

Trabajo Original

Resultados perinatales tras la suplementación de una cohorte de gestantes con vitamina D

Perinatal results after vitamin D supplementation in a pregnant women cohort

Fernández Gracia, I.¹; Gil Prados, I. ¹; Ruiz Román, R. ¹; Ruipérez Pacheco, E.¹; Villasevil Villasevil, R. ¹; Izquierdo Méndez, N.¹.

¹ Servicio de Ginecología y Obstetricia; Hospital Clínico San Carlos; Madrid, España.

Correspondencia: ifdezgracia@gmail.com

RESUMEN

Introducción y objetivos: La deficiencia de vitamina D es muy prevalente durante la gestación, siendo cada vez más numerosos los estudios que relacionan esta condición con peores resultados perinatales. El objetivo del presente trabajo es describir los resultados perinatales y el curso del embarazo de una cohorte de gestantes deficitarias en vitamina D durante el primer trimestre del embarazo, suplementándolas con colecalciferol, así como establecer una comparación entre los resultados perinatales de aquellas pacientes con déficit o insuficiencia que lograron niveles normales de vitamina D en el tercer trimestre frente a aquellas que no lo lograron. Como objetivo secundario se describe el curso del embarazo de una cohorte de pacientes que durante el mismo periodo de tiempo del estudio presentaban normovitaminosis al inicio de la gestación.

Métodos: La cohorte de 190 pacientes analizada procede de casos consecutivos en la primera consulta de embarazo. Se determinaron los niveles de 25-hidroxivitamina D (25-OH-D) en la analítica del primer trimestre de 190 gestantes diferenciando entre valores normales (>30ng/mL), insuficiencia (30-15 ng/mL) y deficiencia (<15 ng/mL). Las pacientes con insuficiencia se suplementaron con 1000 UI/día de colecalciferol y las pacientes con deficiencia con 2000 UI/día. En el tercer trimestre se determinaron de nuevo los niveles de 25-OH-D en las pacientes suplementadas, suspendiendo la prescripción en caso de haberse normalizado los valores. Se comparan estadísticamente los resultados perinatales entre aquellas pacientes que mejoraron con la suplementación frente a aquellas que no lo hicieron.

Resultados: De las 190 pacientes analizadas, un 45% presentaban insuficiencia; un 27,5% deficiencia; y un 27,5% valores normales. De forma global, un 61% de las pacientes suplementadas habían normalizado sus niveles de vitamina D en la analítica del tercer trimestre, suspendiéndose la prescripción. De ese 61% normalizado, un 63% pertenecían al grupo de insuficiencia y un 37% al de deficiencia. Dentro del grupo suplementado con colecalciferol, un 1,4% de las pacientes desarrollaron hipertensión arterial, mientras que un 33% desarrollaron diabetes en el embarazo, de las cuales un 87% la controlaron exclusivamente con dieta y un 13% precisaron insulina. Un 3,6% de las gestaciones cursaron con retraso del crecimiento y la tasa de prematuridad fue igualmente del 3,6%. La tasa de cesáreas fue del 23%, de las cuales un 77% fueron indicadas intraparto y un 23% cesáreas programadas. El peso medio al nacimiento fue 3205g. Dentro del grupo con valores normales de 25-OH-D en el primer trimestre de la gestación, ninguna paciente desarrolló hipertensión

arterial, mientras que un 15% presentaron diabetes gestacional controlada con dieta. Un 3,8% de dichas gestaciones cursaron con retrasos del crecimiento y la tasa de prematuridad fue del 1,9%. La tasa de cesáreas fue del 23%, de las cuales un 50% fueron indicadas intraparto y el 50% restante programadas. El peso medio al nacimiento fue de 3280g. En el análisis comparativo de los resultados perinatales entre el grupo de pacientes suplementadas que normalizaron sus cifras de vitamina D y aquellas que no lo hicieron, no se hallan diferencias estadísticamente significativas para ninguno de los parámetros analizados.

Conclusiones: La elevada tasa de hipovitaminosis D en la muestra analizada apoya la extensión del cribado y suplementación a todas las embarazadas y no solamente a aquellas con factores de riesgo. Dado que no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de vitamina D en el tercer trimestre y las variables perinatales estudiadas, podemos concluir que en nuestro estudio la suplementación con vitamina D no se ha comportado como factor protector de eventos obstétricos adversos.

Palabras claves: Vitamina D, embarazo, hipertensión gestacional, diabetes gestacional, cesárea, bajo peso al nacer, crecimiento intrauterino retardado.

ABSTRACT

Introduction and objectives: Vitamin D deficiency is highly prevalent during pregnancy, with an increasing number of studies linking this condition with worse perinatal outcomes. The objective of this present work is to describe the perinatal results and the course of pregnancy in a cohort of pregnant women deficient in vitamin D during the first trimester of pregnancy, supplementing them with cholecalciferol, as well as to establish a comparison between perinatal results of those patients with deficiency or insufficiency who achieved normal levels of vitamin D in the third trimester compared to those who did not. As a secondary objective, the course of pregnancy is described in a cohort of patients who presented normal levels at the beginning of gestation during the same period of time of the study.

Methods: The cohort of 190 patients analyzed comes from consecutive cases in the first pregnancy visit. The levels of 25-hydroxyvitamin D (25-OH-D) were determined in the analysis of the first trimester of 190 pregnant women, differentiating between normal values ($> 30\text{ng / mL}$), insufficiency ($30\text{-}15\text{ ng / mL}$) and deficiency ($<15\text{ ng / mL}$). Patients with insufficiency were supplemented with 1000 IU/day of cholecalciferol and patients with deficiency with 2000 IU/day. In the third trimester, the 25-OH-D levels were determined again in the supplemented patients, suspending the prescription if the values had normalized. Perinatal outcomes are statistically compared between those patients who improved with supplementation versus those who did not.

