



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Programa de Doctorado en Ciencias Sociales y de la Salud

Tesis Doctoral

“Asociación de los niveles maternos de
25-hidroxivitamina D con la aparición de eventos
adversos durante el embarazo, parto y en el neonato”

Autor:

Ana María Moreno Fuentes

Directores:

Dra. Marta Castañeda San Cirilo

Dra. María Dolores Albaladejo Otón

Dr. Pablo Conesa Zamora

Murcia, Mayo 2017



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

FACULTAD DE CIENCIAS SOCIALES Y DE LA SALUD

Tesis Doctoral

“Asociación de los niveles maternos de
25-hidroxivitamina D con la aparición de eventos
adversos durante el embarazo, parto y en el neonato”

Autor:

Ana María Moreno Fuentes

Directores:

Dra. Marta Castañeda San Cirilo

Dra. María Dolores Albaladejo Otón

Dr. Pablo Conesa Zamora

Murcia, Mayo 2017



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES DE LA TESIS PARA SU PRESENTACIÓN

La Dra. D^a. Marta Castañeda San Cirilo, la Dra. D^a. María Dolores Albaladejo Otón y el Dr. D. Pablo Conesa Zamora como Directores de la Tesis Doctoral titulada "*Asociación de los niveles maternos de 25-hidroxitamina D con la aparición de eventos adversos durante el embarazo, parto y en el neonato*", realizada por D^a. Ana María Moreno Fuentes en el Departamento de Ciencias de la Salud, **autorizan su presentación a trámite** dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmamos, para dar cumplimiento a los Reales Decretos 99/2011, 1393/2007, 56/2005 y 778/98, en Cartagena a 25 de Mayo de 2017.

Dra. Marta Castañeda San Cirilo

Dra. María Dolores Albaladejo Otón

Dr. Pablo Conesa Zamora

Servicio de Doctorado. Vicerrectorado de Investigación

Campus de los Jerónimos. 30107 Guadalupe (Murcia)

Tel. (+34) 968 27 88 22 • Fax (+34) 968 27 85 78 - c. e.: doctorado@ucam.edu

Resumen/Abstract

Asociación de los niveles maternos de 25-hidroxivitamina D con la aparición de eventos adversos durante el embarazo, parto y en el neonato

RESUMEN

Introducción

La Vitamina D es un metabolito de naturaleza liposoluble que está implicado en muchos aspectos relevantes del organismo, como son el metabolismo óseo, el funcionamiento celular, aspectos vitales de la reproducción como la implantación embrionaria y el desarrollo placentario, además de jugar un papel muy importante durante el embarazo. La 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] es el metabolito de la Vitamina D más abundante en suero y, aunque sin actividad biológica, se considera el marcador más fiable para determinar el estatus nutricional de Vitamina D de un individuo. Los niveles inadecuados de 25(OH)D durante la gestación se han asociado con un incremento del riesgo de sufrir eventos obstétricos adversos, como Diabetes Mellitus Gestacional, preeclampsia, parto pretérmino y parto por cesárea, y con un aumento del riesgo de padecer eventos neonatales adversos como baja talla, bajo peso y ser pequeño para la edad gestacional. Numerosos estudios han puesto de manifiesto el aumento de la deficiencia de 25(OH)D a nivel global y especialmente en los grupos de riesgo como son las embarazadas, haciendo que se convierta en un problema de salud pública debido a sus potenciales efectos sobre la madre, los desenlaces obstétricos y sobre el desarrollo de la futura descendencia. Una dificultad añadida en el estudio de la deficiencia de la Vitamina D radica en que no existe en la actualidad un consenso internacional para establecer los rangos de normalidad de esta vitamina, dificultando la extrapolación de los resultados observados en los diferentes estudios a una población en concreto. Los trabajos publicados siguen siendo contradictorios, siendo necesarios nuevos estudios que logren esclarecer la asociación de la 25(OH)D con la aparición de eventos adversos en el embarazo.

Objetivos

Cuantificar las concentraciones plasmáticas de 25-hidroxivitamina D en gestantes en el Primer y en el Tercer Trimestre del embarazo, y describir las asociaciones entre éstas y la presencia de eventos adversos durante el embarazo

como Diabetes Mellitus Gestacional, preeclampsia, parto prematuro, cesárea urgente, y con la presencia de eventos neonatales adversos, como peso, talla y perímetro cefálico inadecuados y fetos pequeños para la edad gestacional.

Métodos

Se diseñó un estudio de cohortes prospectivo y longitudinal donde se reclutaron 215 gestantes provenientes de los Centros de Atención Primaria del Área de Salud II de Cartagena. A todas las participantes se les realizaron dos extracciones sanguíneas coincidiendo con el Primer y el Tercer Trimestre de gestación. Para poder estimar la ingesta y producción de Vitamina D de las participantes del estudio, se les realizó una encuesta coincidiendo con el Primer Trimestre de gestación, donde se recogieron datos sobre frecuencia de consumo de alimentos ricos en Vitamina D, exposición solar relativa y datos demográficos maternos. Los niveles plasmáticos de 25(OH)D de las gestantes se determinaron mediante cromatografía de HPLC acoplada a un detector UV. La recogida de datos sobre el embarazo, parto y medidas antropométricas neonatales se realizó mediante la búsqueda y revisión de historias e informes clínicos informatizados realizados por los Servicios de Obstetricia y Pediatría del Hospital Santa Lucía.

Resultados

Un 47,9% de las gestantes del Primer Trimestre tuvieron valores de 25(OH)D en el rango de deficiencia (≤ 20 ng/mL), siendo ésta mucho mayor en las gestantes de origen árabe incluidas en el estudio (94,6%) frente a las gestantes caucásicas (28,1%) y sudamericanas (57,2%). La deficiencia en el Tercer Trimestre, aunque disminuyó en su conjunto (28,9%), siguió estando más aumentada en el mismo grupo de embarazadas árabes (89,1%) frente a caucásicas (7,2%) y sudamericanas (14,3%), mostrando una fuerte asociación con la etnia a la que pertenecían las gestantes. Además, los niveles medios maternos de 25(OH)D también aumentaron significativamente ($p < 0,001$) conforme avanzó el embarazo, desde $20,91 \pm 11$ ng/mL en el Primer Trimestre a $32,39 \pm 17,51$ ng/mL en el Tercer Trimestre. Aunque en el Primer Trimestre se observaron asociaciones de riesgo entre los niveles de 25(OH)D y la presencia de eventos adversos maternos y perinatales, al aplicar el análisis multivariante éstas no fueron estadísticamente significativas, ni tampoco en el Tercer Trimestre de gestación. Sin embargo, los

niveles de 25(OH)D de forma continua, mostraron un efecto directo y significativo sobre el neonato, de forma que a medida que aumentaba 1 ng/mL la concentración de 25(OH)D, el peso neonatal se incrementaba 12,95 g y la talla 0,09 cm.

Palabras clave: Vitamina D, 25(OH)D, Deficiencia de 25(OH)D, Primer Trimestre de gestación, Tercer Trimestre de gestación, eventos maternos, obstétricos y neonatales adversos.

Associations of maternal 25-hydroxivitamin D levels with adverse pregnancy, birth and neonatal outcomes

ABSTRACT

Introduction

Vitamin D is a fat-soluble metabolite involved in many relevant aspects of the body organism such as bone metabolism, cellular functioning, vital aspects of reproduction as embryo implantation and placental development and playing also an important role in maternal health during pregnancy. 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] is the major circulating but inactive form of vitamin D and the most common and accurately metabolite used to measure Vitamin D status. Inadequate Vitamin D levels during pregnancy have been associated with increased risk of adverse obstetrical events such as gestational Diabetes Mellitus, preeclampsia, preterm delivery, caesarean section delivery, and increased risk of neonatal adverse outcomes as low growth and weight and delivering small for gestational age neonates. Recent studies have pointed out the globally increased risk of Vitamin D deficiency, especially in sensitive groups as pregnant women, becoming a world-wide health problem due to their potentials effects on the mother, obstetrics events and the development of the future offspring. Another difficulty in the study of Vitamin D deficiency is the lack of international consensus to assess ranges of normal vitamin levels, and thereby complicates the extrapolation of the observed results in different studies, to a concrete population. Although recent findings report the relevant role of Vitamin D status on maternal reproductive health, the observed evidence results are still contradictory, for that, more research is needed to elucidate the link between low maternal Vitamin D status with pregnancy-associated adverse events.

Aim

To measure plasmatic 25(OH)D levels in the First and in the Third Trimester of pregnancy. To evaluate the prevalence of vitamin D deficiency, its predictive factors and the changes in vitamin D status during pregnancy. To investigate the association of low maternal circulating 25-hidrovitamin D concentration in the First and in the Third Trimester with adverse pregnancy outcomes such as

gestational Diabetes Mellitus, preeclampsia, preterm delivery and caesarean section delivery, and adverse birth outcomes as low new-born measures and small neonates for gestational age.

Methods

A longitudinal and prospective cohort study was designed where 215 pregnant women were recruited from Primary Healthcare Centers included in the Health Area II located in Cartagena. Two blood samples were obtained from all pregnant women included in the study at the time they were in their First and in their Third Trimester of pregnancy. To estimate dietary intake and Vitamin D production in the participants, they were asked to complete a survey regarding dietary intake of Vitamin D-rich foods, sunlight exposure and maternal sociodemographic information in the First Trimester. To assess pregnancy Vitamin D status, maternal serum 25(OH)D concentration was measured using HPLC technology with UV detection. This metabolite is considered the gold standard to measure the individual Vitamin D status. To collect data from pregnancy, delivery and neonatal birth sizes, an exhaustive research was performed using electronic health records from Obstetrics and Paediatrics Services of Santa Lucía Hospital.

Results

In total, 47,9% of First Trimester pregnant women had 25(OH)D deficiency with 25(OH)D maternal levels less than or equal to 20 ng/mL, this deficiency was more pronounced in the pregnant Arabic women (94,6%) included in the study, compared with Caucasians (28,1%) and Hispanics (57,2%). Third Trimester 25(OH)D deficiency generally decreased in the whole population (28,9%) but was still more elevated in Arabic women (89,1%), compared with Caucasians (7,2%) and Hispanics (14,3%), showing a strong association with ethnicity. Furthermore, mean 25(OH)D maternal serum in the First Trimester was $20,91 \pm 11$ ng/mL, and it was continued to increase up to $32,39 \pm 17,51$ ng/mL in the Third Trimester, and the observed differences between trimesters were statistically significant ($p < 0,001$). Although First Trimester 25(OH)D levels showed more informative in terms of risk association with adverse outcomes, both maternal and obstetrics, we could not find any statistical risk associations between maternal 25(OH)D levels

in the First and in the Third Trimester of pregnancy. However, First Trimester 25(OH)D continuous levels showed a direct and significant effect on neonates in a way that each additional 1 ng/mL 25(OH)D in maternal serum was associated with an additional 12,95 g and 0,09 cm birth weight and length in offspring.

Key words: Vitamin D, 25(OH)D, 25(OH)D Deficiency, First Trimester of pregnancy, Third Trimester of pregnancy, adverse maternal, obstetrics and neonatal outcomes.

Agradecimientos:

A mis directores de tesis: Dra. Marta Castañeda, Dra. María Dolores Albaladejo y el Dr. Pablo Conesa, por guiarme, ayudarme y apoyarme en todo momento en la realización de esta tesis, sin vosotros este proyecto no habría sido posible.

A mi familia, en especial a mi marido y mi hija por la paciencia infinita y por saber perdonarme todo el tiempo que no les he podido dedicar y animarme a seguir en los momentos más delicados.

A mis padres y a mi suegro por cuidar de mi hija en muchísimas ocasiones y apoyarme en la realización de este trabajo.

A todos los integrantes del Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Santa Lucía y en especial al Laboratorio de Bioquímica Especial y de Andrología por haber participado en la elaboración de esta tesis.

A todo el personal de Consultas de Obstetricia, en especial a los ginecólogos de la Consulta de Primer Trimestre del Hospital Santa Lucía por su amable colaboración.

A todas las gestantes que han participado en el trabajo y que se prestaron a colaborar de forma desinteresada.

A todos vosotros, muchas gracias.

"La grandeza de una nación y su progreso moral pueden ser juzgados por la forma en que ésta trata a sus animales."

Mahatma Gandhi

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN/ABSTRACT	7
ÍNDICE GENERAL	21
RELACIÓN DE ABREVIATURAS	27
ÍNDICE DE TABLAS	31
ÍNDICE DE FIGURAS	35
I - INTRODUCCIÓN	37
1.1. Revisión histórica	39
1.2. Estructura química de la Vitamina D	40
1.3. Fuentes de Vitamina D	42
1.3.1. Síntesis epidérmica de la Vitamina D ₃	43
1.3.2. Factores que afectan a la síntesis epidérmica de Vitamina D ₃	44
1.3.3. Ingesta dietética.....	45
1.3.4. Fuentes dietéticas de Vitamina D	46
1.4. Metabolismo de la Vitamina D.....	47
1.4.1. Regulación de la síntesis de la Vitamina D.....	49
1.4.2. Catabolismo de la Vitamina D	51
1.5. Mecanismos de acción de los principales metabolitos de la Vitamina D	51
1.5.1. Mecanismo de acción: vía genómica	52
1.5.2. Mecanismo de acción: vía no genómica.....	52
1.6. Acciones clásicas de la Vitamina D.....	52
1.6.1. Acciones sobre el intestino.....	52
1.6.2. Acciones sobre el hueso	54

1.6.3. Acciones sobre el riñón	54
1.6.4. Acciones sobre las glándulas paratiroides.....	54
1.6.5. Acciones sobre otros tejidos.....	54
1.7. Valoración y medición del estatus nutricional de la Vitamina D	55
1.7.1. Determinación analítica de 25(OH)D	55
1.7.2. Estatus de la Vitamina D: valores de referencia	57
1.7.3. Deficiencia de 25(OH)D	60
1.7.4. Ingestas recomendadas	61
1.7.5. Métodos de estimación de la Vitamina D	62
1.8. Metabolismo de la Vitamina D durante el embarazo.....	63
1.8.1. Efectos sobre la placenta y tejidos trofoblásticos	64
1.8.2. Efectos sobre el feto.....	64
1.9. Deficiencia de 25(OH)D durante el embarazo	65
1.9.1. Preeclampsia y eventos hipertensivos gestacionales	66
1.9.2. Diabetes Mellitus Gestacional	67
1.9.3. Eventos perinatales adversos: cesárea y parto prematuro	68
1.9.4. Eventos neonatales adversos: baja talla, bajo peso y fetos pequeños para la edad gestacional	69
II - HIPÓTESIS.....	71
III - OBJETIVOS	75
IV - MATERIAL Y MÉTODOS	79
4.1. Diseño del estudio.....	81
4.1.1. Etapas del estudio	81
4.1.2. Tamaño muestral	82
4.2. Procedencia de las muestras	82
4.3. Selección de gestantes participantes.....	84

	23
4.3.1. Criterios de inclusión de las gestantes	85
4.3.2. Criterios de exclusión de las gestantes.....	85
4.3.3. Resultado de la selección de gestantes	85
4.4. Recogida de datos maternos de Primer Trimestre: entrevista a las participantes..	86
4.4.1. Datos maternos y socioepidemiológicos.....	87
4.4.2. Actividad física y exposición solar	88
4.4.3. Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos.....	90
4.5. Análisis de los parámetros bioquímicos	92
4.5.1. Determinación del Calcio y Fósforo	93
4.5.2. Determinación de la hormona paratiroidea (PTH).....	94
4.5.3. Determinación de 25-hidroxivitamina D	96
4.6. Recogida de variables clínicas	99
4.7. Análisis estadístico.....	103
4.8. Confidencialidad del estudio.....	104
V - RESULTADOS	105
5.1. Descripción de la muestra de gestantes en el Primer Trimestre	107
5.2. Niveles de 25(OH)D en el Primer Trimestre del embarazo.....	109
5.3. Niveles de 25(OH)D y variables descriptivas en el Primer Trimestre	112
5.3.1. Niveles de 25(OH)D y variables descriptivas maternas	112
5.3.2. Niveles de 25(OH)D y cuestionario de exposición solar	114
5.3.3. Niveles de 25(OH)D y cuestionario de alimentación	117
5.3.4. Niveles de 25(OH)D y suplementación vitamínica	121
5.4. Descripción de la muestra de gestantes en el Tercer Trimestre.....	125
5.5. Niveles de 25(OH)D en el Tercer Trimestre del embarazo.....	126
5.6. Niveles de 25(OH)D y variables descriptivas en el Tercer Trimestre	128

5.7. Niveles de 25(OH)D entre Trimestres	130
5.8. Descripción de variables clínicas: eventos maternos y neonatales.....	131
5.9. Niveles de 25(OH)D y eventos adversos	134
5.9.1. Niveles de 25(OH)D en el Primer Trimestre y eventos adversos	134
5.9.2. Niveles de 25(OH)D en el Tercer Trimestre y eventos adversos.....	136
5.9.3. Niveles de 25(OH)D en el Primer Trimestre y análisis multivariante	137
5.9.4. Niveles de 25(OH)D en el Tercer Trimestre y análisis multivariante	141
VI - DISCUSIÓN	145
6.1. Resumen bibliográfico	147
6.2. Deficiencia de 25(OH)D.....	150
6.2.1. Niveles de 25(OH)D en el Primer Trimestre	151
6.2.2. Deficiencia de 25(OH)D y etnicidad de la muestra	152
6.2.3. Deficiencia de 25(OH)D en el Mediterráneo	154
6.2.4. Niveles de 25(OH)D en el Tercer Trimestre	157
6.2.5. Diferencias entre Trimestres.....	158
6.2.6. Niveles de 25(OH)D y suplementación vitamínica	160
6.2.7. Asociación entre niveles de 25(OH)D y variables descriptivas maternas	161
6.2.8. Asociación entre niveles de 25(OH)D, exposición solar e ingesta dietética	164
6.3. Asociación entre niveles de 25(OH)D y eventos adversos durante el embarazo,	167
parto y en el neonato	167
6.3.1. Niveles de 25(OH)D en el Primer Trimestre y DMG	168
6.3.2. Niveles de 25(OH)D en el Primer Trimestre y preeclampsia.....	170
6.3.3. Niveles de 25(OH)D y parto prematuro	171
6.3.4. Niveles de 25(OH)D y parto por cesárea	172
6.3.5. Niveles de 25(OH)D y eventos adversos en el neonato.....	174

	25
6.4. Limitaciones del estudio	177
VII - CONCLUSIONES	179
BIBLIOGRAFÍA	183
ANEXOS	201
ANEXO I: CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	203
ANEXO II: ENCUESTA DATOS MATERNOS, EXPOSICIÓN SOLAR Y CONSUMO DE ALIMENTOS.....	209
ANEXO III: PATRONES ANTROPOMÉTRICOS.....	213
ANEXO IV: INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL SANTA LUCÍA.....	216

RELACIÓN DE ABREVIATURAS

1,25(OH) ₂ D	1,25-dihidroxitamina D o calcitriol
24,25(OH) ₂ D	24,25-dihidroxitamina D
25(OH)D	25-hidroxitamina D o calcidiol
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
C	Carbono
CFCA	Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos
CI	Consentimiento informado
CID	Coagulación intravascular diseminada
CIR	Crecimiento intrauterino retardado
CV	Coefficiente de variación
DEQAS	<i>Vitamin D External Quality Assessment Scheme</i>
DM	Diabetes Mellitus
DMG	Diabetes Mellitus Gestacional
ECLIA	Inmunoensayo por electroquimioluminiscencia
EG	Edad gestacional
EIA	Enzimoinmunoensayo
ES	<i>Endocrine Society</i>
FGF23	Factor de crecimiento fibroblástico 23
FPS	Factor de protección solar
FUR	Fecha de la última regla
H	Hidrógeno
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
hCG	Hormona gonadotropina coriónica humana
β-hCG libre	Fracción β libre de la hormona gonadotropina coriónica humana

HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
HTA	Hipertensión arterial
IMC	Índice de masa corporal
IOM	<i>Institute of Medicine</i>
λ	Longitud de onda
LCC	Longitud craneocaudal fetal
LC-MS/MS	Espectrometría de masas en tándem
NHC	Número de historia clínica
NIST	Instituto Nacional de Estándares y Tecnología
NK	Célula <i>Natural Killer</i>
nm	Nanómetro
NPP	No progresión del parto
O	Oxígeno
OMS	Organización Mundial de la Salud
p3	Percentil 3
PAPP-A	Proteína plasmática asociada al embarazo
PE	Preeclampsia
PEG	Feto pequeño para la edad gestacional
pg	Picogramos
PIAM	Programa Integral de Atención a la Mujer de la Región de Murcia
PP	Parto pretérmino o parto prematuro
PTH	Hormona paratiroidea
PTHrP	Péptido similar a la PTH
RPBF	Rápida pérdida de bienestar fetal
rpm	Revoluciones por minuto
RPM	Rotura prematura de membranas
RIA	Radioinmunoensayo
RIC	Rango intercuartílico

SG	Semanas de gestación
SIL	Sistema de información del laboratorio
SMS	Servicio Murciano de Salud
SNS	Sistema Nacional de Salud
SOG	Sobrecarga oral de glucosa
TN	Translucencia nucal fetal
TO	Test de O'Sullivan
UI	Unidad Internacional
UV	Ultravioleta
VDBP	Proteína transportadora de Vitamina D
VDR	Receptor para la Vitamina D
VDRm	Receptor de superficie celular de la Vitamina D

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.1. Terminología sobre la Vitamina D.....	42
Tabla 1.2. Alimentos ricos en Vitamina D. Cantidad aproximada en $\mu\text{g}/100$ g de alimento.....	46
Tabla 1.3. Alimentos fortificados con Vitamina D.....	47
Tabla 1.4. Niveles séricos de 25(OH)D y su significación clínica	59
Tabla 1.5. Eventos adversos asociados a la deficiencia de 25(OH)D.....	65
Tabla 4.1. Valores asignados en la encuesta de exposición solar.....	89
Tabla 4.2. Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos.....	91
Tabla 4.3. Análisis de los parámetros bioquímicos.....	95
Tabla 4.4. Características del cromatograma para la determinación de 25(OH)D.....	97
Tabla 4.5. Valores de referencia de 25(OH)D.....	98
Tabla 4.6. Valores normales de glucemia tras SOG de 100 g	100
Tabla 4.7. Clasificación de los neonatos según peso al nacer.....	103
Tabla 5.1. Características generales de la población de gestantes en el Primer Trimestre	107
Tabla 5.2. Características generales de las gestantes del Primer Trimestre por etnias	108
Tabla 5.3. Magnitudes bioquímicas básicas medidas en el Primer Trimestre	109
Tabla 5.4. Niveles de 25(OH)D de la población de gestantes en el Primer Trimestre	110
Tabla 5.5. Niveles de 25(OH)D en el Primer Trimestre según rangos de referencia	111
Tabla 5.6. Niveles de 25(OH)D en el Primer Trimestre por rangos según etnia de la gestante	111
Tabla 5.7. Variables descriptivas maternas y niveles de 25(OH)D en el Primer Trimestre	112

Tabla 5.8. Magnitudes bioquímicas y niveles de 25(OH)D en el Primer Trimestre	113
Tabla 5.9. Nivel de exposición solar en las gestantes del Primer Trimestre	115
Tabla 5.10. Niveles de 25(OH)D en el Primer Trimestre y exposición solar estimada	116
Tabla 5.11. Niveles de 25(OH)D y aporte dietético diario de Vitamina D	118
Tabla 5.12. Categorías de ingesta dietética de Vitamina D por etnias	120
Tabla 5.13. Niveles de 25(OH)D y categorías de ingesta dietética de Vitamina D	121
Tabla 5.14. Suplementos con Vitamina D y niveles de 25(OH)D en el Primer Trimestre	123
Tabla 5.15. Niveles de 25(OH)D por rangos y cantidad de Vitamina D por suplemento	124
Tabla 5.16. Ingesta de suplementos y variables demográficas maternas	124
Tabla 5.17. Características de las gestantes en el Tercer Trimestre	125
Tabla 5.18. Características de las gestantes en el Tercer Trimestre por etnias	125
Tabla 5.19. Niveles de 25(OH)D de la población de gestantes en el Tercer Trimestre	126
Tabla 5.20. Niveles de 25(OH)D en el Tercer Trimestre según rangos de referencia	128
Tabla 5.21. Niveles de 25(OH)D en el Tercer Trimestre por rangos según etnia de la gestante	128
Tabla 5.22. Variables descriptivas maternas y niveles de 25(OH)D en el Tercer Trimestre	129
Tabla 5.23. Niveles de 25(OH)D y Trimestres del embarazo	130
Tabla 5.24. Frecuencia de eventos maternos y perinatales	131
Tabla 5.25. Frecuencia de eventos neonatales	132
Tabla 5.26. Descripción de variables antropométricas neonatales	133
Tabla 5.27. Niveles de 25(OH)D en el Primer Trimestre y eventos maternos y perinatales: análisis univariante	134
Tabla 5.28. Niveles de 25(OH)D en el Primer Trimestre y eventos neonatales: análisis univariante	135

Tabla 5.29. Niveles de 25(OH)D en el Tercer Trimestre y eventos perinatales: análisis univariante.....	136
Tabla 5.30. Niveles de 25(OH)D en el Tercer Trimestre y eventos neonatales: análisis univariante	137
Tabla 5.31. Niveles de 25(OH)D en el Primer Trimestre y eventos maternos adversos durante el embarazo	138
Tabla 5.32. Niveles de 25(OH)D en el Primer Trimestre y tipo de parto	139
Tabla 5.33. Niveles de 25(OH)D en el Primer Trimestre y parto prematuro	139
Tabla 5.34. Niveles de 25(OH)D en el Primer Trimestre y eventos neonatales adversos ..	140
Tabla 5.35. Niveles de 25(OH)D en el Primer Trimestre y medidas antropométricas neonatales	140
Tabla 5.36. Niveles de 25(OH)D en el Tercer Trimestre y tipo de parto	142
Tabla 5.37. Niveles de 25(OH)D en el Tercer Trimestre y parto prematuro	142
Tabla 5.38. Niveles de 25(OH)D en el Tercer Trimestre y eventos neonatales adversos ..	143
Tabla 5.39. Niveles de 25(OH)D en el Tercer Trimestre y medidas antropométricas neonatales	144
Tabla 6.1. Revisión bibliográfica	148

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1. Estructura química de los colecalciferoles.....	41
Figura 1.2. Síntesis cutánea de la Vitamina D3.....	43
Figura 1.3. Metabolismo de la Vitamina D3.....	48
Figura 1.4. Vitamina D y metabolismo fosfocálcico.....	50
Figura 1.5. Acciones clásicas de la Vitamina D.....	53
Figura 1.6. Métodos de determinación de 25(OH)D.....	56
Figura 4.1. Esquema resumen de la selección de gestantes del estudio.....	86
Figura 4.2. Ensayo ECLIA para la PTH según ADVIA Centauro®.....	94
Figura 4.3. Análisis del cromatograma de la 25(OH)D.....	98
Figura 5.1. Valores de 25(OH)D en el Primer Trimestre según etnia de la gestante	110
Figura 5.2. Niveles maternos de 25(OH)D y PTH en el Primer Trimestre	114
Figura 5.3. Nivel de exposición solar y etnia de la gestante	115
Figura 5.4. Niveles de exposición solar y rangos de 25(OH)D	117
Figura 5.5. Aportes dietéticos estimados de Vitamina D (UI/día) por etnias	119
Figura 5.6. Relación entre valores de ingesta de Vitamina D y de 25(OH)D maternos	120
Figura 5.7. Tipos de suplementación en las gestantes	122
Figura 5.8. Tipos de suplementación vitamínica por etnias	122
Figura 5.9. Valores de 25(OH)D en el Tercer Trimestre según etnia de la gestante	127
Figura 5.10. Niveles de 25(OH)D: diferencias entre Trimestres	130

I - INTRODUCCIÓN

I - INTRODUCCIÓN

1.1. REVISIÓN HISTÓRICA

Aunque su origen no está del todo esclarecido, se cree que la Vitamina D se originó en el fitoplancton primigenio del planeta Tierra hace 500-750 millones de años. La principal función fisiológica de la Vitamina D en los vertebrados consiste en mantener las concentraciones séricas de Fósforo y Calcio en los niveles adecuados para poder llevar a cabo los procesos celulares, las funciones neuromusculares y la formación del hueso. La Vitamina D logra este objetivo al aumentar la eficiencia del intestino delgado para absorber el Calcio y el Fósforo de la dieta y al movilizar a estos dos elementos desde el hueso (1).

En paralelo, la pigmentación de la piel también fue evolucionando a la vez que lo hacían los primeros homínidos para que la producción de Vitamina D₃ fuera capaz de mantener un metabolismo del Calcio adecuado para poder conservar unos huesos saludables de por vida (2). Bajo las nuevas condiciones ambientales emergentes, se fueron moldeando las características genéticas y ontogénicas de la Vitamina D actual, condicionando a las diversas razas con diferentes capacidades de producción y almacenamiento de la Vitamina D y con deficiencias en su producción, originándose enfermedades como el raquitismo y la osteomalacia.

Aunque existen descripciones anecdóticas de la enfermedad ya en las primeras civilizaciones griegas y romanas, no es hasta el siglo XVII en plena revolución industrial, cuando la enfermedad toma importancia y es descrita científicamente por los doctores *Daniel Whistler* (1645) y *Francis Glisson* (1650). Debido a la falta de exposición solar derivada de una vida en las ciudades completamente polucionadas por la industrialización en el norte de Europa y en Estados Unidos, surge con fuerza una nueva enfermedad que causa la deformación de los hueso largos, denominada raquitismo (2,3). Por tanto, la historia de la Vitamina D va completamente ligada a la historia de esta enfermedad (4).

Pero es en el siglo XX cuando se produce realmente un desarrollo en los estudios y en la toma de conciencia sobre la Vitamina D. En 1919, *Huldschinski* observó que los niños afectados de raquitismo mejoraban mucho en su enfermedad cuando se exponían durante varios meses a la radiación producida por una lámpara de mercurio (por su emisión en longitud de onda del UV) (5). Estas observaciones fueron rápidamente confirmadas por *Hess y Unger* en 1921 cuando afirmaron que la exposición solar era un tratamiento efectivo contra el raquitismo.

Es también en el año 1920, cuando *Mellanby* atribuyó la causa del raquitismo a una deficiencia dietética. En sus estudios con animales en los que usaba el aceite de hígado de bacalao, curaba el raquitismo atribuyendo esta acción a la Vitamina A que se acababa de descubrir. Tres años más tarde, *McCullum*, después de destruir por oxidación la Vitamina A de una muestra de aceite de hígado de bacalao, vio que ésta seguía curando el raquitismo y predijo que otro factor era el responsable de la actividad antirraquítica, demostrando así la existencia de una nueva vitamina a la que llamó Vitamina D.

Entre 1923-25, varios investigadores como *Golbatt y Soames*, identificaron un precursor de la Vitamina D en la piel (7-dehidrocolesterol) que al ser irradiado con luz solar o bien con radiación UV era capaz de producir una sustancia similar a la Vitamina D presente en el aceite de hígado de bacalao. Estudios posteriores demostraron que la piel podía proporcionar cantidades adecuadas de Vitamina D, sugiriéndose que ésta podría contener un componente esencial del metabolismo de la Vitamina D. En los años siguientes, tanto la Vitamina A como la D fueron aisladas y su estructura esteroídica definida, aunque su mecanismo de acción no quedaría dilucidado hasta 30 años más tarde, y no es hasta la década de los setenta cuando la estructura química de la Vitamina D₃ o calcitriol queda establecida.

1.2. ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA VITAMINA D

El término Vitamina D o calciferol engloba a una serie de compuestos de naturaleza liposoluble, llamados secoesteroles. Podemos categorizarlos en dos familias: los ergosteroles y los colecalciferoles. Los ergosteroles o Vitamina D₂ se producen sólo en las plantas superiores y hongos y provienen del ergosterol

vegetal (provitamina D₂). Los colecalciferoles o Vitamina D₃ sólo se producen en los animales y derivan de la estructura química del 7-dehidrocolesterol (provitamina D₃) (6). Ambos compuestos presentan idéntica actividad biológica en el ser humano y se diferencian sólo en la estructura química de la cadena lateral que se une al carbono en posición 17 (C₁₇) (Figura 1.1).

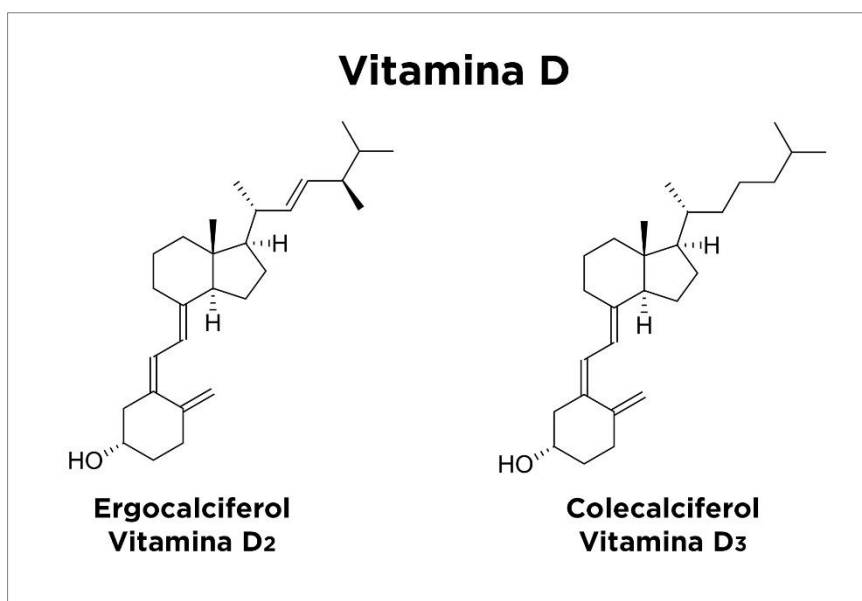


Figura 1.1. Estructura química de los colecalciferoles

Son los dobles enlaces conjugados de sus estructuras químicas los que les confieren la capacidad de sufrir cambios conformacionales inducidos por la luz UV o el calor (7). La fórmula molecular de la Vitamina D₃ se corresponde con C₂₇H₄₄O y la fórmula molecular de la Vitamina D₂ se corresponde con C₂₈H₄₄O. Ambas formas de la Vitamina D sufren un proceso de activación en dos órganos fundamentales: el hígado, donde se produce una 25-hidroxilación de los precursores y se convierte en 25-hidroxivitamina D o calcidiol y el riñón, donde tiene lugar una segunda hidroxilación y el calcidiol se transforma en 1,25 dihidroxivitamina D o calcitriol (Tabla 1.1).

Las Vitamina D₂ y D₃ son prácticamente insolubles en agua y son solubles en los disolventes orgánicos habituales. Son sensibles a la luz, al oxígeno y a los ácidos, degradándose rápidamente. Son vitaminas liposolubles y relativamente

termosensibles, ya que en su forma cristalizada son bastantes estables al calor pero por el contrario, en solución oleosa se isomerizan (8).

Tabla 1.1. Terminología sobre la Vitamina D

Abreviaturas y sinónimos	
25-hidroxitamina D	25(OH)D
25-hidroxitamina D	Calcidiol
1,25-dihidroxitamina D	1,25(OH) ₂ D
1,25-dihidroxitamina D	Calcitriol
Vitamina D	Calciferol
Vitamina D ₂	Ergocalciferol
Vitamina D ₃	Colecalciferol
Equivalencias	
1 µg	2.5 nmol
1 µg	40 IU
1 ng/mL	2.5 nmol/L

1.3. FUENTES DE VITAMINA D

En el ser humano, la adquisición de la Vitamina D se produce fundamentalmente a través de dos vías: a partir de la síntesis cutánea, por la irradiación solar de un precursor del colesterol presente en la piel o por ingestión de Vitamina D₂ y D₃ presentes en la dieta. En función de los hábitos alimenticios y de las características climáticas, la importancia relativa de cada una de las dos vías de adquisición de la Vitamina D puede variar.

En términos generales, la principal fuente de obtención de Vitamina D del organismo va a ser a través de la síntesis cutánea, ya que los alimentos de la dieta poseen una escasa cantidad de Vitamina D y tan sólo un 50% de la cantidad ingerida es absorbida (9).

1.3.1. Síntesis epidérmica de la Vitamina D₃

Cuando la piel humana se expone a la luz del sol, los fotones de la radiación UVB (λ : 290-315 nm) penetran en la epidermis y son absorbidos por el 7-dehidrocolesterol o provitamina D₃, un metabolito del colesterol de síntesis hepática y exportado a la piel, que está presente en la membrana plasmática de los queratinocitos (10). A partir de aquí se inicia una serie de complejas transformaciones que cambian al compuesto químico 7-dehidrocolesterol o provitamina D₃ en previtamina D₃ (Figura 1.2).

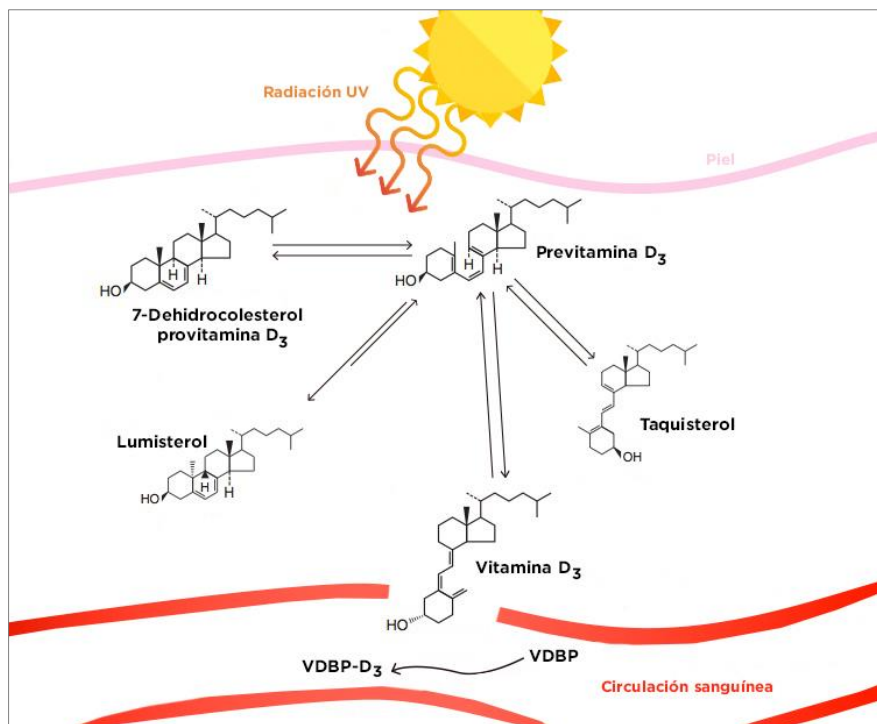


Figura 1.2. Síntesis cutánea de la Vitamina D₃ (adaptado de <http://vitamind.ucr.edu>)

En este proceso se produce la rotura del anillo B del 7-dehidrocolesterol por su enlace C9-C10 por acción de la radiación solar ultravioleta. En una segunda fase, se origina una isomerización química dependiente de la temperatura corporal, de forma que la previtamina D₃ se transforma lenta y progresivamente en Vitamina D₃ a nivel de la membrana plasmática de los queratinocitos en un proceso que puede durar varios días (11).

Una vez formada, la Vitamina D₃ es secretada hacia el espacio extracelular, donde se une a la proteína transportadora de Vitamina D (VDBP) y de esta forma alcanza el torrente sanguíneo para seguir con su transformación metabólica (12). Este proceso tiene capacidad de autorregularse y cualquier exceso de producción de previtamina D₃ o Vitamina D₃ hace que la previtamina D₃ se transforme en dos esteroides biológicamente inertes: lumisterol y taquisterol, evitando de esta forma una posible intoxicación por sobreexposición solar (13). La síntesis de Vitamina D en la epidermis va a depender de la edad, de los polimorfismos de la 7-dehidrocolesterol reductasa y de la cantidad e intensidad de la irradiación ultravioleta presente en la luz solar, condicionando los niveles séricos de la Vitamina D₃ y de su derivado, la 25-hidroxivitamina D₃.

Es importante destacar que la exposición solar casual es la principal fuente de producción de Vitamina D por el organismo incluso en las áreas geográficas más alejadas de los puntos de máxima irradiación solar (14). Se ha estimado que la exposición solar casual podría cubrir hasta el 90% de los requerimientos corporales de Vitamina D en humanos (15).

1.3.2. Factores que afectan a la síntesis epidérmica de Vitamina D₃

Cualquier factor que afecte a la radiación UVB incidente va a tener consecuencias sobre la producción endógena de Vitamina D₃:

Estación del año y latitud geográfica: en invierno se produce una disminución de la radiación UVB que alcanza la superficie terrestre por la mayor oblicuidad de los rayos solares. Esto hace que en los meses de invierno en lugares con una latitud por encima de los 35°- 40°, el número de fotones que llegan a la atmósfera terrestre disminuya un 80-100%, no consiguiendo el umbral mínimo requerido para inducir la síntesis de Vitamina D₃ (16).

Hora del día: el momento de máxima incidencia de fotones en la superficie terrestre es entre las 10 y las 15 horas en primavera, verano y principios de otoño (17).

Fenómenos atmosféricos: la nubosidad excesiva y la contaminación pueden disminuir la cantidad de radiación solar que llega a la superficie terrestre. La capa de ozono también absorbe grandes cantidades de radiación UVB. La nieve puede

reflejar de un 20% a un 30% de las radiaciones que llegan al suelo, al igual que el agua o la arena.

Altitud: se considera que por cada kilómetro que se asciende en altura, aumenta un 7% la incidencia de radiaciones UV.

