Takeda S, Koya D, Kanasaki K. The relevance of the renin-angiotensin system in the development of drugs to combat preeclampsia. *Int J Endocrinol.* 2015; 2015: 572713.
  44. Zhang H, Yang, N. Wang T. Dai B, Shang Y. Vitamin D reduces inflammatory response in asthmatic mice through HMGB1/TLR4/NF  $\kappa$ B signaling pathway. *Mol Med Rep.* 2018; 17: 2915-2920.
  45. 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: 1911-1930.
  46. Herrera Molina E, Yomayusa González N, Low Padilla E, Oliveros Velásquez JD, Mendiavelso Duarte F, Gómez Gómez OV, et al. Recommendations for the rational use of the 25-hydroxyvitamin D test policy brief. *Rev Colomb Nefrol.* 2019; 6: 179-192.
  47. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 3517-3522.
  48. Urrutia-Pereira M, Solé D. Vitamin D deficiency in pregnancy and its impact on the fetus, the newborn and in childhood. *Rev Paul Pediatr.* 2015; 33: 104-113.
  49. Palacios C, Trak-Fellermeier M, Martinez RX, Lopez-Perez L, Lips P, Salisi JA, et al. Regimens of vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 10: CD013446.
  50. Palacios C, Kostiuik LK, Peña-Rosas J. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 7: CD008873.
  51. Baca KM, Govil M, Zmuda JM, Simhan HN, Marazita ML, Bodnar LM. Vitamin D metabolic loci and preeclampsia risk in multi-ethnic pregnant women. *Physiol Rep.* 2018; 6: e13468.
  52. Khaing W, Vallibhakara SA, Tantrakul V, Vallibhakara O, Rattanasiri S, McEvoy M, et al. Calcium and vitamin D supplementation for prevention of preeclampsia: A systematic review and network meta-analysis. *Nutrients.* 2017; 9: 1141.
  53. Ministry of Health. National Health Survey 2016-2017. Chile's Government. <http://epi.minsal.cl/resultados-encuestas/>
  54. National Statistics Institute. Synthesis of Results CENSUS 2017. Chile's Government Available in <https://www.censo2017.cl/>
  55. Vera C, Donoso E. Slowdown in the reduction of maternal mortality in Chile prevents reaching the 5th Millennium Development Goal. *ARS Med (Santiago).* 2019; 44: 13-20.
  56. Kovalskys I, Fisberg M, Gómez G, Pareja R, Yépez García M., Cortés Sanabria L, et al. Energy intake and food sources of eight Latin American countries: Results from the Latin American Study of Nutrition and Health (ELANS). *Public Health Nutr.* 2018; 21: 2535-2547.
  57. Valdés SG. Preeclampsia and cardiovascular disease: an integrated approach to detect the subclinical stages of obstetrical and cardiovascular complications. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2020; 85: 185-200.
  58. ENCA. National Survey of Food Consumption. Final report. Department of Nutrition. School of Nutrition. School of Public Health. School of Medicine. Microdata Center, Faculty of Economics and Business. Universidad de Chile. <http://www.saludpublica.uchile.cl/noticias/107837/encuesta-nacional-de-consumo-alimentario>
  59. Riumalló J, Pizarro T, Rodríguez-Osiac L, Benavides X: Food supplementation and food fortification programs with micronutrients in Chile. *Cuad Méd Soc* 2004; 43: 53-60.
  60. Rivas M, Rojas E, Calaf GM, Barberán M, Liberman C, De Paula Correa M. Association between non-melanoma and melanoma skin cancer rates, vitamin D and latitude. *Oncol Lett.* 2017; 13: 3787-3792.