Results: Of the 190 patients analyzed, 45% had insufficiency; 27.5% deficiency; and 27.5% normal values. Overall, 61% of the supplemented patients had normalized their vitamin D levels in the third trimester analysis, suspending the prescription. Within that 61% normalized, 63% belonged to the insufficiency group and 37% to the deficiency group. In the group supplemented with cholecalciferol, 1.4% of the patients developed arterial hypertension, while 33% developed diabetes in pregnancy, of which 87% controlled it exclusively with diet and 13% required insulin. 3.6% of pregnancies had intrauterine growth restriction and the prematurity rate was also 3.6%. The caesarean section rate was 23%, of which 77% were indicated intrapartum and 23% scheduled caesarean sections. The mean weight at birth was 3205g. Within the group with normal 25-OH-D values in the first trimester of pregnancy, no patient developed hypertension, while 15% had diet-controlled gestational diabetes. 3.8% of these pregnancies had intrauterine growth restriction and the prematurity rate was 1.9%. The cesarean section rate was 23%, of which 50% were indicated intrapartum and the remaining 50% scheduled. The mean weight at birth was 3280g. In the comparative analysis of the perinatal results between the group of supplemented patients who normalized their vitamin D levels and those who did not, no statistically significant differences were found for any of the parameters analyzed.

Conclusions: The high rate of hypovitaminosis D in the analyzed sample supports the extension of screening and supplementation to all pregnant women and not only to those with risk factors. Since no statistically significant differences were observed between vitamin D levels in the third trimester and the perinatal outcomes studied, we can conclude that in our study vitamin D supplementation has not behaved as a protective factor against adverse obstetric events.

Keywords: Vitamin D, pregnancy, gestational hypertension, gestational diabetes, caesarean section, low birth weight, intrauterine growth restriction.

CUADRO ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado	Abbreviation	Meaning
25-OH-D	25-hidroxivitamina-D	25-OH-D	25-hidroxivitamin-D
IMC	Índice de masa corporal	BMI	Body Mass Index
DM	Diabetes mellitus	DM	Diabetes mellitus
HTA	Hipertensión arterial	BP	Arterial hypertension
CIR	Retraso intrauterino del crecimiento	IUGR	Intrauterine growth restriction
1,25-OH-D	1,25 dihidroxicalciferol	1,25-OH-D	1,25 dihydroxycholecalciferol
PTH	Paratohormona	PTH	Paratohormone
SOG (75gr)	Sobrecarga oral de glucosa de 75 gramos	OGTT (75gr)	75 grams oral glucose tolerance test

INTRODUCCIÓN

La vitamina D es una vitamina liposoluble que actúa como una hormona con numerosas funciones endocrinas, autocrinas y paracrinas¹. El 80% de sus requerimientos se obtienen de la exposición solar, mientras que sólo el 20% restante procede de los alimentos. Por ello, ciertas características individuales, tales como la pigmentación cutánea o el uso de protección solar, representan factores determinantes para su déficit. Del mismo modo, que la principal fuente de procedencia de vitamina D sea la síntesis cutánea a partir de radiación ultravioleta condiciona variaciones en sus niveles séricos relacionados con cambios estacionales o de latitud².

Es bien conocido su papel en el metabolismo óseo³. No obstante, cada vez se dispone de más información sobre sus acciones extraesqueléticas, habiéndose comprobado que prácticamente cualquier

célula del organismo posee receptores para esta hormona; por lo que se van conociendo otros aspectos fisiopatológicos y clínicos, así como la asociación de su déficit con diversas patologías⁴. En el caso del embarazo, son numerosos los estudios recientes que relacionan niveles insuficientes de vitamina D con peores resultados perinatales, tales como mayor incidencia de estados hipertensivos del embarazo, diabetes gestacional, retrasos del crecimiento intrauterino, mayor riesgo de parto pretérmino o de cesárea; así como mayor morbilidad fetal, como bajo peso al nacimiento, asma o infecciones respiratorias⁵.

Además, se ha comprobado que la deficiencia subclínica de esta hormona es muy prevalente en el mundo desarrollado, incluso en países mediterráneos. Un estudio llevado a cabo por un grupo español midió las concentraciones de 25-OH-D en un total de 227 gestantes con embarazos únicos (57%) y gemelares

(43%), encontrando que sólo un 11% de las gestantes presentaban niveles normales de vitamina D en sangre, frente a un 63% insuficientes (entre 15-30 ng/ml) y 26% deficientes (menos de 15 ng/ml)⁶.

Por todo ello, en caso de demostrarse los efectos de la vitamina D en el embarazo, unido a la gran prevalencia del déficit de esta hormona, hacen que se trate de un tema en auge dentro del ámbito de la Obstetricia. La enorme trascendencia clínica que supondría en un futuro la suplementación con vitamina D durante la gestación justifica el presente estudio. Nuestros objetivos principales residen en describir los resultados perinatales de una cohorte prospectiva de gestantes deficitarias en vitamina D en nuestro medio que han sido suplementadas con colecalciferol, así como establecer una comparación estadística entre los resultados perinatales de aquellas pacientes con déficit o insuficiencia que lograron niveles normales de vitamina D en el tercer trimestre frente a aquellas que no lo lograron. Como objetivo secundario se describen los datos referentes al curso del embarazo de la cohorte de pacientes que durante el mismo periodo de tiempo del estudio presentaban cifras normales de vitamina D en sangre al inicio del embarazo.