Uso de cremas con factor de protección solar (FPS): aunque el uso de cremas con FPS es beneficioso para evitar las quemaduras solares y el cáncer de piel también bloquean la producción de Vitamina D₃. Se ha visto que el uso de cremas con FPS mayor de 15 bloquea la radiación UVB hasta en un 95% (18).

Exposición solar inadecuada: el uso excesivo de ropa por razones culturales o climáticas, realización de pocas actividades al aire libre, bloqueo de la exposición solar por permanecer a la sombra o en recintos cerrados, hacen que la síntesis de Vitamina D sea deficiente o incluso nula (19).

Fototipo de piel: las pieles oscuras o negras (fototipo V-VI) producen 6 veces menos Vitamina D que las pieles blancas (fototipo I-II). La melanina de la piel actúa como un protector solar absorbiendo la radiación UVB (20).

Uso de camas bronceadoras UVB: las personas que usan regularmente camas bronceadoras poseen niveles de Vitamina D más elevados (21).

1.3.3. Ingesta dietética

Los humanos obtenemos la Vitamina D a través de los alimentos que consumimos en forma de Vitamina D₂ o ergocalciferol, procedente del ergosterol de las plantas o en forma de Vitamina D₃ procedente del colesterol animal. Debido a su naturaleza liposoluble, la Vitamina D procedente de la dieta se absorbe por acción de los ácidos y sales biliares en forma de micelas lipídicas a nivel de los enterocitos del duodeno y del yeyuno. Una vez atravesadas las células del intestino, las micelas lipídicas se unen a los quilomicrones del sistema linfático intestinal. Dado que esto es un proceso de difusión muy lento, sólo se absorbe alrededor de un 50% de la cantidad de Vitamina D ingerida (22).

En diversas situaciones de malabsorción intestinal, como ocurre en la celiaquía, la resección gástrica o intestinal, la insuficiencia pancreática, la enfermedad de Crohn y las hepatopatías colestásicas, puede disminuir mucho la absorción de Vitamina D.

1.3.4. Fuentes dietéticas de Vitamina D

En la dieta habitual, son muy escasos los alimentos que contienen Vitamina D de forma natural en cantidades fisiológicamente relevantes (23) (Tabla 1.2), por lo que la tendencia actual es a la suplementación artificial de ciertos productos.

Tabla 1.2. Alimentos ricos en Vitamina D. Cantidad aproximada en $\mu\text{g}/100\text{ g}$ de alimento

Alimentos	$\mu\text{g}/100\text{ g}$
Sardinas, boquerones, salmón y caballa	10-32
Aceite hígado de bacalao	34
Arenque, jurel, bonito y atún	3-11
Anguila, congrio	5-14
Ostras	5
Queso curado	2
Conservas de pescado en aceite	5,6-8,3
Embutidos	0,3-1,7
Hígado de ternera	0,3-1,2
Champiñones y setas shiitake	1,2-8
Huevos	1-1,8

La suplementación de los diferentes alimentos con Vitamina D se basa en la política de asegurar el correcto aporte poblacional que ayude a erradicar el raquitismo en el caso de los niños y que ayude a prevenir la osteomalacia y la osteoporosis en los adultos. La suplementación de alimentos varía entre los distintos países del mundo (24). En España todavía está muy poco extendida la suplementación con Vitamina D, sólo en fórmulas infantiles adaptadas, cereales y algunos otros alimentos (Tabla 1.3).

Otra fuente dietética de Vitamina D son los suplementos vitamínicos comerciales, disponibles en forma de Vitamina D₂ o D₃. Se ha visto que incluso en la ingesta de suplementos existe un gradiente de consumo, máximo en el norte de

Europa que va disminuyendo conforme vamos hacia el sur. Las mujeres suelen consumir más suplementos que los hombres (25).

Tabla 1.3. Alimentos fortificados con Vitamina D

Alimentos	µg de Vitamina D/100 g
Leche	1,7-1,8
Margarina, mantequilla	6-8
Yogurt	1,5-1,8
Zumos de frutas envasados	1,2-1,5
Cereales desayuno	4-8
Suplementos farmacéuticos	5-10 µg/cápsula

1.4. METABOLISMO DE LA VITAMINA D

Las transformaciones químicas para conseguir metabolitos activos de la Vitamina D se producen tanto en la Vitamina D₂ como en la D₃, por lo que cuando se haga referencia al término metabolitos de la Vitamina D se referirá indistintamente a los metabolitos de ambos calciferoles, independientemente del origen dietético o corporal a través de transformación lumínica de esta vitamina. Una vez alcanzada la vía linfática, tanto la Vitamina D₃ procedente de la síntesis cutánea como la Vitamina D₂ ó D₃, procedente de la ingesta dietética, se unen a la VDBP para poder alcanzar la circulación sanguínea.

La VDBP es una glicoproteína transportadora específica, estructuralmente formada por una única cadena polipeptídica (α -globulina) con un peso molecular de 52.000 dalton que posee la capacidad de transportar todos los metabolitos de la Vitamina D, pero con una afinidad preferencial para las formas 25-hidroxiladas. Tanto la Vitamina D₂ como la D₃ deben ser hidroxiladas en los carbonos en posición C1 y C25, para que puedan ser biológicamente activas (26). Es por esta razón que la Vitamina D tiende a ser considerada una hormona, ya que debe sufrir una serie de transformaciones en diferentes órganos como el hígado y el riñón, hasta alcanzar su forma activa la 1,25(OH)₂D, que actuará sobre distintos órganos diana (27).

La presencia en sangre de la Vitamina D unida a VDBP es breve, ya que rápidamente es captada por el hígado donde va a tener lugar la primera hidroxilación en el carbono 25. Esta reacción está mediada por la enzima hepática 25 α -hidroxilasa que forma parte de un sistema enzimático dependiente del citocromo P-450 (CYP27B1) presente en las mitocondrias y microsomas hepáticos (Figura 1.3). El resultado de este proceso es la formación de la 25-hidroxivitamina D [(25(OH)D) que, aunque sin actividad biológica, es el metabolito circulante más abundante en suero sanguíneo y su vida media es de aproximadamente 3-4 semanas.

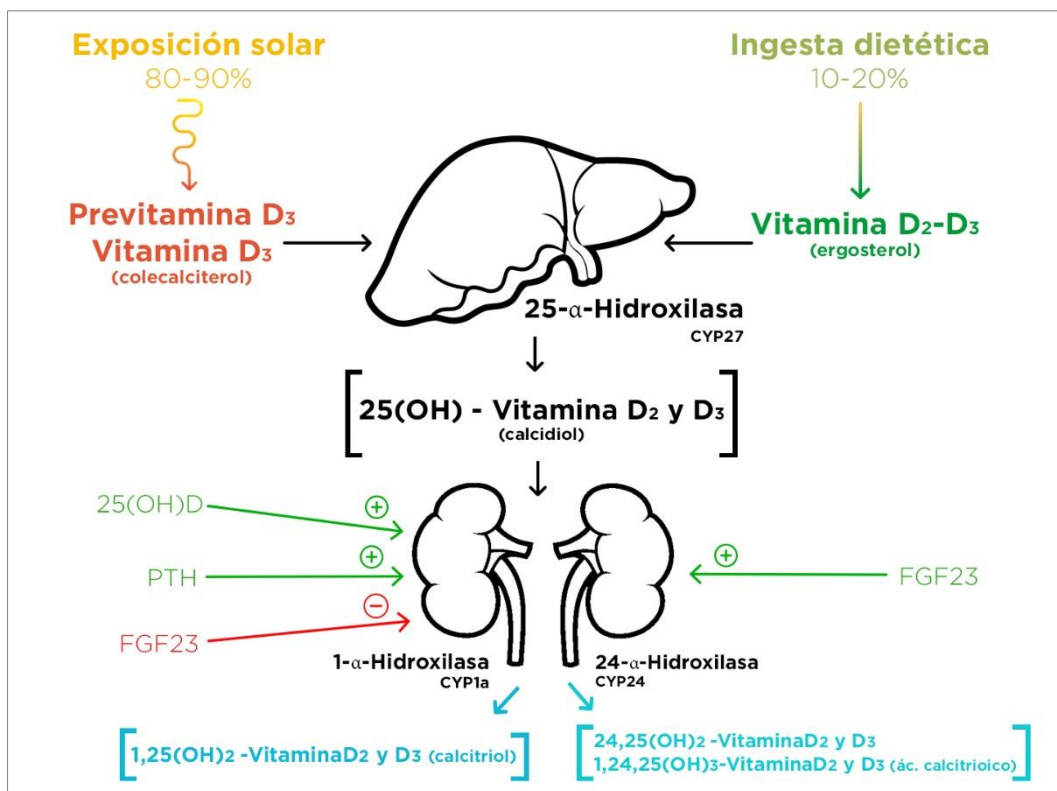


Figura 1.3. Metabolismo de la Vitamina D₃ [adaptado de *Córdoba-Chicote y cols.* (28)]

Una vez formada, la 25(OH)D es transportada nuevamente por la VDBP hasta el riñón, donde es filtrada por el glomérulo renal y captada por las células del túbulo renal mediante endocitosis mediada por receptor. Las células tubulares poseen dos enzimas hidroxilasas: 1 α -hidroxilasa y 24 α -hidroxilasa. La enzima 1 α -

hidroxilasa es la responsable de la transformación de la 25(OH)D en 1,25(OH)₂D, metabolito activo de la Vitamina D responsable de su actividad biológica aunque con una concentración muy baja y una vida plasmática muy breve, de apenas 4-5 horas (29). La enzima 24 α -hidroxilasa realiza la transformación de la 25(OH)D en la 24,25(OH)₂D, que aunque inactivo, es el metabolito dihidroxilado más abundante en el suero.

Aunque es en las células del túbulo contorneado proximal del riñón donde se encuentran principalmente las hidroxilasas, la 1 α -hidroxilasa también se puede detectar en otros tejidos extrarrenales que posean receptores para la Vitamina D, como placenta, próstata, cerebro, colon, queratinocitos, células mononucleares activadas y osteoblastos (30). En estos tejidos, la capacidad de producción de 1,25(OH)₂D está enfocada a nivel local, con efectos tanto autocrinos como paracrinos (31). Esta autoproducción está más implicada en los efectos inmunomoduladores de la Vitamina D que en el metabolismo y homeostasis del Calcio, además de no ser Calcio dependiente (32).

1.4.1. Regulación de la síntesis de la Vitamina D

Diversos factores regulan la síntesis de la 1,25(OH)₂D, pero los más importantes son los depósitos de Vitamina D, la hormona paratiroidea (PTH), el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23) y los niveles de Calcio y Fósforo plasmáticos a través de diferentes mecanismos de retroalimentación (33).

La PTH favorece la actividad de la enzima 1 α -hidroxilasa renal, activando la síntesis de 1,25(OH)₂D, mientras que los niveles de Calcio, Fósforo y la propia 1,25(OH)₂D inhiben a la enzima 1 α -hidroxilasa. Cuando la concentración plasmática de 25(OH)D es baja o en estados de hipocalcemia, se produce un incremento de la PTH, que actúa por un lado activando la 1 α -hidroxilasa renal y por otro lado, inhibiendo la actividad de la 24 α -hidroxilasa, de esta forma se consigue disminuir la producción de la 24,25(OH)₂D.

Cuando los niveles de 25(OH)D se restablecen, las concentraciones de PTH disminuyen y la propia Vitamina D actúa como inhibidor de la enzima 1 α -hidroxilasa renal, lo que hace que disminuyan los niveles de 1,25(OH)₂D. Por otro lado, los niveles plasmáticos de estrógenos, glucocorticoides, calcitonina y somatotropina pueden modular la síntesis de la 1,25(OH)₂D a través de su

influencia sobre los niveles de PTH. Los estados de hipofosfatemia incrementan la producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, mientras que la hiperfosfatemia promueve la síntesis de $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ (Figura 1.4).

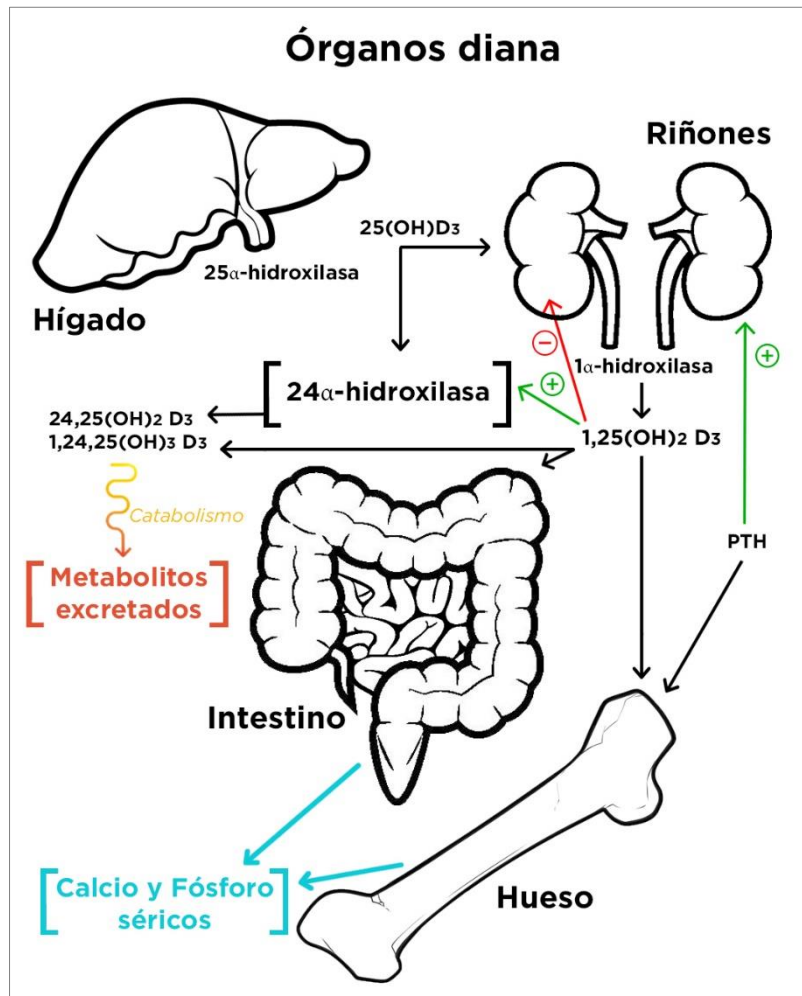


Figura 1.4. Vitamina D y metabolismo fosfocálcico [adaptado de Sutton y cols. (33)]

El FGF23 es sintetizado por el osteocito y presenta actividad hiperfosfatúrica. Actúa inhibiendo la actividad de la 1α -hidroxilasa renal y estimulando a la enzima 24α -hidroxilasa de forma que se produce una disminución de las concentraciones de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (34).

1.4.2. Catabolismo de la Vitamina D

La principal vía de inactivación de los metabolitos de la Vitamina D es a través de una hidroxilación adicional por la enzima 24 α -hidroxilasa (CYP24A1) presente en los microsomas de las células hepáticas. Para prevenir el exceso de 25(OH)D y de 1,25(OH)₂D, son metabolizados por la enzima 24 α -hidroxilasa hepática transformándolas en 24,25(OH)₂D y 1,24,25(OH)₃D, respectivamente (Figura 1.4). Estos nuevos metabolitos generados son fácilmente eliminados por vía fecal al conjugarse con las sales biliares. La 1,25(OH)₂D es el principal metabolito inductor de la enzima 24 α -hidroxilasa hepática, promoviendo su propia inactivación. Así mismo, la elevación de las concentraciones plasmáticas de 25(OH)D como de 1,25(OH)₂D van a actuar como un mecanismo de retroalimentación negativa sobre su propia producción al inhibir a las enzimas 25 α -hidroxilasa hepática y 1 α -hidroxilasa renal, respectivamente (35).

1.5. MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS PRINCIPALES METABOLITOS DE LA VITAMINA D

La 25(OH)D es el metabolito de la Vitamina D más abundante en suero y el que posee una vida media más larga, aunque sin actividad biológica. Por otra parte, hay que tener en cuenta que los valores de 25(OH)D están influenciados por la exposición solar, la dieta, por procesos digestivos como síndromes de malabsorción y enfermedades gastrointestinales, enfermedades hepáticas, síndrome nefrótico, alcohol o medicamentos ingeridos.

La 1,25(OH)₂D es entre 500-1000 veces más activa que sus precursores metabólicos. Su acción biológica más importante es el mantenimiento de las concentraciones plasmáticas de Calcio y Fósforo dentro de unos estrechos rangos de normalidad con la implicación de tres órganos: intestino delgado, hueso y riñón (36). Tras alcanzar los órganos diana, la 1,25(OH)₂D va a ejercer sus efectos principalmente mediante dos mecanismos. Por vía genómica en la que regula la transcripción genética del receptor nuclear de la Vitamina D y mediante una vía no genómica a través del receptor de superficie celular de la Vitamina D (37).

1.5.1. Mecanismo de acción: vía genómica

A nivel molecular la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ejerce sus efectos biológicos a través de la unión al receptor de la Vitamina D (VDR), como consecuencia de esta unión, se genera una cascada de señales moleculares que van a hacer que el VDR se una a un receptor intracelular, el retinoide X, formándose un heterodímero. Este complejo formado va a actuar como un factor de transcripción que es responsable de la activación de ciertos genes diana, formándose un ARNm que modula los efectos biológicos a través del control de la síntesis de proteínas específicas como la calbindina, osteocalcina y calmodulina (38).

1.5.2. Mecanismo de acción: vía no genómica

La $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ puede ejercer sus efectos biológicos por mecanismos en los que no interviene la transcripción genética, esto es posible a través del receptor de membrana celular de la Vitamina D (VDRm), estimulando el transporte rápido de Calcio a través de las membranas plasmáticas mediante la apertura de canales de Calcio en la superficie celular (39).

1.6. ACCIONES CLÁSICAS DE LA VITAMINA D

Los órganos diana tradicionales de la Vitamina D son el intestino delgado, el hueso, riñón y las glándulas paratiroides. Todos ellos responden a la Vitamina D a través de su unión con el VDR desencadenando una serie de señales fisiológicas relacionadas con la absorción/reabsorción del Calcio y del Fósforo y la resorción/formación del hueso. En el mantenimiento constante de la calcemia están implicados tanto los tejidos diana como tres hormonas: Vitamina D, PTH y calcitonina (40) (Figura 1.5).

1.6.1. Acciones sobre el intestino

La $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ es la responsable de incrementar en un 10–15% hasta un 30–40% la absorción del Calcio, proveniente de la dieta, en el duodeno y yeyuno. Para conseguir este efecto biológico, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ al unirse al VDR va a favorecer la expresión intracelular de calbindina, la de un transportador epitelial de Calcio a

nivel de la membrana luminal y la de una bomba de Calcio a nivel de la membrana plasmática (ATPasa Calcio-dependiente) (41). También la 1,25(OH)₂D provocará el aumento de la absorción de Fósforo aproximadamente hasta en un 80% en yeyuno e íleon (42).

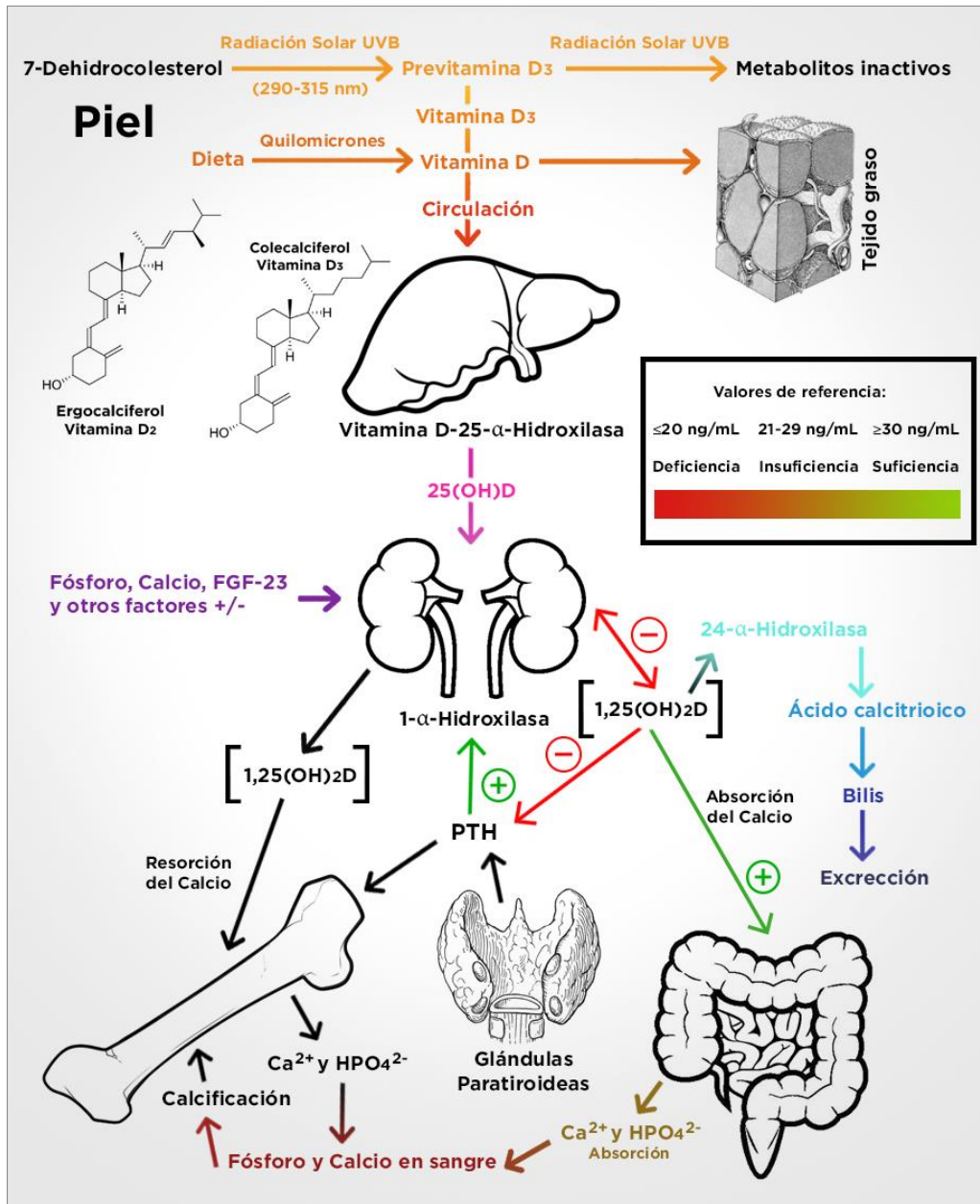


Figura 1.5. Acciones clásicas de la Vitamina D [adaptado de Holick, MF. (36)]

1.6.2. Acciones sobre el hueso

La $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ promueve la formación ósea favoreciendo un ambiente rico en minerales en la zona de nueva matriz ósea. Este efecto lo consigue a través de su unión al VDR, favoreciendo la regulación de la expresión de varios genes en los osteoblastos, como son los genes de las proteínas de matriz ósea, osteocalcina, osteopontina y colágeno tipo I (43). Cuando los niveles de Calcio son insuficientes, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ junto con la PTH, favorecerán la resorción ósea facilitando la liberación del Calcio y del Fósforo depositados en la matriz ósea mineralizada al promover la actividad osteoclástica, consiguiendo de esta forma mantener unos niveles plasmáticos óptimos de Calcio y Fósforo.

1.6.3. Acciones sobre el riñón

En el riñón, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ promueve el aumento de la reabsorción tubular de Calcio y Fósforo. La PTH previene la pérdida renal de Calcio, reabsorbiendo más del 98% del Calcio filtrado.

1.6.4. Acciones sobre las glándulas paratiroides

Cuando el Calcio de la dieta es insuficiente para mantener los requerimientos fisiológicos, se estimula la producción de PTH en las glándulas paratiroides. La PTH hace que aumente la concentración plasmática de Calcio promoviendo la liberación del Calcio por el hueso y estimulando la reabsorción renal y la formación de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ por el riñón.

1.6.5. Acciones sobre otros tejidos

Más de 30 tejidos y órganos humanos expresan el VDR en sus células, y por tanto podrían ser capaces de responder al estímulo de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Se ha podido comprobar la existencia de VDR en piel, músculo esquelético, placenta, cerebro, tejido mamario, gónadas, glándula tiroides, hipófisis, páncreas, timo y linfocitos T y B (44). Aunque algunas de sus funciones exactas se desconocen, en las últimas décadas, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ se ha revelado como un compuesto con actividad antiproliferativa y favorecedor de la diferenciación celular, influyendo

en diversos tipos celulares, como queratinocitos, osteoblastos, células mesenquimales, neurales, células del endotelio vascular, condrocitos y células inmunitarias (45,46). También se ha estudiado su implicación en el desarrollo del cáncer de mama, próstata y colon (47,48) debido a sus efectos antiproliferativos, pro-diferenciadores celulares y pro-apoptóticos.

La Vitamina D también parece estar implicada en procesos del sistema inmunológico innato y adquirido. Por lo general, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ inhibe la actividad de la inmunidad adaptativa y potencia la actividad de la inmunidad innata (49,50). También se ha descrito una actividad inmunomoduladora importante sobre los linfocitos B y T (51).

1.7. VALORACIÓN Y MEDICIÓN DEL ESTATUS NUTRICIONAL DE LA VITAMINA D

Actualmente existe un amplio consenso sobre el uso de los niveles plasmáticos de $25(\text{OH})\text{D}$ para valorar el estado nutricional de Vitamina D de un individuo, considerándose el indicador más fidedigno (52). En condiciones de exposición solar normal, la $25(\text{OH})\text{D}_3$ constituye la principal forma circulante, pero a través de la dieta podemos adquirir tanto la $25(\text{OH})\text{D}_3$ como la $25(\text{OH})\text{D}_2$, sobre todos en personas que consumen suplementos y alimentos enriquecidos con Vitamina D_2 . Es por ello que la concentración de $25(\text{OH})\text{D}$ siempre debe expresarse como la suma de ambos metabolitos [$25(\text{OH})\text{D}_3+\text{D}_2$] y debemos elegir métodos de determinación analítica que sean capaces de cuantificar ambas isoformas. Además, es aconsejable para poder valorar correctamente el estatus nutricional de Vitamina D de un individuo, realizar una única determinación al año, preferentemente en invierno, para conocer la producción basal de Vitamina D.

1.7.1. Determinación analítica de $25(\text{OH})\text{D}$

Los ensayos empleados actualmente en la determinación analítica de la $25(\text{OH})\text{D}$ generan resultados muy discrepantes entre sí. Los motivos son muy variados; por una parte, la existencia de dos isoformas $25(\text{OH})\text{D}_2$ y $25(\text{OH})\text{D}_3$, además de la presencia de otras moléculas lipídicas relacionadas. Por otra parte, el propio carácter hidrófobo de la molécula y su unión a la VDBP, lo convierten en un analito de difícil medición (53) (Figura 1.6).

Método analítico	Ventajas	Desventajas
Inmunoensayos manuales		
Radioinmunoensayo (RIA)	Paso de extracción previo minimiza el efecto matriz Método relativamente barato Realización técnica sencilla	Paso de extracción previo Genera residuos de tipo radiactivo Variabilidad entre lotes de reactivos Baja recuperación de 25(OH)D ₂
Enzimoinmunoensayo (EIA)	Relativamente barato y sencillo de realizar	Susceptible a efectos de matriz proteica Posible variabilidad entre lotes de reactivo Baja recuperación de 25(OH)D ₂ Posible reactividad cruzada para el epímero C3-25(OH)D ₃
Inmunoensayos automatizados		
Liaison, Elecsys Roche, Abbott, Immulite Siemens, Biomérieux	Técnicamente sencillo Alto rendimiento de trabajo	Baja especificidad de recuperación para 25(OH)D ₂
Métodos de referencia: detección analítica directa		
HPLC	Extracción previa reduce interferencias de matriz Detección específica de los diferentes metabolitos: 25(OH)D ₂ , 25(OH)D ₃ y C3-epi-25(OH)D ₃ Bajo coste de reactivos Detección simultánea de otras vitaminas Adaptado al método de referencia del NIST	Mayor tiempo, menor rendimiento Personal entrenado y cualificado
LC-MS/MS	Elevada exactitud y precisión "Gold estándar"	Coste elevado de equipos Personal cualificado

Figura 1.6. Métodos de determinación de 25(OH)D [adaptado de Córdoba-Chicote y cols. (28)]

Los múltiples ensayos comerciales que existen en el mercado afrontan cada una de estas peculiaridades de diferente forma. Esto unido a las discrepancias respecto al uso de materiales de referencia concluyen en unas diferencias que quedan reflejadas en los informes de la calidad externos *DEQAS* para la determinación de la Vitamina D (*Vitamin D External Quality Assessment Scheme*) (55). Los métodos más frecuentemente utilizados son el radioinmunoensayo (RIA), enzimoimmunoensayo (EIA), enzimoimmunoensayo con detección por electroquimioluminiscencia (ECLIA), la cromatografía líquida de alta resolución con detección ultravioleta (HPLC-UV) y la cromatografía líquida de alta resolución con espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS). De entre todas las técnicas disponibles el HPLC y la LC-MS/MS son consideradas las de referencia, por su capacidad de discriminación y presentar menos interferencias (54). Sin embargo, debido al alto coste de los equipos de espectrometría de masas y su complejidad técnica, sólo suelen estar disponibles en laboratorios de investigación, dejando al HPLC con detección UV como la técnica de referencia más accesible. En la práctica habitual el método más ampliamente utilizado es el inmunoensayo, con bastantes problemas de reproducibilidad y precisión.

En 2010 fue fabricado por el Instituto Nacional de Estándares y Tecnología (NIST), el primer estándar global para la cuantificación de 25(OH)D, gracias al cual, actualmente se puede asegurar la trazabilidad de los resultados de Vitamina D y se ha logrado minimizar las diferencias de resultados observados entre los distintos métodos de determinación.

1.7.2. Estatus de la Vitamina D: valores de referencia

La variabilidad de resultados obtenidos en los estudios científicos realizados, hace que no exista un consenso internacional para poder definir cuáles son los límites de referencia para la normalidad en la población general. Se han definido diferentes conceptos para describir el estatus de Vitamina D, como son deficiencia, insuficiencia y concentración adecuada o suficiencia:

Suficiencia de Vitamina D: la concentración mínima deseable de 25(OH)D que logra un adecuado control de la secreción de la PTH, una máxima absorción de Calcio, una masa ósea adecuada y una reducción de fracturas.

Insuficiencia de Vitamina D: la concentración sérica de 25(OH)D por debajo de la cual los efectos negativos de la hipovitaminosis D prolongada son evitables si se corrigen con la administración de Vitamina D a dosis no farmacológicas. Los parámetros bioquímicos como la PTH y 1,25(OH)₂D pueden estar en el límite y mejorarían con la suplementación de Vitamina D y Calcio.

Deficiencia de Vitamina D: implica la existencia de una anomalía anatómica, fisiológica o bioquímica que puede ser corregida por la administración de Vitamina D a dosis farmacológicas. Los niveles disminuidos de 25(OH)D limitan la síntesis de 1,25(OH)₂D y pueden causar un incremento compensatorio de la secreción de PTH.

Actualmente existen dos criterios de dos sociedades científicas diferentes para definir el estatus nutricional en base a los valores séricos de 25(OH)D (Tabla 1.4), la organización *Institute of Medicine (IOM)* y la sociedad *Endocrine Society (ES)*. Las principales discrepancias entre *IOM* y *Endocrine Society* se observan en el objetivo final de sus recomendaciones. La organización *IOM* hace recomendaciones para garantizar una correcta salud ósea, considerando que los sujetos con valores iguales o superiores a 20 ng/mL no son deficientes en Vitamina D, ya que el 97% de la población que posee estos niveles tienen y mantienen una correcta salud ósea, por lo que sugieren que no existe nivel de evidencia suficiente para afirmar que niveles de 25(OH)D superiores a 20 ng/mL suponen un mayor beneficio esquelético (56). Por su parte, la sociedad científica *Endocrine Society* considera que unos niveles séricos de 25(OH)D superiores a 30 ng/mL comparados con los valores de 20 ng/mL proporcionan mayores beneficios para la salud en general, no sólo teniendo en cuenta la salud ósea. Además, según ellos esta salud ósea tampoco se puede garantizar con valores inferiores a 30 ng/mL (57). También habría que añadir que, según *IOM*, los rangos para definir la insuficiencia según las recomendaciones de *Endocrine Society*, que varían de 20 a 30 ng/mL, podrían sobrestimar la prevalencia real de insuficiencia y deficiencia de Vitamina D en la población.

Diversos autores apoyan una u otra causa, haciendo que hoy en día no exista un consenso sobre la concentración de 25(OH)D que defina el rango de deficiencia (36,58). Con estos datos, no es sorprendente que los estudios muestren una prevalencia de la deficiencia muy variable, dependiendo de las cohortes

estudiadas según edad, estados fisiológicos, sexo, raza, índice de masa corporal, lugar de realización del estudio, ingesta dietética de Vitamina D y punto de corte utilizado.

Tabla 1.4. Niveles séricos de 25(OH)D y su significación clínica

Clasificación	25(OH)D	Interpretación
Criterios establecidos por <i>Institute of Medicine</i>		
Concentración adecuada o Suficiencia*	≥20 ng/mL	Bajo riesgo de pérdida ósea e hiperparatiroidismo secundario, efecto neutro en fracturas
Insuficiencia	10-19 ng/mL	Riesgo incrementado de pérdida ósea, hiperparatiroidismo secundario, caídas y fracturas
Deficiencia	<10 ng/mL	Riesgo aumentado de raquitismo, osteomalacia, miopatías, hiperparatiroidismo secundario, caídas y fracturas
Criterios establecidos por <i>Endocrine Society</i>		
Concentración adecuada o Suficiencia**	≥30 ng/mL	Supresión óptima de la PTH y de pérdida ósea; reducción de caídas y fracturas
Insuficiencia	21-29 ng/mL	Bajo riesgo de pérdida ósea e hiperparatiroidismo secundario, efecto neutro en fracturas
Deficiencia	≤20 ng/mL	Riesgo incrementado de raquitismo, osteomalacia, miopatías, hiperparatiroidismo secundario, caídas y fracturas

* Umbral apoyado por *Institute of Medicine (IOM)* (EE.UU.) (56) como adecuado para asegurar un correcto metabolismo fosfocálcico en el 97% de la población.

** Umbral apoyado por *Endocrine Society* (EE.UU.) (57) para la reducción de caídas, fracturas y asegurar una buena salud en general.

En algunos estudios realizados en Estados Unidos (59) se han observado concentraciones de 25(OH)D <20 ng/mL en un 25-30% de la población, mientras que en Europa se observan prevalencias muy diferentes entre países (60): Francia

(42%), Austria (29%), Alemania (55%), Países Bajos (36%), Turquía (75%), Reino Unido (52%) y España (34%).

1.7.3. Deficiencia de 25(OH)D

La deficiencia de 25(OH)D está relacionada con pérdida de masa ósea que puede resultar en osteomalacia, osteopenia, osteoporosis, incremento de fracturas en adultos y raquitismo en los niños. En la actualidad la deficiencia de 25(OH)D es un hecho constatado a nivel mundial que afecta a niños, embarazadas, ancianos y adultos, convirtiéndose en un problema mayor de salud (61). Numerosos estudios han puesto de manifiesto que la deficiencia en Vitamina D no sólo está asociada al daño óseo, sino que se relaciona con otras patologías como accidentes cardiovasculares (62), neoplasias (63), infecciones (64), enfermedades autoinmunes (65), Diabetes Mellitus (66), enfermedades mentales (67) y graves efectos sobre la salud materna y el embarazo.

La principal causa de la deficiencia de 25(OH)D es la baja exposición solar o cualquier factor que afecte a la transmisión de la radiación UVB incidente o interfiera en su penetración en la piel. La segunda causa de deficiencia es la baja ingesta dietética de Vitamina D debido a la escasez de alimentos que la contienen. La tercera causa de deficiencia es la obesidad, debido a que la grasa corporal secuestra la 25(OH)D reduciendo su biodisponibilidad, debido a la naturaleza liposoluble de esta vitamina (68). Otros motivos de deficiencia de 25(OH)D pueden ser: la malabsorción de las grasas debido al uso de fármacos quelantes, enfermedades como la fibrosis quística, enfermedad celíaca, enfermedad de Whipple, enfermedad de Crohn y cirugía gástrica de *bypass*. Los pacientes que padecen síndrome nefrótico, insuficiencia renal y personas de edad avanzada (69) también están en riesgo de deficiencia de 25(OH)D.

Es de gran importancia conocer qué grupos poblacionales pueden estar en riesgo de hipovitaminosis. Por esta razón, algunas autoridades sanitarias europeas han establecido cuales son los grupos poblacionales en riesgo de déficit de Vitamina D (70):

- Embarazadas y mujeres en periodo de lactancia.
- Niños menores de 5 años y adolescentes.
- Personas mayores de 65 años.

- Personas con limitada exposición solar debido a razones culturales, por excesivo uso de vestimenta o que pasan mucho tiempo confinadas en recintos cerrados.
- Personas con piel más oscura originarias de África, afrocaribeñas y del sudeste asiático.

1.7.4. Ingestas recomendadas

Actualmente no existe un acuerdo internacional sobre cuáles son los valores recomendados de ingesta de Vitamina D para los diferentes grupos de población en los distintos países europeos, que permitan mantener las concentraciones plasmáticas de 25(OH)D en el rango de suficiencia. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las recomendaciones sobre la ingesta diaria de Vitamina D deberían ser (71):

- 5 µg (200 UI) para niños y adultos hasta 50 años (incluyendo mujeres embarazadas y lactantes).
- 10 µg (400 UI) entre los 51 y 65 años.
- 15 µg (600 UI) para los mayores de 65 años.

No obstante, los numerosos estudios realizados donde se observa el elevado porcentaje de deficiencia de Vitamina D en la población general y sobre todo en los grupos poblacionales de riesgo, parecen indicar que estas recomendaciones pueden no satisfacer los requerimientos mínimos para mantener los niveles séricos de 25(OH)D en los rangos de suficiencia (72). Por esta razón, *IOM* recomienda aumentar la dosis de suplementación en embarazadas hasta 600 UI/día para poder alcanzar unos niveles plasmáticos de 25(OH)D superiores a 20 ng/mL. Esta recomendación tampoco coincide con la sugerida por *Endocrine Society*, que sostiene que para el mantenimiento de una salud general óptima, se necesita como mínimo una suplementación de 1500-2000 UI/día para alcanzar unos niveles séricos medios de 25(OH)D superiores a 30 ng/mL (73).

1.7.5. Métodos de estimación de la Vitamina D

Para poder medir la exposición solar a la que la población está expuesta, existen principalmente dos técnicas: los dosímetros de UVB y los cuestionarios de exposición solar.

Los dosímetros son unos dispositivos que miden cuantitativamente la radiación UV incidente. Para poder disponer de un registro fiable de la radiación solar recibida, los participantes deben llevar consigo los dispositivos adheridos a su cuerpo. Los diversos dosímetros se diferencian en el sistema que llevan incorporado para medir las radiaciones UV, que pueden ser: una película sensible a las radiaciones UV, un reactivo fotosensible que cambia de color según la radiación UV recibida o el uso de esporas de *Bacillus subtilis*. Aunque los dosímetros son adecuados para la obtención de datos cuantitativos de radiación UV, presentan como inconveniente la necesidad de que las personas deban llevarlos siempre, por lo que se pueden introducir errores en las mediciones por pérdida de seguimiento. Además, es necesario un entrenamiento previo a su utilización y resultan unos instrumentos caros y delicados en su manejo.

Los cuestionarios de exposición solar son una herramienta útil para estimar el nivel de exposición solar de una persona de una forma rápida, no invasiva y de coste reducido. En estos cuestionarios se recoge información sobre los hábitos de exposición solar, cantidad de radiación solar recibida, tipo de vestimenta, el número de horas que los participantes pasan expuestos al sol, el uso de cremas solares y la realización de actividades al aire libre (74).

Para valorar la ingesta dietética de Vitamina D existen distintas técnicas, como los registros de alimentos que pueden ser de uno o varios días, los cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos (CFCA) y las revisiones de las historias dietéticas. En la estimación de la ingesta dietética de Vitamina D influyen los hábitos alimenticios de cada país, el enriquecimiento obligatorio o voluntario de alimentos básicos y el uso o no de suplementos vitamínicos.

El CFCA es el mejor método para medir la ingesta de Vitamina D, debido a que son relativamente pocos los alimentos ricos en Vitamina D, son fácilmente realizables a la población diana y no son una herramienta costosa. Una de sus

principales características es que pueden adecuarse a cada población de estudio utilizando las tablas de composición de alimentos propias de cada país (75).

1.8. METABOLISMO DE LA VITAMINA D DURANTE EL EMBARAZO

Durante el embarazo y a través de la placenta se suministra al feto la Vitamina D necesaria para una óptima mineralización del hueso fetal en desarrollo. Por ello, en este período, van a tener lugar importantes cambios en el metabolismo del Calcio y de la Vitamina D que aseguren un aporte adecuado (76). Durante la gestación, la producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ dejará de estar bajo el control exclusivo del metabolismo fosfocálcico y comenzará a estar bajo el control de otros mecanismos hormonales que garanticen una buena transferencia del Calcio materno hacia el feto (77).

Para adaptarse a los mayores requerimientos fetales, se producirá un aumento de la absorción intestinal de Calcio que será máxima en el Tercer Trimestre (78) a la vez que se incrementa la producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Durante el Primer Trimestre, los niveles plasmáticos de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ llegarán incluso a doblarse con respecto a los valores de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ esperados en mujeres en edad fértil no embarazadas y alcanzarán el máximo valor durante el Tercer Trimestre. Tras el parto, los niveles de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ volverán a su estado basal durante la lactancia (79). Este incremento en la síntesis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ se produce al aumentar la actividad de la enzima 1α -hidroxilasa renal y probablemente de la 1α -hidroxilasa presente en la decidua y en la placenta (80). Hay que señalar que el aumento de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ se produce a expensas de la disponibilidad de $25(\text{OH})\text{D}$ existente en la gestante. También se ha demostrado que el catabolismo de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ está disminuido debido a la inactivación de la enzima placentaria implicada (81). Por el contrario, los niveles de síntesis de $25(\text{OH})\text{D}$ se mantienen estables durante todo el embarazo, a no ser que aumente la ingesta alimentaria por la dieta y con la suplementación vitamínica o se produzcan cambios en la síntesis endógena de Vitamina D, aunque los cambios producidos en la cinética del metabolito a lo largo del embarazo no están del todo esclarecidos (82).

Aunque el transporte transplacentario no está completamente dilucidado, la correlación entre los niveles plasmáticos de $25(\text{OH})\text{D}$ maternos en el Tercer Trimestre y los niveles en sangre de cordón del neonato han hecho creer que el

principal metabolito que atraviesa la placenta es la 25(OH)D (83,84), por lo que los niveles plasmáticos de 1,25(OH)₂D presentes en el feto tienen que deberse a la síntesis en el riñón fetal y a la posible contribución de la enzima 1 α -hidroxilasa placentaria (85). Así mismo, es de gran importancia tener en cuenta que el feto en desarrollo va a depender de las reservas maternas de 25(OH)D, por lo que las madres deficientes en 25(OH)D expondrán a sus hijos en crecimiento a un ambiente deficiente en Vitamina D, con la consecuente hipovitaminosis en el nacimiento e infancia temprana (86).

1.8.1. Efectos sobre la placenta y tejidos trofoblásticos

La placenta humana posee fisiológicamente todos los componentes implicados en el metabolismo de la Vitamina D, como son el VDR, la enzima 1 α -hidroxilasa y la enzima 24 α -hidroxilasa. Por tanto, tiene capacidad para sintetizar y catabolizar la 1,25(OH)₂D. La placenta tiene un papel fundamental en el transporte de Calcio, Fósforo y 25(OH)D para el correcto crecimiento del feto. La síntesis placentaria de 1,25(OH)₂D actúa sobre la mineralización ósea fetal y de forma autocrina es responsable del mantenimiento del saco gestacional en desarrollo y del control de la secreción de hormonas maternas y placentarias, como el estradiol, la gonadotropina coriónica humana (hCG), el lactógeno placentario y la progesterona, y tiene capacidad para limitar la producción de citoquinas proinflamatorias (87). En concreto, esta última función es de vital importancia puesto que la Vitamina D va a influir en las relaciones celulares entre madre y feto, regulando al sistema inmunitario innato para favorecer tanto la implantación como el mantenimiento viable de la gestación.

1.8.2. Efectos sobre el feto

Al ser la 25(OH)D el único metabolito que atraviesa la barrera placentaria para llegar al feto en desarrollo, las concentraciones plasmáticas de 25(OH)D fetales son completamente dependientes de las concentraciones maternas circulantes, por lo que un adecuado nivel de esta hormona va a garantizar la síntesis de la 1,25(OH)₂D por el riñón fetal y asegurar un correcto desarrollo óseo del esqueleto fetal en el útero. Esto es debido a que la Vitamina D favorece un adecuado aporte de Calcio y Fósforo al hueso en mineralización (88). También se

ha constatado que la Vitamina D va a influenciar la salud del niño en etapas tempranas e incluso en la edad adulta (89), no sólo previniendo deformidades óseas, ablandamiento de los huesos del cráneo (90) y baja talla, sino también la fragilidad futura de los huesos, disfunción pulmonar, asma (91), infecciones del tracto respiratorio, esquizofrenia (92) y Diabetes Mellitus tipo I (93).

1.9. DEFICIENCIA DE 25(OH)D DURANTE EL EMBARAZO

La prevalencia de la deficiencia e insuficiencia de la 25(OH)D afecta ampliamente a todas las gestantes a nivel mundial y es bastante común entre las gestantes europeas. Este hallazgo no sólo es exclusivo en mujeres embarazadas de latitudes más septentrionales (94) sino que también se ven afectadas las gestantes de regiones más soleadas (95). En los países del arco mediterráneo como España, los niveles plasmáticos de 25(OH)D en el rango de deficiencia (≤ 20 ng/mL) llegan a ser hasta del 18% entre las gestantes (96). La elevada prevalencia de niveles de 25(OH)D inadecuados en las mujeres embarazadas y sus posibles consecuencias sobre la salud materna y fetal ha hecho aumentar la preocupación de la comunidad científica (97). Numerosos estudios científicos han evidenciado que la 25(OH)D puede estar implicada en la aparición de diversos eventos adversos maternos y fetales (98) (Tabla 1.5).

Tabla 1.5. Eventos adversos asociados a la deficiencia de 25(OH)D

Eventos durante el Embarazo	Eventos Perinatales
Maternos	Maternos
HTA/Preeclampsia	Parto por cesárea
Diabetes Gestacional	Parto prematuro
Vaginosis bacteriana	
Salud ósea	
Neonatales	Neonatales
Desarrollo óseo	Talla baja
Crecimiento fetal restringido	Peso bajo
	Neonato pequeño para la edad gestacional
	Defectos congénitos

1.9.1. Preeclampsia y eventos hipertensivos gestacionales

La preeclampsia (PE) es una complicación obstétrica que se presenta en un 2-8% de la población de gestantes y es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materna y fetal (99). Esta patología cursa con la aparición de hipertensión de “*novo*”, proteinuria y disfunción endotelial placentaria, siendo responsable de graves afectaciones del sistema nervioso central, fallo renal, edema pulmonar, rotura hepática, síndrome HELLP¹, coagulación intravascular diseminada (CID), infartos placentarios en la gestante, y eventos perinatales adversos como parto prematuro, crecimiento intrauterino retardado (CIR) y bajo peso al nacer. Es un desorden muy heterogéneo cuya gravedad e instauración precoz va a depender de diversos factores de riesgo que aún no están del todo dilucidados, pero donde se incluyen la nuliparidad, la hipertensión materna crónica, edad materna elevada, obesidad, historia previa materna o familiar de PE, Diabetes Mellitus, enfermedad renal, presencia de anticuerpos antifosfolípido y embarazo múltiple (100). Normalmente la PE se instaura a partir de las 20 semanas de gestación (SG) y puede clasificarse de acuerdo a su gravedad como PE leve, si aparece después de las 34 SG o severa si se instaura antes de las 34 SG (101).

En la patogénesis de la PE está implicado el sistema inmunológico materno que hace que se considere a la propia placenta como un tejido extraño, produciendo un rechazo inflamatorio por medio de las células *Natural Killer* (NK) presentes en la decidua, que van destruyendo parcialmente las células del citotrofoblasto e impidiendo una remodelación adecuada del trofoblasto endovascular de las arterias espirales, provocando una hipoxia intermitente y el estrés oxidativo de la placenta. Como resultado, el sincitiotrofoblasto libera a la circulación materna una serie de factores antiangiogénicos y proinflamatorios con el fin de aumentar la perfusión placentaria, pero que acaban desequilibrando el binomio placenta-madre (102).

Es en este ambiente proinflamatorio placentario que se instaura durante la PE debido al estrés oxidativo y a la secreción de citoquinas, donde se cree que

¹ Síndrome HELLP: síndrome hipertensivo que cursa con hemólisis intravascular, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia.

tiene un papel importante la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, que actuaría como un modulador bioquímico del sistema inmunitario bloqueando la actuación de los linfocitos T y promoviendo la tolerancia inmunológica y la adecuada placentación (103). Su papel como posible inmunomodulador placentario ha contribuido a la realización de diversos estudios para intentar proporcionar algún tipo de evidencia sobre la asociación entre los niveles inadecuados de $25(\text{OH})\text{D}$ y la instauración de la preeclampsia.

1.9.2. Diabetes Mellitus Gestacional

La Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) es la alteración metabólica que más se asocia con el embarazo y se define como una intolerancia a los carbohidratos de gravedad variable que aparece por primera vez durante el transcurso de una gestación. Se caracteriza por hiperglucemia e intolerancia a los carbohidratos, debido principalmente a un aumento de la resistencia periférica a la insulina y a una deficiente secreción pancreática (104).

La prevalencia de la DMG está aumentando en todo el mundo y se calcula que afecta al 2-10% de todos los embarazos, en países industrializados (105). La DMG se asocia con graves eventos adversos para la madre y el feto en desarrollo, como son: infecciones urinarias, candidiasis vaginal, polihidramnios, estados hipertensivos del embarazo, prematuridad, macrosomía fetal, distocias, traumatismo obstétrico, aumento de la tasa de cesáreas y partos instrumentados, rápida pérdida de bienestar fetal (RPBF) ante o intraparto, inmadurez fetal, hipoglucemia e hiperbilirrubinemia neonatal (106). A todos estos eventos adversos hay que añadir que las gestantes con DMG tienen un mayor riesgo asociado de padecer Diabetes Mellitus (DM) tipo II posterior al embarazo (107) y que sus hijos poseen mayor riesgo de obesidad y de desarrollar DM tipo II con precocidad (108). Los factores de riesgo asociados al desarrollo de DMG son: edad materna ≥ 35 años, obesidad ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), antecedentes personales de DMG u otras alteraciones del metabolismo de la glucosa, resultados obstétricos previos que hagan sospechar una DMG no diagnosticada, macrosomía fetal e historia de DM en familiares de primer grado.

Diferentes estudios afirman que la Vitamina D está involucrada en el metabolismo de la glucosa facilitando la secreción de la insulina y aumentando la

sensibilidad de ésta por la glucosa (109). También se ha establecido que existe una elevada asociación entre los niveles de Vitamina D y la disfunción de la células β del páncreas (110). Todos estos hallazgos han hecho que se plantee la hipótesis de que la deficiencia de la Vitamina D predispone al desarrollo de DMG.

1.9.3. Eventos perinatales adversos: cesárea y parto prematuro

El parto por cesárea es un procedimiento de cirugía mayor indicado para la extracción del feto y la placenta del interior de la cavidad uterina. Se realiza cuando el parto vaginal no es posible o cuando éste conlleva un mayor riesgo materno-fetal. En los últimos años se ha incrementado a nivel mundial el número de cesáreas realizadas, especialmente en países industrializados. Aunque este tipo de procedimiento quirúrgico es a día de hoy seguro, sigue estando asociado a un aumento de la morbimortalidad materna comparado con los partos vaginales espontáneos. En España, el número de cesáreas se sitúa entre un 25-28% del total de partos realizados, un porcentaje algo inferior al encontrado en EE.UU, pero similar al resto de países europeos. Sin embargo, las recomendaciones de la OMS fijan el porcentaje de cesáreas idóneo en un 15%. Los factores que influyen en la realización de una cesárea pueden ser de tipo materno o fetal como: no progresión del parto (NPP), fracaso de inducción, desproporción cefalo-pélvica, presentación podálica, estrés fetal, rápida pérdida de bienestar fetal (RPBF) y cesárea o cirugía previa.

El receptor de la Vitamina D (VDR) se ha identificado en el músculo liso del útero y en el músculo esquelético (111), al cual se une la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ provocando el crecimiento de las células musculares, síntesis de proteínas y una correcta contractibilidad muscular (112). Debido a la influencia de la Vitamina D sobre el músculo, el parto por cesárea podría estar relacionado con una pobre funcionalidad muscular uterina en gestantes con niveles inadecuados de esta vitamina. Esta asociación entre deficiencia de Vitamina D y un mayor riesgo de parto por cesárea debería observarse en gestantes que finalizaron el parto por cesárea urgente debido a NPP o RPBF, donde la actividad muscular podría estar más comprometida que en las gestantes que se sometieron a una cesárea electiva o que finalizaron el parto vía vaginal.

Otro evento perinatal obstétrico con repercusión negativa sobre la salud materna y fetal es el parto prematuro o parto pretérmino (PP). El PP se define como aquel que se produce antes de la semana 37 de gestación o antes de los 259 días, contados a partir de la fecha de la última regla (FUR). El PP es una de las principales causas de morbilidad neonatal y de padecer secuelas a largo plazo, incluyendo déficits de desarrollo neurológico y enfermedades cardiovasculares, pudiendo llegar a la muerte neonatal. Pese a los progresos médicos obstétricos y neonatales, la prematuridad es un problema en aumento a nivel mundial con unas consecuencias devastadoras (113). Aproximadamente el 70-80% de los nacimientos pretérmino ocurren espontáneamente y suelen ser consecuencia de un trabajo de parto de forma precoz o por una rotura prematura de membranas (RPM). Aunque la etiología del PP se considera multifactorial, existe algunos factores que pueden predisponer a que esto ocurra, como distensión uterina, gestación múltiple, PE, hemorragia uterina, placenta previa, desprendimiento prematuro de placenta, infecciones maternas e inflamaciones y feto CIR (114).

Aunque el papel de la Vitamina D en el desarrollo del parto prematuro no está del todo dilucidado, existen muchas hipótesis respecto al efecto inmunomodulatorio de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ placentaria frente a la producción de citoquinas inflamatorias y células inmunitarias que favorecerían un ambiente proinflamatorio que pudiera desencadenar el parto prematuro (115). Otro de los efectos positivos de la Vitamina D frente al establecimiento del PP es su actividad antibacteriana. Se ha evidenciado una fuerte asociación entre las infecciones maternas uterinas y urinarias y el desarrollo del PP, también se ha comprobado que la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ reduce las infecciones bacterianas por la inducción de la síntesis de catelicina en numerosos tejidos, incluidas células fetales y de la placenta (116). La actividad antiinflamatoria, inmunomoduladora y antibacteriana de la Vitamina D pudiera tener un papel protector relevante frente al riesgo de parto prematuro (117).

1.9.4. Eventos neonatales adversos: baja talla, bajo peso y fetos pequeños para la edad gestacional

El peso, la talla y el perímetro craneal (PC) al nacimiento son los parámetros antropométricos más corrientemente utilizados para verificar el crecimiento fetal.

La valoración de estos parámetros es un indicador sensible, aunque no específico, del estado de salud y bienestar de un sujeto o de incluso una población (118). Estas mediciones y su relación con la edad gestacional en el momento del parto han permitido clasificar a los recién nacidos en: recién nacidos prematuros, a término y post-término, con peso adecuado o peso bajo para su edad gestacional, así como recién nacidos con crecimiento fetal normal y con retraso de crecimiento intrauterino. El registro de estos parámetros permite identificar no sólo a aquellos recién nacidos con mayor morbilidad y mortalidad en el período neonatal (119) sino también aquellos recién nacidos con riesgo de desarrollar precozmente en edades medias de la vida enfermedades metabólicas y cardiovasculares (120). Para el cálculo de estos parámetros fetales es de gran ayuda contar con los patrones antropométricos de la población de referencia, para poder determinar los percentiles de peso, talla y perímetro cefálico con respecto al sexo y la edad gestacional en el momento del nacimiento del neonato. Se considera que existe una restricción del crecimiento en longitud y del PC del recién nacido cuando sus medidas antropométricas están por debajo del percentil 3 para su sexo y edad gestacional al nacimiento (121). Otro parámetro de gran utilidad en la caracterización del crecimiento óptimo del neonato es el denominado “feto pequeño para la edad gestacional” (PEG), que se define como aquel neonato por debajo del percentil 10 para su peso, sexo y edad gestacional en el momento del parto (122).

La Vitamina D está implicada en múltiples procesos que afectan a la proliferación, diferenciación y maduración celular fetal (123), además de influir en la función placentaria, el metabolismo del Calcio y en una correcta mineralización ósea, factores esenciales para un adecuado crecimiento y desarrollo fetal (124). Debido a estos efectos, se ha despertado un gran interés por estudiar la posible asociación entre la Vitamina D y el desarrollo fetal adecuado.

II - HIPÓTESIS

II - HIPÓTESIS

Ante la creciente preocupación por conseguir un óptimo estado de salud en las gestantes y sus neonatos y debido a la elevada deficiencia e insuficiencia de Vitamina D en estas poblaciones tan sensibles, es de gran importancia realizar estudios que den a conocer el estatus nutricional de 25(OH)D de las gestantes en nuestra área de actuación.

Como ya hemos visto, la Vitamina D ejerce sus efectos en una gran multitud de tejidos y órganos, estando relacionada con diversas patologías que afectan a la morbimortalidad de las gestantes y sus neonatos. Con este estudio se pretende caracterizar a la población de gestantes de nuestra área de salud, identificar aquellas en riesgo de padecer deficiencia de Vitamina D y estudiar las posibles asociaciones con la presencia de eventos adversos obstétricos y perinatales. Teniendo en cuenta la enorme variabilidad de resultados que arrojan los diferentes estudios publicados, creemos que es de gran utilidad poder tener caracterizada a nuestra población gestante, ya que las conclusiones de otros trabajos científicos son difícilmente extrapolables cuando existen multitud de variables externas que pueden influir en una población. En concreto, todo este conocimiento adquirido podría abrir las puertas de posibles intervenciones futuras en la población de gestantes en pos de alcanzar un estatus óptimo de Vitamina D.

Nuestra hipótesis de estudio es que los niveles plasmáticos bajos de 25-hidroxivitamina D en gestantes pueden estar asociados con la aparición de eventos adversos concretos durante el embarazo, parto y en el neonato.

III - OBJETIVOS

III - OBJETIVOS

1. Cuantificar las concentraciones plasmáticas de 25-hidroxivitamina D en gestantes de distintas etnias en el Primer Trimestre del embarazo.
2. Evaluar la correlación entre la encuesta de exposición solar y hábitos dietéticos y la concentración plasmática de 25(OH)D en el Primer Trimestre.
3. Cuantificar las concentraciones plasmáticas de 25-hidroxivitamina D en gestantes de distintas etnias en el Tercer Trimestre del embarazo.
4. Analizar la asociación entre las concentraciones plasmáticas maternas de 25-hidroxivitamina D en el Primer Trimestre y la presencia de los eventos adversos maternos descritos.
5. Analizar la asociación entre las concentraciones plasmáticas maternas de 25-hidroxivitamina D en el Primer Trimestre y la presencia de los eventos adversos perinatales y neonatales descritos.
6. Analizar la asociación entre las concentraciones plasmáticas maternas de 25-hidroxivitamina D en el Tercer Trimestre y la presencia de los eventos adversos perinatales y neonatales descritos.

IV - MATERIAL Y MÉTODOS

IV - MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

El presente trabajo es un estudio prospectivo, descriptivo y observacional llevado a cabo entre los meses de Noviembre de 2014 y Septiembre de 2015, periodo en el cual se realizó un reclutamiento de gestantes pertenecientes al Área de Salud II de Cartagena (37°34'59.99"N, 0°58'59.99"O), que se encontraban en su Primer Trimestre del embarazo.

En el Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Santa Lucía de Cartagena se recogieron y analizaron las muestras de sangre provenientes de los distintos Centros de Salud en colaboración con los ginecólogos de la Consulta de Primer Trimestre del Servicio de Obstetricia y Ginecología del mismo hospital.

4.1.1. Etapas del estudio

En el presente estudio podemos destacar las siguientes etapas:

- Recogida y almacenamiento en el Laboratorio de Análisis Clínicos de las muestras sanguíneas de gestantes en su Primer Trimestre de embarazo, entre las semanas 9-13 de gestación.
- Realización de entrevistas personales a las gestantes que se encuentren entre las semanas 9-13 del embarazo, con el objetivo de recabar información sobre datos maternos. Revisión de las historias clínicas de las gestantes.
- Determinación de magnitudes bioquímicas de las muestras sanguíneas de las gestantes del Primer Trimestre incluidas en el estudio.
- Recogida y almacenamiento de las muestras sanguíneas de las gestantes participantes durante su Tercer Trimestre de embarazo, entre las semanas 35 -37 de gestación.
- Determinación de magnitudes bioquímicas de las muestras sanguíneas de las gestantes del Tercer Trimestre incluidas en el estudio.

- Recogida de datos del momento de parto y del neonato. Revisión de historias clínicas de las gestantes participantes.
- Análisis de resultados.

Cada una de las etapas irá siendo desarrollada en los siguientes apartados.

4.1.2. Tamaño muestral

Debido a las características fotobiológicas de la Vitamina D y con el objetivo de evitar posibles variaciones estacionales en la determinación analítica de la 25(OH)D, se procuró estandarizar en lo máximo posible el reclutamiento de las gestantes. Por este motivo, todas las muestras de Primer Trimestre fueron recogidas en las estaciones de otoño-invierno, en el periodo comprendido entre los meses de Noviembre de 2014 hasta Febrero de 2015.

En ese periodo de tiempo se recibieron en el Laboratorio de Análisis Clínicos 294 muestras de gestantes del Primer Trimestre que fueron alicuotadas y congeladas para su posterior análisis. Según los datos epidemiológicos recogidos gracias al programa de Cribado Prenatal del Primer Trimestre, observamos que la distribución de gestantes según etnias en el Área de Salud II de Cartagena era de: 80-85% de gestantes caucásicas, 10-15% de gestantes árabes y 3-5% de gestantes sudamericanas.

4.2. PROCEDENCIA DE LAS MUESTRAS

En el año 2012 se puso en marcha en nuestra comunidad el Programa Integral de Atención a la Mujer de la Región de Murcia (PIAM), cuyo objetivo es dar asistencia sanitaria a todas las mujeres mayores de 14 años en relación a procesos básicos concretos de la vida de la mujer desde un punto de vista integral que englobe aspectos biopsicosociales, preventivos y terapéuticos. Dentro del marco de actuación del PIAM existe un subprograma denominado "Atención al embarazo, parto y puerperio" donde se incluye a todas las mujeres embarazadas de la región para promover la salud y el bienestar desde el comienzo del embarazo. Una de las actuaciones de este programa consiste en la realización de un control bioquímico programado para la realización del Cribado Prenatal del Primer Trimestre. De esta forma, se fue reclutando a las gestantes que en su

Primer Trimestre del embarazo y pertenecientes al Área de Salud II de Cartagena eran incluidas en el PIAM a través de los Centros de Salud.

Para poder obtener la máxima sensibilidad y potencia en la detección de aneuploidías cromosómicas en el Cribado Prenatal del Primer Trimestre en nuestra Área de Salud, se ha optado por la realización del cribado combinado en dos etapas, que incluye tanto marcadores bioquímicos como ecográficos (125), aprovechando de esta forma la mayor sensibilidad de los marcadores según la edad gestacional:

- Primera etapa: realización de extracción sanguínea a todas las gestantes de Primer Trimestre que llegan a su Centro de Salud entre las semanas 9-13 de la gestación y determinación de los dos marcadores bioquímicos asociados al cribado: PAPP-A (proteína plasmática asociada al embarazo) y la fracción β libre de la hormona hCG (β -hCG libre).
- Segunda etapa: realización de ecografía en la Consulta del Primer Trimestre del Servicio de Obstetricia del Hospital Santa Lucía, entre las semanas 11 a 13 de la gestación. Se incluye la medición ecográfica de la longitud craneocaudal (LCC), la translucencia nugal (TN) y otros datos ecográficos fetales secundarios.

Todas las muestras de sangre de las gestantes del Primer Trimestre procedentes de los Centros de Salud fueron procesadas en el Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Santa Lucía. Después de la realización de las determinaciones bioquímicas básicas solicitadas, con el suero excedente de cada una de las gestantes, se realizaron 2 alícuotas de 1 mL cada una. Las muestras de suero permanecieron congeladas a -80°C hasta la posterior determinación analítica de la 25(OH)D. La medición de la 25(OH)D sólo se realizó en aquellas participantes que finalmente fueron incluidas en el estudio y firmaron el consentimiento informado (CI). El resto de muestras de suero de las gestantes que no cumplieron los criterios de inclusión o rechazaron participar en el estudio, fueron desechadas.

Durante el Tercer Trimestre del embarazo y siguiendo el protocolo del PIAM, a todas las mujeres embarazadas de la región se les vuelve a solicitar un control bioquímico y microbiológico entre las semanas 35-37 de la gestación. De

nuevo, desde todos los Centros de Salud vuelven a llegar al Laboratorio de Análisis Clínicos las muestras sanguíneas de las gestantes de Tercer Trimestre. Una vez que las determinaciones analíticas básicas estaban finalizadas, se seleccionaron y congelaron sólo las muestras de suero de las gestantes que fueron incluidas en el estudio durante el Primer Trimestre. Se siguió el mismo procesamiento de muestras para la posterior medición de la 25(OH)D que se utilizó para el Primer Trimestre. Todas las muestras sanguíneas de Tercer Trimestre fueron recogidas durante la primavera-verano, en los meses de Mayo a Agosto, cuando las gestantes iban alcanzando su Tercer Trimestre del embarazo.

4.3. SELECCIÓN DE GESTANTES PARTICIPANTES

Se contactó con las posibles participantes del estudio el día que acudieron al Servicio de Obstetricia del Hospital Santa Lucía para realizar la ecografía de Primer Trimestre, entre las semanas 11 a 13 de la gestación. Una vez realizada la ecografía, el obstetra les informaba de que se les iba a realizar una encuesta para un estudio. En una consulta anexa y habilitada para tal fin, esperábamos a las pacientes, nos presentábamos, explicábamos en qué consistía el estudio que estábamos realizando y su finalidad y les pedíamos su colaboración para participar en el estudio y realizar una encuesta relacionada con sus hábitos de vida y alimentación.

En una primera toma de contacto, tras una breve serie de preguntas básicas sobre salud y el inicio del embarazo, se comprobó la idoneidad de las gestantes en el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión. A las candidatas que superaron este primer paso, se les proporcionó información relativa al estudio que queríamos llevar a cabo, pidiendo su colaboración para participar en el mismo. A todas las gestantes que accedieron a participar en el proyecto, se les entregó un documento con el consentimiento informado (Anexo I), el cual firmaron voluntariamente, dando así su conformidad para participar en este proyecto. Así mismo, se les proporcionaron las herramientas adecuadas para revocar en cualquier momento su derecho a la participación en el estudio (Anexo I). A continuación, se les realizó una entrevista en mayor profundidad para recabar información materna relevante para el estudio. Todas las entrevistas a las gestantes del Primer Trimestre fueron realizadas por la misma persona.

4.3.1. Criterios de inclusión de las gestantes

De todas las posibles gestantes candidatas para participar en el estudio, se consideró sólo a:

- Mujeres embarazadas mayores de 18 años
- Gestación única
- Reclutadas en su Primer Trimestre del embarazo (9 a 13 semanas de gestación)
- Residentes en el Área de Salud II de Cartagena

4.3.2. Criterios de exclusión de las gestantes

Las gestantes que cumplieron cualquiera de los criterios expuestos a continuación, no fueron incluidas en el estudio:

- Gestación múltiple
- Menores de 18 años
- Gestantes con Diabetes Mellitus tipo I-II
- Gestantes con hipertensión arterial crónica (HTA)
- Gestantes con hipertensión gestacional en embarazos anteriores
- Gestantes con enfermedad renal o hepática conocida
- Gestantes con alguna patología o enfermedad grave de base
- Gestantes que rechazaran participar en el estudio o no firmaran el C.I

Posteriormente a través de la consulta en el Programa de Gestión de Historias Clínicas del Sistema Murciano de Salud (SELENE), se verificó la idoneidad de inclusión en el estudio de las pacientes que firmaron el CI y la veracidad de la información básica aportada por las gestantes que fueron previamente preseleccionadas durante la entrevista.

4.3.3. Resultado de la selección de gestantes

De las 294 mujeres gestantes de Primer Trimestre que inicialmente fueron preseleccionadas para la participación en el estudio, 41 gestantes no cumplieron con los criterios de inclusión propuestos y 25 tuvieron hallazgos ecográficos

adversos que causaron la interrupción del embarazo durante el Primer Trimestre. Durante el Segundo Trimestre, 10 de las gestantes abandonaron el seguimiento del embarazo en la Sanidad Pública y 3 gestantes interrumpieron su embarazo. De las 228 gestantes de Primer Trimestre reclutadas, finalmente 215 completaron el estudio a través del Primer, Tercer Trimestre y parto. (Figura 4.1).

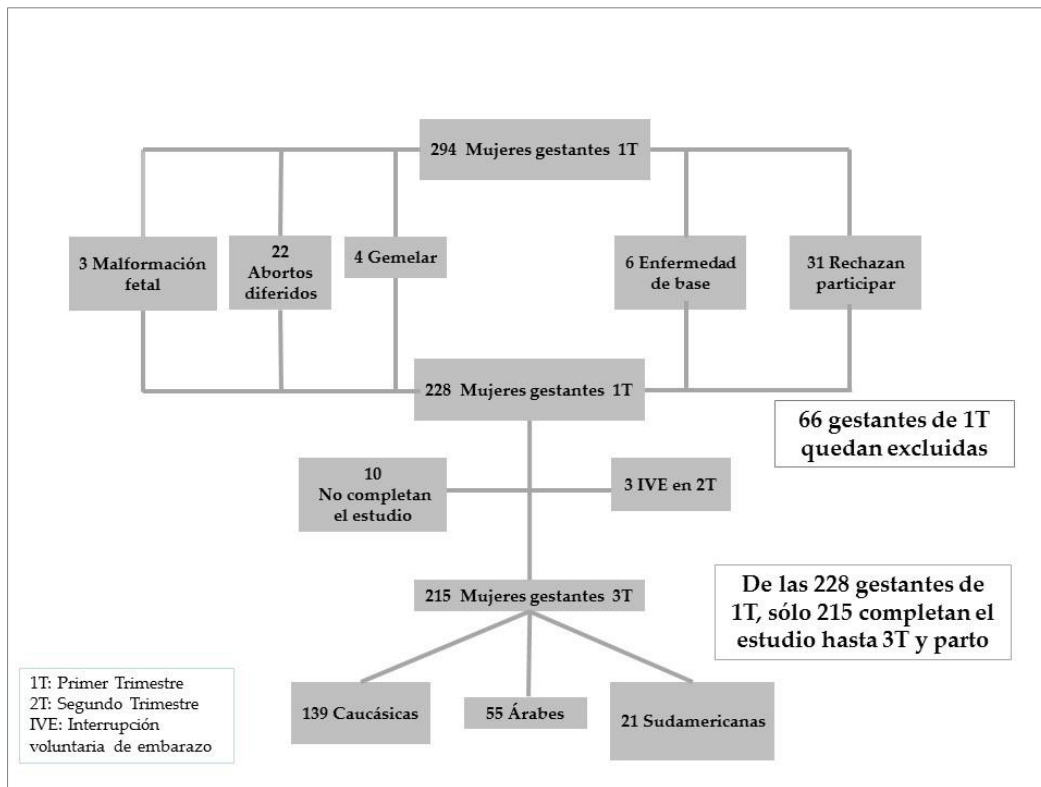


Figura 4.1. Esquema resumen de la selección de gestantes del estudio

4.4. RECOGIDA DE DATOS MATERNOS DE PRIMER TRIMESTRE: ENTREVISTA A LAS PARTICIPANTES

Para realizar la estimación de la exposición solar y la ingesta dietética de Vitamina D de las gestantes participantes en este trabajo, se decidió emplear un cuestionario de exposición solar y de frecuencia de consumo de alimentos. Para ello se tomó como referencia el cuestionario realizado por *Garabédian y cols.* (126) basado en una publicación sobre la prevención de la carencia de Vitamina D en

adolescentes franceses. El cuestionario original de *Garabédian* fue modificado para adaptarlo a las peculiaridades y hábitos alimenticios de la población española y así, poder estimar el estatus nutricional de Vitamina D de nuestras gestantes.

Para la validación de nuestro cuestionario teniendo en cuenta las características intrínsecas de viabilidad, fiabilidad y validez, se procedió a realizar primeramente un borrador del cuestionario a una población de mujeres jóvenes en edad fértil que se ofrecieron voluntarias, procedentes del Servicio de Análisis Clínicos y así, poder detectar errores en el formato del cuestionario. El cuestionario una vez modificado y corregido resultó sencillo de leer y de fácil comprensión con preguntas breves y claras. Ninguna de las gestantes entrevistadas tuvo dudas o hizo preguntas acerca de ninguna de las cuestiones debidas a algún defecto de forma o de contenido. El cuestionario elaborado para las gestantes estaba estructurado en tres partes bien diferenciadas (Anexo II):

- Datos maternos y socio-epidemiológicos: se recogieron aspectos básicos sobre información materna. Esta parte fue elaborada con preguntas de tipo abierto y preguntas a responder con opciones prefijadas.
- Datos sobre actividad física y exposición solar relativa: en esta parte del cuestionario todas las preguntas se realizaron con opciones de respuesta prefijadas.
- Encuesta nutricional básica: se recogieron datos sobre frecuencia de consumo de ciertos alimentos seleccionados en base a las características y hábitos nutricionales de la población española.

4.4.1. Datos maternos y socioepidemiológicos

El cuestionario recoge información sobre los siguientes aspectos:

- *Datos personales*: nombre, apellidos, número de historia clínica (NHC), edad, país de nacimiento y teléfono de contacto. Todos los datos personales se mantuvieron en la más estricta confidencialidad.
- *Etnia de la gestante*
- *Datos antropométricos*: peso (kilogramos, kg) y talla corporal (metros, m) para poder calcular el índice de masa corporal (IMC).

IMC= peso (kg) / talla (m)²

- *Fórmula obstétrica*: números de partos, abortos y cesáreas previas.
- *Nivel de estudios y formación*. Codificado como: sin estudios, estudios primarios, bachillerato o FP y estudios universitarios.
- *Ocupación laboral*. Codificada como: desempleada o empleada.
- *Hábitos tóxicos*: tabaquismo, codificado como: no, ocasional, <15 cigarrillos/día o >15 cigarrillos/día; consumo de alcohol, codificado como: nunca, ocasional o frecuente y consumo de tóxicos, codificado como: nunca, ocasional o frecuente.
- *Consumo de suplementos de Vitamina D*. Codificado como: no, diario, 2-3 veces/semana ó 4-5 veces/semana. A las pacientes que consumían suplementos vitamínicos se les preguntó la marca comercial.

4.4.2. Actividad física y exposición solar

Dentro de este apartado se recogieron datos para estimar la cantidad de exposición solar recibida por las gestantes de Primer Trimestre, atendiendo a las siguientes preguntas (Tabla 4.1):

- *Realización de alguna actividad física al aire libre* como: correr, andar, pasear al perro, senderismo, excursiones a la naturaleza. Codificada como: no, a veces o sí.
- *Zona corporal de exposición solar*. Codificado como: cabeza; cabeza, brazos y piernas o cuerpo entero.
En el caso de gestantes de origen árabe, se recogieron datos sobre sus hábitos de vestimenta y si solían mantener su cuerpo completamente cubierto cuando salían fuera de casa.
- *Horario de exposición solar entre las 12 y las 16 horas*. Codificado como: no, a veces o sí.
- *Lugar de exposición solar*. Codificado como: ciudad, campo o montaña.
- *Uso de cremas con factor de protección solar (FPS) >15*. Codificado como: sí o no.
- *Uso de camas de rayos UV*. Codificado como: no, a veces o sí.
- *Días de exposición solar*. Codificado como: lunes a viernes, fines de semana o toda la semana.

Para poder realizar el cálculo estimado de la cantidad de exposición solar recibida por cada participante (Tabla 4.1), cada una de las respuestas prefijadas de esta parte del cuestionario estaba codificada con un valor diferente, siendo el valor máximo para cada pregunta de 3 puntos. De forma que, a más exposición solar mayor puntuación se obtenía en el cuestionario.

Tabla 4.1. Valores asignados en la encuesta de exposición solar

Actividad física al aire libre:		
No	A veces	Si
0	1	2
Zona corporal de exposición solar:		
Cabeza	Cabeza, brazos y piernas	Cuerpo entero
0	1	2
Hora de exposición solar (12-16 horas):		
No	A veces	Si
0	1	2
Lugar de exposición solar:		
Ciudad	Campo	Montaña
1	2	3
Uso de crema con FPS >15:		
Si	No	
-1	0	
Uso de camas de rayos UV:		
No	A veces	Si
0	1	2
Días de exposición solar		
Lunes-Viernes	Fin de semana	Semana completa
1	2	3

FPS: factor de protección solar; UV: ultravioleta.

A cada paciente se la evaluó según sus respuestas con un máximo de 14 puntos por encuesta. Se entendió que las respuestas codificadas como “no, a veces o sí” resultantes de la encuesta sobre exposición solar se correspondieron con los siguientes valores:

- No: cuando la exposición solar era menor de un día a la semana.
- A veces: cuando la exposición solar tenía lugar menos de 4 días, pero más de 1 día a la semana.
- Sí: cuando 4 o más días de la semana se exponían a la luz solar al menos durante 15 minutos.

4.4.3. Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos

Se elaboró una lista de alimentos ricos en Vitamina D basándonos en los que habitualmente son consumidos en España, englobando casi al 95% de los alimentos que contienen esta vitamina en su composición nutricional (127):

- Pescado fresco o congelado cocinado: sardina, salmón, boquerón, arenque, trucha, caballa, atún y fletán.
- Pescado ahumado: salmón, trucha, caballa y arenque.
- Pescado crudo (sushi): atún, salmón y caballa.
- Pescados en conserva: sardina, arenque, anchoa, atún y caballa.
- Huevos.
- Embutido de cerdo, hígado, patés, foie, tocino y salchichas.
- Setas: champiñones, níscolos y shiitake.
- Leche.
- Yogures, postres lácteos, flan y natillas.
- Mantequilla y margarina.
- Cereales, galletas y bollería industrial.
- Zumos, batidos u otro tipo de bebidas elaboradas.

Basándonos en esta lista se elaboró un cuestionario de frecuencia de consumo de estos alimentos para poder estimar el aporte medio diario de Vitamina D durante el Primer Trimestre de embarazo (Tabla 4.2).

Tabla 4.2. Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos

Pescado fresco, congelado (cocinado) o crudo: sardina, salmón, arenque, trucha			
No (0)	1-2/mes (2)	1/semana (6)	2 ó + / semana (12)
Pescado fresco, congelado (cocinado) o crudo: atún, boquerones, caballa, fletan			
No (0)	1-2/mes (1)	1/semana (2)	2 ó + / semana (4)
Pescado ahumado: salmón			
No (0)	1-2/mes (2)	1/semana (4)	2 ó + / semana (8)
Pescados en conserva: sardina, arenque			
No (0)	1/semana (2)	2/semana (4)	3 ó + / semana (6)
Pescados en conserva: atún, caballa, bonito, anchoas			
No (0)	1/semana (1)	2/semana (2)	3 ó + / semana (3)
Huevos:			
< 2/semana (0)	2-5/semana (2)	6-10/semana (5)	>10/semana (7)
Embutido de cerdo: hígado, patés, foie, tocino, salchichas, jamón de york, mortadela			
No (0)	1-3/semana (0,5)	4-6/semana (1)	6 ó +/semana (1,5)
Setas: champiñones, niscalos, shiitake			
No (0)	1/mes (1)	1-2/mes (2)	1/semana (3)
Leche: tipo de bebida y marca comercial			
No (0)	N.º vasos/día:		
Yogures, postres lácteos: tipo y marca comercial			
No (0)	N.º unidades/día		
Mantequilla, margarina: tipo y marca comercial			
No (0)	N.º porciones/semana		
Cereales de desayuno, galletas, bollería: tipo y marca comercial			
No (0)	N.º porciones/semana		
Zumo, batidos, bebidas elaboradas: tipo y marca comercial			
No (0)	N.º unidades/día		

El cuestionario constó de diversas preguntas de frecuencia de consumo de los alimentos seleccionados con respuestas prefijadas en su mayoría que iban codificadas con un valor numérico y otras que admitían una respuesta libre (Tabla 4.2). Cuando se interrogó sobre la leche, derivados lácteos, cereales, galletas, zumos y bebidas, al ser alimentos que se encuentran frecuentemente suplementados, se requirieron las marcas comerciales para poder obtener la composición nutricional del alimento y así calcular el aporte medio de Vitamina D.

Como en el caso del cuestionario sobre la exposición solar y basándonos en el algoritmo de frecuencia de consumo de alimentos diseñado por *Garabédian y cols.* (126), se fueron puntuando las respuestas prefijadas del cuestionario con valores numéricos del 0 al 12 según la frecuencia de consumo de cada alimento descrito. En la Tabla 4.2 se puede consultar las posibles respuestas para cada pregunta y entre paréntesis el valor asignado a cada una. Para estimar el aporte medio diario de Vitamina D por gestante, se fueron sumando los puntos obtenidos de las respuestas prefijadas. A cada punto obtenido le correspondía un valor de Vitamina D calculado a partir del algoritmo usado por *Garabédian y cols.* (126) de forma que:

- 1 punto: equivale a 2,5 µg de Vitamina D/semana
- 1 µg de Vitamina D: equivale a 40 UI de Vitamina D

En las respuestas de tipo libre, se calculó la concentración de Vitamina D consultando la cantidad de Vitamina D que contenían los alimentos según marca comercial y cantidad ingerida. También se tuvo en cuenta en el momento del cómputo total la cantidad de Vitamina D ingerida con los suplementos vitamínicos, en las gestantes suplementadas. Una vez tuvimos todos los valores de ingesta calculados en µg de Vitamina D/día, se transformaron en UI de Vitamina D por día, debido a que es la forma más común de expresarlos.

4.5. ANÁLISIS DE LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

A todas las gestantes participantes en el estudio se les realizaron dos extracciones sanguíneas por el personal de enfermería de los Centros de Salud. La

primera, entre las 9-13 semanas de gestación y la segunda entre las 35-37 semanas de gestación.