MÉTODOS

Se presenta un estudio llevado a cabo en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid, entre los meses de marzo de 2019 y marzo de 2020, sobre una cohorte prospectiva de gestantes procedente de casos consecutivos dentro de todas las pacientes que acudieron a la primera consulta de embarazo en nuestro centro en el periodo de tiempo establecido. (Figura 1). Inicialmente se realizó una determinación basal de los niveles sanguíneos de 25-OH-D coincidiendo con la analítica del screening combinado del primer trimestre (10-14 semanas de embarazo), reclutando y muestreando a las pacientes de forma prospectiva.

Todas las pacientes incluidas tuvieron que firmar un consentimiento informado donde se detallaba el curso y los objetivos del estudio.

Como criterios de inclusión se consideraron: gestaciones únicas, pacientes >18 años, índice de masa corporal (IMC) <30, seguimiento y parto en nuestro centro, firma de consentimiento informado.

Por el contrario, como criterios de exclusión destacaron: pacientes que en el momento de inclusión en el estudio se encontraban en el segundo o tercer trimestre de gestación, así como aquellas sometidas a cirugías gastrointestinales que limitaran la absorción. El presente proyecto fue aprobado previo a su inicio por el Comité Ético y la Unidad de Coordinación de Ensayos Clínicos del Hospital Clínico San Carlos.

Se estableció la diferencia entre valores normales de 25-OH-D (>30ng/mL), insuficiencia (30-15 ng/mL) y deficiencia (<15 ng/mL), de cara a la suplementación con distintas dosis de colecalciferol en gotas. Esta formulación se eligió por su facilidad de dosificación y porque se encuentra financiado por el Sistema Nacional de Salud, lo cual facilita la adherencia al tratamiento de las pacientes. Las pacientes con insuficiencia se suplementaron con 1000 UI/día de colecalciferol, mientras que aquellas con deficiencia con 2000 UI/día, teniendo en cuenta la dosis de vitamina D de su suplemento vitamínico habitual. Cabe puntualizar que ninguno de los suplementos empleados incluye el calcio en su composición, sino que se trata de complejos basados en vitaminas B,C,D,E,K; hierro a bajas dosis (30mg o inferior); yodo y ácido fólico.

El método de laboratorio empleado para la determinación de los niveles séricos de vitamina D fue el inmunoensayo mediante un kit de anticuerpos que tiene la capacidad de medir el total de 25-OH-D. Dicho método se consideró de elección por razones de conveniencia, velocidad y coste, dado que fue preciso analizar con regularidad un gran número de muestras⁷.

En la analítica del tercer trimestre del embarazo (en torno a las 31-32 semanas), se determinaron de nuevo los valores séricos de 25-OH-D en el grupo suplementado, de tal forma que sólo se continuó la suplementación hasta el final de la gestación en aquellas pacientes en las que persistía el déficit o la insuficiencia.

Tras el parto se recogieron los resultados perinatales de todas las gestantes, describiendo las tasas de complicaciones maternas y fetales observadas: hipertensión arterial gestacional y preeclampsia, diabetes gestacional, retrasos del crecimiento intrauterino: CIR y pequeños para la edad

gestacional, amenaza de parto prematuro, parto pretérmino y cesárea. La hipertensión arterial gestacional se definió como la presencia de cifras tensionales $>140/90$ después de la semana 20 de gestación, que si iba acompañada de proteinuria en orina pasó a considerarse preeclampsia. La proteinuria se consideró positiva si era igual o superior a 300mg en orina de 24 horas o por la presencia de una ratio proteína/creatinina ≥ 0.3 en muestra aislada. La diabetes gestacional en nuestro centro se definió tras la SOG (75g) con cifras superiores a cualquiera de las siguientes: basal (92mg/dl), a la hora (180mg/dl) y a las dos horas (153mg/dl).

Según los niveles de 25-OH-D en la última analítica del grupo con deficiencia o insuficiencia, se recomendó suspender o continuar la pauta de suplementación con vitamina D, a fin de normalizar los niveles séricos de esta hormona en el postparto.

Análisis estadístico de los datos

Los datos fueron procesados utilizando los paquetes estadísticos de SPSS16 y Office 365.

En la comparación de los resultados entre el grupo suplementado que normalizó sus cifras de 25-OH-D y el grupo que no lo hizo, por tratarse de variables cualitativas a excepción del peso al nacimiento, los resultados se expresaron en frecuencias y porcentajes empleándose la prueba de chi-cuadrado en el análisis inferencial.

En cuanto a los pesos al nacimiento, para evaluar la normalidad de la distribución continua, se aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov comprobándose que no seguían una distribución normal. Por ello, para la comparación de resultados, se utilizó el test no paramétrico de la U de Mann-Whitney.

El nivel de significación estadística se fijó a priori en $p < 0.05$.

Sólo se consideraron las gestaciones que dieron lugar a un recién nacido viable, excluyendo por tanto los dos abortos del segundo trimestre registrados en la cohorte de pacientes y detallados más adelante. Las variables comparadas se han simplificado para su análisis en: estados hipertensivos del embarazo, diabetes gestacional, retrasos del crecimiento intrauterino, cesárea o parto vaginal, prematuridad o parto a término, peso al nacimiento.

RESULTADOS

Se detallan los resultados correspondientes a las analíticas del primer y tercer trimestre de la gestación, así como las características basales de las pacientes, sus resultados perinatales y del curso del embarazo.

Determinación basal y en el tercer trimestre de los niveles séricos de 25-OH-D

En el estudio se incluyeron un total de 190 gestantes, de las cuales un 27,5% presentaban valores normales de vitamina D en sangre en el primer trimestre (25-OH-D > 30 ng/mL); un 45% valores insuficientes (30-15 ng/mL) y un 27,5% deficientes (<15 ng/mL). De forma global dentro del grupo suplementado, un 61% de las gestantes habían normalizado sus niveles de vitamina D en la analítica del tercer trimestre, suspendiéndose la suplementación con colecalciferol. De ese 61%, un 63% pertenecían al grupo de insuficiencia y un 37% al de deficiencia. En el análisis por grupos, un 60% de las que presentaban valores insuficientes normalizaron sus niveles sanguíneos de vitamina D, frente a un 57% en el grupo con deficiencia. (Figura 2). La adherencia al tratamiento fue del 100%, sin registrarse ninguna paciente que abandonase la suplementación ni el estudio.

Características basales de las pacientes incluidas

Un 2,2% del total de pacientes incluidas en el estudio presentaban diabetes mellitus (DM) tipo 1 pregestacional. De ellas, un 66% presentaba valores deficientes de 25-OH-D en el primer trimestre, por lo que fueron suplementadas con 2000 UI/día de colecalciferol; mientras que el 34% restante presentaba insuficiencia, prescribiéndose suplementación con 1000 UI/día. Respecto a hipertensión arterial (HTA), un 2,1% del total de pacientes del estudio estaban diagnosticadas previamente a la gestación, catalogándose como HTA crónica, presentando el 50% de ellas niveles deficientes de vitamina D (25-OH-D <15 ng/mL), el 25% insuficientes (30-15 ng/mL) y el 25% restante valores normales (> 30 ng/mL).

Resultados sobre en curso de la gestación

Del total de pacientes que comenzaron la suplementación con colecalciferol en el primer trimestre, 1 fue un aborto diferido en la semana 15 de gestación y otra un aborto tardío en semana 22+3. Dentro del grupo con valores normales de vitamina D,

se registró una interrupción voluntaria del embarazo tras resultado de trisomía 21 en biopsia corial. En la cohorte de pacientes suplementadas, un 2,2% desarrollaron HTA gestacional, complicándose en un 33% de ellas con preeclampsia. Un 33% de las gestantes desarrollaron diabetes en el embarazo, dentro de las cuales un 87% la controlaron exclusivamente con dieta y un 13% precisaron de insulina. En cuanto a retrasos del crecimiento, se diagnosticaron fetos pequeños para la edad gestacional en un 1,4% de las pacientes y retrasos del crecimiento tipo 1 (CIR I) en un 2,2% (Tabla 1).

En el grupo de gestantes con valores de 25-OH-D normales al inicio de la gestación, ninguna paciente desarrolló hipertensión arterial, mientras que un 15% presentaron diabetes gestacional controlada exclusivamente con dieta. Un 3,8% de dichas gestaciones cursaron con retrasos del crecimiento y la tasa de prematuridad fue del 1,9% (Figura 3).

Resultados al nacimiento

En el grupo suplementado, la tasa de prematuridad fue del 3,6%, representando los CIRs anteriormente descritos un 40% de los nacimientos prematuros, en los cuales se produjo una amniorraxis espontánea o la paciente acudió a nuestro centro de parto. La tasa de cesáreas fue del 22%, dentro de las cuales un 77% fueron indicadas intraparto por criterios como No Progresión de Parto, Desproporción Pélvico-Cefálica o Sospecha de Pérdida de Bienestar Fetal, y un 23% fueron cesáreas programadas por malposición fetal, iterativas o antecedentes de cirugía uterina con apertura de cavidad. El peso medio al nacimiento fue de 3205,8g (Figura 3).

Dentro de la cohorte con valores normales de vitamina D al inicio de la gestación, la tasa de cesáreas fue del 23%, de las cuales un 50% fueron indicadas intraparto y el 50% restante programadas. El peso medio al nacimiento fue de 3176g (Figura 3).

Estudio comparativo de los resultados perinatales

Dentro del grupo suplementado que normalizó sus cifras de 25-OH-D en el tercer trimestre de la gestación, la tasa de estados hipertensivos del embarazo fue del 3,6% (3/83), mientras que para el grupo que no lo hizo fue del 1,9% (1/53), sin objetivarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0,492$). Respecto a la diabetes gestacional, se registró una incidencia del 38.6%

(32/83) en el grupo que normalizó su vitamina D, frente al 26,4% (14/53) entre las que no la normalizaron, sin alcanzar nuevamente la significación estadística ($p=0,101$). Para los retrasos del crecimiento intrauterino, la tasa en las normalizadas fue del 4,8% (4/83), mientras que en las no normalizadas fue del 1,9% (1/53), sin alcanzar el nivel de significación estadística ($p=0,351$). La incidencia de prematuridad fue del 2,4% (2/83) en el grupo que normalizó su vitamina D, frente al 5,7% (3/53) del grupo que no lo hizo, de nuevo sin significación estadística ($p=0,297$). En cuanto a la tasa de cesárea, fue del 24,1% (20/83) en las normalizadas y del 20,8% (11/53) en las no normalizadas, sin alcanzar esa diferencia la significación estadística ($p=0,407$). Por último, respecto al peso al nacimiento, nuevamente se ha demostrado que la diferencia entre los dos grupos no alcanza el nivel de significación estadística ($p=0,128$) (Tabla 2).