Las muestras se extrajeron por punción venosa a primera hora de la mañana, después de haber mantenido un ayuno nocturno de 8 horas y fueron enviadas por transporte en neveras refrigeradas al Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Santa Lucía. Una vez recepcionadas, fueron inmediatamente centrifugadas durante 5 minutos a 3.500 rpm en una centrífuga refrigerada (*Thermo Scientific*® ST 40R). Las alícuotas de los sueros fueron congeladas a -80°C en tubos eppendorf de polipropileno con tapón (53) y fueron descongeladas simultáneamente para proceder a la medición de la 25(OH)D.

Con las muestras de las gestantes recogidas durante el Tercer Trimestre se procedió de igual forma. Durante el análisis bioquímico rutinario de las muestras sanguíneas del Primer Trimestre, adicionalmente se midieron los niveles plasmáticos de Calcio, Fósforo y PTH, para poder descartar a las participantes que pudieran tener patologías del metabolismo fosfocálcico no conocidas.

4.5.1. Determinación del Calcio y Fósforo

La determinación cuantitativa del Calcio y del Fósforo plasmáticos se realizó en las plataformas automatizadas Advia 2400 (*Siemens Healthcare Diagnostics*®). El principio de medida del Calcio se basa en un método colorimétrico en el que los iones de Calcio, forman un complejo coloreado con el arsenazo III a bajo pH, que se mide a una longitud de onda de 658-694 nm. La cantidad de Calcio presente en la muestra medido por espectrofotometría es directamente proporcional a la intensidad del complejo coloreado que se forma (128).



El principio de medida del Fósforo plasmático, se fundamenta en un método espectrofotométrico directo en el que los iones de Fósforo inorgánico reaccionan con el molibdato amónico en presencia de ácido sulfúrico para formar un complejo de fosfomolibdato no reducido que se mide a una longitud de onda de 340-658 nm como reacción a punto final. La intensidad de absorción de este

compuesto es directamente proporcional a la cantidad de Fósforo presente en la muestra (129).



4.5.2. Determinación de la hormona paratiroidea (PTH)

La determinación cuantitativa de la hormona paratiroidea (PTH) se realizó en suero usando el sistema automatizado Advia Centauro® (*Siemens Healthcare Diagnostics*®) (Figura 4.2).

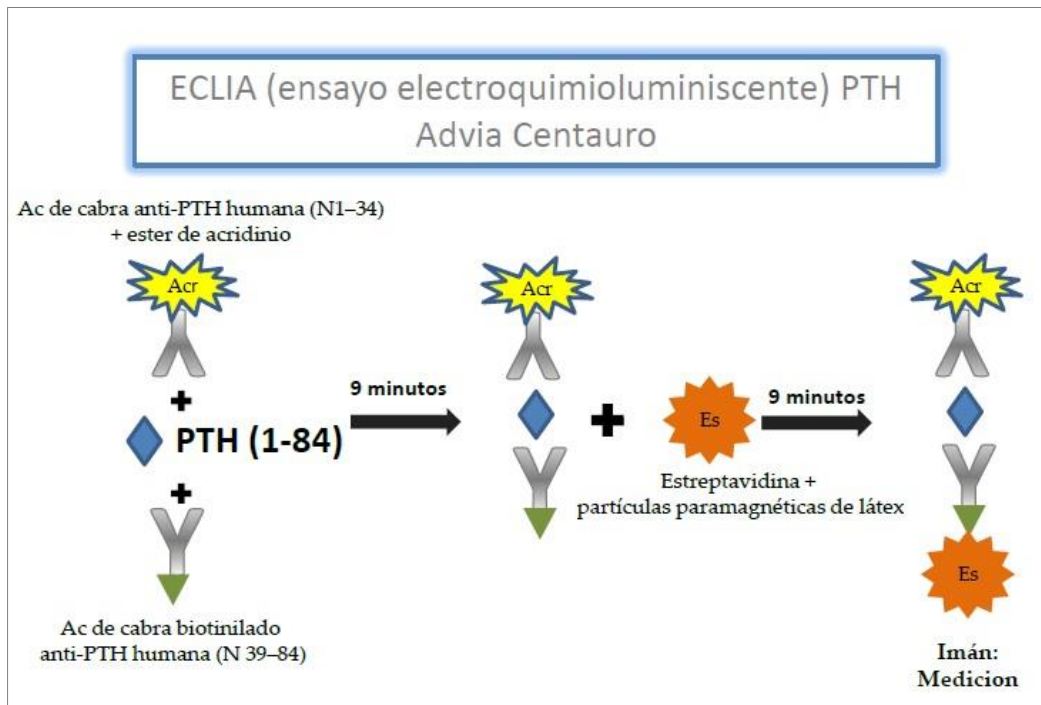


Figura 4.2. Ensayo ECLIA para la PTH según ADVIA Centauro®

La medida de la molécula completa de PTH (84 aminoácidos) se basa en un inmunoensayo tipo sándwich a dos puntos que utiliza tecnología electroquimioluminiscente directa (ECLIA), usando cantidades constantes de dos anticuerpos anti-PTH humana en el reactivo lumínico. El primer anticuerpo es un anticuerpo policlonal de cabra anti-PTH humana (N-terminal 1-34) marcado con

éster de acridinio. El segundo anticuerpo es un anticuerpo policlonal de cabra biotinilado anti-PTH humana (región 39–84). El complejo formado se une a partículas paramagnéticas de látex que se encuentran recubiertas de estreptavidina unida covalentemente a la fase sólida.

Los ensayos ECLIA combinan la reacción convencional Ag-Ac (antígeno-anticuerpo tipo sándwich) sobre la superficie de una micropartícula magnética y una reacción electroquímica sobre la superficie de un electrodo para generar luminiscencia. La estreptavidina es la base de los inmunoensayos de ECLIA y se acopla a todas las moléculas biotiniladas. El sistema estreptavidina-biotina es muy eficaz para proporcionar inmunorreactividad alta y constante de los antígenos y anticuerpos fijados. Para desencadenar la reacción ECLIA sólo se requiere una simple excitación eléctrica. Las reacciones quimioluminiscentes que producen una emisión de luz detectable, lo hacen gracias a partículas luminiscentes como el marcador de éster de acridinio, que son activadas eléctricamente, por la aplicación de un voltaje, a la mezcla de reacción. El producto final de la reacción se forma en la misma fase de medida. La emisión de luz se mide con un fotomultiplicador situado por encima de la célula de excitación. Existe una relación directa entre la cantidad de PTH presente en la muestra del paciente y la cantidad de unidades relativas de luz detectadas por el sistema.

Todas las características de los test bioquímicos básicos realizados, quedan recogidas en la Tabla 4.3:

Tabla 4.3. Análisis de los parámetros bioquímicos

Características	Calcio (mg/dL)	Fósforo (mg/dL)	PTH (pg/mL)
Ciclos de deshielo	1	1	1
Estabilidad a <80°C	1 año	1 año	8 meses
Tipo de muestra	Suero, plasma (heparina de litio)	Suero, plasma (heparina de litio)	Suero, plasma (EDTA)
Rango de medida	1,0–16,0	0–20	2,5–1.900
CV inter-ensayo (%)	≤1,9	≤1,6	≤5,2
Valores de referencia	8,7–10,4	2,4–5,1	14-72

CV: coeficiente de variación.

4.5.3. Determinación de 25-hidroxivitamina D

El método analítico que se empleó para la determinación de la concentración sérica de 25(OH)D fue la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en régimen isocrático y columna de fase reversa, empleando como fase móvil acetonitrilo para favorecer la separación cromatográfica. Posteriormente las diferentes fracciones fueron identificadas mediante un detector ultravioleta a 265 nm. Empleando este método, es posible determinar de forma separada las concentraciones de 25(OH)D₃ y 25(OH)D₂ presentes en la muestra.

Antes de realizar al análisis cromatográfico de las muestras existe una fase previa de preparación manual, cuya finalidad es romper la unión de la 25(OH)D con su proteína enlazante (VDBP) para poder determinar las concentraciones libres de 25(OH)D₃ y 25(OH)D₂. Para ello las muestras se mezclaron con 150 µL de tricloroacético y 200 µL de fosfato tripotásico trihidratado para conseguir la precipitación de las proteínas. A todas las muestras también se les añadió 150 µL de estándar interno disuelto en acetonitrilo para favorecer la separación de las diferentes fases, ya que la 25(OH)D al ser liposoluble, es más miscible en un disolvente orgánico que en la fase acuosa del suero. A continuación, se agitó vigorosamente la mezcla para favorecer la precipitación de las proteínas durante al menos 20 segundos y se centrifugó inmediatamente a temperatura ambiente a 12000 g durante 10 minutos con la finalidad de eliminar el precipitado formado. Después de la centrifugación, cada muestra se había separado en varias fases y con mucho cuidado se cogieron 100 µL de la fase superior que es la que contiene 25(OH)D₃ y 25(OH)D₂ libres y se traspasaron a un vial de cristal etiquetado con tapón perforable.

El cromatógrafo empleado para la determinación de estos metabolitos fue un Agilent 1200 acoplado con un detector de UV Agilent Infinity 1260 usando el kit de reactivos de Biorad. Según las especificaciones técnicas, se inyectan 20 µL de muestra en la columna que son bombeados a un flujo de 1.1 mL/min y con una temperatura de horno de 45°C. Durante los 12 minutos que dura el cromatograma, irán apareciendo los diferentes picos de los metabolitos presentes en la muestra. Junto a las muestras se procesaron un calibrador y dos controles, uno en rango de concentración baja y otro en el rango de concentración alta que llevaron la misma metódica de preparación que las muestras. Los calibradores

facilitados por el fabricante son trazables al material de referencia estándar para 25(OH)D₃ y 25(OH)D₂ fabricado por el NIST.

La cuantificación de los metabolitos de la 25(OH)D se realizó mediante el método del estándar interno, una sustancia conocida que se incorpora a todas las muestras, calibrador y controles en la misma cantidad. Para calcular la concentración de cada uno de los analitos, el software al que el cromatógrafo envía sus datos, identifica a cada uno de los metabolitos y al estándar interno según los tiempos de retención, que son característicos de cada compuesto que se separa (Tabla 4.4).

Tabla 4.4. Características del cromatograma para la determinación de 25(OH)D

Duración del cromatograma: 12 minutos	
Picos	Tiempo de retención (minutos)
1: 25(OH)D ₃	6,3
2: Pico del sistema	6,9
3: 25(OH)D ₂	7,7
4: Vitamina A	8,5
5: Estándar interno	9,5

Posteriormente, el programa mide la altura del pico de cada calibrador, control y muestra de paciente con una precisión de 0,5 mm (Figura 4.3). Finalmente se aplica la siguiente fórmula para extraer la concentración de 25(OH)D₃ y 25(OH)D₂:

[Concentración 25(OH)D₃] = [Concentración Calibrador 25(OH)D₃] × Calibrador:
 (Altura pico Estándar Interno) / Calibrador: [Altura pico 25(OH)D₃] × Muestra: [Altura
 pico 25(OH)D₃] / Muestra: Altura pico Estándar Interno)

De forma análoga se calcula la concentración para 25(OH)D₂.

El límite de detección para la 25(OH)D₃ utilizando esta técnica es de 1,4 ng/mL con un CV intraensayo de 3,7%. El límite de detección para la 25(OH)D₂ es de 1,3 ng/mL con un CV intraensayo de 3,7%.

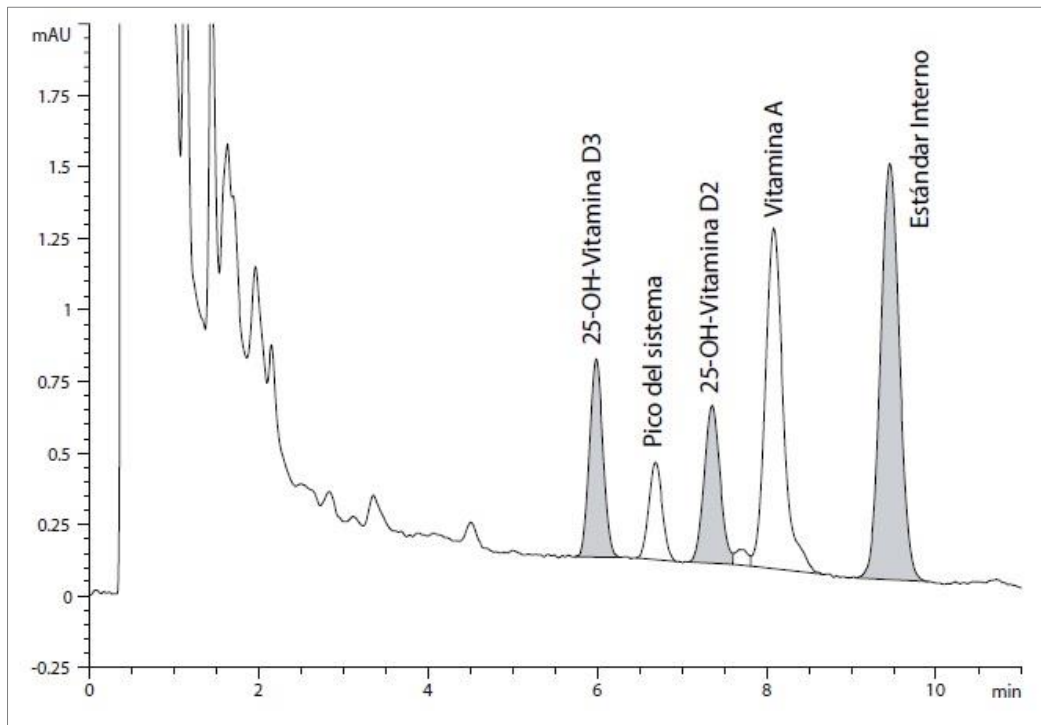


Figura 4.3. Análisis del cromatograma de la 25(OH)D

El valor de 25(OH)D de un individuo se origina con la suma de ambos metabolitos presentes en el organismo: 25(OH)D₃ y 25(OH)D₂, como resultado de la adquisición por ingesta dietética y por la síntesis endógena (Tabla 4.5).

Tabla 4.5. Valores de referencia de 25(OH)D

25(OH)D ₃ +D ₂ total	
Deficiencia severa	<10 ng/mL
Deficiencia moderada	10-20 ng/mL
Insuficiencia	21-29 ng/mL
Suficiencia	≥30 ng/mL

Los rangos de referencia utilizados para clasificar a las gestantes según sus niveles de 25(OH)D se resumen en la Tabla 4.5, y están basados en los valores publicados por las sociedades científicas *IOM* y *Endocrine's Society*, ya que son los más ampliamente aceptados por la comunidad científica.

4.6. RECOGIDA DE VARIABLES CLÍNICAS

Las variables clínicas seleccionadas para nuestro estudio fueron recogidas mediante la revisión de historias clínicas e informes del Servicio de Obstetricia y Ginecología durante el embarazo, de la Sección de Urgencias Obstétricas en el momento del parto y del Servicio de Pediatría en el momento de la acogida del recién nacido. Toda esta información fue recopilada diariamente usando como herramientas el sistema de información del laboratorio (SIL) Servolab® (*Siemens Healthcare Diagnosis*®) y el Programa Gestor de Historias Clínicas SELENE del Sistema Murciano de Salud (SMS). El periodo de recogida de datos del parto se prolongó desde el mes de Julio hasta el mes de Septiembre del 2015. Como variables de origen materno se seleccionaron:

- *Edad gestacional en el momento del parto (EG)*: la edad gestacional se refiere a la duración del embarazo indicada como tiempo transcurrido desde la fecha de última regla (FUR) hasta el momento en el que se ha producido el parto. Se expresa en semanas de gestación (SG) y/o en días.
- *Realización del Test de O'Sullivan (TO)*: el Test de O'Sullivan es la prueba de cribado que se realiza para detectar a las gestantes en riesgo de padecer Diabetes Mellitus Gestacional. Se debe realizar en la semana 10 de gestación a todas las embarazadas con factores de riesgo para el desarrollo de DMG y posteriormente en la semana 24-28 como al resto de gestantes que no tienen ningún factor de riesgo asociado. Consiste en suministrar una sobrecarga oral de 50 gramos de glucosa y realizar una extracción sanguínea a los 60 minutos en la que se determinará la glucosa sérica. A todas las embarazadas que superen el valor umbral de 140 mg/dL de glucosa en sangre se les considerará la prueba de cribado como positiva y se les solicitará la realización de una sobrecarga oral de glucosa (SOG) de 100 gramos para confirmar el diagnóstico de DMG entre 1-2 semanas después. Las gestantes con valores plasmáticos de glucosa a los 60 minutos menores de 140 mg/dl, se considera

que no están en riesgo de desarrollar DMG y no se les somete a más pruebas. El Test de O'Sullivan se codificó como TO positivo o TO negativo. Tener el Test de O'Sullivan positivo se consideró como un evento adverso de tipo materno.

- *Diabetes Mellitus Gestacional (DMG)*: desarrollo de Diabetes Mellitus durante el embarazo. Se consideró gestantes con DMG las que tras la realización de una SOG de 100 gramos entre la semana 25-30 del embarazo y con el TO previo positivo, tuvieron dos o más valores de glucosa plasmáticas mayores o iguales que los valores de referencia para cada tiempo. Se realizan cuatro extracciones sanguíneas y se determina la glucosa en los tiempos: basal, 60 minutos, 120 minutos y 180 minutos (Tabla 4.6). Los resultados de la SOG fueron codificados como: positivo o negativo. Desarrollar DM durante el embarazo se consideró como un evento adverso de tipo materno.

Tabla 4.6. Valores normales de glucemia tras SOG de 100 g

Basal	<105 mg/dL
60 minutos	<190 mg/dL
120 minutos	<165 mg/dL
180 minutos	<145 mg/dL

- *Aparición de estados hipertensivos durante el embarazo y/o Preeclampsia (PE)*: la PE es el desarrollo patológico de estados hipertensivos durante la gestación que llevan aparejada una elevada morbimortalidad en la madre y en el feto. Normalmente es diagnosticada a partir de la semana 20 de gestación debido a la aparición de proteinuria (>0,3 g de proteínas/orina de 24 horas) y cifras tensionales elevadas de *novu* (>149/90 mm Hg). La PE puede clasificarse según su gravedad y el momento de aparición en:

PE temprana: <34 + 0 SG. Asociada a alta morbimortalidad fetal y materna.

PE tardía: ≥34 + 0 SG. Asociada a baja morbimortalidad fetal y materna.

Los resultados fueron codificados como: si/no. Desarrollar PE/HTA durante el embarazo se consideró como un evento adverso de tipo materno.

- *Finalización del parto por cesárea*: procedimiento quirúrgico que consiste en extraer el feto del vientre de la madre mediante una incisión en la pared abdominal y uterina y evitar así el parto por vía vaginal. Se tuvieron en cuenta todas las cesáreas producidas en ese periodo y el motivo de elección de este proceso. Sólo las cesáreas realizadas de forma urgente debido a distocia pélvico-fetal, fallo de inducción del parto, estrés fetal y rápida pérdida de bienestar fetal, se codificaron como urgentes y se consideraron como eventos adversos de tipo perinatal.
- *Finalización del parto por vía vaginal*: procedimiento habitual del parto donde el neonato nace cruzando el canal vaginal. Los resultados fueron codificados como: si/no.
- *Parto pretérmino o parto prematuro (PP)*: según la OMS es el parto que tiene lugar antes de las 37 semanas de gestación (130). Según la duración del embarazo, se puede clasificar el momento del parto en dos categorías:

Parto a término: cuando se inicia el procedimiento y nacimiento del feto entre las 37-41 SG (259-293 días).

Parto pretérmino o prematuro: cuando se produce el nacimiento del neonato antes de las 37 SG ó < 259 días.

Los resultados de las gestantes con PP fueron codificados como: si/no. La presentación de un parto prematuro se consideró como un evento adverso de tipo perinatal.

Como variables clínicas del neonato se recogieron:

- *Edad gestacional del neonato en el momento del parto*: es el tiempo transcurrido desde la fecha de última regla (FUR) hasta el momento en el que se produce el nacimiento. Se expresa en semanas de gestación (SG) y/o en días.
- *Talla del recién nacido*: longitud del neonato desde el talón a la coronilla medida en centímetros. Los datos fueron recogidos en la Unidad de Hospitalización de Obstetricia por personal de enfermería especializado mediante el uso de un estadiómetro, manteniendo al neonato completamente estirado en decúbito supino. Se obtuvieron los datos de la talla de cada

neonato y también se calcularon los percentiles corregidos por talla según sexo y edad gestacional al nacimiento. El valor de referencia utilizado para clasificar un neonato como de baja talla fue el percentil 3. Para realizar estos cálculos se utilizaron los patrones antropométricos publicados por el Servicio de Pediatría del Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebrón para neonatos a término y pretérmino y calculados por *Carrascosa y cols.* (131) (Anexo III). La talla del neonato con un valor $\leq p3$ se consideró como un evento adverso de tipo neonatal.

- *Feto pequeño para la edad gestacional* (PEG): se considera a un neonato como pequeño para la edad gestacional cuando está por debajo del percentil 10 para las curvas de peso según su edad gestacional y su sexo en el momento del parto. Para calcular este dato en nuestra población se utilizaron las curvas antropométricas establecidas por *Carrascosa y cols.* (131) (Anexo III). Los resultados fueron codificados como: si/no. Ser pequeño para la edad gestacional se consideró un evento adverso de tipo neonatal.
- *Perímetro cefálico* (PC): es la longitud en centímetros de la circunferencia máxima craneal medida por encima de las cejas y de las orejas del recién nacido. Los datos fueron recogidos en la Unidad de Hospitalización de Obstetricia por personal de enfermería especializado mediante el uso de una cinta métrica inextensible con precisión de 0,1 cm. Se obtuvieron los datos del PC de cada neonato y se calcularon los percentiles corregidos por talla según sexo y edad gestacional al nacimiento. El valor de referencia utilizado para clasificar un neonato con PC bajo fue el percentil 3. Para calcular este dato en nuestra población se utilizaron las curvas antropométricas establecidas por *Carrascosa y cols.* (131) (Anexo III). El PC del neonato con un valor $\leq p3$ se consideró como un evento adverso de tipo neonatal.
- *Peso del recién nacido*: peso del neonato en gramos medido en el momento del parto. Los datos fueron recogidos en la unidad de Hospitalización de Obstetricia por personal de enfermería especializado mediante una balanza digital Secca® con rango de lectura de 0,1 a 15 kg y un margen de error de 10 gramos. Se clasificaron a los neonatos según peso al nacer en tres categorías (Tabla 4.7). Pesar menos de 2500 gramos al nacer se consideró un evento adverso de tipo neonatal.

Tabla 4.7. Clasificación de los neonatos según peso al nacer

Peso del neonato (gramos)	
Bajo peso al nacer	<2500
Peso normal	2500-4000
Elevado peso al nacer	>4000

4.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la realización de las bases de datos se utilizaron documentos en formato Microsoft Excel, que fueron transformados en hojas de datos tipo “sav” para su análisis estadístico posterior. Para el análisis estadístico de los resultados se utilizó el paquete estadístico IBM SPSS *Statistics* 22.0® (Illinois, Chicago, USA) y el programa Epidat 3.1 facilitado por el Servicio Gallego de Salud.

Para el estudio descriptivo de la población se utilizaron la media y la desviación estándar para las variables con distribución normal; y la mediana y rango intercuartílico (RIC) para aquellas con distribución no normal. Las variables cualitativas se expresaron como porcentaje. Para comprobar si las variables cuantitativas continuas presentaban una distribución normal, se realizó la exploración de estas variables usando los test de *Kolmogorov-Smirnov* y *Shapiro-Wilk*.

Para el estudio de correlaciones entre variables continuas, se utilizó la prueba de *Pearson* si tenían una distribución normal o la prueba de *Spearman*, si la distribución de las variables no era normal. Para la comparación de medias se empleó el test de *t-Student* para el caso de variables con dos categorías y el test ANOVA con la corrección de *Bonferroni*, para el caso de variables con más de dos grupos, una vez comprobados los supuestos de normalidad y de homogeneidad de varianzas por el test de *Levene*.

Para el estudio de la asociación entre variables que no seguían una distribución normal y variables categóricas, se aplicaron los tests no paramétricos de *U-Mann Whitney* y de *Kruskal-Wallis*. La comparación entre variables

categorías se llevó a cabo a través de la prueba de X^2 de *Pearson* o la prueba exacta de *Fisher*.

El modelo de regresión logística se empleó para determinar el efecto que los niveles plasmáticos de 25(OH)D de las gestantes tienen en la predicción de los eventos adversos seleccionados, ajustado mediante las posibles variables confusoras para cada trimestre. La evaluación del ajuste del modelo se realizó mediante el test de *Hosmer-Lemeshow*. El efecto de los niveles maternos de 25(OH)D sobre el peso, talla y perímetro cefálico de los neonatos, se determinó con un modelo de regresión lineal múltiple ajustado mediante las posibles variables confusoras para cada trimestre. En todos los test de contrastes de hipótesis realizados, se aceptó como valor con significación estadística para un intervalo de confianza superior al 95%, un valor aleatorio inferior al 5%, $p < 0,05$.

4.8. CONFIDENCIALIDAD DEL ESTUDIO

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital General Universitario Santa Lucía de Cartagena (Anexo IV). A todas las pacientes se les solicitó el consentimiento informado por escrito (Anexo I), el cual fue uno de los criterios de inclusión del presente estudio. Todos los datos generados por la realización de las determinaciones bioquímicas, entrevistas a las pacientes y búsqueda de historias clínicas informatizadas se mantuvieron en el más estricto anonimato. Para asegurar la confidencialidad de los mismos sólo los facultativos del Servicio de Análisis Clínicos y del Servicio de Obstetricia que han participado en este trabajo tenían la autorización para acceder a todos los datos del estudio. El investigador principal se comprometió a realizar el estudio de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y se desarrolló de acuerdo con el protocolo de trabajo establecido asegurando el cumplimiento de la Normas de Buena Práctica Clínica, tal como se describe en las Normas Tripartitas Armonizadas de la ICH para la Buena Práctica Clínica de 1996.

V - RESULTADOS

V - RESULTADOS

5.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA DE GESTANTES EN EL PRIMER TRIMESTRE

En la Tabla 5.1 se describen las variables maternas de tipo descriptivo para la totalidad de la muestra.

Tabla 5.1. Características generales de la población de gestantes en el Primer Trimestre

Variables descriptivas maternas		Gestantes (n= 215)
Edad al inicio del embarazo¹ (años)		30,21 ± 5,18
Etnia:	Caucásicas	139 (64,6%)
	Árabes	55 (25,6%)
	Sudamericanas	21 (9,8%)
EG extracción sanguínea² (días)		75 (67-83)
Índice de Masa Corporal² (kg/m²)		25,21 (18,75-31,67)
Nuliparidad		42 (19,5%)
Historial abortos previos		71 (33%)
Historial cesáreas previas		65 (30,2%)
Hábito tabáquico		39 (18,1%)
Consumo de alcohol		2 (0,9%)
Consumo de tóxicos		1 (0,5%)
Nivel de estudios:	Sin estudios	11 (5,1%)
	Primarios	77 (35,8%)
	Bachillerato o FP	75 (33,5%)
	Universitarios	55 (25,6%)
Situación laboral:	Desempleada	111 (51,6%)
	Trabajo remunerado	104 (48,4%)

¹Media ± desviación estándar; ²mediana con rango intercuartílico; EG: edad gestacional; FP: formación profesional; SG: semanas de gestación.

Para todas las variables estudiadas que siguieron una distribución normal sus valores fueron expresados en media \pm desviación estándar y las variables que tuvieron una distribución no normal en mediana con rango intercuartílico. En la Tabla 5.2 se muestran las variables descriptivas maternas según la etnia de las gestantes participantes.

Tabla 5.2. Características generales de las gestantes del Primer Trimestre por etnias

VARIABLES	Caucásicas	Árabes	Sudamericanas	p-valor
Edad¹(años)	30,4 \pm 4,7	29,4 \pm 5,8	30,6 \pm 5,8	0,602
EG extracción sanguínea² (días)	74 (67-81)	76 (68-84)	76 (63-89)	0,349
IMC² (kg/m²)	24,22 (21,54-27,58)	26,42 (24,5-29,91)	26,4 (24,85-29,39)	0,002*
Nuliparidad	30 (21,6%)	10 (18,2%)	2 (9,5%)	0,412
Abortos	45 (32,4%)	14 (25,5%)	12 (57,1%)	0,031*
Cesáreas	45 (32,4%)	17 (30,9%)	3 (14,8%)	0,008*
Tabaquismo	37 (26,6%)	-	2 (9,5%)	<0,001*
Estudios:				
Sin estudios	1 (0,71%)	10 (18,2%)	-	
Primarios	43 (30,9%)	28 (50,9%)	6 (28,6%)	<0,001*
Secundarios	49 (35,3%)	11 (20,9%)	12 (57,1%)	
Universitarios	46 (33,1%)	6 (10,9%)	3 (14,3%)	
Trabajo actual:				
Desempleada	60 (43,2%)	40 (72,7%)	11 (52,4%)	0,001*
Empleada	79 (56,8%)	15 (27,3%)	10 (47,6%)	

¹Media \pm desviación estándar; ²mediana con rango intercuartílico; EG: edad gestacional; p: significación estadística; *p<0,05.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de gestantes del Primer Trimestre según etnia para las variables descriptivas: "IMC", $X^2(2)= 12,149$, $p= 0,002$; "Abortos previos", $X^2(2)= 6,9$, $p= 0,031$; "Cesáreas previas", $X^2(2)= 9,7$, $p= 0,008$; "Hábito tabáquico", $X^2(2)= 17,49$, $p= <0,001$; "Nivel de estudios", $X^2(6)= 44,77$, $p<0,001$ y "Situación laboral" en el

momento del embarazo, $X^2(2) = 18,22$, $p = 0,001$. Respecto a la variable cuantitativa “TMC en el Primer Trimestre”, al realizar la comparación entre los grupos mediante el test de *Kruskal-Wallis*, se obtuvo que las gestantes de origen árabe mostraron unos valores significativamente más elevados ($M = 26,42$) frente a caucásicas ($M = 24,22$), $p = 0,001$, pero no frente a gestantes sudamericanas ($M = 26,40$), $p = 0,681$.

En la Tabla 5.3 se muestra los datos relativos a la concentración media de las magnitudes bioquímicas básicas analizadas en la totalidad de la muestra y su distribución según etnias de las gestantes.

Tabla 5.3. Magnitudes bioquímicas básicas medidas en el Primer Trimestre

Magnitudes bioquímicas	n=215	Caucásica	Árabe	Sudamericana	p-valor
Calcio¹ (mg/dL)	9,5 (9-10)	9,5 (9-10)	9,4 (9,1-9,7)	9,4 (8,9-9,9)	0,727
Fósforo² (mg/dL)	3,6 ± 0,4	3,7 ± 0,4	3,5 ± 0,5	3,6 ± 0,3	0,260
PTH¹ (pg/mL)	24 (6,5-41,5)	21 (9,6-32,4)	34,6 (8,8-60,4)	24 (4,7-43,3)	<0,001*

¹Mediana con rango intercuartílico; ²media ± desviación estándar; p: significación estadística; * $p < 0,05$.

El análisis de los resultados de la PTH mediante el test de *Kruskal-Wallis*, reveló que los grupos de gestantes eran significativamente diferentes, $X^2(2) = 36,73$; $p < 0,001$. Las gestantes caucásicas y sudamericanas poseían unos niveles plasmáticos de PTH significativamente inferiores a los niveles de las gestantes árabes.

5.2. NIVELES DE 25(OH)D EN EL PRIMER TRIMESTRE DEL EMBARAZO

En la Tabla 5.4 se muestra la concentración media de 25(OH)D en la población en general de gestantes y por etnias. Estos niveles reflejan el estatus de 25(OH)D de las participantes en el Primer Trimestre, durante los meses de otoño-invierno.

Tabla 5.4. Niveles de 25(OH)D de la población de gestantes en el Primer Trimestre

Descripción población	25(OH)D ¹ (ng/mL)	Estadísticos	
Gestantes (215)	20,91 ± 11	IC al 95% (19,4–22,3)	
Etnia		Prueba	p-valor
Caucásica (139)	26,01 ± 8,75	F(2,214)= 94,271	<0,001*
Árabe (55)	8,44 ± 5,70		
Sudamericana (21)	19,76 ± 8,31		

¹Media ± desviación estándar; IC: intervalo de confianza; p: significación estadística; *p<0,05.

Al realizar la comparación de medias de los valores maternos de 25(OH)D obtenidos mediante el test de Anova para cada grupo de mujeres, se observaron diferencias estadísticamente significativas para la concentración media de 25(OH)D entre las diferentes etnias de las gestantes, F(2,214)= 94,271, p<0,001.

En la Figura 5.1 se muestran los valores medios de 25(OH)D en ng/mL, según etnia a la que pertenecen las embarazadas.

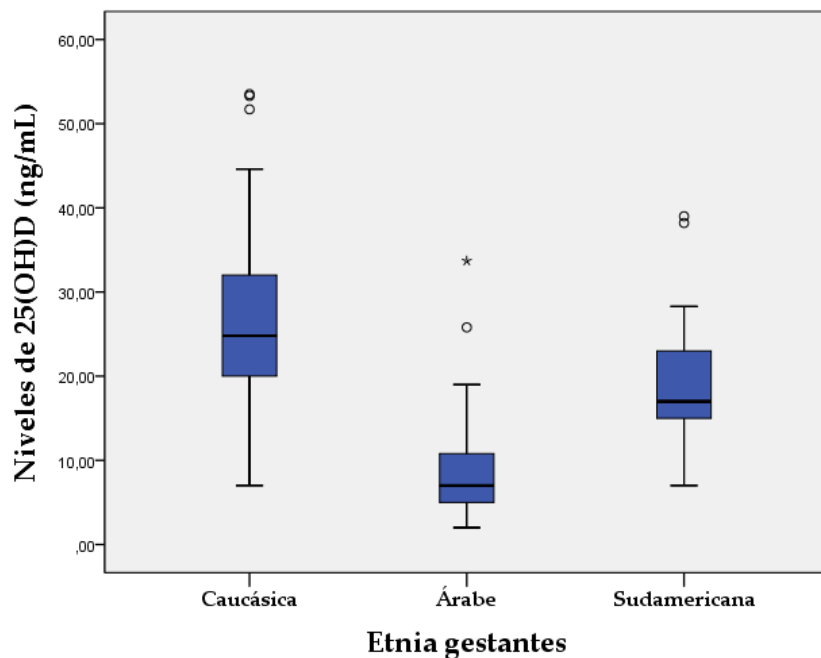


Figura 5.1. Valores de 25(OH)D en el Primer Trimestre según etnia de la gestante

En el análisis de los resultados del test de Anova tras la corrección de *Bonferroni*, como se observa en la Tabla 5.4 y en la Figura 5.1, los valores de 25(OH)D en gestantes caucásicas fueron significativamente superiores (\bar{X} = 26,01 ng/mL) a los valores de las árabes (\bar{X} = 8,44 ng/mL, $p<0,001$) y a los valores de las sudamericanas (\bar{X} = 19,76 ng/mL, $p= 0,033$). Las gestantes sudamericanas también tuvieron unas concentraciones significativamente superiores a las árabes, $p<0,001$.

En la Tabla 5.5 se describe la prevalencia de la deficiencia, insuficiencia y suficiencia de 25(OH)D en nuestra población de gestantes.

Tabla 5.5. Niveles de 25(OH)D en el Primer Trimestre según rangos de referencia

Niveles de 25(OH)D (ng/mL) (n=215)		
Deficiencia severa (<10)	42 (19,5%)	IC 95% (14,0–25,06)
Deficiencia moderada (10-20)	61 (28,4%)	IC 95% (22,11–34,63)
Insuficiencia (21-29)	57 (26,5%)	IC 95% (20,37–32,64)
Suficiencia (≥ 30)	55 (25,6%)	IC 95% (19,51–31,64)

Los rangos de referencia que se han utilizado en este estudio se basan en los propuestos por *IOM* (56) y *Endocrine's Society* (57), pero incluyendo una categoría de deficiencia severa en la que los niveles de 25(OH)D son inferiores a 10 ng/mL. Según las categorías propuestas, el total de gestantes del Primer Trimestre con valores de 25(OH)D inadecuados (<30 ng/mL) fue de un 74,4%. En la Tabla 5.6 se muestra la prevalencia de la deficiencia, insuficiencia y suficiencia de 25(OH)D en el Primer Trimestre del embarazo según la etnia a la que pertenecían las gestantes.

Tabla 5.6. Niveles de 25(OH)D en el Primer Trimestre por rangos según etnia de la gestante

Niveles de 25(OH)D (ng/mL)	Caucásica (139)	Árabe (55)	Sudamericana (21)
Deficiencia severa (<10)	3 (2,2%)	37 (67,3%)	2 (9,5%)
Deficiencia moderada (10-20)	36 (25,9%)	15 (27,3%)	10 (47,7%)
Insuficiencia (21-29)	49 (35,3%)	1 (1,8%)	7 (33,3%)
Suficiencia (≥ 30)	51 (36,6%)	2 (3,6%)	2 (9,5%)

5.3. NIVELES DE 25(OH)D Y VARIABLES DESCRIPTIVAS EN EL PRIMER TRIMESTRE

5.3.1. Niveles de 25(OH)D y variables descriptivas maternas

En la Tabla 5.7 se muestra las relaciones entre las variables descriptivas maternas y los niveles de 25(OH)D en el Primer Trimestre.

Tabla 5.7. Variables descriptivas maternas y niveles de 25(OH)D en el Primer Trimestre

VARIABLES MATERNAS	25(OH)D ¹ (ng/mL)	PRUEBA	p-valor
Edad¹ (años) 30,21 ± 5,18	20,91 ± 11	r= 0,152	0,026*
IMC² (kg/m²) 25,21 (18,78 - 31,67)	20,91 ± 11	rs= -0,170	0,057
IMC² (kg/m²)			
<25: 80 (37,2%)	22,94 ± 0,52	F(2,212)= 2,757	0,066
25-29: 63 (29,3%)	20,767 ± 11,40		
≥30: 72 (33,5%)	18,783 ± 10,89		
Partos previos: 173 (80,5%)	21,30 ± 11,27	t(213)= -1,054	0,292
Nuliparidad: 42 (19,5%)	19,30 ± 9,76		
Abortos previos:			
No: 144 (67%)	20,97 ± 11,25	t(213)= 0,124	0,902
Si: 71 (33%)	20,77 ± 10,55		
Cesáreas previas:			
No: 150 (69,8%)	21,02 ± 10,67	t(192)= -0,153	0,879
Si: 98 (30,2%)	21,31 ± 12,59		
Hábito tabáquico:			
No: 176 (81,9%)	19,97 ± 11,36	t(213)= -3,353	0,001*
Si: 39 (18,1%)	25,15 ± 8,04		
Estudios:			
Sin estudios: 11 (5,1%)	12,24 ± 6,89	F(3,211)= 10,649	<0,001*
Primarios: 77 (35,8%)	17,45 ± 10,50		
Secundarios: 72 (33,5%)	21,81 ± 10,11		
Universitarios: 55 (25,6%)	26,30 ± 10,86		
Situación laboral:			
Desempleada: 111 (51,6%)	18,30 ± 10,89	t(213)= -3,698	<0,001*
Trabajadora: 104 (48,4%)	23,69 ± 10,47		

¹Media ± desviación estándar; ²mediana con rango intercuartílico; IMC: índice de masa corporal; p: significación estadística; *p<0,05.

Las variables descriptivas maternas como “Hábito tabáquico”, “Nivel de estudios” y “Situación laboral”, mostraron diferencias estadísticamente significativas entre las categorías de cada variable con respecto a los niveles de 25(OH)D en el Primer Trimestre del embarazo. En el caso de la variable “Edad materna al inicio del embarazo”, aunque mostró significación estadística con las concentraciones séricas de 25(OH)D la correlación observada fue muy débil y no se consideró como relevante.

En la Tabla 5.8 se muestra las relaciones entre las concentraciones medias de 25(OH)D y los niveles séricos de las variables bioquímicas básicas medidas en el estudio.

Tabla 5.8. Magnitudes bioquímicas y niveles de 25(OH)D en el Primer Trimestre

Variabes bioquímicas	25(OH)D ¹ (ng/mL)	Prueba	p-valor
Calcio² (mg/dL) 9,5 (9-10)	20,91 ± 11	rs= -0,002	0,977
Fósforo¹ (mg/dL) 3,68 ± 0,45	20,91 ± 11	r= 0,091	0,185
PTH² (pg/mL) 24 (6,5-41,5)	20,91 ± 11	rs= -0,386	<0,001*

¹Media ± desviación estándar; ²mediana con rango intercuartílico; p: significación estadística; p* < 0,05.

Al examinar la asociación entre las variables expuestas en la Tabla 5.8, se observó que la única variable bioquímica que mostró una correlación moderada y estadísticamente significativa frente a los niveles de 25(OH)D fue la variable bioquímica PTH.

En la Figura 5.2 se muestra como los niveles maternos de 25(OH)D se correlacionan de forma significativa con los niveles maternos de PTH. La relación que existe entre ambas variables es de tipo inversa, cuando los niveles de 25(OH)D disminuyen, las concentraciones de PTH tienden a elevarse para compensar.

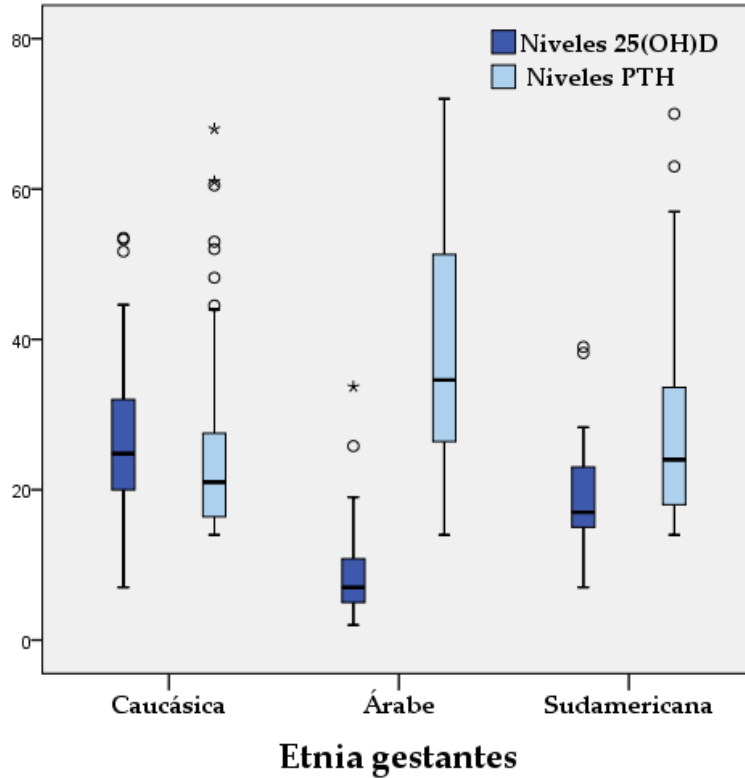


Figura 5.2. Niveles maternos de 25(OH)D y PTH en el Primer Trimestre

5.3.2. Niveles de 25(OH)D y cuestionario de exposición solar

Los datos correspondientes a la exposición solar relativa, actividad física al aire libre y otros aspectos relacionados, fueron recogidos en el cuestionario realizado a las gestantes en el Primer Trimestre (Anexo II). La puntuación máxima que cada participante podía obtener en este apartado era de 14 puntos. A mayor puntuación obtenida en el cuestionario de exposición solar, mayor nivel de exposición solar estimada se obtenía. Ninguna de las mujeres participantes alcanzó la puntuación máxima. En la Tabla 5.9 se muestra la mediana de puntuación obtenida en el cuestionario de exposición solar por las gestantes de forma general y según etnias.

Tabla 5.9. Nivel de exposición solar en las gestantes del Primer Trimestre

Descriptivos	Nivel de exposición solar ¹	Prueba	p-valor
Gestantes (215)	4 (2-6)		
Caucásica (139)	5 (3-6)		
Árabe (55)	2 (2-3)	$X^2(2)= 77,082$	<0,001*
Sudamericana (21)	4 (4-5,5)		

¹Mediana con rango intercuartílico; p: significación estadística; p* < 0,05.

En la Tabla 5.9 y en la Figura 5.3, se observa como la distribución de la variable “Nivel de exposición solar” difiere de forma significativa, según la etnia a la que pertenecen las gestantes, $X^2(2)= 77,082$; p < 0,001.

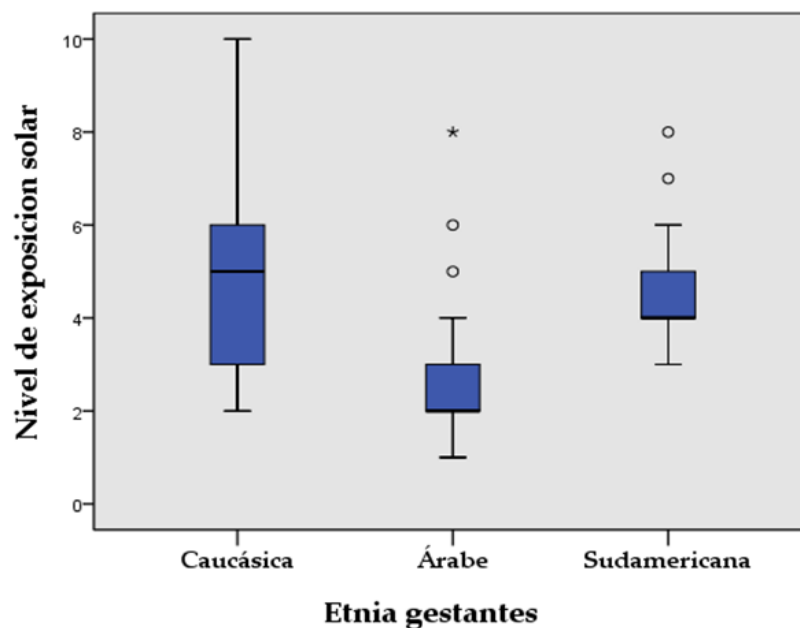


Figura 5.3. Nivel de exposición solar y etnia de la gestante

Tras el análisis de los resultados aplicando el test de *Kruskal-Wallis*, como se muestra en la Tabla 5.9 y Figura 5.3, se observó que las participantes caucásicas con una mediana de 5 y un rango intercuartílico (RIC) de 3 a 6 y las sudamericanas con una mediana de 4 (RIC: 4-5,5), tuvieron unos niveles de

exposición más elevados que las gestantes árabes, que tuvieron una mediana de 2 (RIC: 2-3), con un nivel de significación $p < 0,001$, para ambas categorías. Aunque las embarazadas caucásicas tuvieron unos niveles de exposición solar más elevados que las sudamericanas, las diferencias encontradas en este estudio no fueron estadísticamente significativas, $p = 0,906$.

En la Tabla 5.10 se muestra la asociación entre los niveles de exposición solar y la concentración media de 25(OH)D de forma general y por etnias.

Tabla 5.10. Niveles de 25(OH)D en el Primer Trimestre y exposición solar estimada

Descriptivos	Exposición solar ¹	25(OH)D ² (ng/mL)	Prueba	p-valor
Gestantes (215)	4 (2-6)	20,9 ± 11	rs= 0,792	<0,001*
Caucásicas (139)	5 (3-6)	26,01 ± 8,75	rs= 0,857	<0,001*
Árabes (55)	2 (2-3)	8,44 ± 5,70	rs= 0,142	0,301
Sudamericanas (21)	4 (4-5,5)	19,76 ± 8,31	rs= 0,213	0,353

¹Mediana con rango intercuartílico; ²media ± desviación estándar; p: significación estadística; $p^* < 0,05$.

Según los resultados mostrados en la Tabla 5.10, existe una correlación significativa, fuerte y positiva entre las dos variables, a mayor puntuación obtenida en el cuestionario de exposición solar, mayor concentración media de 25(OH)D fue detectada, respecto a la población de gestantes en general. Al explorar la relación entre las dos variables según la etnia de las gestantes, sólo las mujeres caucásicas mostraron una asociación estadísticamente significativa en el análisis de correlación de *Spearman*.

Con respecto a la asociación entre los niveles de exposición solar y los de 25(OH)D categorizados por rangos de referencia según se muestra en la Figura 5.4, se observó que existía una asociación significativa entre las dos variables y además las diferencias mostradas entre los cuatro rangos de referencia de 25(OH)D respecto al nivel de exposición solar fueron significativas, $X^2(3) = 121,417$; $p < 0,001$.

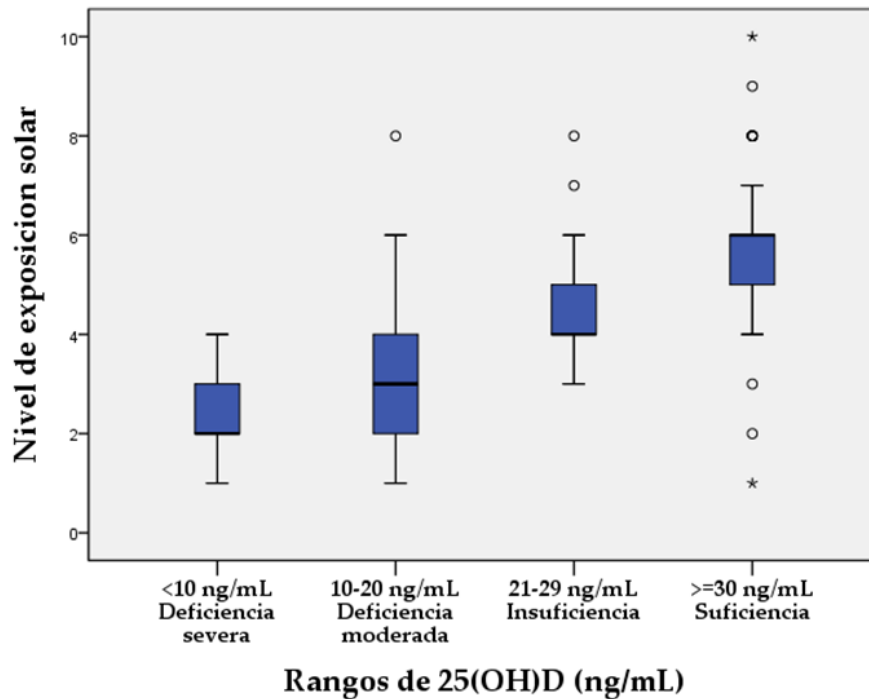


Figura 5.4. Niveles de exposición solar y rangos de 25(OH)D

Las gestantes con niveles de 25(OH)D en el rango de deficiencia severa (<10 ng/mL), deficiencia moderada (10-20 ng/mL) e insuficiencia (21-29 ng/mL), tuvieron una puntuación más baja en el cuestionario de exposición solar que las participantes con niveles de 25(OH)D en el rango de suficiencia (≥ 30 ng/mL), $p < 0,001$.

5.3.3. Niveles de 25(OH)D y cuestionario de alimentación

Para estimar la ingesta media diaria de Vitamina D en UI/día, a las gestantes del Primer Trimestre se les realizó un cuestionario sobre frecuencia de ingesta de alimentos con alto contenido en Vitamina D (Anexo II). La puntuación obtenida en este cuestionario fue el resultado de una serie de respuestas codificadas con unos valores prefijados que transformamos en μg de Vitamina D a la semana según el algoritmo establecido. A los valores obtenidos, les fuimos añadiendo la cantidad de Vitamina D calculada correspondiente a la composición de los alimentos registrados en las respuestas de tipo libre. Los valores finales de

Vitamina D incluyeron las cantidades de Vitamina D de los suplementos vitamínicos en las gestantes suplementadas. Los valores dietéticos de Vitamina D se obtuvieron en μg de Vitamina D a la semana, que transformamos en UI/día, al multiplicar los microgramos por 40 y dividir por 7 para obtener la concentración de Vitamina D por día.

En la Tabla 5.11 se puede ver la asociación entre la ingesta dietética de Vitamina D y los niveles medios maternos de 25(OH)D en la población de gestantes en general y por etnias.

Tabla 5.11. Niveles de 25(OH)D y aporte dietético diario de Vitamina D

Descriptivos	Vitamina D dieta ¹ (UI/día)	25(OH)D ² (ng/mL)	Prueba	p-valor
Gestantes (215)	128,57 (78,57-261,71)	20,9 ± 11	rs= 0,427	<0,001*
Caucásicas (139)	171,42 (92,85-300)	26,01 ± 8,75	rs= 0,326	<0,001*
Árabes (55)	85,71 (57,14-128,57)	8,44 ± 5,70	rs= 0,459	<0,001*
Sudamericanas (21)	103,36 (53,57-157,13)	19,76 ± 8,31	rs=0,459	0,931

¹Mediana con rango intercuartílico; ²media ± desviación estándar; UI: unidades internacionales; p: significación estadística; *p<0,05.

Como se muestra en la Tabla 5.11, la asociación entre la variable “Aportes de Vitamina D dietéticos” y los niveles medios de 25(OH)D de la población de gestantes en general fue estadísticamente significativa, p<0,001. Los niveles de 25(OH)D se elevaron de forma moderada, conformen aumentaron los aportes dietéticos de alimentos ricos en Vitamina D. Al examinar la asociación entre los aportes dietéticos de Vitamina D y la etnia de la gestante, se observó que en las gestantes caucásicas y árabes la correlación fue significativamente positiva, pero en las sudamericanas la correlación no fue significativa.

Al comparar usando el test de *Kruskal-Wallis*, las medianas de ingesta estimada de Vitamina D entre las etnias de las participantes como se muestra en la Figura 5.5, las diferencias entre los grupos fueron estadísticamente significativas, $X^2(2)= 24,268$; p<0,001. Las embarazadas caucásicas tuvieron una mediana de ingesta estimada de Vitamina D (171,42; 92,85-300 UI/día) superior al grupo de gestantes árabes (85,71; 57,14-128,57 UI/día), p<0,001 y superior también

al grupo de sudamericanas (103,36; 53,57-157,13 UI/día), con una significación estadística, $p= 0,024$. Aunque las gestantes sudamericanas tuvieron unos niveles de ingesta más elevados que las árabes, las diferencias no fueron estadísticamente significativas, $p= 0,376$.

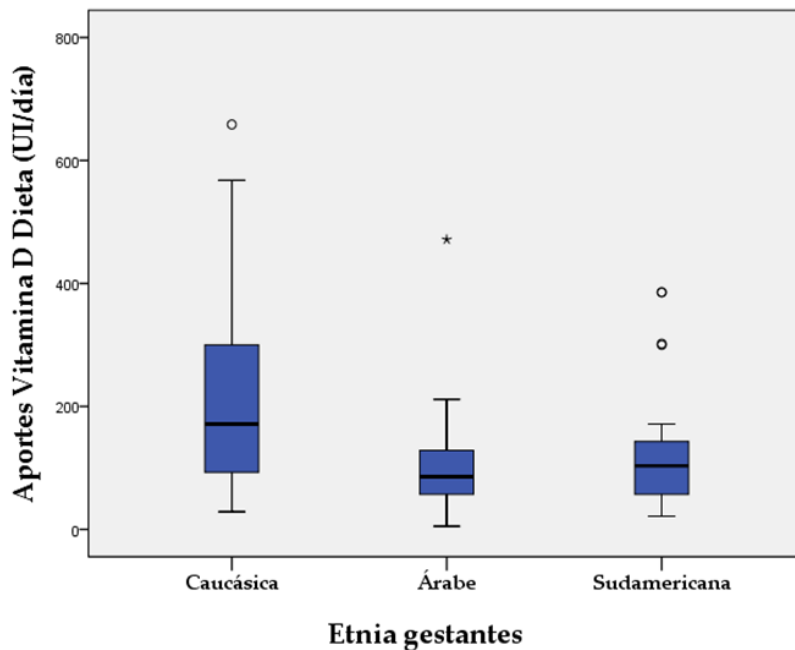


Figura 5.5. Aportes dietéticos estimados de Vitamina D (UI/día) por etnias

A continuación, se exponen una serie de figuras y tablas que muestran cómo se asocia la ingesta de alimentos con Vitamina D con los niveles maternos de 25(OH)D en el Primer Trimestre.

En la Figura 5.6 se pueden observar las tendencias que siguen los valores de ingesta de Vitamina D y los valores de 25(OH)D en el Primer Trimestre. Al poner una línea en el "eje de la Y" indicando el valor 30 que se correspondería con el valor de suficiencia de 25(OH)D, se observa que la ingesta dietética diaria de Vitamina D no sería suficiente para mantener los valores maternos de 25(OH)D en el rango de suficiencia. Ni siquiera en el grupo de gestantes caucásicas que, aun presentando valores de ingesta de Vitamina D más elevados, no consiguieron mantener la concentración media de 25(OH)D (26,01 ng/mL) en niveles de suficiencia.

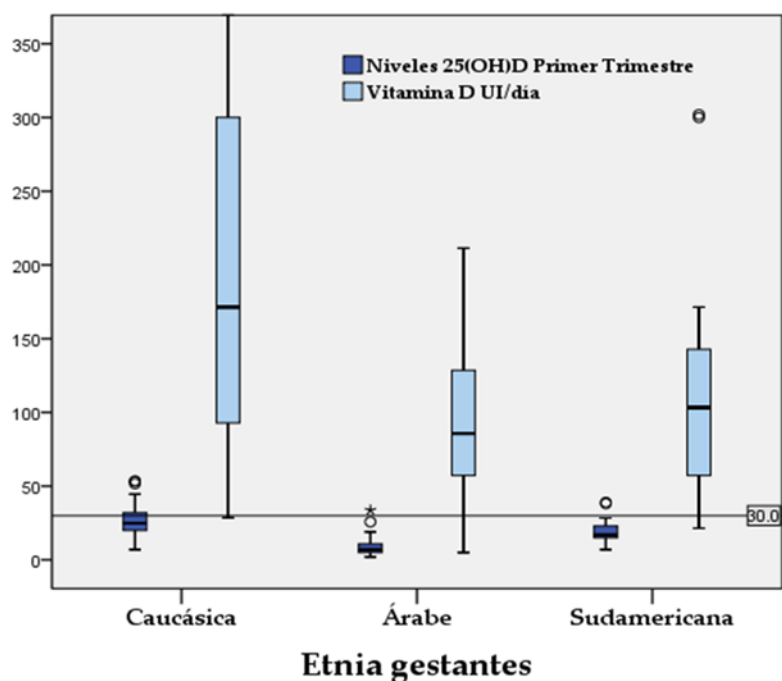


Figura 5.6. Relación entre valores de ingesta de Vitamina D y de 25(OH)D maternos

En la Tabla 5.12 se ha categorizado la ingesta dietética de Vitamina D diaria según la recomendación propuesta por la OMS de 200 UI/día para mujeres embarazadas.

Tabla 5.12. Categorías de ingesta dietética de Vitamina D por etnias

Vitamina D (UI/día)	Gestantes (215)	Caucásicas (139)	Árabes (55)	Sudamericanas (21)
0-200	146 (67,9%)	76 (54,7%)	53 (96,4%)	17 (81,0%)
201-399	48 (22,3%)	43 (30,9%)	1 (1,8%)	4 (19,0%)
≥400	21 (9,8%)	20 (14,4%)	1 (1,8%)	-

UI: unidades internacionales.

Según los resultados mostrados en la Tabla 5.12, sólo un 9,8% de las participantes alcanzaron unos valores de ingesta de Vitamina D de 400 UI/día, correspondiéndose casi en su totalidad con gestantes de origen caucásico. La

mayoría de embarazadas (67,9%) adquirieron con la dieta menos de 200 UI/día de Vitamina D, no llegando por lo tanto, al mínimo propuesto por la OMS.

Si exploramos la relación entre los niveles maternos de 25(OH)D en el rango de deficiencia ≤ 20 ng/mL y suficiencia >20 ng/mL según *IOM* y también con el nivel de suficiencia ≥ 30 ng/mL y deficiencia <30 ng/mL según *ES*, con la cantidad de Vitamina D que adquieren las gestantes a través de la dieta, como se muestra en la Tabla 5.13, tenemos:

Tabla 5.13. Niveles de 25(OH)D y categorías de ingesta dietética de Vitamina D

Ingesta Vitamina D UI/día	Rango suficiencia <i>IOM</i>		Rango suficiencia <i>ES</i>	
	≤ 20 ng/mL	>20 ng/mL	<30 ng/mL	≥ 30 ng/mL
0-200	95 (91,4%)	51(45,9%)	137 (83,5%)	26 (51,0%)
201-399	7 (6,7%)	41 (36,9%)	26 (15,9%)	21 (41,2%)
≥ 400	2 (1,9%)	19 (17,2%)	1 (0,6%)	4 (7,8%)

UI: unidades internacionales.

Se observa que el 91,4% de las embarazadas que consumen hasta 200 UI/día de Vitamina D tienen unos valores de 25(OH)D en el rango de deficiencia moderada. Entre las participantes con concentraciones de 25(OH)D por encima de los 20 ng/mL, solamente un 17,2% tenían ingestas de Vitamina D como mínimo de 400 UI/día. Con los niveles en el rango de suficiencia (≥ 30 ng/mL), tenemos que solamente el 7,8% de las participantes tenían ingestas superiores a los 400 UI/día. Las dos participantes con ingestas de Vitamina D ≥ 400 UI/día y valores de 25(OH)D ≤ 20 ng/mL, eran caucásicas, consumían suplementos vitamínicos y mostraron unos niveles de exposición solar muy bajos.

5.3.4. Niveles de 25(OH)D y suplementación vitamínica

Durante el embarazo, se recomienda el uso de suplementos vitamínicos adicionales para un correcto aporte de ciertas vitaminas y/o micronutrientes. El ácido fólico es el único suplemento recomendando por las guías sobre salud materna de ámbito nacional (132), para evitar los defectos de cierre del tubo neural del embrión en desarrollo. Todavía no está implementada la ingesta de suplementos con Vitamina D en el sistema de salud público, por lo que su

adquisición y toma sigue teniendo un carácter voluntario. En la Figura 5.7 se presentan los porcentajes y el tipo de suplementación que tomaron las participantes del estudio.

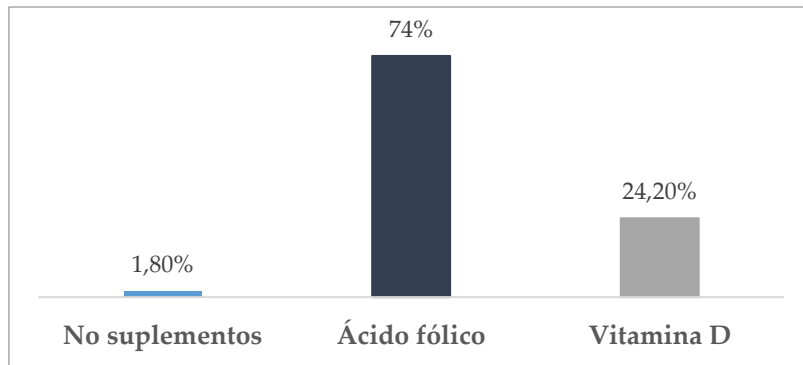


Figura 5.7. Tipos de suplementación en las gestantes

En la Figura 5.8 se describe el tipo de suplementos que tomaron las embarazadas teniendo en cuenta la etnia a la que pertenecían las participantes.

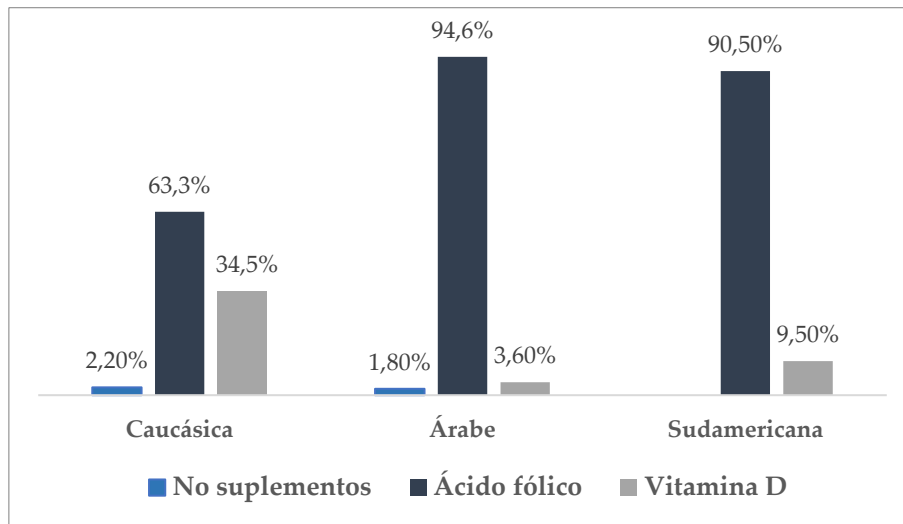


Figura 5.8. Tipos de suplementación vitamínica por etnias

Como se muestra en la Figura 5.8, las gestantes de origen caucásico tomaban más suplementos con Vitamina D y menos ácido fólico en comparación

con las gestantes árabes y sudamericanas, respectivamente. El porcentaje de participantes que no tomaron ningún suplemento fue similar entre los tres grupos. Las diferencias entre porcentajes según tipo de suplementación vitamínica ingerida fueron estadísticamente significativas, $X^2(4) = 24,137$; $p < 0,001$.

No todos los tipos de suplementos que contienen Vitamina D poseen la misma cantidad de principio activo. Los suplementos que tomaron las participantes del estudio fueron de dos tipos: de 200 UI de Vitamina D/cápsula y de 400 UI/cápsula. En la Tabla 5.14 se muestra la asociación entre la cantidad de Vitamina D de los suplementos vitamínicos ingeridos por las gestantes y los niveles medios de 25(OH)D en el Primer Trimestre. El subgrupo "No Vitamina D" incluyó a las gestantes que tomaron sólo ácido fólico y a las que no tomaron ningún compuesto vitamínico.

Tabla 5.14. Suplementos con Vitamina D y niveles de 25(OH)D en el Primer Trimestre

Gestantes	25(OH)D ¹ (ng/mL)	Prueba	p-valor
No Vitamina D: 163 (75,8%)	18,27 ± 10,31		
200 UI/cápsula: 47 (21,9%)	28,62 ± 8,38	F(2,212)= 24,244	<0,001*
400 UI/cápsula: 5 (2,3%)	34,28 ± 12,39		

¹Media ± desviación estándar; UI: unidades internacionales; p: significación estadística; * $p < 0,05$.

En la Tabla 5.14 se observa como las participantes no suplementadas tuvieron unos niveles de 25(OH)D (18,27 ± 10,31) significativamente inferiores al grupo de gestantes suplementadas con 200 UI de Vitamina D por cápsula (28,62 ± 8,38), $p < 0,001$ y frente al grupo de suplementadas con 400 UI de Vitamina D por cápsula (34,28 ± 12,39), $p < 0,001$. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de suplementación, aunque los valores medios de 25(OH)D fueron más bajos en el grupo de suplementadas con 200 UI/cápsula frente al grupo de 400 UI/cápsula. Hay que destacar que todas las gestantes que tomaron suplementos con una composición de 400 UI de Vitamina D por cápsula eran de origen caucásico. Sólo dos participantes de origen árabe y dos de origen sudamericano tomaron suplementos de 200 UI de Vitamina D por cápsula. En la Tabla 5.15 se muestra la relación entre los niveles de 25(OH)D en el rango de

deficiencia y suficiencia según *IOM* y también con el nivel de suficiencia y deficiencia según *ES*, frente a la ingesta de Vitamina D por suplementos.

Tabla 5.15. Niveles de 25(OH)D por rangos y cantidad de Vitamina D por suplemento

Ingesta Vitamina D UI/día	Rango suficiencia <i>IOM</i>		Rango suficiencia <i>ES</i>	
	≤20 ng/mL	>20 ng/mL	<30 ng/mL	≥30 ng/mL
No suplementos	97 (93,2%)	66 (59,5%)	125 (76,2%)	21 (41,2%)
200	6 (5,8%)	41 (36,9%)	29 (17,7%)	19 (37,2%)
400	1 (1%)	4 (3,6%)	10 (6,1%)	11 (21,6%)

UI: unidades internacionales.

Se observa que un 93,2% de las participantes con niveles de 25(OH)D por debajo de 20 ng/mL, no tomaron ningún tipo de suplemento con Vitamina D. También hay que señalar que a medida que aumentaba el porcentaje de Vitamina D consumida por suplemento, los niveles de 25(OH)D se iban acercando al rango de suficiencia (≥30 ng/mL). En la Tabla 5.16 se describe la relación entre la frecuencia de ingesta de suplementos con Vitamina D y las variables maternas: nivel de estudios y situación laboral.

Tabla 5.16. Ingesta de suplementos y variables demográficas maternas

Variables maternas	Suplementos vitamínicos	
	No Vitamina D	Suplementos Vitamina D
Nivel de estudios:		
Sin estudios (n= 11)	11 (100%)	-
Primarios (n= 77)	72 (93,5%)	5 (6,5%)
Secundarios o FP (n= 72)	56 (77,8%)	15 (22,3%)
Universitarios (n= 55)	24 (43,6%)	31 (56,3%)
Situación laboral:		
Desempleada (n= 111)	97 (87,4%)	14 (12,6%)
Trabajo reenumerado (n= 104)	66 (63,5%)	38 (36,6%)

Suplementos Vitamina D: incluye los suplementos de 200 UI y 400 UI; FP: formación profesional.

Como se observa en la Tabla 5.16, las gestantes con estudios superiores y que trabajaban, tuvieron un mayor porcentaje de consumo de suplementos con Vitamina D respecto a las otras categorías. Sólo las mujeres más implicadas en el

cuidado de su salud durante el embarazo, mejor informadas y con más recursos económicos son las que suelen tomar suplementos vitamínicos más completos que los prescritos por su matrona.

5.4. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA DE GESTANTES EN EL TERCER TRIMESTRE

En la Tabla 5.17 se recogen las características descriptivas maternas de las integrantes del estudio que alcanzaron el Tercer Trimestre del embarazo.

Tabla 5.17. Características de las gestantes en el Tercer Trimestre

Variables descriptivas maternas	Gestantes (n=215)
EG extracción sanguínea¹(días)	250 (242-258)
IMC¹(kg/m²)	28,98 (26,62-32,04)
Duración media del embarazo¹(días)	278 (265-291)

¹Mediana con rango intercuartílico; EG: edad gestacional; IMC: índice de masa corporal.

En la Tabla 5.18 se muestran las variables descriptivas maternas del Tercer Trimestre según la etnia a la que pertenece la gestante.

Tabla 5.18. Características de las gestantes en el Tercer Trimestre por etnias

Variables	Caucásicas	Árabes	Sudamericanas	p-valor
EG extracción sanguínea¹ (días)	250 (240-260)	252 (245-259)	249 (243-245)	0,437
IMC¹(kg/m²)	28,31 (22,03-34,59)	30,30 (25,78-34,82)	30,39 (24,98-35,8)	0,063
Duración embarazo¹ (días)	277 (261-293)	281 (270-292)	277 (268-286)	0,451

¹Mediana con rango intercuartílico; EG: edad gestacional; IMC: índice de masa corporal; p: significación estadística.

Para averiguar si existían diferencias para las variables descritas entre los grupos de gestantes, se recurrió al test de *Kruskal-Wallis*, no encontrándose

diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos para las variables descriptivas del Tercer Trimestre: “Edad gestacional en la extracción sanguínea del Tercer Trimestre”, $X^2(2)= 1,653$, $p= 0,437$; “IMC de Tercer Trimestre”, $X^2(2)= 5,516$; $p= 0,063$ y “Duración media del embarazo”, $X^2(2)= 1,595$; $p= 0,451$.

5.5. NIVELES DE 25(OH)D EN EL TERCER TRIMESTRE DEL EMBARAZO

En la Tabla 5.19 se muestra la concentración media de 25(OH)D en nuestra población de gestantes y por etnias en el Tercer Trimestre. Estos niveles reflejan el estatus materno de 25(OH)D de las integrantes del estudio en el Tercer Trimestre del embarazo durante los meses de primavera-verano.

Tabla 5.19. Niveles de 25(OH)D de la población de gestantes en el Tercer Trimestre

Descripción población	25(OH)D ¹ (ng/mL)	Estadísticos	
Gestantes (215)	32,39 ± 17,51	IC al 95% (30,03–34,74)	
Etnia		Prueba	p-valor
Caucásica (139)	39,72 ± 14,56		
Árabe (55)	12,38 ± 7,94	F(2,214)= 88,160	<0,001*
Sudamericana (21)	36,27 ± 12,5		

¹Media ± desviación estándar; IC: intervalo de confianza; p: significación estadística; * $p<0,05$.

Para comprobar si los valores de concentración entre los grupos eran estadísticamente diferentes se recurrió al test de Anova. Se observó diferencias estadísticamente significativas para la concentración materna media de 25(OH)D en el Tercer Trimestre, entre las diferentes etnias de la población de gestantes, $F(2,214)= 88,160$, $p<0,001$.

En la Figura 5.9 se muestra la distribución de los valores medios maternos de 25(OH)D (ng/mL) en el Tercer Trimestre entre las distintas etnias de las participantes del estudio. Aunque los valores medios en el Tercer Trimestre se habían incrementado, en el grupo de gestantes árabes los valores maternos medios de 25(OH)D permanecieron por debajo del rango de 20 ng/mL, a diferencia de los otros dos grupos.

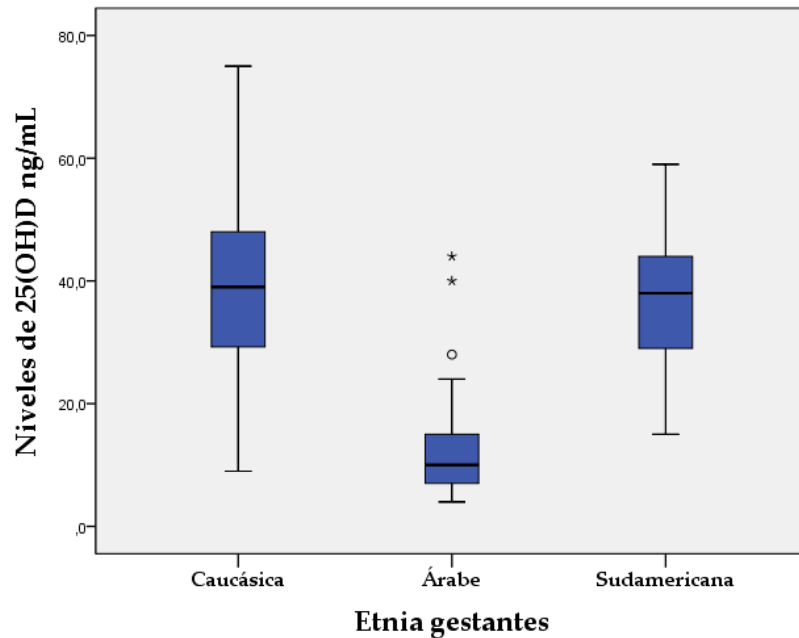


Figura 5.9. Valores de 25(OH)D en el Tercer Trimestre según etnia de la gestante

En el análisis post-hoc de *Bonferroni* de los resultados de la Tabla 5.19 y Figura 5.9, se observó que las concentraciones medias de 25(OH)D en las gestantes caucásicas en el Tercer Trimestre, fueron significativamente superiores (\bar{X} = 39,72 ng/mL) a los valores mostrados en las árabes (\bar{X} = 12,38 ng/mL, $p < 0,001$) pero no a las concentraciones de las sudamericanas (\bar{X} = 36,27 ng/mL, $p > 0,05$). Las embarazadas sudamericanas también tuvieron unos valores significativamente superiores a las árabes, $p < 0,001$.

En la Tabla 5.20 se describe la prevalencia de la deficiencia, insuficiencia y suficiencia de 25(OH)D en nuestra población de gestantes en el Tercer Trimestre del embarazo. Estos datos se corresponden con el estatus nutricional de 25(OH)D de las participantes en el Tercer Trimestre, durante los meses de primavera-verano. Según las categorías propuestas, el total de gestantes en el Tercer Trimestre con valores de 25(OH)D en el rango de deficiencia (≤ 20 ng/mL) fue del 28,9%. El total de gestantes en el Tercer Trimestre con valores inadecuados (< 30 ng/mL) de 25(OH)D, fue de un 42,9%.

Tabla 5.20. Niveles de 25(OH)D en el Tercer Trimestre según rangos de referencia

Niveles de 25(OH)D (ng/mL) (n=215)		
Deficiencia severa (<10)	24 (11,2%)	IC 95% (6,72–15,70)
Deficiencia moderada (10-20)	38 (17,7%)	IC 95% (12,34–23,00)
Insuficiencia (21-29)	30 (14,0%)	IC 95% (9,08–18,81)
Suficiencia (≥30)	123 (57,1%)	IC 95% (50,36–64,05)

IC: intervalo de confianza.

En la Tabla 5.21 se muestra la prevalencia de la deficiencia, insuficiencia y suficiencia de 25(OH)D en el Tercer Trimestre del embarazo según etnia a la que pertenecen las integrantes del estudio.

Tabla 5.21. Niveles de 25(OH)D en el Tercer Trimestre por rangos según etnia de la gestante

Niveles de 25(OH)D (ng/mL)	Caucásica	Árabe	Sudamericana
Deficiencia severa (<10)	1 (0,7%)	23 (41,8%)	-
Deficiencia moderada (10-20)	9 (6,5%)	26 (47,3%)	3 (14,3%)
Insuficiencia (21-29)	23 (16,5%)	4 (7,3%)	3 (14,3%)
Suficiencia (≥30)	106 (76,3%)	2 (3,6%)	15 (71,4%)

Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes niveles para la 25(OH)D en el Tercer Trimestre y los tres grupos de gestantes, $\chi^2(6)= 139,072$; $p<0,001$.

5.6. NIVELES DE 25(OH)D Y VARIABLES DESCRIPTIVAS EN EL TERCER TRIMESTRE

En la Tabla 5.22 se muestran todas las variables descriptivas de tipo materno que se tuvieron en cuenta en el Primer Trimestre y también se muestran las posibles asociaciones entre estas variables y los niveles maternos de 25(OH)D en el Tercer Trimestre del embarazo.

Tabla 5.22. Variables descriptivas maternas y niveles de 25(OH)D en el Tercer Trimestre

VARIABLES MATERNAS	25(OH)D ¹ (ng/mL)	Prueba	p-valor
Edad¹ (años) 30,21 ± 5,18	32,39 ± 17,51	r= 0,63	0,356
IMC² (kg/m²) 28,98 (24,56–34,40)	32,39 ± 17,51	rs= -0,116	0,090
IMC (kg/m²):			
<25: 21 (9,8%)	38,567 ± 17,30	F(2,212)= 2,586	0,078
25-30: 77 (35,8%)	34,022 ± 19,70		
≥30: 117 (54,4%)	30,208 ± 15,69		
Partos previos: 173 (80,5%)	35,22 ± 18,10	t(213)= 1,169	0,244
Nuliparidad: 42 (19,5%)	31,70 ± 17,35		
Abortos previos:			
No:144 (67%)	32,79 ± 17,85	t(213)= 0,476	0,634
Si: 71 (33%)	31,57 ± 10,55		
Cesáreas previas:			
No :150 (69,8%)	21,02 ± 10,67	t(192)= -0,153	0,879
Si: 98 (30,2%)	21,31 ± 12,59		
Estudios:			
Sin estudios: 11 (5,1%)	12,27 ± 8,87	F(3,211)= 12,448	<0,001*
Primarios: 77 (35,8%)	27,30 ± 15,30		
Secundarios: 72 (33,5%)	35,52 ± 17,73		
Universitarios: 55 (25,6%)	39,42 ± 16,58		
Situación laboral:			
Desempleada: 111 (51,6%)	27,70 ± 17,35	t(213)= -4,208	<0,001*
Trabajadora: 104 (48,4%)	37,39 ± 16,32		

¹Media ± desviación estándar; ²mediana con rango intercuartílico; IMC: índice de masa corporal; p: significación estadística; *p<0,05.

Al igual que con los niveles medios de 25(OH)D del Primer Trimestre, las variables descriptivas maternas “Nivel de estudios” y “Situación laboral”, mostraron diferencias estadísticamente significativas entre las categorías de cada variable estudiada con respecto a los niveles maternos medios de 25(OH)D en el Tercer Trimestre del embarazo.

5.7. NIVELES DE 25(OH)D ENTRE TRIMESTRES

En Tabla 5.23 se recogen las diferencias entre los niveles de 25(OH) del Primer y del Tercer Trimestre, en la población general de gestantes y por etnias.

Tabla 5.23. Niveles de 25(OH)D y Trimestres del embarazo

Descripción	n	Primer Trimestre ¹ (ng/mL)	Tercer Trimestre ¹ (ng/mL)	Prueba	p-valor
Gestantes	215	20,91 ± 11,0	32,39 ± 17,51	t(215)= -11,545	<0,001*
Caucásica	135	26,01 ± 8,75	39,72 ± 14,56	t(138)= -10,072	<0,001*
Árabe	55	8,44 ± 5,70	12,38 ± 12,38	t(54)= -3,959	<0,001*
Sudamericana	21	19,76 ± 8,31	36,27 ± 12,56	t(20)= -6,532	<0,001*

¹Media ± desviación estándar; p: significación estadística; *p<0,05.

Como se puede observar en la Tabla 5.23 y en la Figura 5.10, los niveles maternos de 25(OH)D varían entre el Primer y el Tercer Trimestre del embarazo.

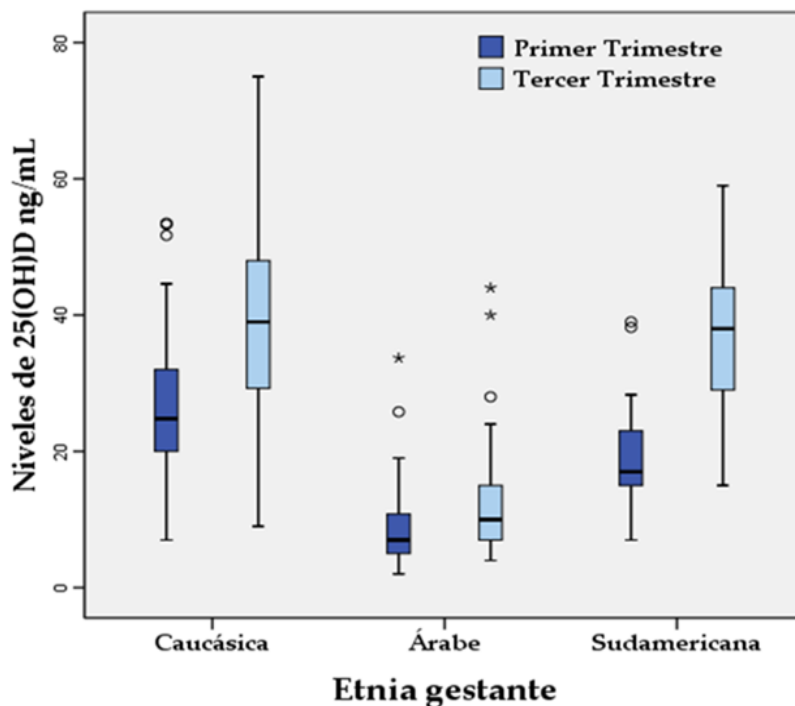


Figura 5.10. Niveles de 25(OH)D: diferencias entre Trimestres

Se produce un aumento en la concentración media materna de 25(OH)D conforme avanza la gestación desde el Primer hacia el Tercer Trimestre de forma general y entre las distintas etnias, siendo estos aumentos estadísticamente significativos, $p < 0,001$.