DISCUSIÓN

Los fundamentos del presente trabajo residen en que en caso de establecer finalmente una asociación entre hipovitaminosis D y patología materno-fetal, representará un hecho de gran relevancia clínica y social que deberá tenerse en cuenta en la elaboración de futuros protocolos de control gestacional por parte de las Sociedades Médicas. Como fortalezas del estudio destacan la homogeneidad en el momento de la determinación de los niveles séricos de 25-OH-D entre las pacientes, así como el empleo de una dosis precisa de colecalciferol mediante su formulación en gotas (una gota equivalente a 200 UI de vitamina D3), teniendo en cuenta la dosis de vitamina D del suplemento vitamínico habitual de cada paciente.

La elevada prevalencia de hipovitaminosis D en la muestra analizada - 72,5% frente a 27,5% de valores normales - nos permite concluir que se debe ampliar el cribado de la vitamina D a todas las gestantes y no sólo a aquellas con mayor riesgo de deficiencia. Sin embargo, cabe destacar que en el momento actual no realizan determinaciones de vitamina D dentro del control de la gestación normal en numerosos centros, por lo que se están pasando por alto deficiencias de esta hormona que podrían tener relevancia clínica. En esta línea, como limitación del estudio, se debe considerar que los datos aportados se refieren

exclusivamente a la prevalencia de hipovitaminosis D en la muestra seleccionada, desconociendo la prevalencia global en nuestro medio, dado que sólo se incluían las pacientes que se comprometían a cumplir con las exigencias del estudio y no la totalidad de gestantes que acudían a la primera consulta de embarazo. Tampoco se disponen datos de las pacientes que rechazaban participar en el estudio.

La suplementación durante el embarazo con colecalciferol se considera segura, puesto que en caso de producirse un exceso de la forma inactiva 25-OH-D en sangre, ésta adquiere un efecto inhibitorio mediando un mecanismo de retroalimentación negativa sobre la hidroxilación de colecalciferol a nivel hepático, de tal forma que nunca se alcanzarían niveles tóxicos de la forma activa 1,25-OH-D⁸. No se registró ningún evento adverso atribuible al tratamiento en la cohorte suplementada y la adherencia fue del 100%. Este hecho viene fundamentado en que la firma de consentimiento informado con el compromiso de no abandonar el estudio se consideró desde el principio el criterio principal de inclusión en el mismo, haciendo énfasis en ello en cada visita obstétrica.

El punto de corte de 30 ng/mL para iniciar la suplementación con colecalciferol se ha determinado en base a las recomendaciones de la Fundación Internacional de Osteoporosis (IOF) y la Sociedad Americana de Endocrinología (AAE), quienes afirman que las necesidades óptimas de vitamina D son aquellas que permiten mantener unos niveles séricos de 25-OH-D superiores a 30 ng/ml, puesto que así se consigue la máxima absorción intestinal de calcio y, al mismo tiempo, los niveles más bajos de parathormona (PTH)⁹. En esta línea, un estudio publicado en el año 2018, tras estudiar a 1754 gestantes, concluyó que la mayor tasa de eventos perinatales adversos no se asociaba a los grupos con niveles deficientes de vitamina D o valores incrementados de PTH de forma aislada, sino aquellos que presentaban ambas características¹⁰. Aunque no existe consenso sobre la dosis de suplementación en el embarazo para este fin, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) reconoce como segura la suplementación con 1000-2000 UI al día de vitamina D¹¹. Por su parte, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia

(SEGO) recomienda la suplementación con 400-600 unidades diarias de colecalciferol y en gestantes con alto riesgo de hipovitaminosis D aconseja aumentar la dosis hasta 1000-2000 UI al día¹². De acuerdo con los resultados en nuestra cohorte suplementada, y asumiendo que no se registró ningún evento adverso asociado al tratamiento, la dosis de 1000-2000 UI al día resulta incluso insuficiente, teniendo que considerar que en torno a un 40% de nuestras pacientes con deficiencia o insuficiencia de vitamina D no normalizaron sus niveles pese al tratamiento continuado durante todo el embarazo.

Las tasas de recuperación de la hipovitaminosis, tal y como cabría esperar, han sido mayores en el grupo de insuficiencia (60% versus 57%), pese a que la diferencia ha sido mínima (3%). No obstante, este resultado se debe interpretar con cautela puesto que el estudio se ha llevado a cabo a lo largo de un año, entre los meses de marzo de 2019 y 2020, sin tener en cuenta las diferencias raciales entre las pacientes. Ambos aspectos se deben considerar como una limitación, dado que la síntesis cutánea de vitamina D en humanos es escasa durante los meses de invierno y los sujetos de piel oscura precisan de cantidades mayores de radiación solar para sintetizar similares cantidades de vitamina D que los sujetos de piel más clara¹³.

Analizando comparativamente los resultados perinatales de aquellas pacientes con niveles normales de vitamina D al inicio del embarazo frente a los grupos suplementados, observamos que las gestantes con normovitaminosis presentan en general menores tasas de complicaciones perinatales y del curso del embarazo, así como mayor peso medio al nacimiento. Sí se objetiva mayor porcentaje CIRes en este grupo, aunque globalmente la tasa de retrasos del crecimiento intrauterino, incluyendo pequeños para la edad gestacional, es similar (3,8% frente a 3,6%). Analizando los casos en particular, se trata de CIRes por peso fetal estimado inferior al percentil 3 con doppler fetal normal. Además del porcentaje de CIRes, la tasa de cesáreas programadas también ha sido superior en el grupo con normovitaminosis. No obstante, este hecho no parece guardar relación con los niveles séricos de 25-OH-D dado que entre las indicaciones de esta vía de parto se encontraban malposición fetal, placenta previa oclusiva total,

mioma como tumor previo o cesárea iterativa. Como limitación del estudio cabe mencionar el tamaño muestral significativamente menor del grupo con normovitaminosis (52) frente a las gestantes suplementadas (138), lo cual dificulta la capacidad de establecer comparaciones entre ambos. De cara al futuro se deben reclutar más pacientes en el grupo con normovitaminosis en el primer trimestre a fin de conceder mayor validez a las conclusiones.