5.8. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES CLÍNICAS: EVENTOS MATERNOS Y NEONATALES

En la Tabla 5.24 se describe la frecuencia de aparición de los eventos adversos de tipo materno y perinatal seleccionados para este estudio, en la población general y por etnias.

Tabla 5.24. Frecuencia de eventos maternos y perinatales

	Caucásica		Árabe		Sudamericana		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Eventos maternos y perinatales								
Test O'Sullivan								
Negativo	96	87,3	38	70,4	19	90,5	153	82,7
Positivo	14	12,7	16	29,6	2	9,5	32	17,3
Diabetes Mellitus Gestacional								
No	135	97,1	48	87,3	20	95,2	203	94,4
Sí	4	2,9	7	12,7	1	4,8	12	5,6
HTA/Preeclampsia								
No	131	94,2	53	96,4	20	95,2	204	94,9
Sí	8	5,8	2	3,6	1	4,8	11	5,1
Parto Prematuro								
No (≥ 259 días)	132	95	51	92,7	21	100	204	94,9
Sí (< 259 días)	7	5	4	7,3	-	-	11	5,1
Tipo de finalización del parto								
Vaginal	104	74,8	44	80	19	90,4	167	77,7
Cesárea	35	25,2	11	20	2	9,6	48	22,3

HTA: hipertensión arterial.

La frecuencia de parto vaginal en nuestra población fue de un 77,7%. El porcentaje de gestantes con Test de O'Sullivan positivo fue de un 17,3%, de las cuales un 5,6% desarrollaron DMG. Las participantes que tuvieron un parto prematuro fueron un 5,1%, al igual que las embarazadas que desarrollaron preeclampsia durante el embarazo. En la Tabla 5.25 se describe la frecuencia de aparición de los eventos adversos relacionados con los neonatos, seleccionados para este estudio en la población general de gestantes y su distribución por etnias.

Tabla 5.25. Frecuencia de eventos neonatales

	Caucásica		Árabe		Sudamericana		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Eventos neonatales								
Peso RN (g)								
<2500	7	5	2	3,6	-	-	9	4,2
2500-4000	126	90,6	48	87,3	19	90,5	193	89,8
>4000	6	4,4	5	9,1	2	9,5	13	6
Talla RN								
>p3	121	87,7	52	94,5	21	100	194	90,7
≤p3	17	12,3	3	5,5	-	-	20	9,3
Perímetro Cefálico RN								
>p3	121	87,7	54	98,2	21	100	196	91,6
≤p3	17	12,3	1	1,8	-	-	18	8,4
Feto PEG								
No	128	92,1	50	90,9	21	100	199	92,6
Sí	11	7,9	5	9,1	-	-	16	7,4

RN: recién nacido; p3: percentil 3; PEG: feto pequeño para la edad gestacional.

De todos los neonatos nacidos, un 4,2% pesaron menos de 2500 gramos. Un 9,3% y un 8,4% de los neonatos estuvieron por debajo del percentil 3 para la talla y perímetro cefálico, respectivamente y un 7,4% de los nacidos fueron fetos PEG.

En la Tabla 5.26 se describen las variables antropométricas neonatales de forma general y por etnias.

Tabla 5.26. Descripción de variables antropométricas neonatales

Variables neonatales	General		Caucásica		Árabe		Sudamericana	
	Niña	Niño	Niña	Niño	Niña	Niño	Niña	Niño
Peso RN (g)	3253,7 ± 474,2	3341,2 ± 488,2	3148,8 ± 439,4	3364,8 ± 490,2	3458,1 ± 526,9	3263,1 ± 523	3429,1 ± 368,8	3402 ± 371,6
Peso RN (g):								
<2500	2206,7 ± 185,8	2196,7 ± 279,3	2206,7 ± 185,8	2187,5 ± 318,9	-	2215 ± 289,9	-	-
2500-4000	3228,5 ± 366,9	3342,4 ± 351	3168,1 ± 351,4	3375,6 ± 348,3	3338,3 ± 398,6	3272 ± 385,7	3368 ± 324,8	3313,3 ± 258,7
>4000	4378 ± 451,2	4185 ± 173,5	4720	4176 ± 199,1	4376,7 ± 540	4200 ± 226,3	4040	4200
Talla (cm)	49 (48-51)	50 (48-51)	49 (47-50)	50 (48-51)	50 (48,9-52)	50 (48,5-51)	51 (49-52)	51 (50-51,5)
Talla (cm):								
≤p3	45 (44,5-46,7)	46 (44-47)	45 (44,2-46,7)	47 (44,5-47)	46,5 (46,5-46,5)	45 (44-46)	-	-
>p3	50 (48-51)	50 (49-51)	49 (48-50)	50 (49-52)	50 (49-52)	50 (49-51)	51 (49-52)	51 (50-51,5)
PC_RN (cm)	34 (33-35)	35 (34-36)	34 (33-35)	35 (34-36)	34,5 (34-36)	35 (34-35,7)	34 (34-35)	35 (33,8-36,2)
PC_RN (cm):								
≤p3	32 (32-33)	32 (32-32,5)	32 (32-33)	32 (31,5-32,6)	-	32 (32-32)	-	-
>p3	34 (34-35)	35 (34,2-36)	34 (33,5-35)	35 (34,5-36)	34,5 (34-36)	35 (34,1-35,8)	34 (34-35)	35 (33,8-36,2)

RN: recién nacido; p3: percentil 3; PC: perímetro cefálico.

5.9. NIVELES DE 25(OH)D Y EVENTOS ADVERSOS

Usando el análisis univariante, las regresiones logísticas y múltiples ajustadas con las variables confusoras para cada trimestre, se estudiaron las posibles asociaciones entre las variables de este estudio.

5.9.1. Niveles de 25(OH)D en el Primer Trimestre y eventos adversos

En la Tabla 5.27 se muestran las asociaciones entre los niveles de 25(OH)D en el Primer Trimestre y las variables maternas y perinatales seleccionadas, utilizando el análisis univariante.

Tabla 5.27. Niveles de 25(OH)D en el Primer Trimestre y eventos maternos y perinatales: análisis univariante

Eventos maternos y perinatales	25(OH)D ¹ (ng/mL)	Prueba	p-valor
Diabetes Mellitus Gestacional		t(213)= 4,723	<0,001*
No	21,40 ± 11,04		
Sí	12,52 ± 5,93		
Test O'Sullivan		t(183)= 2,056	0,041*
Negativo	21,51 ± 11,28		
Positivo	16,97 ± 11,71		
HTA/Preeclampsia		t(213)= -1,443	0,153
No	20,66 ± 10,73		
Sí	25,53 ± 15,03		
Tipo de parto		F(2,212)= 2,222	0,111
Vaginal	21,23 ± 11,27		
Cesárea urgente	17,92 ± 10,23		
Cesárea electiva	24,85 ± 7,67		
Parto prematuro		t(213)= -0,152	0,879
No (≥259 días)	20,93 ± 10,80		
Si (<259 días)	20,41 ± 14,80		

¹Media ± desviación estándar; HTA: hipertensión arterial; p: significación estadística; *p<0,05.

En el análisis univariante se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre los niveles maternos de 25(OH)D en el Primer Trimestre y las variables “Test de O’Sullivan” y “Diabetes Mellitus Gestacional”. Las gestantes con el Test de O’Sullivan positivo y las que desarrollaron DMG, tuvieron niveles más bajos de 25(OH)D de forma significativa con respecto a las que no presentaron estos eventos adversos.

Con el Primer Trimestre, se estudió la asociación de los niveles maternos de 25(OH)D con los eventos maternos de aparición más temprana durante el embarazo, pero también con los eventos perinatales y neonatales para poner de manifiesto la asociación de las concentraciones de 25(OH)D del Primer Trimestre como predictores precoces de la aparición de los eventos adversos hacia el final del embarazo.

En la Tabla 5.28 se muestran las asociaciones entre los niveles plasmáticos de 25(OH)D en el Primer Trimestre y las variables neonatales seleccionadas en el estudio, mediante el análisis univariante.

Tabla 5.28. Niveles de 25(OH)D en el Primer Trimestre y eventos neonatales: análisis univariante

Eventos neonatales	25(OH)D ¹ (ng/mL)	Prueba	p-valor
Peso RN (g)		t(212)= 2,050	0,131
<2500	27,58 ± 18,40		
2500-4000	20,77 ± 10,59		
Talla RN (cm)		t(212)= 1,845	0,066
>p3	20,39 ± 10,71		
≤p3	25,11 ± 12,66		
Perímetro Cefálico RN (cm)		t(212)= 2,584	0,010*
>p3	20,25 ± 10,71		
≤p3	27,13 ± 11,99		
Feto PEG		t(213)= -0,954	0,341
No	20,70 ± 10,63		
Sí	23,43 ± 15,09		

¹Media ± desviación estándar; RN: recién nacido; p3: percentil 3; PEG: feto pequeño para la edad gestacional; p: significación estadística; *p<0,05.

En el análisis univariante se observó una asociación estadísticamente significativa entre los niveles maternos medios de 25(OH)D en el Primer Trimestre y la variable “Perímetro Cefálico del RN”. Las gestantes con neonatos con un PC por debajo del p3 tuvieron niveles más altos de 25(OH)D con respecto a las que no presentaron este evento adverso.

5.9.2. Niveles de 25(OH)D en el Tercer Trimestre y eventos adversos

En el Tercer Trimestre se estudiaron las asociaciones entre los niveles medios maternos de 25(OH)D y la presencia de los eventos perinatales y neonatales observados durante ese trimestre y en el parto. En la Tabla 5.29 se muestran las asociaciones entre los niveles de 25(OH)D en el Tercer Trimestre y los eventos perinatales seleccionados en el estudio mediante el análisis univariante.

Tabla 5.29. Niveles de 25(OH)D en el Tercer Trimestre y eventos perinatales: análisis univariante

Eventos perinatales	25(OH)D ¹ (ng/mL)	Prueba	p-valor
Tipo de parto		F(2,212)= 1,189	0,307
Vaginal	31,42 ± 17,27		
Cesárea urgente	35,33 ± 19,42		
Cesárea electiva	36,93 ± 14,58		
Parto prematuro		t(213)= -1,224	0,222
No (≥259 días)	32,72 ± 17,56		
Si (<259 días)	26,10 ± 15,95		

¹Media ± desviación estándar; p: significación estadística.

Las participantes que presentaron un parto prematuro tuvieron unos niveles maternos medios de 25(OH)D en el Tercer Trimestre más bajos que las participantes que no sufrieron este evento adverso, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

En la Tabla 5.30 se muestran las asociaciones entre los niveles maternos de 25(OH)D en el Tercer Trimestre y las variables neonatales seleccionadas en el estudio mediante el análisis univariante. Las gestantes cuyos neonatos pesaron al

nacer menos de 2500 g y los que fueron clasificados como fetos PEG, tuvieron unos niveles maternos de 25(OH)D en el Tercer Trimestre más bajos que las participantes que no presentaron estos eventos adversos, aunque las diferencias observadas no fueron estadísticamente significativas.

Tabla 5.30. Niveles de 25(OH)D en el Tercer Trimestre y eventos neonatales: análisis univariante

Eventos neonatales	25(OH)D ¹ (ng/mL)	Prueba	p-valor
Peso RN (g)		t(212)= 0,222	0,801
<2500	30,72 ± 18,19		
2500-4000	32,27 ± 17,32		
Talla RN (cm)		t(212)= 0,406	0,685
>p3	32,21 ± 17,74		
≤p3	33,895 ± 15,93		
Perímetro Cefálico RN (cm)		t(212)= 0,512	0,614
>p3	32,23 ± 17,96		
≤p3	33,88 ± 12,54		
Feto PEG		t(213)= 0,199	0,842
No	32,45 ± 17,27		
Sí	31,55 ± 20,83		

¹Media ± desviación estándar; RN: recién nacido; p3: percentil 3; PEG: feto pequeño para la edad gestacional; p: significación estadística.

5.9.3. Niveles de 25(OH)D en el Primer Trimestre y análisis multivariante

En el modelo de regresión logística múltiple realizado para el Primer Trimestre de embarazo, además de los niveles de 25(OH)D de las gestantes medidos de forma continua y distribuidos por categorías, se incluyeron para ajustar el modelo estadístico, las variables de confusión para el Primer Trimestre: edad al inicio del embarazo, etnia de la gestante, nivel de educación, situación laboral, hábito tabáquico, IMC en el Primer Trimestre, nivel de exposición solar, ingesta dietética de Vitamina D e ingesta de suplementos vitamínicos.

En la Tabla 5.31 se presentan las asociaciones entre los niveles de 25(OH)D en el Primer Trimestre de forma continua y categórica con los eventos adversos que pueden ocurrir durante la gestación: desarrollo de DMG, positividad para el Test de O'Sullivan y desarrollar hipertensión durante el embarazo.

Tabla 5.31. Niveles de 25(OH)D en el Primer Trimestre y eventos maternos adversos durante el embarazo

Eventos 25(OH)D (ng/mL)	DMG		Test O'Sullivan		HTA/PE	
	RR (IC 95%)	p	RR (IC 95%)	p	RR (IC 95%)	p
Continua	0,90 (0,77-1,06)	0,212	0,96 (0,88-1,05)	0,342	1,01 (0,86-1,18)	0,93
Categorías:						
<20	Ref.		Ref.		Ref.	
20-29	0,24 (0,02-3,09)	0,274	0,53 (0,11-2,63)	0,434	1,44 (0,13-15,92)	0,764
≥30	0,01 (0-1,0)	0,996	0,58 (0,10-3,35)	0,542	10,70 (0,72-159,21)	0,085

DMG: Diabetes Mellitus Gestacional; HTA: hipertensión arterial; PE: preeclampsia; RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; Ref.: categoría de referencia; p: significación estadística.

Según los resultados mostrados en la Tabla 5.31, los niveles maternos de 25(OH)D de forma continua o por categorías durante el Primer Trimestre del embarazo no se asociaron de forma estadísticamente significativa con el riesgo de desarrollar Diabetes Mellitus Gestacional, tener un resultado positivo en el Test de O'Sullivan, ni con el riesgo de desarrollar enfermedades hipertensivas o preeclampsia durante el embarazo.

En la Tabla 5.32 se presentan las asociaciones entre los niveles maternos de 25(OH)D en el Primer Trimestre de forma continua y categórica, con la forma de finalización del parto. Según los resultados mostrados en la Tabla 5.32, los niveles maternos de 25(OH)D de forma continua o por rangos de normalidad en el Primer Trimestre del embarazo no se asociaron de forma significativa con el riesgo de presentar una cesárea de manera urgente, tener un parto vaginal o una cesárea electiva.

Tabla 5.32. Niveles de 25(OH)D en el Primer Trimestre y tipo de parto

Eventos 25(OH)D (ng/mL)	Parto Vaginal		Cesárea urgente		Cesárea electiva	
	RR (IC 95%)	p	RR (IC 95%)	p	RR (IC 95%)	p
Continua	1,05 (0,97-1,12)	0,238	0,91 (0,83-1,00)	0,049*	1,05 (0,94-1,17)	0,39
Categorías:						
<20	Ref.		Ref.		Ref.	
20-29	1,90 (0,62-5,86)	0,265	0,35 (0,09-1,32)	0,119	1,61 (0,27-9,63)	0,602
≥30	1,80 (0,44-7,49)	0,416	0,40 (0,08-2,08)	0,273	1,40 (0,14-13,64)	0,773

RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; Ref.: categoría de referencia; p: significación estadística; *p<0,05.

En la Tabla 5.33 se presenta la asociación entre los niveles maternos de 25(OH)D en el Primer Trimestre de forma continua y categórica con la presencia de parto prematuro como evento perinatal adverso.

Tabla 5.33. Niveles de 25(OH)D en el Primer Trimestre y parto prematuro

Parto Prematuro (<259 días)		
25(OH)D (ng/mL)	RR (IC 95%)	p-valor
Continua	0,84 (0,72-0,98)	0,028*
Categorías:		
<20	Ref.	
20-29	0,58 (0,07-4,94)	0,619
≥30	0,04 (0,01-0,99)	0,048*

RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; Ref.: categoría de referencia; p: significación estadística; *p<0,05.

Según la Tabla 5.33, los niveles maternos de 25(OH)D de forma continua o por categorías de normalidad no mostraron una asociación de riesgo estadísticamente relevante en relación a la presencia de parto prematuro.

En la Tabla 5.34 se describe la relación entre los niveles de 25(OH)D en el Primer Trimestre y los eventos adversos de tipo neonatal.

Tabla 5.34. Niveles de 25(OH)D en el Primer Trimestre y eventos neonatales adversos

Eventos 25(OH)D (ng/mL)	Feto PEG		p3_Talla RN		p3_PC RN	
	RR (IC 95%)	p	RR (IC 95%)	p	RR (IC 95%)	p
Continua	1,01 (0,92-1,12)	0,828	1,05 (0,95-1,17)	0,341	1,05 (0,94-1,17)	0,417
Categorías:						
<20	Ref.		Ref.		Ref.	
20-29	3,48 (0,49-24,79)	0,213	0,89 (0,19-4,18)	0,886	1,53 (0,29-8,18)	0,62
≥30	2,10 (0,20-22,44)	0,541	1,86 (0,22-15,92)	0,573	0,88 (0,12-6,68)	0,898

p3: percentil 3; PEG: feto pequeño para edad gestacional; PC: perímetro cefálico; RN: recién nacido; RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; Ref.: categoría de referencia; p: significación estadística.

Según los resultados de la Tabla 5.34, los niveles de 25(OH)D de las gestantes en el Primer Trimestre de embarazo no se asociaron de forma significativa con el riesgo de nacimiento de un feto PEG, de un neonato por debajo del p3 de su talla en longitud y por debajo del p3 del perímetro cefálico para su edad gestacional, con respecto a las participantes que no presentaron esos eventos adversos.

En la Tabla 5.35 se muestra la asociación entre los niveles maternos de 25(OH)D en el Primer Trimestre y las medidas antropométricas neonatales.

Tabla 5.35. Niveles de 25(OH)D en el Primer Trimestre y medidas antropométricas neonatales

Variables 25(OH)D (ng/mL)	Peso RN (g)		Talla RN (cm)		PC RN (cm)	
	B (ET)	p-valor	B (ET)	p-valor	B (ET)	p-valor
Continua	12,95 (5,64)	0,023*	0,09 (0,03)	0,001*	0,01 (0,02)	0,882
Categorías:						
<20	Ref.		Ref.		Ref.	
20-29	78,45 (96,54)	0,417	0,06 (0,48)	0,896	-0,25 (0,27)	0,363
≥30	104,97 (123,04)	0,395	0,94 (0,61)	0,126	-0,27 (0,34)	0,433

RN: recién nacido; Ref.: categoría de referencia; p: significación estadística; *p<0,05.

Para evaluar el efecto de los niveles maternos de 25(OH)D en el Primer Trimestre del embarazo sobre el aumento o disminución del peso neonatal, talla en longitud y perímetro cefálico del neonato, se utilizó un modelo de regresión lineal múltiple ajustado por las variables confusoras del Primer Trimestre y el sexo del recién nacido. Como se muestra en la Tabla 5.35, durante el Primer Trimestre los niveles maternos de 25(OH)D de forma continua, mostraron un efecto directo y significativo sobre el peso del neonato, de forma que a medida que aumentaba en 1 ng/mL la concentración de 25(OH)D durante el Primer Trimestre, el peso neonatal aumentaba en 12,95 gramos, $B= 12,95$; $p= 0,023$.

Con respecto a la talla, durante el Primer Trimestre, los valores de 25(OH)D de forma continua, mostraron un efecto directo y significativo con respecto a la talla del neonato, de forma que a medida que aumentaba en 1 ng/mL el nivel de 25(OH)D durante el Primer Trimestre, la talla neonatal aumentaba 0,09 centímetros, $B= 0,09$; $p= 0,001$. No se observó ningún efecto directo de la concentración materna de 25(OH)D en el Primer Trimestre sobre el perímetro cefálico del recién nacido.

5.9.4. Niveles de 25(OH)D en el Tercer Trimestre y análisis multivariante

En el modelo de regresión múltiple realizado para el Tercer Trimestre de embarazo, además de los niveles de 25(OH)D de las gestantes medidos de forma continua y distribuidos por categorías, se incluyeron para ajustar el modelo estadístico, las variables de confusión para el Tercer Trimestre: edad al inicio del embarazo, etnia de la gestante, nivel de educación, situación laboral, hábito tabáquico e IMC en el Tercer Trimestre.

En la Tabla 5.36 se muestra la asociación entre los niveles maternos de 25(OH)D en el Tercer Trimestre y la forma de finalización del parto: por vía vaginal, cesárea urgente y cesárea electiva. Según los resultados mostrados en la Tabla 5.36, los niveles maternos de 25(OH)D de forma continua o por categorías durante el Tercer Trimestre del embarazo, no se asociaron de forma estadísticamente significativa con el riesgo de tener un parto por cesárea urgente como evento adverso, frente a las gestantes que finalizaron el parto de forma vaginal o por cesárea electiva.

Tabla 5.36. Niveles de 25(OH)D en el Tercer Trimestre y tipo de parto

25(OH)D (ng/mL)	Parto Vaginal		Cesárea urgente		Cesárea electiva	
	RR (IC 95%)	p	RR (IC 95%)	p	RR (IC 95%)	p
Continua	0,98 (0,95-1,01)	0,118	1,03 (1,00-1,06)	0,072	0,99 (0,95-1,04)	0,817
Categorías:						
<20	Ref.		Ref.		Ref.	
20-29	1,73 (0,35-8,66)	0,504	0,73 (0,13-4,23)	0,725	0,37 (0,02-6,61)	0,496
≥30	0,74 (0,18-3,00)	0,672	1,75 (0,37-8,36)	0,484	0,72 (0,08-6,64)	0,775

RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; Ref.: categoría de referencia; p: significación estadística.

Los valores maternos de 25(OH)D en el Tercer Trimestre y la asociación con el riesgo de parto prematuro se muestra en la Tabla 5.37:

Tabla 5.37. Niveles de 25(OH)D en el Tercer Trimestre y parto prematuro

Parto Prematuro (<259 días)		
25(OH)D (ng/mL)	RR (IC 95%)	p-valor
Continua	0,98 (0,92-1,04)	0,441
Categorías:		
<20	Ref.	
20-29	1,43 (0,13-15,79)	0,768
≥30	0,95 (0,08-10,69)	0,965

RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; Ref.: categoría de referencia; p: significación estadística.

Según los resultados mostrados en la Tabla 5.37, los niveles maternos de 25(OH)D de forma continua o por categorías durante el Tercer Trimestre del embarazo, no se asociaron de forma estadísticamente significativa con el riesgo de tener un parto prematuro frente a las participantes que no lo presentaron.

En la Tabla 5.38 se muestra la asociación entre las concentraciones de 25(OH)D en el Tercer Trimestre y la presencia de eventos adversos seleccionados en el neonato como nacer pequeño para la edad gestacional, tener una talla en longitud $\leq p3$ para su edad y sexo; y tener un perímetro cefálico $\leq p3$ para su edad y sexo.

Tabla 5.38. Niveles de 25(OH)D en el Tercer Trimestre y eventos neonatales adversos

Eventos 25(OH)D (ng/mL)	Feto PEG		p3_Talla RN		p3_PC RN	
	RR (IC 95%)	p	RR (IC 95%)	p	RR (IC 95%)	p
Continua	1,01 (0,96-1,05)	0,731	1,01 (0,97-1,05)	0,531	1,02 (0,98-1,06)	0,297
Categorías:						
<20	Ref.		Ref.		Ref.	
20-29	0,14 (0,01-2,26)	0,164	5,91 (0,60-58,02)	0,127	0,84 (0,09-7,56)	0,876
≥ 30	0,39 (0,05-3,34)	0,393	2,71 (0,44-16,52)	0,28	0,66 (0,09-4,98)	0,688

PEG: feto pequeño para la edad gestacional; p3: percentil 3; RN: recién nacido; RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; Ref.: categoría de referencia; p: significación estadística.

Según los resultados observados en la Tabla 5.38, los niveles maternos de 25(OH)D de forma continua o por categorías durante el Tercer Trimestre de embarazo, no se asociaron de forma estadísticamente significativa con el riesgo de dar a luz un feto pequeño para la edad gestacional ni con el riesgo de tener un neonato por debajo del percentil 3 para su talla y perímetro cefálico según su edad gestacional al nacimiento con respecto a las participantes que no presentaron esos eventos neonatales adversos.

Como se muestra en la Tabla 5.39, para evaluar el efecto de los niveles maternos de 25(OH)D en el Tercer Trimestre sobre el aumento o disminución del peso neonatal, de la longitud neonatal y del perímetro cefálico, se utilizó un modelo de regresión lineal múltiple ajustado por las variables confusoras del Tercer Trimestre y por el sexo del recién nacido.

Tabla 5.39. Niveles de 25(OH)D en el Tercer Trimestre y medidas antropométricas neonatales

Eventos 25(OH)D (ng/mL)	Peso RN (g)		Talla RN (cm)		PC RN (cm)	
	B (ET)	p-valor	B (ET)	p-valor	B (ET)	p-valor
Continua	2,21 (2,13)	0,302	0,01 (0,01)	0,254	0,00 (0,01)	0,554
Categorías:						
<20	Ref.		Ref.		Ref.	
20-29	152,12 (112,41)	0,177	0,73 (0,56)	0,193	-0,01 (0,32)	0,984
≥30	108,18 (86,77)	0,214	0,47 (0,43)	0,275	-0,01 (0,25)	0,978

RN: recién nacido; PC: perímetro cefálico; Ref.: categoría de referencia; p: significación estadística.

Según observamos en la Tabla 5.39, los niveles maternos de 25(OH)D en el Tercer Trimestre del embarazo, no mostraron efectos estadísticamente significativos sobre el peso, la talla y el perímetro cefálico de los neonatos, ni de forma continua ni por categorías de referencia.

VI - DISCUSIÓN

VI - DISCUSIÓN

Debido a la elevada prevalencia de la deficiencia de 25(OH)D en la población general y en particular en las mujeres embarazadas, el objetivo de este estudio ha sido el de recoger información sobre la población gestante de nuestra Área de Salud para poder describirla, caracterizarla y de esta forma ser capaces de detectar a las gestantes con más posibilidades de padecer una deficiencia grave en 25(OH)D, además de estudiar la posible asociación entre los niveles de 25(OH)D maternos y la aparición de eventos adversos durante el transcurso del embarazo, parto y en el recién nacido.

La población de gestantes del Área de Cartagena está compuesta por mujeres de diferentes etnias como resultado de los flujos migratorios que se han ido produciendo en los últimos años. Por este motivo, la población de gestantes de nuestro estudio estuvo compuesta por mujeres pertenecientes a las etnias mayoritarias presentes en nuestra Área de Salud como un fiel reflejo de la realidad cotidiana. Dentro del área de influencia del Mediterráneo, existen muy pocos estudios sobre la deficiencia de 25(OH)D en gestantes en los que se realice un seguimiento completo durante el embarazo a la población de estudio. Para conseguir estos objetivos, se realizó la medición de los niveles maternos de 25(OH)D en dos puntos clave del embarazo como son el Primer y el Tercer Trimestre.

6.1. RESUMEN BIBLIOGRÁFICO

Es muy frecuente encontrar resultados publicados completamente contradictorios en los diferentes trabajos científicos en relación a la Vitamina D y su asociación con los eventos adversos durante el embarazo. Las controversias pueden derivarse de temas puramente metodológicos como el tamaño muestral, diseño del estudio, estación del año en la que se realizaron las extracciones sanguíneas maternas, pluralidad étnica de la muestra, características sociodemográficas, genéticas y clínicas de las gestantes, además de diversos factores biológicos. Estos motivos pueden ser los responsables de la gran

heterogeneidad de resultados obtenidos. Estas peculiaridades dificultan la búsqueda, comparación y la extrapolación de los hallazgos más relevantes observados en la bibliografía a nuestra población de estudio. Para facilitar la lectura de la discusión se ha realizado un esquema-resumen donde se recogen todos los datos más relevantes de los artículos referenciados (Tabla 6.1).

Tabla 6.1. Revisión bibliográfica

Referencia	Ubicación	Población Gestante (n)	Medición 25(OH)D	Hallazgos
<i>Achkar y cols.</i> (160)	Canadá	1975 controles 169 PE Anual	Primer Trim. Def.: <12 ng/mL	Asociación con PE Estacionalidad
<i>Al Attia y cols.</i> (139)	Abu Dabi	255	Def.: <12 ng/ml	Asociación con exposición solar inadecuada
<i>Arnold y cols.</i> (155)	Washington	517 controles 135 DMG	Primer Trim. Def.: <20 ng/mL	Asociación con DMG
<i>Ates y cols.</i> (159)	Turquía	229 árabes Anual	Primer Trim. Def.: <10 ng/mL	No asociación eventos adversos
<i>Bodnar y cols.</i> (97)	Pensilvania	200 C y 200 A	Primer-Segundo Trim. Def.: <16 ng/mL	Asociación con etnicidad
<i>Bodnar y cols.</i> (166)	Pensilvania	273 C y 139 A	Primer-Segundo Trim. Def.: <16 ng/mL	Asociación etnicidad con PEG y deficiencia
<i>Bowyer y cols.</i> (138)	Australia	971 Anual	Tercer Trim. Def.: <10 ng/mL	Asociación con estacionalidad
<i>Cadario y cols.</i> (144)	Italia	533 Anual Alta etnicidad	En el parto Def.: <20 ng/mL	Elevada prevalencia en las inmigrantes. Asociación con estacionalidad
<i>Chen y cols.</i> (164)	China	3658 Anual	Tres Trim mezclados Def.: <10 ng/mL	Asociación PEG y peso neonatal Marcada estacionalidad
<i>Choi y cols.</i> (149)	Corea	220 Anual	Tres Trim. mezclados Def.: <20 ng/mL	Asociación con estacionalidad No suplementadas No asociación con PEG
<i>Ertl y cols.</i> (167)	Londres	1000 controles 150 PEG	Primer Trim. Def.: <20 ng/mL	Asociación etnicidad con PEG y deficiencia
<i>Fernández-Alonso y cols.</i> (134)	Almería	466 Subgrupo de 146 en Tercer Trim. 2 cohortes en 1T según estación	Primer Trim. Tercer Trim. Def.: <20 ng/mL	Elevada estacionalidad No suplementos No asociación eventos adversos
<i>Gidlöf y cols.</i> (157)	Suecia	120 controles 37 PE Sólo C. Anual	Primer Trim. Def.: <20 ng/mL	No asociación con PE

Referencia	Ubicación	Población Gestante (n)	Medición 25(OH)D	Hallazgos
<i>Ginde y cols.</i> (147)	USA	934 Anual	Primer Trim. y Tercer Trim. Def.: <20 ng/mL	CFCA Suplementación C>A Diferencias entre Trim. Asociación con estacionalidad y etnicidad
<i>Halicioglu y cols.</i> (143)	Turquía	238 Primavera	Tercer Trim. Def.: <20 ng/mL	Elevada prevalencia y etnicidad
<i>Holmes y cols.</i> (152)	Irlanda del Norte	120 No etnicidad	Primer y Tercer Trim. Def.: <20 ng/mL	Asociación con estacionalidad Suplementadas
<i>Karras y cols.</i> (142)	Grecia	60 Anual	Tercer Trim. Def.: <20 ng/mL	Elevada prevalencia Def. Asociación con estacionalidad
<i>Lacroix y cols.</i> (156)	Canadá	601 controles 54 DMG C	Primer Trim. Def.: <20 ng/mL	Asociación con DMG
<i>Leffelaar y cols.</i> (165)	Holanda	3730 Anual	Primer Trim. Def.: <12 ng/mL	Asociación PEG y peso neonatal
<i>Lundqvist y cols.</i> (145)	Suecia	184 No inmigrantes	Primer, Segundo y Tercer Trim. Def.: <20 ng/mL	Asociación con estacionalidad Dif. entre Trim.1T<3T CFCA asociada a 25(OH)D
<i>McAree y cols.</i> (137)	Londres	346	Todos los Trim. Def.: <10 ng/mL	Asociación con etnicidad
<i>Nicolaïdou y cols.</i> (141)	Grecia	132 Invierno	Tercer Trim. Def.: <10 ng/mL	Elevada prevalencia Def.
<i>Pérez-Ferre y cols.</i> (135)	Madrid	266 Verano	Segundo Trim. Def.: <20 ng/mL	Asociación con etnicidad, estacionalidad y latitud
<i>Pérez-López y cols.</i> (133)	Almería	502 Anual 2 cohortes invierno-verano	Primer Trim. Def.: <20 ng/mL	Deficiencia relacionada con etnicidad y estacionalidad No asociación con eventos adversos
<i>Powe y cols.</i> (158)	Massachusetts	131 controles 39 PE Anual	Primer Trim. Def.: <20 ng/mL	No asociación con PE
<i>Rodríguez y cols.</i> (96)	Valencia, Sabadell y Guipúzcoa	1772 Anual	Primer Trim. Def.: <20 ng/mL	Asociación con latitud y variables maternas Realización de CFCA
<i>Rodríguez y cols.</i> (154)	España Multicéntrico	1772 Anual	Primer Trim. Def.: <20 ng/mL	No riesgo eventos adversos
<i>Rodríguez-Dehli y cols.</i> (136)	Asturias	453 Anual	Primer Trim. Def.: <20 ng/mL	Realización de CFCA Asociación con estacionalidad y variables maternas
<i>Savidou y cols.</i> (153)	Londres	1000 controles 100 DMG, 50 DM	Primer Trim. Insuf.: <30 ng/mL	No riesgo con DMG
<i>Savidou y cols.</i> (163)	Londres	995 Anual	Primer Trim. Insuf.: <30 ng/mL	Asociación con estacionalidad No asociación tipo de parto

Referencia	Ubicación	Población Gestante (n)	Medición 25(OH)D	Hallazgos
<i>Schneuer y cols.</i> (148)	Australia	5109 Anual No datos de etnicidad	Primer Trim. Def.: <20 ng/mL	Asociación con estacionalidad No asociación eventos adversos
<i>Scholl y cols.</i> (162)	New Jersey	1153 Anual	Primer Trim. Def.: <20 ng/mL	Asociación con cesárea
<i>Ustuner y cols.</i> (150)	Turquía	79 Invierno, alta etnicidad	Tercer Trim. Def.: <10 ng/mL	Elevada prevalencia deficiencia
<i>Vandevijvere y cols.</i> (94)	Bélgica	1288 Anual	Primer Trim. (633) y Tercer Trim. (655) Def.: <20 ng/mL	Dif. entre Trim. 1T<3T Estacionalidad Suplementación VD
<i>Wagner y cols.</i> (161)	USA	Mezcla diferentes cohortes	Tres Trim. mezclados	Asociación con PP
<i>Walsh y cols.</i> (146)	Irlanda del Norte	2 cohortes: 30 invierno y 30 verano	Primer Trim. Def.: <20 ng/mL	Asociación con estacionalidad
<i>Zhang y cols.</i> (151)	Irlanda del Sur	30 Anual	Primer y Tercer Trim.	Dif. entre Trim. 1T>3T Asociación con estacionalidad

Anual: extracciones durante todo el año; Trim.: Trimestre, PE: preeclampsia; DMG: Diabetes Mellitus Gestacional; C: caucásica; A: afroamericana; PEG: feto pequeño para la edad gestacional; 1T: primer trimestre; 3T: tercer trimestre; CFCA: cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos; 1T>3T: valores de 25(OH)D mayores en primer trimestre; 1T<3T: valores de 25(OH)D mayores en tercer trimestre; Def.: deficiencia; Insuf.: insuficiencia; Dif.: diferencias; DM: Diabetes Mellitus; VD: Vitamina D.

6.2. DEFICIENCIA DE 25(OH)D

Uno de los principales problemas que aparecen cuando queremos establecer la prevalencia de la deficiencia e insuficiencia de la 25(OH)D es qué niveles de los propuestos por las distintas sociedades científicas usamos para poder caracterizar a nuestra población de gestantes. Se han publicado numerosos trabajos en diversas partes del mundo sobre la deficiencia de 25(OH)D, pero los datos no son extrapolables a nuestra población de gestantes ni son comparables entre sí porque muchas veces los rangos de normalidad utilizados son diferentes en cada estudio y porque la distribución de las etnias en los países de origen de los trabajos científicos difiere de nuestra población de estudio.

6.2.1. Niveles de 25(OH)D en el Primer Trimestre

Los niveles medios de 25(OH)D en nuestra población de gestantes medidos en el Primer Trimestre del embarazo fueron de $20,91 \pm 11$ ng/mL. La media de edad gestacional para la extracción sanguínea fue de 75 días (67-83) que equivale a 10-11 semanas de gestación y todas las extracciones del Primer Trimestre se realizaron en las estaciones de otoño e invierno, entre los meses de Noviembre a Febrero.

Para poder caracterizar a una población de estudio según el estatus nutricional de 25(OH)D, es imprescindible realizar al menos una medición de esta vitamina en los meses de invierno, donde su producción está comprometida debido al efecto estacional de los rayos solares sobre la superficie terrestre. Así podremos conocer el nivel basal de síntesis de Vitamina D en las participantes. Aplicando los rangos de referencia que hemos escogido para nuestro estudio, tenemos que un 19,5% de las gestantes se encontraban en el rango de deficiencia severa (<10 ng/mL) de 25(OH)D, un 28,4% en el intervalo de deficiencia moderada (10-20 ng/mL), un 26,5% en el rango de insuficiencia (21-29 ng/mL) y tan sólo un 25,6% de las participantes del estudio tuvieron niveles de suficiencia (≥ 30 ng/mL) para la 25(OH)D en el Primer Trimestre del embarazo.

En el estudio realizado por *Pérez-López y cols.* (133) el valor medio de 25(OH)D observado fue más elevado que en nuestro estudio, donde sólo recogimos muestras durante los meses de otoño-invierno. Del mismo modo, la prevalencia de la deficiencia de 25(OH)D fue inferior a la de nuestra población, un 22,7% de sus participantes presentaron deficiencia frente a un 47,9% de las nuestras. Si sólo se tuviera en cuenta los datos de las gestantes cuya extracción sanguínea se realizó en invierno, los resultados que obtuvieron son prácticamente iguales a los nuestros respecto a los valores medios, 21 ng/mL frente a 20,91 ng/mL, pero con una prevalencia de deficiencia algo más elevada, 63,4% frente a 47,9% de nuestras gestantes. En otro estudio realizado por el mismo grupo, *Fernández-Alonso y cols.* (134) encontraron que en su cohorte de invierno tuvieron unos niveles plasmáticos de 25(OH)D semejantes a los nuestros, pero con una prevalencia de deficiencia de 25(OH)D de sólo 23,4%, valor muy inferior al nuestro debido a que para el cálculo de la prevalencia incluyeron datos de las

extracciones realizadas durante todo el año al igual que en el estudio de *Pérez-López y cols.* (133).

En otro estudio realizado en Madrid por *Pérez-Ferre y cols.* (135), los niveles plasmáticos observados fueron bastante similares a los nuestros, pero no comparables debido al efecto estacional de las concentraciones plasmáticas de 25(OH)D y al efecto de la latitud, puesto que Madrid se sitúa al norte de los 40°, dificultando la síntesis de Vitamina D incluso en los meses de verano, como se demuestra por los niveles de 25(OH)D relativamente bajos para la estación del año en la que se realizó el estudio. Todavía más en el norte de España, *Rodríguez-Dehli y cols.* (136) obtuvieron una concentración media de 25(OH)D mayor en los meses de junio a septiembre (34,1 ng/mL) respecto al invierno (24,5 ng/mL), con una prevalencia de la deficiencia del 34,1% frente a los 20,91 ng/mL y 47,9% observados en nuestras gestantes en invierno.

El efecto de la latitud y la estación del año sobre la síntesis de Vitamina D quedó completamente probado en el estudio llevado a cabo por *Webb y cols.* (16) en Boston, donde la producción de Vitamina D descendió drásticamente en los meses de invierno con respecto a los meses de más irradiación solar con el efecto negativo añadido que tiene la latitud por encima de los 38°-40° sobre la producción de esta vitamina. Este efecto también pudo observarse en el estudio multicéntrico llevado a cabo por *Rodríguez y cols.* (96) donde los mayores niveles medios de 25(OH)D y la menor prevalencia de deficiencia se observó en las gestantes que residían en la ciudad situada a una menor latitud geográfica.

6.2.2. Deficiencia de 25(OH)D y etnicidad de la muestra

Otro efecto muy importante a tener en cuenta para valorar las diferencias observadas entre las deficiencias de 25(OH)D de los distintos estudios, es la diferente distribución de etnias que conforman cada población de gestantes. La cohorte de gestantes que hemos estudiado en este trabajo es un fiel reflejo de la heterogeneidad observada en nuestra Área de Salud, que puede ser completamente diferente a las descritas en otras áreas e incluso provincias dentro de un mismo país. El efecto que tiene el exceso de melanina sobre la producción de Vitamina D se traduce en que ciertas etnias tienen la síntesis de Vitamina D mucho más limitada debido al color de su piel. Este dato ya se constató en un

estudio realizado por *Bodnar y cols.* (97), donde las gestantes de etnia afroamericana tenían unos niveles promedio de 25(OH)D mucho más bajos que las gestantes de origen caucásico, tanto en los meses de invierno como en los meses de verano.

En nuestro estudio, la distribución de valores medios maternos de 25(OH)D en el Primer Trimestre entre las diferentes etnias de las participantes fue de: 26,01 ± 8,75 ng/mL, 8,44 ± 5,70 ng/mL y 19,76 ± 8,31 ng/mL, para las gestantes caucásicas, árabes y sudamericanas, respectivamente. Las mujeres de nacionalidad española tuvieron unos niveles medios de 25(OH)D significativamente más elevados respecto a los otros dos grupos, encontrándose según los criterios empleados en este estudio, las primeras en el rango de insuficiencia de Vitamina D, las participantes árabes en el rango de deficiencia severa y las sudamericanas en el de deficiencia moderada.

Estos resultados observados fueron parecidos a los mostrados en el estudio de *Pérez-López y cols.* (133), donde los niveles maternos de 25(OH)D de las mujeres árabes fueron mucho más bajos que los de las gestantes caucásicas; 14,6 ng/mL frente a 28 ng/mL, respectivamente. Al igual que en el estudio de *Pérez-Ferre y cols.* (135) donde las participantes árabes y sudamericanas tuvieron unos niveles más bajos de 25(OH)D respecto a las gestantes caucásicas.

Por tanto, pertenecer a ciertas etnias de pieles más oscuras, es una característica que influye negativamente en las concentraciones de 25(OH)D, como muestran los resultados de un estudio multiétnico realizado por *McAree y cols.* (137) donde la prevalencia de la deficiencia de 25(OH)D fue muy alta entre las embarazadas en general (36%) pero mucho más severa entre las gestantes con pieles más oscuras (92%). A la misma conclusión llegaron *Bowyer y cols.* (138), quienes observaron que la prevalencia de la deficiencia de 25(OH)D fue más elevada entre las gestantes de su estudio con fototipo de piel más oscura (39%) y muy alta entre aquellas que por razones culturales o religiosas cubrían su cuerpo con velo islámico (71%).

Debido a que la principal fuente de producción de Vitamina D es la exposición solar óptima y eficiente, aquellas gestantes musulmanas que llevan su cuerpo casi completamente cubierto durante todo el año, están impidiendo la formación de Vitamina D y por tanto están en riesgo de sufrir deficiencia moderada y severa de 25(OH)D durante todo el año. Este dato se constató en

nuestros resultados, donde la concentración media de 25(OH)D para las gestantes árabes se situó en el rango de deficiencia severa (<10 ng/mL) en el Primer Trimestre del embarazo, con una concentración media de 8,44 ng/mL, encontrándose en este rango el 67,3% de las participantes árabes frente al 2,2% de las gestantes caucásicas y del 9,5% de las sudamericanas. La prevalencia de la deficiencia moderada (10-20 ng/mL) fue del 25,9%, 27,3% y 47,7% en las embarazadas caucásicas, árabes y sudamericanas, respectivamente. Para consultar más datos sobre las frecuencias de los valores de referencia de las distintas etnias, consultar la Tabla 5.6.

En resumen, un 94,6% de las pacientes árabes del Primer Trimestre tuvieron unos niveles maternos de 25(OH)D en el rango de deficiencia (≤ 20 ng/mL) durante los meses de invierno. Estos resultados son parecidos a los obtenidos en un estudio realizado por *Al Attia y cols.* (139), donde se observó un 90,5% de deficiencia de 25(OH)D en las participantes, todas musulmanas, en un país donde la irradiación solar es muy elevada pero ineficaz, debido al uso del velo islámico.

Las embarazadas de origen sudamericano de nuestro estudio tuvieron unos niveles de 25(OH)D superiores a las de origen magrebí, pero sin llegar a los valores observados en las participantes de nacionalidad española. El porcentaje de deficiencia de 25(OH)D (<20 ng/mL) entre estas pacientes fue del 57,2% frente al 28,1% de las caucásicas y al 94,6% de las magrebíes. Estos resultados son compatibles con el efecto negativo del fototipo de piel más oscura de estas mujeres sin llegar al bloqueo de producción de Vitamina D debido a la no exposición solar de las gestantes árabes.

6.2.3. Deficiencia de 25(OH)D en el Mediterráneo

La exposición solar inadecuada y el fototipo de piel son factores que han podido afectar negativamente a la producción de Vitamina D en las mujeres inmigrantes de nuestro estudio, pero la deficiencia de 25(OH)D sigue siendo elevada entre las gestantes caucásicas de nacionalidad española. En los resultados de nuestro estudio, se observó que un 28,1% de estas pacientes se encontraban en el rango de deficiencia (<20 ng/mL) y la cifra de mujeres caucásicas con valores inadecuados (<30 ng/mL) se elevaba hasta un 63,4%. Si las participantes de nuestro estudio vivían en una ciudad con una latitud adecuada, en un país a

orillas del Mar Mediterráneo donde la exposición solar es abundante, nos preguntábamos la razón de la elevada prevalencia de la deficiencia de 25(OH)D.

La respuesta se puede encontrar observando a otros países de nuestro entorno más cercano, en lo que *Karras y cols.* (140) denominaron “la paradoja del Mediterráneo”, donde se ponían de manifiesto los numerosos factores que afectan a la producción de Vitamina D. Al revisar los datos de otros países mediterráneos, tenemos a *Nicolaidou y cols.* (141) que observaron unos niveles medios de 25(OH)D de 14,6 ng/mL con un 19,5% de deficiencia severa. En otro estudio realizado por *Karras y cols.* (142), los valores medios de 25(OH)D fueron de 17,9 ng/mL, con un 66,7% de gestantes con valores por debajo de 20 ng/mL. Niveles aún más bajos se observaron en un estudio realizado por *Halicioglu y cols.* (143) con unas concentraciones medias de 25(OH)D de 11,5 ng/mL y un 90,3% de deficiencia. En este estudio la prevalencia fue todavía más elevada debido a que un gran número de participantes eran musulmanas. *Cadario y cols.* (144) observaron en su estudio como la deficiencia de 25(OH)D medida en el momento del parto fue del 27,7% para las mujeres italianas y de un 48,4% para las inmigrantes.

El problema de la elevada deficiencia de 25(OH)D en países del Mediterráneo se agrava cuando se comparan los resultados obtenidos con los de otros países del Norte de Europa en teoría más desfavorecidos en relación a la síntesis de 25(OH)D debido a su mayor latitud y a una menor irradiación solar recibida, pero que muestran unos niveles de deficiencia no mucho más elevados que países con una situación geográfica más meridional.

Como ejemplo tenemos el estudio realizado por *Lundqvist y cols.* (145) que observaron cómo los niveles medios de 25(OH)D de las pacientes en el Primer Trimestre durante la estación invernal fueron de 20,6 ng/mL, cifra muy similar a la obtenida en los países más favorecidos por la luz solar y sólo en un 37,7% de las integrantes del estudio mostraron deficiencia, aunque es de destacar que en este estudio no se incluyeron inmigrantes. En otro estudio realizado por *Vandevijvere y cols.* (94), se obtuvieron unos valores medios de 20,4 ng/mL con un porcentaje de deficiencia del 47%. A los mismos resultados llegaron *Walsh y cols.* (146) en un estudio en el que se hizo un seguimiento a dos pequeñas cohortes de gestantes, la primera en su Primer Trimestre entre los meses de Septiembre-Octubre y la segunda cohorte en su Primer Trimestre entre los meses de Marzo-Abril. En el primer grupo de gestantes los niveles de 25(OH)D fueron de 23 ng/mL con un

porcentaje de deficiencia del 33,3%, a diferencia del segundo grupo que mostró unas concentraciones medias de 25(OH)D de 13,54 ng/mL con una deficiencia del 90%, poniendo de manifiesto unas diferencias estacionales muy acusadas entre ambos grupos.

Una de las posibles causas de la hipovitaminosis en países del arco mediterráneo es debida a la práctica inexistencia de una política de enriquecimiento de los alimentos con Vitamina D a diferencia de otros países del Norte de Europa. Así mismo, no existen indicaciones de suplementación vitamínica obligatoria en ciertos grupos de riesgo como son las embarazadas, ancianos y niños. A esto hay que sumarle que en la última década se han producido cambios en los hábitos alimenticios, dejando atrás la dieta variada en pescados azules ricos en Vitamina D frente a la ingesta de comidas rápidas. El uso excesivo de cremas solares y la menor exposición solar debido al calor excesivo en los meses de verano junto con la disminución de actividades al aire libre debido al ritmo de vida hacen que, a pesar de encontrarse en una situación geográfica privilegiada no se pueda garantizar que la población residente en el área del Mediterráneo, tengan un estatus de Vitamina D adecuado.

La deficiencia de 25(OH)D no sólo se ha descrito en los países europeos, sino que podemos encontrar numerosos estudios que informan de elevadas deficiencias a nivel mundial. Los datos extraídos de la encuesta nacional sobre nutrición realizada por *Ginde y cols.* (147) (*National Health and Nutrition Examination Survey: NHANES*), muestran cómo los valores medios de 25(OH)D entre las mujeres gestantes del Primer Trimestre fueron del 46,6%, con unas concentraciones medias de 22 ng/mL. *Schneuer y cols.* (148) observaron cómo los niveles medios de 25(OH)D fueron significativamente más bajos en los meses de invierno respecto a los meses de verano, 20,63 ng/mL frente a 25,4 ng/mL, respectivamente y la prevalencia de la deficiencia fue del 44%.

En países no europeos con latitudes más meridionales los resultados no fueron más alentadores como observaron *Choi y cols.* (149), al analizar los datos de su estudio donde la prevalencia de la deficiencia en el Primer Trimestre fue del 91,8%, con una prevalencia del 100% en los meses de invierno frente al 45,5% de los meses de verano.

Por todo lo comentado anteriormente, se puede deducir que la prevalencia de la deficiencia de Vitamina D es un hallazgo que va en aumento en todas las

poblaciones estudiadas a nivel mundial. Los países que poseen una situación geográfica más privilegiada no están exentos de sufrir esta deficiencia puesto que no utilizan ninguna política de prevención de esta carencia frente a otros países más desfavorecidos por la menor irradiación solar, pero que han tomado medidas sociales y sanitarias para contrarrestar estos efectos negativos, gracias a una mayor concienciación sobre el problema y con normas sobre fortificación de alimentos y uso de suplementos vitamínicos.

6.2.4. Niveles de 25(OH)D en el Tercer Trimestre

Para estudiar los niveles maternos de 25(OH)D en el Tercer Trimestre en nuestra población de gestantes, se procedió a la realización de la segunda extracción sanguínea entre los meses de Mayo a Agosto cuando las 215 participantes de nuestro estudio alcanzaron su Tercer Trimestre del embarazo. Los valores medios de 25(OH)D fueron de $32,39 \pm 17,51$ ng/mL, niveles que se sitúan en el rango de suficiencia. Al clasificar por categorías los resultados de 25(OH)D obtenidos en este trimestre, se observa: un 11,2% de deficiencia severa (<10 ng/mL), un 17,7% de deficiencia moderada (10-20 ng/mL), un 14% de insuficiencia (21-29 ng/mL) y un 57,1% de suficiencia (≥ 30 ng/mL). El total de gestantes con valores de 25(OH)D ≤ 20 ng/mL fue del 28,9%.

Cuando se analizaron los datos entre las distintas etnias que componían la muestra se obtuvieron unos valores medios de 25(OH)D de $39,72 \pm 14,56$ ng/mL para las gestantes caucásicas, $12,38 \pm 7,94$ ng/mL para las marroquíes y $36,27 \pm 12,5$ ng/mL para las sudamericanas. Las embarazadas caucásicas y sudamericanas tuvieron unos niveles medios de 25(OH)D en el rango de suficiencia y las marroquíes en el rango de deficiencia moderada. Los datos sobre frecuencias de los rangos de referencia entre etnias se pueden consultar en la Tabla 5.21.

No hay muchos estudios en el Tercer Trimestre con similares características con los que comparar nuestros resultados. En el estudio realizado por *Ustuner y cols.* (150), los niveles medios de 25(OH)D fueron de 11,95 ng/mL y la prevalencia de la deficiencia severa fue del 45,6%. Los valores medios estuvieron muy alejados de los observados en nuestro estudio de forma general, pero coincidentes si los comparamos con los valores de 12,38 ng/mL obtenidos en nuestro subgrupo de gestantes marroquíes, ya que hay que tener en cuenta que las participantes del

estudio eran musulmanas. En el estudio de *Cadario y cols.* (144) las embarazadas que dieron a luz en invierno tuvieron unos niveles de 25(OH)D más bajos que las que lo hicieron en verano 20,7 ng/mL frente a 34,1 ng/mL, respectivamente. Los valores medios que obtuvieron en verano fueron muy parecidos a los resultados obtenidos en este estudio. En el estudio realizado por *Bowyer y cols.* (138) observaron que las participantes de verano tenían unos niveles significativamente más altos que las de invierno, con una prevalencia de la deficiencia en general del 48%, resultado ligeramente más elevado que el encontrado en nuestra población (28,9%).

6.2.5. Diferencias entre Trimestres

Si comparamos los resultados entre ambos trimestres, vemos que a medida que el embarazo fue avanzando hasta alcanzar el Tercer Trimestre, los niveles medios maternos de 25(OH)D se fueron incrementando de forma significativa desde 20,91 ng/mL hasta 32,39 ng/mL entre la población de gestantes en general y también entre las distintas etnias; de 26,01 ng/mL a 39,72 ng/mL en las gestantes caucásicas, de 8,44 ng/mL a 12,38 ng/mL en las árabes y de 19,76 ng/mL a 36,27 ng/mL en las sudamericanas. La prevalencia de la deficiencia de 25(OH)D (<20 ng/mL) de la muestra en general disminuyó desde un 47,9% en el Primer Trimestre hasta un 28,9% en el Tercer Trimestre.

Con respecto a las variaciones de los niveles maternos de 25(OH)D a lo largo de los trimestres de embarazo, no existen estudios realizados en España ni en países en el área de influencia del Mediterráneo, aparte del nuestro, que hayan realizado el seguimiento al completo a la misma población de gestantes durante su Primer, Tercer Trimestre y parto. Sólo encontramos datos en nuestro país sobre el seguimiento de un subgrupo de gestantes a través de los trimestres del embarazo, en el estudio realizado por *Fernández-Alonso y cols.* (134), donde se les midieron los niveles de 25(OH)D en el Tercer Trimestre a una fracción de embarazadas de su cohorte inicial del Primer Trimestre. De entre las que alcanzaron su Tercer Trimestre en primavera-verano, al igual que nuestra cohorte, los valores medios de 25(OH)D en el Tercer Trimestre fueron de 17,1 ng/mL, sustancialmente inferiores a los 32,39 ng/mL observados en nuestra población. Las concentraciones medias de 25(OH)D durante el Tercer Trimestre

descendieron significativamente en este estudio con respecto al Primer Trimestre con independencia de la estación del año, al contrario que en nuestro estudio donde los valores fueron en aumento de forma significativa.

En otros países de Europa, se pueden encontrar diferentes estudios como el realizado por *Zhang y cols.* (151), que al contrario que nosotros, observó un descenso en las concentraciones medias de 25(OH)D desde la semana 15 de gestación hasta el final del embarazo con un efecto estacional muy acusado. En la misma línea de nuestros resultados, tenemos el estudio realizado por *Holmes y cols.* (152), en el que los periodos de extracciones sanguíneas coincidieron con los nuestros y al igual que en nuestras participantes los niveles de 25(OH)D se incrementaron durante el embarazo de forma significativa, tanto en las gestantes no suplementadas como en las que si lo estaban, aunque el aumento fue mayor en este último grupo. Aun así, el porcentaje de deficiencia durante los meses de verano en su muestra fue de un 75% frente a un 28,9% de nuestras gestantes, bastante más baja.

Del mismo modo *Lundqvist y cols.* (145) observaron en su estudio que los niveles de 25(OH)D se incrementaron desde los 22,11 ng/mL en el Primer Trimestre a los 25,88 ng/mL en el Tercer Trimestre, con una disminución de la prevalencia de la deficiencia según avanzó el embarazo. Sus resultados están más en consonancia con los nuestros que muestran un aumento natural de los niveles conforme avanza la estación del año hacia el verano, aunque sus niveles al final del embarazo eran un poco más bajos que los nuestros debido a que nuestro porcentaje de suplementación era del 24,2% frente al 14%.

Existen otros trabajos científicos en los que se evalúan los tres trimestres de embarazo, pero sin realizar el seguimiento a la misma población, como es el caso de *Ginde y cols.* (147), los cuales observaron al igual que nosotros que las mujeres en el Primer Trimestre tuvieron niveles de 25(OH)D más bajos que en el Tercer Trimestre, 22,03 ng/mL frente a 32,05 ng/mL. También detectaron una acusada diferencia en la concentración de 25(OH)D entre las diferentes etnias y en cualquier trimestre. En el estudio realizado por *Choi y cols.* (149) observaron al igual que en nuestra cohorte, que los niveles de 25(OH)D en el Tercer Trimestre (13,6 ng/mL) también fueron más elevados que en el Primer Trimestre (11,5 ng/mL) y el porcentaje de deficiencia también descendió hacia el último trimestre del embarazo, de 91,8% a 65,9%. Aun así, las concentraciones siguen estando muy

alejadas de las alcanzadas por las gestantes de nuestro estudio. La posible explicación a estas diferencias puede ser que en el estudio de *Choi y cols.* (149) para calcular los valores medios de 25(OH)D de cada trimestre, mezclaron muestras recogidas en distintas épocas del año y además su cohorte de mujeres no recibió suplementación vitamínica.

En el estudio de *Vandevijvere y cols.* (94), los niveles de 25(OH)D fueron más elevados durante el Tercer Trimestre que en el Primer Trimestre, 20,4 ng/mL *versus* 22,7 ng/mL, y la deficiencia de 25(OH)D disminuyó conforme avanzó el embarazo. Como en nuestra población, observaron un aumento de los niveles de 25(OH)D en los meses de verano frente a los de invierno, aunque sus niveles en Tercer Trimestre fueron mucho más bajos que los nuestros a pesar de que entre sus gestantes se detectó un 66% de suplementación vitamínica.

Los cambios que se producen en los niveles maternos de 25(OH)D en el curso de un embarazo normal a través de los trimestres, resultan contradictorios según la bibliografía consultada. En nuestro caso, el aumento significativo de los niveles medios maternos de 25(OH)D en nuestra población de estudio a medida que avanzó el embarazo, podría deberse a varias razones. La primera razón sería la época más favorable en cuanto a producción de Vitamina D en la que estaban las gestantes en su Tercer Trimestre, el verano, donde los periodos de irradiación solar de las participantes suelen ser más abundantes debido a una mayor realización de actividades al aire libre con una temperatura ambiental más propensa a vestir con menos ropa. La segunda razón sería el aumento del número de gestantes que recibieron suplementación vitamínica durante el embarazo. También debemos de tener en cuenta que, en el momento de la extracción sanguínea del Primer Trimestre, las gestantes llevaban poco tiempo tomando suplementos, hecho que haría repercutir en que los valores maternos durante ese periodo no fueran lo suficientemente adecuados.

6.2.6. Niveles de 25(OH)D y suplementación vitamínica

En nuestro país no existe una política de suplementación obligatoria con Vitamina D en las mujeres embarazadas. El único suplemento recomendado para las gestantes según las guías publicadas por el Ministerio de Sanidad (132) y financiado por el Sistema Nacional de Salud (SNS), es el ácido fólico. Es por esta

razón que la ingesta de comprimidos enriquecidos con Vitamina D queda únicamente a expensas de la inquietud, el grado de conocimiento en salud materna de la propia gestante y el asesoramiento por parte de algunos obstetras. En los datos obtenidos en nuestro estudio podemos observar que prácticamente todas las embarazadas tomaron algún tipo de suplemento, sólo el 1,8% de las participantes no tomaron suplementos de ningún tipo. El suplemento mayoritariamente ingerido fue el ácido fólico que lo tomaron el 74% de las pacientes seguido de la Vitamina D, que lo tomaron el 24,2%. El ácido fólico fue ingerido por el 63,3% de las gestantes caucásicas, el 94,6% de las árabes y el 90,50% de las sudamericanas. Los complementos alimenticios ricos en Vitamina D los tomaron el 34,5% de las embarazadas caucásicas, el 3,6% de las árabes y el 9,5% de las sudamericanas. Es decir, las caucásicas tomaban más Vitamina D y menos ácido fólico en comparación con los otros dos grupos de gestantes. Además, cuando se comparó la cantidad de Vitamina D ingerida según la composición nutricional de la cápsula con las pacientes que no tomaron suplementos vitamínicos y con los niveles de 25(OH)D, se observó que éstos iban en aumento según aumentaba la cantidad de Vitamina D ingerida. En el Primer Trimestre, los niveles medios de 25(OH)D de las que no tomaron Vitamina D fueron de 18,27 ng/mL, las que tomaron cápsulas con 200 UI de Vitamina D, tuvieron 28,62 ng/mL y las que tomaron cápsulas con 400 UI, tuvieron 34,28 ng/mL. Solamente dos gestantes árabes y dos sudamericanas tomaron suplementos de 200 UI.

Por lo tanto, la ingesta de complementos vitamínicos pudo haber sido un factor muy importante para llegar al Tercer Trimestre con unos niveles de Vitamina D en el rango de suficiencia (≥ 30 ng/mL). También es importante señalar que el consumo de estos suplementos vitamínicos es máximo en las gestantes caucásicas, con estudios superiores y las que tenían un trabajo remunerado.

6.2.7. Asociación entre niveles de 25(OH)D y variables descriptivas maternas

Para terminar de caracterizar a nuestra población de gestantes hay que destacar que algunas de las variables descriptivas maternas recogidas en este

estudio tuvieron una distribución diferente según la etnia de las gestantes y además mostraron algún tipo de asociación con los niveles medios de 25(OH)D.

El índice de masa corporal en el Primer Trimestre fue de 25,21 (18,75-31,67) kg/m² y mostró diferencias significativas entre los grupos, encontrándose que el grupo de gestantes árabes presentó valores más elevados respecto a los otros dos grupos. En el Tercer Trimestre fue de 28,98 (26,62-32,04) kg/m² y las diferencias entre grupos se diluyeron, mostrando una ganancia de peso similar. No se encontró en ninguno de los trimestres una asociación significativa entre el IMC y los niveles de 25(OH)D, ni en valor medio de IMC ni por categorías de obesidad, aunque sí se observó que los niveles de 25(OH)D iban disminuyendo según aumentaba la categoría de obesidad, si bien las diferencias no llegaron a ser significativas. La asociación entre el IMC y los niveles de 25(OH)D se debe a que la obesidad hace que la 25(OH)D esté menos disponible en la circulación sanguínea puesto que se queda retenida en el panículo adiposo. Es por esto, que sería interesante controlar los niveles de 25(OH)D en estas gestantes puesto que durante el embarazo se tiende a incrementar el peso, a veces de forma alarmante y podría conducir a estados de deficiencia de 25(OH)D en estas mujeres.

El consumo de tabaco también mostró diferencias entre los grupos de gestantes, siendo las embarazadas caucásicas las que tuvieron un mayor porcentaje de fumadoras frente a las sudamericanas, 26,6% frente a un 9,5%, respectivamente y en contraste con las participantes árabes entre las que no hubo fumadoras. En el Primer Trimestre, se observó una asociación significativa entre los niveles de 25(OH)D y el hecho de ser fumadora. Las gestantes fumadoras tuvieron unos niveles más elevados de 25(OH)D que las no fumadoras, 25,15 ng/mL frente a 19,97 ng/mL, respectivamente. La asociación entre el tabaco y los niveles de 25(OH)D no está del todo esclarecida. Una posible explicación para los resultados observados en nuestro estudio pudiera ser que la práctica totalidad de las gestantes fumadoras eran caucásicas y por ende, con mayores niveles de 25(OH)D que los otros dos grupos de gestantes.

Cuando se clasificó a las participantes según el nivel de estudios, se encontró que un 5,1% no habían tenido ningún tipo de escolarización o ésta era mínima, un 35,8% tenían estudios primarios, un 33,5% habían cursado hasta bachillerato o FP y un 25,6% tenían estudios superiores universitarios. La distribución de las categorías de estudios mostró diferencias significativas entre

los grupos de gestantes. El mayor porcentaje de universitarias estaba en el grupo de gestantes caucásicas, por el contrario, la mayoría de las participantes sin estudios eran de origen árabe. Los niveles medios maternos de 25(OH)D en el Primer y en el Tercer Trimestre del embarazo fueron significativamente más elevados conforme aumentó el nivel de escolarización de las gestantes. La situación laboral de las participantes también fue desigual, la mayoría de las gestantes caucásicas y sudamericanas tenían un trabajo remunerado frente a las árabes que tenían una alta tasa de desempleo. Las concentraciones medias maternas de 25(OH)D en el Primer y en el Tercer Trimestre del embarazo fueron significativamente más elevadas en las gestantes que trabajaban por cuenta ajena frente a las desempleadas.

Si se revisa la bibliografía al respecto, *Rodríguez-Dehli y cols.* (136), tampoco observaron diferencias significativas entre los niveles medios de 25(OH)D medidos en el Primer Trimestre y el IMC, pero si detectaron un mayor porcentaje de gestantes con niveles de deficiencia e insuficiencia entre las que tenían un IMC ≥ 25 que aquellas con IMC < 25 . Respecto a la edad de la gestante, sí observaron una asociación positiva con los niveles de 25(OH)D. No encontraron, sin embargo, asociación con el nivel de estudios debido a que en su estudio no había prácticamente inmigrantes, pero si con la variable "Clase social" donde las gestantes con mayor estatus socioeconómico tuvieron niveles de 25(OH)D más elevados. Tampoco en el estudio realizado por *Rodríguez y cols.* (96) se encontró relación entre el IMC pre-concepcional o la ganancia de peso en el embarazo con la disminución de los valores de 25(OH)D durante el Primer Trimestre de embarazo. Si encontraron una asociación significativamente positiva entre los niveles de 25(OH)D con el nivel de educación y la clase social, pero una asociación negativa con el consumo de tabaco, al contrario que nosotros, siendo el porcentaje de fumadoras 18,5% *versus* 18,1%, de nuestras participantes.

Por el contrario, *Pérez-López y cols.* (133), si encontraron una asociación significativamente negativa entre el IMC en el Primer Trimestre y los niveles de 25(OH)D, al contrario que nosotros. Tampoco hallaron las diferencias observadas con la edad de las gestantes, pero sí con el tabaco. Las gestantes fumadoras tuvieron unos niveles de 25(OH)D más elevados que las no fumadoras, con un porcentaje de fumadoras (17,7%) muy similar al nuestro (18,1%).

Para terminar con las variables descriptivas maternas, en el Primer Trimestre también se midieron los niveles séricos de Calcio, Fósforo y PTH a las gestantes participantes con la finalidad de detectar si existía algún desorden del metabolismo fosfocálcico que hubiera pasado desapercibido, pero todos los resultados observados estuvieron dentro de la normalidad. No se observaron diferencias estadísticas para las magnitudes bioquímicas analizadas Calcio y Fósforo, pero si se observaron diferencias significativas en las concentraciones séricas de la PTH analizadas entre los tres grupos de gestantes. Como era de esperar, en nuestro estudio se observó una correlación inversa, moderada y estadísticamente significativa entre los niveles séricos de PTH y los de 25(OH)D, pudiéndose comprobar como en el grupo de gestantes árabes, los niveles plasmáticos de PTH fueron los más elevados en respuesta a los niveles de 25(OH)D más bajos que presentaron estas participantes con respecto a las demás gestantes, aunque siempre se mantuvieron los niveles de PTH dentro del rango de normalidad. Como se describe en el estudio realizado por *Holick y cols.* (57), los niveles de PTH se asocian de forma inversa con los de 25(OH)D, aumentando los primeros al disminuir las concentraciones séricas de 25(OH)D.

6.2.8. Asociación entre niveles de 25(OH)D, exposición solar e ingesta dietética

Aunque la principal fuente de Vitamina D es la exposición solar eficiente, la ingesta de alimentos y suplementos que la contengan puede ser la única alternativa para la obtención de esta vitamina, sobre todo en situaciones donde la exposición solar está limitada. Para estimar la ingesta dietética de Vitamina D en nuestra población, a las gestantes se les realizó en el Primer Trimestre una encuesta de frecuencia de consumo de alimentos ricos en Vitamina D a la vez que se recogieron datos sobre hábitos y frecuencia de exposición solar.

Cuando se analizó la asociación existente entre el nivel de exposición solar y las concentraciones séricas medias de 25(OH)D en el Primer Trimestre, se encontró una fuerte correlación significativa y positiva entre ambas variables, de forma que, a más puntuación en el cuestionario de exposición solar, mayor concentración sérica de 25(OH)D tuvieron las gestantes. Esta asociación se mantuvo después de categorizar los niveles de 25(OH)D según rangos de

normalidad, encontrándose que las gestantes con niveles de 25(OH)D en el rango de suficiencia tuvieron una mayor puntuación en el cuestionario con respecto a los grupos de insuficiencia, deficiencia moderada y deficiencia severa. Además, al explorar los datos de exposición solar respecto a las distintas etnias de las integrantes del estudio, se obtuvo que las gestantes árabes (2; RIC: 2-3) fueron las que obtuvieron una puntuación más baja en el cuestionario frente a los otros dos grupos de gestantes. Las participantes sudamericanas (4; RIC: 4-5,5) también tuvieron una puntuación más baja que las caucásicas (5; RIC: 3-6) pero las diferencias observadas en este caso, no fueron significativas. Estos resultados concuerdan con las diferentes concentraciones de 25(OH)D halladas en las gestantes en el Primer Trimestre, encontrándose los niveles más elevados en las pacientes caucásicas y los más bajos en las árabes.

Del cuestionario de consumo de alimentos ricos en Vitamina D realizado a todas las gestantes en el Primer Trimestre se obtuvo que la ingesta media diaria de Vitamina D en nuestra población fue de 128,57 (78,57-261,71) UI/día y cuando se estudió la asociación entre este valor y los niveles medios maternos de 25(OH)D, se observó una moderada correlación positiva de forma significativa, es decir, que los niveles de 25(OH)D se elevaron a medida que aumentó la ingesta de Vitamina D. Al igual que con los datos sobre exposición solar, las gestantes caucásicas tuvieron unos valores estimados de ingesta diaria significativamente más elevados (171,42; 92,85-300) que las sudamericanas (103,36; 53,57-157,13) y que las árabes (85,71; 57,14-128,57). Aunque las gestantes sudamericanas tuvieron unos valores más elevados que las árabes, las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Para realizar el cálculo de la ingesta diaria de Vitamina D, se tuvo en cuenta los suplementos vitamínicos que tomaban las pacientes, por lo que es importante destacar que un 34,5% de las embarazadas caucásicas estaban suplementadas con Vitamina D, haciendo que los valores de ingesta medios fuesen más elevados en este grupo de participantes. Aunque los valores de ingesta de Vitamina D se asocian de manera significativa con los niveles de 25(OH)D, el aporte dietético observado, no garantizó en ninguno de los grupos de gestantes, que se alcanzasen valores séricos de 25(OH)D en el rango de suficiencia (≥ 30 ng/mL).

Las encuestas sobre ingesta dietética de Vitamina D y las de exposición solar relativa son métodos utilizados para estimar la cantidad de Vitamina D,

pero también pueden dar dificultades a la hora de referenciar los resultados obtenidos o compararlos con los de otros estudios, puesto que cada investigador utiliza métodos diferentes para realizar las estimaciones. A todo esto, hay que añadir que no existen muchos estudios publicados donde se realicen cuestionarios pormenorizados sobre ingesta dietética de Vitamina D y/o exposición solar en gestantes y su asociación con los niveles séricos de 25(OH)D.

De entre los escasos trabajos disponibles, se encuentra el estudio realizado por *Rodríguez-Dehli y cols.* (136) que realizó una encuesta a las gestantes con respecto al tiempo medio que pasaban al aire libre. Para evaluar la ingesta dietética se utilizó un cuestionario semicuantitativo de frecuencia alimentaria con 101 ítems de estructura similar al utilizado por la Universidad de Harvard. Al analizar los resultados, no encontraron ninguna asociación entre el tiempo al aire libre en minutos y los niveles de 25(OH)D, ni entre estos niveles de 25(OH)D y los suplementos de Vitamina D. Tampoco hallaron relación entre los niveles de 25(OH)D y la ingesta de alimentos agrupándolos por familias, excepto con los lácteos. Al calcular la ingesta total de Vitamina D incluyeron los suplementos vitamínicos obteniendo una mediana poblacional de 192 UI/día con un porcentaje de gestantes con ingestas dietéticas ≥ 400 UI/día del 6,7%, en comparación con los resultados de nuestro estudio donde se observó una mediana de ingesta inferior (128,57 UI/día), pero con un porcentaje de participantes del 9,8% con ingestas ≥ 400 UI/día. En nuestro trabajo si encontramos una asociación significativa con el nivel de exposición solar y la ingesta dietética estimada de Vitamina D.

En el estudio multicéntrico realizado por *Rodríguez y cols.* (96) también se les realizó un cuestionario semicuantitativo de consumo de alimentos a las gestantes. Su encuesta se basó en 100 ítems alimenticios elaborada a partir de una versión del cuestionario *Willet* adaptado a la población de Valencia. También se les interrogó sobre la realización de actividad física durante el Primer Trimestre. De su cohorte de gestantes sólo un 18,2% tomaban suplementos de Vitamina D. No encontraron asociación significativa entre los niveles de 25(OH)D y el consumo de Vitamina D por la dieta, ni por área de estudio ni por tipo de pescado consumido. Sí encontraron que los niveles circulantes de 25(OH)D, fueron significativamente más elevados entre las gestantes que decían realizar actividad física intensa frente a los grupos con actividad física moderada-baja y en las que tomaban suplementos vitamínicos frente a las que no los ingerían. No disponemos en este

estudio de datos sobre medianas de ingesta con los que compararnos, tampoco sabemos si la actividad física se realizó al aire libre. Hay que destacar que el CFCA se elaboró para las embarazadas valencianas, pero se aplicó en las otras dos ciudades (Sabadell y Guipúzcoa) con lo que se podrían haber perdido datos sobre consumo de alimentos debido a que los CFCA están muy influenciados por las peculiaridades de cada región y deben ajustarse a cada población de estudio.

Por el contrario, en el estudio longitudinal sueco realizado por *Lundqvist y cols.* (145), a las gestantes se les realizó un CFCA con 66 ítems alimenticios basados en su CFCA regional. La ingesta estimada de Vitamina D fue muy similar en el Primer y Tercer Trimestre, con unos valores de 196 UI/día y 216 UI/día, respectivamente pero no se incluyeron los suplementos vitamínicos en el cálculo de la ingesta de Vitamina D. Observaron que la ingesta dietética y la suplementación se asociaron positivamente con los niveles séricos de 25(OH)D, pero aun así, al menos un tercio de las gestantes de su estudio tuvieron niveles de 25(OH)D en el rango de deficiencia. Al igual que en nuestro estudio si se encontró una asociación significativa entre la ingesta dietética y los niveles de 25(OH)D, a pesar de que sus niveles de ingesta fueron mucho más elevados que los nuestros (128,57 UI/día), probablemente debido al alto consumo de pescados grasos como el salmón en referencia a su estilo de vida y costumbres culinarias.

6.3. ASOCIACIÓN ENTRE NIVELES DE 25(OH)D Y EVENTOS ADVERSOS DURANTE EL EMBARAZO, PARTO Y EN EL NEONATO

La Vitamina D está implicada en múltiples procesos relacionados con la gestación que pudieran afectar al desarrollo normal del embarazo, el parto y también al recién nacido. Debido a la elevada deficiencia de 25(OH)D observada en las gestantes de nuestra área de estudio, es necesario conocer la prevalencia de los diferentes eventos adversos descritos y su posible asociación con los niveles maternos de 25(OH)D.

En el Primer Trimestre se estudió la asociación de los niveles medios maternos de 25(OH)D con todos los eventos adversos descritos, los que se presentaron de forma más temprana como la DMG, Test de O'Sullivan positivo e HTA/PE y los que aparecieron hacia el final del embarazo y parto como PP, cesárea urgente, PEG y disminución de medidas antropométricas fetales. En el

Tercer Trimestre se estudió la asociación de riesgo de aparición de eventos perinatales y neonatales con los niveles de 25(OH)D para ese trimestre, para facilitar la identificación de las gestantes en riesgo de sufrir estos eventos como consecuencia de los bajos niveles de 25(OH)D.

6.3.1. Niveles de 25(OH)D en el Primer Trimestre y DMG

Uno de los eventos adversos que pueden aparecer durante el curso del embarazo es el desarrollo de DMG. El porcentaje de embarazadas de nuestro estudio que finalmente desarrollaron DMG fue de un 5,6%, entre las 17,3% que tuvieron un resultado positivo en el Test de O'Sullivan. La distribución de la DMG por etnias fue desigual, con un 2,9% de gestantes caucásicas, un 12,7% de árabes y un 4,8% de sudamericanas.

Al comparar los niveles medios maternos de 25(OH)D medidos en el Primer Trimestre entre las gestantes que obtuvieron un resultado positivo en el Test de O'Sullivan y las que no, se observó que los niveles de 25(OH)D estaban significativamente disminuidos en las gestantes con la prueba de cribado de DMG positiva con respecto a las que tuvieron un resultado negativo, 16,97 ng/mL frente a 21,51 ng/mL. También se observó que las gestantes con DMG tuvieron unos niveles de 25(OH)D significativamente más bajos que las que no desarrollaron la enfermedad, 12,52 ng/mL frente a 21,40 ng/mL, respectivamente. Al realizar el análisis multivariante para poder discernir si realmente existía una asociación entre las variables seleccionadas con los niveles de 25(OH)D y tras ajustar la ecuación con las variables que pudieran afectar a esta asociación, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre las concentraciones bajas de 25(OH)D y el riesgo de desarrollar DMG ni de presentar un Test de O'Sullivan positivo durante el embarazo. Una posible explicación para esclarecer las diferencias significativas observadas en el análisis univariante es que, al haber más proporción de gestantes árabes con el TO positivo y con DMG y al ser el grupo con los niveles séricos de 25(OH)D más bajos, hizo que disminuyeran los niveles medios de 25(OH)D de las gestantes con DMG o TO positivo frente a las que no los tenían.

En el estudio de casos y controles realizado por *Savvidou y cols.* (153), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los valores medios

de 25(OH)D entre los tres grupos de gestantes de su estudio. No aportaron datos sobre prevalencia de DMG ni valores medios de 25(OH)D, pero sí que la etnicidad de los grupos fue similar. *Rodríguez y cols.* (154) no observaron diferencias estadísticamente significativas entre los valores medios de 25(OH)D de gestantes sanas (28,41 ng/mL) con respecto a las que sí desarrollaron DMG (28,42 ng/mL), al contrario que nosotros. Tampoco observaron un aumento del riesgo de desarrollar DMG en las gestantes con valores de 25(OH)D en el rango de deficiencia frente a valores en el rango de insuficiencia o suficiencia, incluso ajustando el modelo con variables confusoras, coincidiendo con los resultados obtenidos con nuestras gestantes, tras el análisis multivariante. La prevalencia de DMG observada en su estudio fue del 5%, muy similar a la encontrada en nuestro estudio de un 5,6%.

También *Fernández-Alonso y cols.* (134) observaron en su población de gestantes un 7,7% de DMG, pero no encontraron diferencias significativas entre las frecuencias de aparición de la enfermedad y los niveles de 25(OH)D. Tampoco encontraron diferencias significativas en el análisis univariante entre los valores medios de 25(OH)D de las gestantes que desarrollaron la enfermedad y las que no. En nuestro estudio sí que encontramos diferencias en el análisis univariante probablemente debido a la etnicidad de nuestra muestra.

Al igual que lo observado en nuestro estudio, *Arnold y cols.* (155) en su estudio de casos y controles, sí que encontraron diferencias significativas entre los niveles medios de 25(OH)D de las gestantes con DMG y las que no desarrollaron la enfermedad, $27,3 \pm 8,7$ versus $29,3 \pm 8,3$ ng/mL. También observaron que un 17% de las diabéticas gestacionales tuvieron unos niveles de 25(OH)D menores de 20 ng/mL frente al 11% de deficiencia observado en el grupo de las no diabéticas. Encontraron que por cada incremento de 5 ng/mL en la concentración de 25(OH)D, se asoció con una disminución del riesgo de DMG del 14%. Sin embargo, todas las diferencias significativas observadas en este estudio se diluyeron completamente cuando se ajustaron los modelos estadísticos según las variables confusoras de su población de gestantes. Por el contrario, sí que observaron asociaciones significativas *Lacroix y cols.* (156) en su estudio, después del ajuste del modelo estadístico con las variables confusoras demostrando que los niveles bajos de 25(OH)D eran un factor de riesgo significativo de desarrollar DMG durante el embarazo. Sin embargo, la práctica totalidad de las gestantes

eran de origen caucásico, impidiendo extrapolar sus resultados a otras poblaciones como por ejemplo la nuestra, con una alta tasa de inmigración.

6.3.2. Niveles de 25(OH)D en el Primer Trimestre y preeclampsia

La preeclampsia y/o eventos hipertensivos también se consideraron eventos adversos que pudieran acontecer en el transcurso de un embarazo. Según los datos de nuestro estudio, este evento se presentó en un 5,1% de las gestantes y tubo una distribución diferente según etnias, siendo la frecuencia de presentación de un 5,8% en caucásicas, 3,6% en las árabes y un 4,8% en las sudamericanas. La prevalencia de la PE observada está dentro del rango de incidencia de esta enfermedad para la población de gestantes en general, que se ha estimado entre el 2-8%. En este estudio, no se encontraron diferencias significativas entre los valores medios de 25(OH)D en el Primer Trimestre entre las gestantes que presentaron PE y las que no, $25,53 \pm 15,03$ ng/mL frente a $20,66 \pm 10,73$ ng/mL, respectivamente. Al estudiar a nuestra cohorte de gestantes observamos que de las 11 mujeres que desarrollaron PE, casi todas eran de origen caucásico, motivo por el que los niveles de 25(OH)D observados en este grupo fueron más elevados respecto a las que no tuvieron PE, ya que en este grupo de participantes caucásicas la concentración media de 25(OH)D fue de 26,01 ng/mL. Además, en el resultado del análisis multivariante tampoco se encontró una asociación de riesgo entre los niveles bajos de 25(OH)D en el Primer Trimestre con el desarrollo de PE durante el embarazo, tras ajustar los modelos con las variables confusoras para ese trimestre.