Respecto a la diabetes gestacional, existen estudios que relacionan la hipovitaminosis D con un aumento de su incidencia, como el metaanálisis llevado a cabo por Amraei et al. (OR 1.18, 95% CI: 1.01–1.35)¹⁴ y el de Hu y colaboradores (OR 1.39, 95% CI: 1.20–1.60)¹⁵. No obstante, existe gran heterogeneidad entre los trabajos disponibles en la literatura en cuanto a los criterios diagnósticos de diabetes gestacional. En nuestro hospital, el diagnóstico se lleva a cabo mediante sobrecarga oral de 75 gramos de glucosa (SOG 75gr) en el segundo trimestre de la gestación, a diferencia de la mayoría de los centros de nuestro país en los cuales se realizan el test de O'Sullivan y la SOG 100 gr. Con nuestros puntos de corte -basal 92mg/dl, a la hora 180mg/dl y a las dos horas 153mg/dl- registramos tasas de diabetes gestacional en torno al 20%, lo cual explica en parte la elevada incidencia en el grupo suplementado (32,5%). El que la tasa de diabetes gestacional del grupo suplementado doble a la del grupo con normovitaminosis hace sospechar que el IMC medio de este primer grupo es significativamente mayor. En este sentido, y como limitación del estudio, señalar que no se registraron los índices de masa corporal de las pacientes en cada grupo. Además, el hecho de que la prueba de cribado de diabetes sea distinta a la de la mayoría de centros dificulta la capacidad de comparar los resultados, lo cual también debe considerarse una limitación del estudio.

Por otro lado, en nuestra cohorte de pacientes se registró un aborto diferido en la semana 15 y un aborto tardío en la 22. Resulta igualmente controvertida la asociación entre hipovitaminosis D y aumento del riesgo de aborto espontáneo. Un metaanálisis reciente publicado a este respecto, incluyendo un total de 10630 gestantes, no halla diferencias estadísticamente significativas entre ambos factores. Tan sólo, en el análisis de subgrupos, halla diferencias

significativas entre niveles de 25-OH-D inferiores a 20 ng/mL y riesgo aumentado de pérdida gestacional en el primer trimestre¹⁶. Son escasas las publicaciones que relacionan la hipovitaminosis D con abortos del segundo trimestre (>12 semanas), como los incluidos en nuestra serie. Un estudio publicado en julio de 2015 en la American Journal of Clinical Nutrition encontró asociación significativa entre hipovitaminosis D y aumento del riesgo de abortos del primer trimestre, pero no entre hipovitaminosis D y abortos más allá de la semana 12¹⁷. En nuestro caso, el aborto en semana 22 fue debido a una corioamnionitis clínica que desencadenó la finalización espontánea de la gestación, sin relación aparente con los niveles de vitamina D de la madre. Respecto al aborto diferido en semana 15, el estudio anatomopatológico y genético del feto reveló un cariotipo normal y ausencia de malformaciones mayores. Estos datos, unidos a la ausencia de patología materna de base, sugieren que la hipovitaminosis D materna (26ng/mL) pudiera estar entre las causas predisponentes a esta interrupción espontánea de la gestación.

Un metaanálisis de 27 ensayos clínicos randomizados publicado en 2019, que incluía un total de 4777 pacientes, evidenció que la administración de vitamina D en el embarazo se asociaba a una reducción en el riesgo de preeclampsia (OR 0.37, 95% CI: 0.26, 0.52)¹⁸. La revisión de la Cochrane de 2019 a este respecto concluye que la suplementación con vitamina D probablemente reduce el riesgo de preeclampsia aunque lo clasifica como nivel de evidencia moderado¹⁹. En contraposición y con un tamaño muestral significativamente menor, en nuestro estudio la diferencia en las tasas de estados hipertensivos del embarazo entre el grupo suplementado que normalizó sus valores de vitamina D y el que no lo hizo no ha alcanzado el nivel de significación estadística ($p < 0.05$), por lo que podríamos concluir que la suplementación con vitamina D no se ha comportado como un factor protector de preeclampsia en nuestra muestra.

De forma global, y al igual que sucede con la preeclampsia, al comparar los demás resultados perinatales entre las gestantes con hipovitaminosis D que normalizaron sus niveles con la suplementación y aquellas que no lo hicieron, no se han hallado diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$)

en ninguno de los parámetros analizados (diabetes gestacional, retrasos del crecimiento intrauterino, prematuridad, parto por cesárea y peso medio al nacimiento). Por ello, y aunque para refutar los resultados sería preciso disponer de un grupo control de gestantes con hipovitaminosis D no suplementada, podemos concluir que en este estudio la suplementación con colecalciferol no ha demostrado mejorar el curso del embarazo y los resultados perinatales de las gestantes incluidas en la muestra. Este hecho, unido a que en las pacientes con normovitaminosis en el primer trimestre se ha objetivado menor morbilidad obstétrica, hace sospechar un status invariable de vitamina D al inicio del embarazo que condiciona el curso de la gestación, y de ahí el valor potencial de comenzar la suplementación con colecalciferol en la etapa preconcepcional.

CONCLUSIONES

Cada vez son más numerosos los estudios que relacionan niveles insuficientes de vitamina D con peores resultados perinatales y mayor morbilidad materno-fetal. No obstante, la evidencia científica actual en base a las investigaciones de las que disponemos es poco concluyente y los resultados obtenidos son en ocasiones contradictorios.

La elevada prevalencia de hipovitaminosis D en la muestra analizada en este estudio enfatiza la idea de ampliar el cribado de vitamina D a todas las gestantes y no sólo a aquellas con factores de riesgo de padecer deficiencia.

Aunque no se dispone de un grupo control formado por gestantes con hipovitaminosis D no suplementada, el análisis comparativo de los resultados perinatales entre las pacientes que normalizaron sus niveles séricos de 25-OH-D con la suplementación y aquellas que no lo hicieron, no ha hallado diferencias estadísticamente significativas para ninguno de los parámetros analizados, por lo que concluimos que en nuestra muestra la suplementación con colecalciferol no se ha comportado como un factor protector de eventos obstétricos adversos. El hecho de que la cohorte de gestantes con normovitaminosis D en el primer trimestre haya presentado mejores resultados perinatales que la cohorte suplementada concede

valor potencial a la suplementación en la etapa preconcepcional.

No obstante, de cara al futuro es preciso ahondar en investigaciones con mayor tamaño muestral a fin de establecer si la suplementación con colecalciferol previa a la gestación o en la mujer embarazada podría mejorar su salud y/o la de sus recién nacidos. El objetivo final es conseguir resultados concluyentes sobre un tema tan prometedor en el campo de la Obstetricia.

REFERENCIAS

1. Costanzo, P.; Salerni, H. Hipovitaminosis D: afectaciones no clásicas. *Rev Argent Endocr Metab* 2009, 46 (1): 3-23.
2. Cashman KD, Kiely M. Recommended dietary intakes for vitamin D: Where do they come from, what do they achieve and how can we meet them?. *J Hum Nutr Diet.* 2014 Oct; 27(5): 434-42.
3. Laird E.; Ward M.; McSorley E.; Strain JJ.; Wallace J. Vitamin D and bone health: potential mechanisms. *Nutrients.* 2010 Jul; 2(7): 693-724.
4. Umar M.; Sastry KS.; Chouchane AI. Role of Vitamin D Beyond the Skeletal Function: A Review of the Molecular and Clinical Studies. *Int J Mol Sci.* 2018 May 30; 19(6): 1618.
5. Aghajafari, F., Nagulesapillai, T.; Ronksley, P.E.; Tough, S.C.; OBeirne, M.; Rabi, D.M. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2013, 346, f1169.
6. De la Calle, M; García, S.; Duque, M.; Bartha, J.L. "Concentraciones disminuidas de vitamina D en las gestantes de embarazos únicos y gemelares". *Med Clin* 2016, 147(8): 371–373.
7. Black LJ, Anderson D, Clarke MW, Ponsonby AL, Lucas RM. Analytical bias in the measurement of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations impairs assessment of vitamin D status in clinical and research settings. *PLoS One.* 2015; 10(8): e0135478.
8. Arthur C. Guyton; John E. Hall. Hormona paratiroidea, calcitonina, metabolismo del calcio y el fosfato, vitamina D, huesos y dientes. Guyton y Hall. *Tratado de fisiología médica.* Elsevier, 13^a Ed., 2016; 2413-2419.

9. Dawson-Hughes, B.; Mithal, A.; Bonjour, J.P.; Boonen, S.; Burckhardt, P.; Fuleihan, G.E.H.; Josse, R.G.; et al. IOF position statement: Vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010.
10. Hemmingway, A.; Kenny, L.; Malvisi, L.; Kiely, M. Exploring the concept of functional vitamin D deficiency in pregnancy: impact of the interaction between 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone on perinatal outcomes. *Am J Clin Nutr* 2018, 108.
11. Vitamin D: screening and supplementation during pregnancy. Committee Opinion No. 495. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2011, 118, 197–8.
12. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Control prenatal del embarazo normal. *Obstet Ginecol* 2018, 61(05): 510-527.
13. S.J. Balk. Council on Environmental Health. Section on Dermatology. Ultraviolet radiation: a hazard to children and adolescents. *Pediatrics*, 127 (2011), pp. e791-e817
14. Amraei, M.; Mohamadpour, S.; Sayehmiri, K.; Mousavi, S.F.; Shirzadpour, E.; Moayeri, A. Effects of vitamin d deficiency on incidence risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol.* 2018, 9, 7.
15. Hu, L.; Zhang, Y.; Wang, X.; You, L.; Xu, P.; Cui, X.; et al. Maternal vitamin d status and risk of gestational diabetes: A meta-analysis. *Cell Physiol Biochem* 2018, 45: 291-300.
16. Heng-Zhang; Zhaohui-Huang; Limin-Xiao; Xinye-Jiang; Daozhen-Chen; Yarong-Weil. Meta-analysis of the effect of the maternal vitamin D level on the risk of spontaneous pregnancy loss. *Int J Gynecol Obstet* 2017; 138: 242–249.
17. Andersen, LB.; Jørgensen, JS.; Jensen, TK.; Dalgård, C.; Barington, T.; Nielsen, J.; Beck-Nielsen, SS.; Husby, S.; Abrahamsen, B.; Lamont, RF.; Christesen, HT. Vitamin D insufficiency is associated with increased risk of first-trimester miscarriage in the Odense Child Cohort. *Am J Clin Nutr.* 2015 Sep;102(3):633-8.
18. Fogacci, S.; Fogacci, F.; Banach, M.; Michos, E.D.; Hernández, A.V.; Lip, G.Y.H.; et al. Vitamin D supplementation and incident preeclampsia: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Nutr* 2019.
19. Palacios, C.; Kostiuik, L.K.; Peña-Rosas, J.P. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 7. Art. No.: CD008873.

TABLAS Y FIGURAS

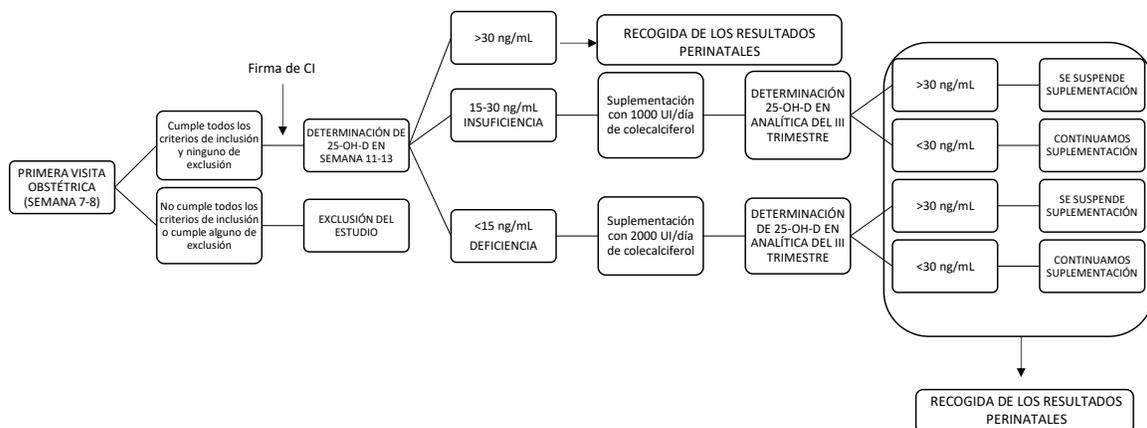


Figura 1: Diseño Gráfico del estudio.

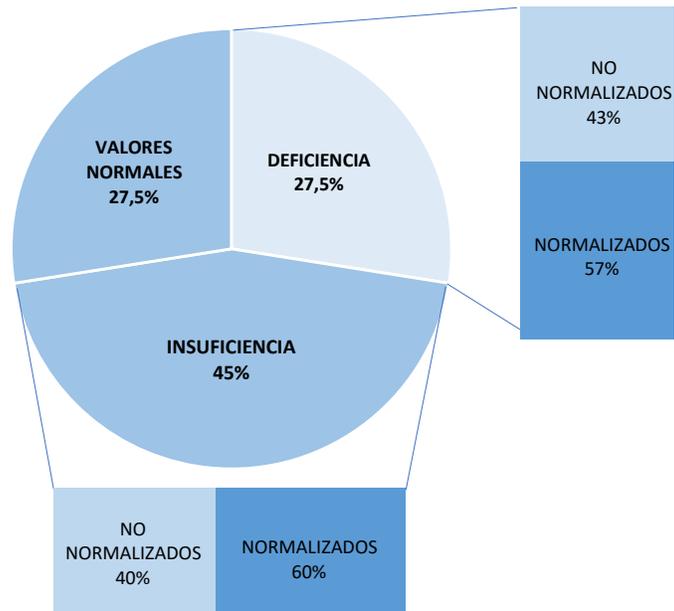


Figura 2: Determinación basal y en el tercer trimestre de los niveles de 25-OH-D.

Tabla 1. Resultados obtenidos para el grupo suplementado y con valores normales expresados en porcentaje.

Análisis comparativo de los resultados perinatales	Grupo suplementado que normaliza	Grupo suplementado que no normaliza	p-valor
Estados hipertensivos del embarazo	3,6% (3/83)	1,9% (1/53)	0,492
Diabetes gestacional	38,6% (32/83)	26,4% (14/53)	0,101
Retrasos del crecimiento intrauterino	4,8% (4/83)	1,9% (1/53)	0,351
Prematuridad	2,4% (2/83)	5,7% (3/53)	0,297
Parto por cesárea	24,1% (20/83)	20,8% (11/53)	0,407
Mediana de peso al nacimiento	3110 g	3210 g	0,128

Nivel de significación estadística $p < 0,05$.

Tabla 2. Estudio comparativo de los resultados perinatales entre los grupos suplementados que normalizaron y no normalizaron sus niveles de 25-OH-D en el tercer trimestre.

Patología obstétrica	Grupo suplementado (n=138)	Grupo 25-oh-d > 30 ng/ml (n=52)
Hipertensión arterial		
Crónica	2,2% (3/138)	1,9% (1/52)
Gestacional	1,4% (2/138)	0%
Preeclampsia	0,7% (1/138)	0%
Diabetes		
Tipo 1 pregestacional	2,2% (3/138)	0%
Gestacional con dieta	28,2% (39/138)	15% (8/52)
Gestacional con insulina	4,3% (6/138)	0%
Retraso crecimiento		
PEG	1,4% (2/138)	0%
CIR tipo 1	2,2% (3/138)	3,8% (2/52)
Prematuridad	3,6% (5/138)	1,9% (1/52)
Cesárea		
Programada	5% (7/138)	11,5% (6/52)
Intraparto	17% (24/138)	11,5% (6/52)
Peso medio al nacimiento (g)	3205,8	3280