En un estudio realizado por *Gidlöf y cols.* (157) encontraron que los niveles de 25(OH)D fueron similares para las que tuvieron PE y las que no, 20,91 ng/mL y 19,47 ng/mL respectivamente, y que la deficiencia de 25(OH)D en ambos grupos fue similar. Los niveles de 25(OH)D y resultados de deficiencia que observaron fueron muy parecidos a los obtenidos en este estudio. A las mismas conclusiones llegaban *Powe y cols.* (158) no encontrando diferencias significativas en los valores medios de 25(OH)D entre las gestantes con PE ($27,4 \pm 1,9$ ng/mL) y las normotensas ($28,8 \pm 0,80$ ng/mL), ni tampoco encontraron una asociación de riesgo significativa de desarrollar PE con los valores bajos de 25(OH)D tras el análisis multivariante. Aunque los valores medios observados en su estudio

fueron un poco más elevados que los hallados por nosotros, las conclusiones finales fueron las mismas, la no significación estadística entre PE y no PE. Tampoco obtuvieron resultados significativos *Ates y cols.* (159), donde la concentración media de 25(OH)D observada fue de $13 \pm 9,4$ ng/mL y el porcentaje de gestantes con deficiencia severa fue de 45,9%. Al igual que en nuestro estudio, en este trabajo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la frecuencia de diferentes eventos adversos maternos y neonatales, entre ellos la PE, en las gestantes con valores de 25(OH) D <10 ng/mL comparados con las que tuvieron ≥ 10 ng/mL.

Resultados totalmente opuestos se obtuvieron en el trabajo de *Achkar y cols.* (160), donde las mujeres que desarrollaron PE tuvieron unos niveles de 25(OH)D significativamente más bajos al compararlas con el grupo control, 18,91 ng/mL *versus* 20,95 ng/mL. Los resultados del análisis multivariante confirmaron que los valores de 25(OH)D <12 ng/mL se asociaron con un incremento significativo del riesgo de desarrollar PE durante el embarazo en comparación con las gestantes con niveles de 25(OH)D ≥ 20 ng/mL.

6.3.3. Niveles de 25(OH)D y parto prematuro

Como evento adverso perinatal se consideró a todas las gestantes del estudio que terminaron el embarazo de forma prematura, antes de las 37 semanas de gestación. En total, 11 participantes, 7 de ellas caucásicas y 4 árabes sufrieron un parto pretérmino. En el Primer Trimestre no se observaron diferencias significativas entre los niveles de 25(OH)D en las embarazadas que sufrieron un PP y las que no, con unos valores muy similares, $20,41 \pm 14,80$ ng/mL y $20,93 \pm 10,80$ ng/mL, respectivamente. Tras el análisis multivariante, los niveles de 25(OH)D del Primer Trimestre de forma continua y por categorías de normalidad mostraron una asociación de riesgo débilmente significativa y por tanto con poca relevancia estadística.

En el estudio realizado por *Wagner y cols.* (161) al separar a las participantes según trimestres, observaron que existía una correlación positiva y significativa entre los niveles de 25(OH)D y la duración del parto y que esta correlación era mayor hacia el Tercer Trimestre del embarazo. Coincidiendo con los resultados de nuestro estudio, ellos también observaron una tendencia positiva en el Primer

Trimestre, y al igual que nosotros, la correlación mostrada en el estudio americano fue muy baja y sin valor estadístico, aunque resultara significativa.

El resto de publicaciones científicas basadas en el Primer Trimestre, no encuentran asociación entre los valores maternos de 25(OH)D y la presencia de PP, como es el caso del estudio realizado con gestantes australianas por *Schneuer y cols.* (148), en el que las mujeres que sufrieron PP tuvieron unos valores medios de 25(OH)D con respecto a las que no lo tuvieron de 22,63 ng/mL y 22,78 ng/mL, respectivamente, sin encontrarse diferencias significativas. Tras el análisis multivariante ajustado, no encontraron asociación de riesgo entre las concentraciones bajas de 25(OH)D y ningún evento adverso descrito en el estudio. Las gestantes con niveles más bajos de 25(OH)D (<10 ng/mL), mostraron una tendencia con el aumento de riesgo de PP, pero sin llegar a ser significativa.

En el Tercer Trimestre, los niveles de 25(OH)D en las gestantes con PP estaban disminuidos con respecto a las gestantes con parto a término, $26,10 \pm 15,95$ ng/mL y $32,72 \pm 17,56$ ng/mL, respectivamente. A pesar de que en los resultados se observaba una cierta tendencia, que hacía pensar en que existía una asociación entre los niveles más bajos de 25(OH)D y el PP, no llegó a ser estadísticamente significativa. El análisis multivariante a posteriori, confirmó la no asociación de riesgo entre los niveles en el Tercer Trimestre y la presencia de PP.

6.3.4. Niveles de 25(OH)D y parto por cesárea

El segundo evento perinatal adverso contemplado en este estudio fue la presencia de cesárea urgente como método de finalización del embarazo. Aunque se estratificó la forma de finalización del parto en: vaginal, cesárea urgente y cesárea programada o electiva, solo se consideró como evento perinatal adverso, la presencia de cesárea urgente. De las 48 cesáreas contabilizadas en el estudio, un 25,2% fueron de mujeres caucásicas, un 20% de mujeres árabes y un 9,6% sudamericanas. Los valores medios de 25(OH)D medidos en el Primer Trimestre fueron de $17,92 \pm 10,23$ ng/mL, $21,23 \pm 11,27$ ng/mL y $24,85 \pm 7,67$ ng/mL para la presencia de cesárea urgente, parto vaginal y cesárea electiva, respectivamente. Aunque las diferencias entre los valores medios no fueron estadísticamente significativas, sí que observamos que los valores mostrados en cesárea urgente

fueron más bajos que en los otros dos grupos. Sin embargo, esta tendencia no se verificó tras el análisis multivariante ajustado, ya que la asociación de riesgo entre los valores maternos de 25(OH)D respecto a la finalización del parto por cesárea urgente, no fue estadísticamente relevante.

En el estudio del Primer Trimestre realizado por *Scholl y cols.* (162), observaron que las embarazadas con niveles de 25(OH)D <12 ng/mL tenían un incremento del riesgo de sufrir una cesárea (sin especificar motivo) y de sufrir una cesárea entre las gestantes que parían por primera vez. Cuando se estratificó por motivo de indicación de cesárea, el riesgo de cesárea por excesiva prolongación de parto se incrementó casi el doble en las mujeres con valores de 25(OH)D <12 ng/mL. Esta tendencia no se observó en las cesáreas motivadas por estrés fetal. Aunque nuestros resultados indicaron una cierta tendencia, diferimos en la clasificación de los motivos de indicación de cesárea. En nuestro estudio, se incluyó dentro de la indicación de cesárea urgente tanto el estrés fetal como la prolongación excesiva del parto, estos dos hechos conjuntos son los que mostraron una tendencia de riesgo, sin llegar a ser significativa con los niveles bajos de 25(OH)D, al contrario que en los resultados del estudio de *Scholl y cols.* (162) donde sólo una de las dos indicaciones de cesárea mostró una significación estadística.

En la misma línea que nosotros, *Savvidou y cols.* (163) observaron en su estudio cómo el 80% de las gestantes tuvieron un parto vaginal, un 11,2% una cesárea urgente y un 8,8% una cesárea programada. Los niveles medios de 25(OH)D en las gestantes con parto vaginal (18,66 ng/mL), fueron similares a los del grupo de cesárea urgente (17,03 ng/mL) y a los del grupo de cesárea electiva (23,39 ng/mL), no mostrando diferencias significativas entre los grupos. Aunque nosotros pudimos observar una cierta tendencia en los valores, tampoco obtuvimos una asociación de riesgo significativa tras el análisis multivariante.

En los estudios realizados en España por *Fernández-Alonso y cols.* (134) y *Rodríguez y cols.* (154), en los que se analizaron las posibles asociaciones entre los valores de 25(OH)D con la aparición de diferentes eventos adversos, tampoco se observaron diferencias significativas entre los niveles de 25(OH)D y la presencia de los eventos adversos seleccionados como el parto por cesárea. En el caso de *Fernández-Alonso y cols.* (134) se limitaron a establecer diferencias entre los porcentajes de gestantes que presentaron cesárea urgente o cesárea electiva y los

rangos de normalidad de los niveles de 25(OH)D, viendo que no se producía un descenso en la proporción de gestantes que sufrían una cesárea urgente conforme pasaban del rango de deficiencia al de suficiencia. Según los resultados de *Rodríguez y cols.* (154), los valores medios de 25(OH)D no mostraron diferencias significativas entre cualquier tipo de cesárea (28,04 ng/mL) y el parto vaginal (28,27 ng/mL). Aunque nosotros sí que observamos una tendencia en los niveles de 25(OH)D más bajos en la cesárea urgente con respecto a los otros motivos de finalización del parto, coincidimos con sus resultados en la no asociación de riesgo entre los niveles bajos de 25(OH)D y la presencia de cesárea urgente como evento perinatal adverso.

Con respecto al Tercer Trimestre, en este estudio no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el parto vaginal, la cesárea urgente y la electiva, con respecto a los valores de 25(OH)D medidos en el Tercer Trimestre de embarazo, teniendo que destacar que los valores medios de 25(OH)D para los tres grupos estuvieron por encima de los 30 ng/mL.

6.3.5. Niveles de 25(OH)D y eventos adversos en el neonato

En el momento de nacer se recogieron datos sobre medidas antropométricas de todos los recién nacidos de nuestra cohorte de 215 gestantes. Las descripciones y frecuencia de las medidas neonatales se pueden consultar en la Tabla 5.25 y Tabla 5.26.

Los niveles medios de 25(OH)D en el Primer Trimestre según los diferentes eventos neonatales se pueden consultar en la Tabla 5.28. En el análisis univariante no se encontraron diferencias significativas entre los valores maternos medios de 25(OH)D de las gestantes y los eventos neonatales adversos seleccionados. Sorprendentemente, los eventos neonatales adversos como tener <2500 g de peso al nacer, la talla $\leq p3$, el perímetro cefálico $\leq p3$ y nacer pequeño para la edad gestacional (PEG), se correspondieron con unos niveles maternos medios de 25(OH)D en las gestantes del Primer Trimestre más elevados respecto a las otras categorías consideradas como normales dentro de cada evento neonatal. Tras el análisis multivariante de regresión logística, tampoco se encontraron asociaciones de riesgo significativas entre los valores bajos de 25(OH)D y la presencia de PEG,

talla del recién nacido por debajo del p3 y perímetro cefálico del recién nacido por debajo del p3 para su sexo y edad gestacional.

Por el contrario, cuando se realizó el análisis de regresión múltiple ajustado, entre los niveles de 25(OH)D y las variables “Peso del RN”, “Talla del RN” y “Perímetro cefálico del RN”, con respecto a los valores de 25(OH)D de forma continua, se observó un aumento del peso en 12,95 gramos y de la talla del recién nacido en 0,09 centímetros, conforme aumentaba en 1 ng/mL el nivel de 25(OH)D durante el Primer Trimestre del embarazo. Con el perímetro cefálico no se observó ninguna asociación.

En el estudio realizado por *Chen y cols.* (164) observaron una correlación positiva y significativa entre los niveles medios de 25(OH)D durante toda la gestación y el peso neonatal ($r= 0,477$; $p<0,001$). Tras ajustar el modelo de regresión lineal múltiple con todas las posibles variables confusoras del estudio, hallaron que las concentraciones maternas de 25(OH)D tratadas como una variable continua, eran capaces de predecir un aumento significativo del peso neonatal en 23,87 gramos por cada 1 ng/mL de 25(OH)D. También observaron que las gestantes con niveles de 25(OH)D en el rango de deficiencia tuvieron un incremento significativo del riesgo de tener un neonato PEG. En nuestro estudio no se observó una asociación de riesgo en relación con los neonatos PEG, posiblemente debido al bajo número de casos en nuestra cohorte, pero sí que detectamos una asociación con el incremento del peso neonatal al aumentar los niveles maternos de 25(OH)D.

También observaron diferencias significativas en cuanto al peso del recién nacido, *Leffelaar y cols.* (165), viendo como el peso medio del recién nacido fue de 3515,6 gramos a una edad gestacional de 40 semanas y el porcentaje de PEG fue de 9,2% del total de los recién nacidos. Al estudiar el riesgo de presentar estos eventos adversos categorizados según niveles maternos de 25(OH)D, observaron diferencias estadísticamente significativas en el peso del neonato en el momento del parto y la frecuencia de aparición de PEG. En este último evento, encontraron que disminuía la prevalencia de PEG conforme aumentaba la suficiencia de 25(OH)D. También observaron tras el análisis de regresión lineal múltiple ajustado que existía una asociación de riesgo significativa entre la presencia de feto PEG y los niveles maternos de 25(OH)D en el rango de deficiencia. Análogamente ocurrió con el peso del neonato al nacimiento, donde las gestantes

con deficiencia tuvieron hijos con menos peso, alrededor de 64 gramos menos que las gestantes con concentraciones de 25(OH)D en el rango de suficiencia. Aunque el aumento de peso neonatal detectado en este estudio fue muy superior al encontrado en el nuestro y a diferencia del estudio de *Leffelaar y cols.* (165), en nuestro trabajo no se detectó la asociación de riesgo entre la deficiencia de 25(OH)D y el nacimiento de neonatos PEG, muy probablemente por el escaso números de casos presentes en nuestra cohorte de gestantes.

En el caso de los fetos PEG, *Bodnar y cols.* (166) concluyeron que sólo existía asociación de riesgo significativa con tener un feto pequeño para la edad gestacional entre las gestantes caucásicas con niveles de 25(OH)D en el rango de deficiencia frente a las mujeres que tenían concentraciones en niveles de suficiencia. A la misma conclusión llegaba *Ertl y cols.* (167), donde las gestantes de origen caucásico de su estudio, que habían tenido un feto PEG tenían unos niveles medios de 25(OH)D disminuidos con respecto a las de origen africano.

Coincidiendo con nuestros resultados en relación a los niños PEG, se encuentra el estudio de *Rodríguez y cols.* (154), en el que no se encontró ninguna asociación de riesgo significativa entre los niveles circulantes maternos de 25(OH)D y la presencia de tener un feto PEG. Tampoco encontraron tras regresión lineal múltiple, un modelo de predicción significativo entre los niveles maternos de 25(OH)D y el peso, talla o perímetro cefálico del recién nacido. Al contrario que en este estudio, en el que sí se ha establecido una relación significativa entre los niveles maternos de 25(OH)D en el Primer Trimestre y las medidas antropométricas seleccionadas. En el estudio realizado con gestantes coreanas de *Choi y cols.* (149), tampoco se encontró ninguna asociación de riesgo entre los niveles maternos de 25(OH)D y la presencia de fetos PEG tras análisis univariante o multivariante. Aunque los resultados observados en este estudio fueron muy similares al nuestro, los valores medios de 25(OH)D que utilizaron para esclarecer las asociaciones estadísticas frente a los eventos adversos derivaron de las mediciones de tres partes bien distintas del embarazo.

La situación en el Tercer Trimestre fue completamente diferente. No se observó ninguna diferencia significativa entre los valores medios de 25(OH)D medidos en las gestantes en el Tercer Trimestre para cada evento neonatal adverso con respecto a lo considerado como normal para cada categoría

antropométrica descrita. Además, todos los valores medios de 25(OH)D para cada categoría superaron el umbral de suficiencia (30 ng/mL).

Con respecto a la información aportada por los niveles de 25(OH)D observados en los dos trimestres de embarazo y la presencia de eventos adversos neonatales debemos señalar la mayor capacidad del Primer Trimestre como predictor precoz de eventos neonatales adversos respecto al Tercer Trimestre.

6.4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Una de las principales limitaciones del estudio fue el tamaño muestral. Aunque el tamaño poblacional no repercutió en la parte puramente descriptiva del estudio, ya que nuestra cohorte representó el porcentaje de etnicidad de la población de gestantes de Cartagena, sí que nos limitó a la hora de procesar los datos, al no obtener suficientes casos para algunos de los eventos adversos seleccionados tanto maternos como neonatales, restándonos poder estadístico para poder esclarecer las posibles asociaciones que pudieran haberse producido entre los niveles maternos de 25(OH)D y la presencia de los eventos adversos descritos.

En el Tercer Trimestre de embarazo, se debería haber realizado otra encuesta sobre alimentación y hábitos de exposición solar, que hubiese incluido datos actualizados sobre suplementación materna. Hubiera resultado óptimo, haber podido contar con una población de gestantes en paralelo, reclutadas en verano en su Primer Trimestre y que hubiesen alcanzado el Tercer Trimestre durante el invierno, para así comprobar si se alcanzaban también niveles de 25(OH)D tan elevados en el Tercer Trimestre durante el invierno y en el caso de que no se hubiesen alcanzado, comparar si estos niveles maternos deficientes al final del embarazo, se podrían asociar con mayor significación a los eventos adversos descritos.

Sin embargo, estas debilidades descritas, se ven compensadas por el hecho de que intentamos incluir una muestra reflejo de la población de gestantes real, a las que atendíamos en nuestra Área de Salud, reclutadas en un periodo estacional óptimo para poder estudiar con veracidad el estatus de Vitamina D y a las que se les realizó el seguimiento durante todo el embarazo, permitiendo tener una visión de lo sucedido con las gestantes a lo largo de todo su embarazo, parto y en el

neonato. Hay que recordar que existen pocos estudios europeos que hayan realizado el seguimiento longitudinal a la misma población de gestantes durante todo el embarazo.

Aunque en el presente estudio se ha empleado una metodología analítica apropiada con la que se ha conseguido aportar resultados fidedignos, la observación de hallazgos contradictorios con respecto a otras fuentes bibliográficas consultadas, hace que se abran nuevos campos de investigación que logren superar las dificultades observadas en este trabajo.

VII - CONCLUSIONES

VII - CONCLUSIONES

1. Los niveles plasmáticos medios de 25(OH)D en el Primer Trimestre del embarazo fueron de 20,91 ng/mL, en el rango de deficiencia moderada. Se obtuvieron unos niveles medios de 26,01, 8,44 y 19,76 ng/mL para las gestantes caucásicas, árabes y sudamericanas, respectivamente. El porcentaje de gestantes con valores de 25(OH)D \leq 20 ng/mL fue del 47,9% para la muestra en general y del 28,1%, 94,6% y 57,2% para las gestantes caucásicas, árabes y sudamericanas, respectivamente.
2. La ingesta media diaria estimada de Vitamina D en el Primer Trimestre fue de 128,57 UI/día. El nivel de exposición solar relativa mostró una mediana de 4 sobre un máximo de 14 puntos. Se encontraron correlaciones estadísticamente significativas con los valores maternos de 25(OH)D para el nivel de exposición solar relativa y la ingesta diaria de Vitamina D.
3. Los niveles plasmáticos medios de 25(OH)D en el Tercer Trimestre del embarazo fueron de 32,39 ng/mL, en el rango de suficiencia. Se obtuvieron unos niveles de 39,72, 12,38 y 36,27 ng/mL para las gestantes caucásicas, árabes y sudamericanas, respectivamente. El porcentaje de gestantes con valores de 25(OH)D \leq 20 ng/mL fue del 28,9% para la muestra en general y del 7,2%, 89,1% y 14,3% para las gestantes caucásicas, árabes y sudamericanas, respectivamente.
4. Los niveles medios de 25(OH)D en el Primer Trimestre del embarazo fueron significativamente más bajos en las gestantes que presentaron DMG y el Test de O'Sullivan positivo respecto a las que no presentaron estos eventos. Sin embargo, tras el análisis multivariante no se observaron asociaciones de riesgo entre los niveles de 25(OH)D en el Primer Trimestre y los eventos maternos adversos analizados.

5. Las concentraciones medias de 25(OH)D en el Primer Trimestre de embarazo no se asociaron de forma significativa con ningún evento perinatal adverso estudiado. Sin embargo, los niveles de 25(OH)D de forma continua, mostraron un efecto directo y significativo sobre el neonato, de forma que a medida que aumenta 1 ng/mL la concentración de 25(OH)D, el peso neonatal aumentaría 12,95 g y la talla 0,09 cm. Con el resto de eventos neonatales estudiados no se observaron asociaciones significativas.
6. Los niveles medios de 25(OH)D en el Tercer Trimestre del embarazo no se asociaron con el riesgo de aparición de los eventos adversos perinatales y neonatales estudiados.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Derm Endocrinol*. 2013;5(1):51-108.
2. Loomis W. Skin-pigment regulation of Vitamin D biosynthesis in man. *Science*. 1967;157:501-6.
3. Holick MF. Resurrection of Vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest*. 2006;116:2062-2072.
4. Masvidal Aliberch RM, Ortigosa Gómez S, Baraza Mendoza MC, García-Algar O. Vitamina D: fisiopatología y aplicabilidad clínica en pediatría. *An Pediatría*. 2012;77(4):279.e1-10.
5. Huldschinsky K. *The Ultra-Violet Light Treatment of Rickets*. New York: Alpine Press; 1928.
6. Deulofeu R, Olmedilla B. *Vitaminas Liposolubles. Volumen II*. Barcelona: Sociedad Española de Química Clínica y Patología Molecular (SEQC); 2006.
7. López-Díaz M, Contreras-Navarro L, Carretero-Gómez J. 25-hidroxivitamina D (Calcidiol): panorama actual. En: *Taller del Laboratorio Clínico*. Madrid: Asociación Española de Biopatología Médica; 2012.
8. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol*. 2006;92(1):4-8.
9. Wacker M, Holick MF. Vitamin D-effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients*. 2013;5(1):111-48.
10. Holick MF, Tian XQ, Allen M. Evolutionary importance for the membrane enhancement of the production of Vitamin D₃ in the skin of poikilothermic animals. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(8):3124-6.
11. Tian XQ, Chen TC, Matsuoka LY, Wortsman J, Holick MF. Kinetic and thermodynamic studies of the conversion of previtamin D₃ to Vitamin D₃ in human skin. *J Biol Chem*. 1993;268(20):14888-92.
12. Haddad JG, Matsuoka LY, Hollis BW, Hu YZ, Wortsman J. Human plasma transport of Vitamin D after its endogenous synthesis. *J Clin Invest*. 1993;91(6):2552-5.

13. Holick MF, Garabédian M. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action and clinical applications. En: Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 6.^a ed. Washington (DC): American Society for Bone and Mineral Research; 2006. p. 129-37.
14. Holick MF. Vitamin D-new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr.* 1994;60(4):619-30.
15. Holick MF. Sunlight and Vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(suppl):s1678-1688.
16. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of Vitamin D₃: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote Vitamin D₃ synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67(2):373-8.
17. Springbett P, Buglass S, Young AR. Photoprotection and Vitamin D status. *J Photochem Photobiol B.* 2010;101(2):160-8.
18. Matsuoka LY, Wortsman J, Hollis BW. Use of topical sunscreen for the evaluation of regional synthesis of Vitamin D₃. *J Am Acad Dermatol.* 1990;22(5 Pt 1):772-5.
19. Matsuoka LY, Wortsman J, Dannenberg MJ, Hollis BW, Lu Z, Holick MF. Clothing prevents ultraviolet-B radiation-dependent photosynthesis of Vitamin D₃. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75(4):1099-103.
20. Chen TC, Chimeh F, Lu Z, Mathieu J, Person KS, Kohn N, et al. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of Vitamin D. *Arch Biochem Biophys.* 2007;460(2):213-7.
21. Porojnicu AC, Bruland OS, Aksnes L, Grant WB, Moan J. Sun beds and cod liver oil as Vitamin D sources. *J Photochem Photobiol.* 2008;91(2-3):125-31.
22. Zheng W, Teegarden D. Vitamin D. En: Zempleni J, Suttie JW, Gregory III JF, Stover PJ, editores. *Handbook of Vitamins.* 5.^a ed. Florida: CRC Press; 2013.
23. Micronutrientes: datos de la Encuesta Nacional de Ingesta dietética (ENIDE) [Internet]. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2011. Recuperado a partir de: <http://www.cibr.es/ka/apps/cibr/docs/estudio-enide-1.pdf>.
24. Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN. Vitamin D Intake: a global perspective of current status. *J Nutr.* 2005;135(2):310-6.

25. Skeie G, Braaten T, Hjartaker A, Lentjes M, Amiano P, Jakszyn P, et al. Use of dietary supplements in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Calibration study. *Eur J Clin Nutr.* 2009;63(Suppl 4):S226-38.
26. Deluca H. History of the discovery of Vitamin D and its active metabolites. *Bonekey Rep.* 2014;3:1-8.
27. Caballero B, Allen LH, Prentice A, editores. Cholecalciferol. Physiology, dietary sources, and requirements. En: *Encyclopedia of Human Nutrition.* 3.^a ed. Academic Press; 2003. p. 1213-20.
28. Córdoba-Chicote C, Granada-Lorencio F, editores. Vitamina D: una perspectiva actual. 1.^a ed. Barcelona: Monografías del Comité de Comunicación de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular; 2013.
29. Brommage R, DeLuca HF. Evidence that 1,25-dihydroxyvitamin D₃ is the physiologically active metabolite of Vitamin D₃. *Endocr Rev.* 1985;6(4):491-511.
30. Quesada-Gómez J, Luque F. Funciones óseas y extraóseas del sistema endocrino de la Vitamina D. En: Rapado-Errazti A, Díaz- Curiel M, editores. *Hipovitaminosis D en España.* Madrid: FHOEMO; 2000. p. 15-27.
31. Lambert PW, Stern PH, Avioli RC, Brackett NC, Turner RT, Greene A, et al. Evidence for extrarenal production of 1 alpha 25-dihydroxyvitamin D in man. *J Clin Invest.* 1982;69(3):722-5.
32. Adams JS, Hewison M. Extrarenal expression of the 25-hydroxyvitamin D-1-hydroxylase. *Arch Biochem Biophys.* 2012;523(1):95-102.
33. Sutton ALM, MacDonald PN. Vitamin D: more than a «Bone-a-Fide» hormone. *Mol Endocrinol.* 2003;17(5):777-91.
34. Christensen MHE, Apalset EM, Nordbo Y, Varhaug JE, Mellgren G, Lien EA. 1,25-dihydroxyvitamin D and the Vitamin D receptor gene polymorphism Apa1 influence bone mineral density in primary hyperparathyroidism. *PLoS One.* 2013;8(2):e56019.
35. Bosworth CR, Levin G, Robinson-Cohen C, Hoofnagle AN, Ruzinski J, Young B, et al. The serum 24,25-dihydroxyvitamin D concentration, a marker of Vitamin D catabolism, is reduced in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2012;82(6):693-700.
36. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(43):266-81.
37. Norman AW. Vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor.

- Endocrinology. 2006;147(12):5542-8.
38. Haussler MR, Whitfield GK, Haussler CA, Hsieh JC, Thompson PD, Selznick SH, et al. The nuclear Vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed. *J Bone Miner Res.* 1998;13(3):325-49.
 39. Boland R, De Boland AR, Buitrago C, Morelli S, Santillán G, Vázquez G, et al. Non-genomic stimulation of tyrosine phosphorylation cascades by 1,25(OH)₂D₃ by VDR-dependent and independent mechanisms in muscle cells. *Steroids.* 2002;67(6):477-82.
 40. Jones G, Strugnell S a, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of Vitamin D. *Physiol Rev.* 1998;78(4):1193-231.
 41. Christakos S, Dhawan P, Porta A, Mady LJ, Seth T. Vitamin D and intestinal calcium absorption. *Mol Cell Endocrinol.* 2011;347(1-2):25-9.
 42. Jones G. Expanding role for Vitamin D in chronic kidney disease: importance of blood 25(OH)D levels and extra-renal 1 α -hydroxylase in the classical and nonclassical actions of 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Semin Dial.* 2007;20(4):316-24.
 43. Ceglia L. Vitamin D and its role in skeletal muscle. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009;12(6):628-33.
 44. Mizwicki MT, Norman AW. The Vitamin D sterol-Vitamin D receptor ensemble model offers unique insights into both genomic and rapid-response signaling. *Sci Signal. United States;* 2009;2(75):284-93.
 45. Banerjee P, Chatterjee M. Antiproliferative role of Vitamin D and its analogs-a brief overview. *Mol Cell Biochem.* 2003;253(1-2):247-54.
 46. Samuel S, Sitrin MD. Vitamin D's role in cell proliferation and differentiation. *Nutr Rev.* 2008;66(10 Suppl 2):S116-24.
 47. Tong WM, Hofer H, Ellinger A, Peterlik M, Cross HS. Mechanism of antimitogenic action of Vitamin D in human colon carcinoma cells: relevance for suppression of epidermal growth factor stimulated cell growth. *Oncol Res.* 1999;11(2):77-84.
 48. Krishnan A, Swami S, Feldman D. Vitamin D and breast cancer: inhibition of estrogen synthesis and signaling. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010;121(1-2):343-8.
 49. Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of Vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008;4(2):80-90.

50. Adams JS, Liu PT, Chun R, Modlin RL, Hewison M. Vitamin D in defense of the human immune response. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1117:94-105.
51. Bikle DD. Vitamin D regulation of immune function. *Vitam Horm.* 2011;86:1-21.
52. Zerwekh JE. Blood biomarkers of Vitamin D status. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(4):s1087-91.
53. Hollis BW. Measuring 25-hydroxyvitamin D in a clinical environment: challenges and needs. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(suppl):s507-510.
54. Wallace AM, Gibson S, de la Hunty A, Lamberg-Allardt C, Ashwell M. Measurement of 25-hydroxyvitamin D in the clinical laboratory: current procedures, performance characteristics and limitations. *Steroids.* 2010;75(7):477-88.
55. Carter GD, Carter R, Jones J, Berry J. How accurate are assays for 25-hydroxyvitamin D? data from the International Vitamin D External Quality Assessment Scheme. *Clin Chem.* 2004;50(11):2195-7.
56. Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, et al. IOM committee members respond to Endocrine Society Vitamin D guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1146-52.
57. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment and prevention of Vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-30.
58. Engelman CD. Vitamin D recommendations: the saga continues. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(10):3065-6.
59. Ginde AA, Liu MC, Camargo CAJ. Demographic differences and trends of Vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004. *Arch Intern Med.* 2009;169(6):626-32.
60. Spiro A, Buttriss JL. Vitamin D: an overview of Vitamin D status and intake in Europe. *Nutr Bull.* 2014;39(4):322-50.
61. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, et al. Global Vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int.* 2009;20(11):1807-20.
62. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-

- dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med.* 2008;168(12):1340-9.
63. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(6):1586-91.
 64. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CAJ. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med.* 2009;169(4):384-90.
 65. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA.* 2006;296(23):2832-8.
 66. Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2008;93(6):512-7.
 67. Llewellyn DJ, Lang IA, Langa KM, Melzer D. Vitamin D and cognitive impairment in the elderly U.S. population. *Journals Gerontol.* 2011;66(1):59-65.
 68. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of Vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(3):690-3.
 69. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce Vitamin D₃. *J Clin Invest.* 1985;76(4):1536-8.
 70. Vitamin D: implementation of existing guidance to prevent deficiency [Internet]. United Kingdom: NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence); 2013. Recuperado a partir de: <https://www.nice.org.uk/guidance/ph56/documents/implementing-Vitamin-D-guidance-final-scope-2>.
 71. OMS. Vitamin and mineral requirements in human nutrition. 2.^a ed. Geneva: Organización Mundial de la Salud; 2004.
 72. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB. Dietary reference intakes for calcium and Vitamin D. Washington (DC), Institute of Medicine (US); 2011.
 73. Mousa A, Abell S, Scragg R, de Courten B. Vitamin D in reproductive health and pregnancy. *Semin Reprod Med.* 2016;34:e1-13.
 74. McCarty CA. Sunlight exposure assessment: can we accurately assess Vitamin D exposure from sunlight questionnaires? *Am J Clin Nutr.* 2008;87(4):1097-101.

75. Dyett P, Rajaram S, Haddad EH, Sabate J. Evaluation of a validated food frequency questionnaire for self-defined vegans in the United States. *Nutrients*. 2014;6(7):2523-39.
76. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D and pregnancy: Skeletal effects, nonskeletal effects, and birth outcomes. *Calcif Tissue Int*. 2013;92(2):128-39.
77. Haddow JE, Neveux LM, Palomaki GE, Lambert-Messerlian G, Canick JA, Grenache DG, et al. The relationship between PTH and 25-hydroxyvitamin D early in pregnancy. *Clin Endocrinol*. 2011;75:309-14.
78. Cross NA, Hillman LS, Allen SH, Krause GF, Vieira NE. Calcium homeostasis and bone metabolism during pregnancy, lactation, and postweaning: a longitudinal study. *Am J Clin Nutr*. 1995;61(3):514-23.
79. Wilson SG, Retallack RW, Kent JC, Worth GK, Gutteridge DH. Serum free 1,25-dihydroxyvitamin D and the free 1,25-dihydroxyvitamin D index during a longitudinal study of human pregnancy and lactation. *Clin Endocrinol*. 1990;32(5):613-22.
80. Gray TK, Lowe W, Lester GE. Vitamin D and pregnancy: the maternal-fetal metabolism of Vitamin D. *Endocr Rev*. 1981;2(3):264-74.
81. Novakovic B, Sibson M, Ng HK, Manuelpillai U, Rakyan V, Down T, et al. Placenta-specific methylation of the Vitamin D 24-hydroxylase gene: implications for feedback autoregulation of active Vitamin D levels at the fetomaternal interface. *J Biol Chem*. 2009;284(22):14838-48.
82. Mulligan M, Felton S, Riek AE, Bernal-Mizrachi C. Implications of Vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(5):429.e1-9.
83. Markestad T, Aksnes L, Ulstein M, Aarskog D. 25-Hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D of D₂ and D₃ origin in maternal and umbilical cord serum after Vitamin D₂ supplementation in human pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 1984;40(5):1057-63.
84. Pérez-López FR. Vitamin D: the secosteroid hormone and human reproduction. *Gynecol Endocrinol*. 2007;23(1):13-24.
85. Salle BL, Delvin EE, Lapillonne A, Bishop NJ, Glorieux FH. Perinatal metabolism of Vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(5 Suppl):s1317-24.
86. Hollis BW, Wagner CL. Assessment of dietary Vitamin D requirements during

- pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:717-26.
87. Liu NQ, Hewison M. Vitamin D, the placenta and pregnancy. *Arch Biochem Biophys.* 2012;523(1):37-47.
 88. Cooper C, Javaid K, Westlake S, Harvey N, Dennison E. Developmental origins of osteoporotic fracture: the role of maternal Vitamin D insufficiency. *J Nutr.* 2005;135(11):2728-34.
 89. Dror DK, Allen LH. Vitamin D inadequacy in pregnancy: biology, outcomes and interventions. *Nutr Rev.* 2010;68(8):465-77.
 90. Yorifuji J, Yorifuji T, Tachibana K, Nagai S, Kawai M, Momoi T, et al. Craniotabes in normal newborns: the earliest sign of subclinical Vitamin D deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(5):1784-8.
 91. Litonjua AA, Weiss ST. Is Vitamin D deficiency to blame for the asthma epidemic? *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(5):1031-5.
 92. Kinney DK, Teixeira P, Hsu D, Napoleón SC, Crowley DJ, Miller A, et al. Relation of schizophrenia prevalence to latitude, climate, fish consumption, infant mortality and skin color: a role for prenatal Vitamin D deficiency and infections? *Schizophr Bull.* 2009;35(3):582-95.
 93. Stene LC, Ulriksen J, Magnus P, Joner G. Use of cod liver oil during pregnancy associated with lower risk of type I diabetes in the offspring. *Diabetologia.* 2000;43(9):1093-8.
 94. Vandevijvere S, Amsalkhir S, Van Oyen H, Moreno-Reyes R. High prevalence of Vitamin D deficiency in pregnant women: a national cross-sectional survey. *PLoS One.* 2012;7(8):e43868.
 95. Karras S, Paschou SA, Kandaraki E, Anagnostis P, Annweiler C, Tarlatzis BC, et al. Hypovitaminosis D in pregnancy in the Mediterranean region: a systematic review. *Eur J Clin Nutr.* 2016;70(9):979-86.
 96. Rodríguez A, Santa Marina L, Jiménez AM, Esplugues A, Ballester F, Espada M, et al. Vitamin D status in pregnancy and determinants in a southern European cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2016;30(3):217-28.
 97. Bodnar LM, Simhan HN, Powers R, Frank M, Cooperstein E, Roberts JM. High prevalence of Vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. *J Nutr.* 2007;137(2):447-

- 52.
98. Thorne-Lyman AL, Fawzi W. Vitamin D during pregnancy and maternal, neonatal and infant health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2012;26(1):1-23.
 99. Steegers EAP, Von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2010;376:631-44.
 100. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2005;365(9461):785-99.
 101. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, De Groot CJM, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2016;387:999-1011.
 102. Evans KN, Bulmer JN, Kilby MD, Hewison M. Vitamin D and placental-decidual function. *J Soc Gynecol Investig.* 2004;11(5):263-71.
 103. Tamblyn JA, Hewison M, Wagner CL, Bulmer JN, Kilby MD. Immunological role of Vitamin D at the maternal-fetal interface. *J Endocrinol.* 2015;224(3):r107-21.
 104. Alzaim M, Wood RJ. Vitamin D and gestational diabetes mellitus. *Nutr Rev.* 2013;71(3):158-67.
 105. Coustan DR, Lowe LP, Metzger BE, Dyer AR. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: paving the way for new diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(6):654.e1-6.
 106. Mitanchez D. Foetal and neonatal complications in gestational diabetes: perinatal mortality, congenital malformations, macrosomia, shoulder dystocia, birth injuries and neonatal complications. *Diabetes Metab.* 2010;36(6):617-27.
 107. Albareda M, Caballero A, Badell G, Piquer S, Ortiz A, de Leiva A, et al. Diabetes and abnormal glucose tolerance in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26(4):1199-205.
 108. Bush NC, Chandler-Laney PC, Rouse DJ, Granger WM, Oster RA, Gower BA. Higher maternal gestational glucose concentration is associated with lower offspring insulin sensitivity and altered beta-cell function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):e803-9.
 109. Zhang C, Qiu C, Hu FB, David RM, Van Dam RM, Bralley A, et al. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *PLoS One.* 2008;3(11):16-9.
 110. Boucher BJ, John WG, Noonan K. Hypovitaminosis D is associated with insulin

- resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(6):1666-7.
111. Viononen A, Miettinen S, Blauer M, Martikainen PM, Tomas E, Heinonen PK, et al. Expression of nuclear receptors and cofactors in human endometrium and myometrium. *J Soc Gynecol Investig.* 2004;11(2):104-12.
 112. Boland R. Role of Vitamin D in skeletal muscle function. *Endocr Rev.* 1986;7(4):434-48.
 113. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of pretermbirth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet.* 2012;379:2162-72.
 114. Romero R, Mazor M, Muñoz M, Gómez R, Galasso G, Sherer D. The preterm labor syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 1994;734:414-29.
 115. Díaz L, Noyola-Martínez N, Barrera D, Hernández G, Ávila E, Halhali A, et al. Calcitriol inhibits TNF-alpha-induced inflammatory cytokines in human trophoblasts. *J Reprod Immunol.* 2009;81(1):17-24.
 116. Hewison M. Antibacterial effects of Vitamin D. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(6):337-45.
 117. Qin L, Lu F, Yang S, Xu H, Luo B. Does maternal Vitamin D deficiency increase the risk of preterm birth: a meta-analysis of observational studies. *Nutrients.* 2016;8(5):301-11.
 118. Wells JCK. Worldwide variability in growth and its association with health: incorporating body composition, developmental plasticity and intergenerational effects. *Am J Hum Biol.* 2016;e22954:1-16.
 119. McIntire D, Bloom S, Casey B, Leveno K. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med.* 1999;340:1234-8.
 120. Ramírez-Vélez R. In utero fetal programming and its impact on health in adulthood. *Endocrinol y Nutr.* 2012;59(6):383-93.
 121. Pozo Román J. Crecimiento normal y talla baja. *Pediatr Integr.* 2015;19(6):411.e1-23.
 122. Styne DM. Fetal growth. *Clin Perinatol.* 1998;25(4):917-38.
 123. Gale CR, Robinson SM, Harvey NC, Javaid MK, Jiang B, Martyn CN, et al. Maternal Vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr.* 2008;62(1):68-77.

124. Pasco JA, Wark JD, Carlin JB, Ponsonby AL, Vuillermin PJ, Morley R. Maternal Vitamin D in pregnancy may influence not only offspring bone mass but other aspects of musculoskeletal health and adiposity. *Med Hypotheses*. 2008;71(2):266-9.
125. Nicolaidis KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn*. 2011;31:7-15.
126. Garabédian M, Menn S, Nguyen TM, Ruiz JC, Callens A, Uhlich J. Prevention de la carence en Vitamine D chez l'enfant et l'adolescent. I. Proposition et argumentaire pour l'utilisation d'un abaque decisionnel. *Arch Pédiatr*. 1999;6:990-1000.
127. Moreiras O, Carbajal A, Cabrera L, Cuadrado C. *Tablas de composición de alimentos*. 16.^a ed. Madrid: Editorial Pirámide; 2013.
128. Michaylova V, Illkova P. Photometric determination of micro amounts of calcium with Arsenazo III. *Anal Chim Acta*. 1971;53:194-8.
129. Daly J, Ertinghausen G. Direct method for determining inorganic phosphate in serum with the centrifichem. *Clin Chem*. 1972;18:263-5.
130. Di-Renzo GC, Cabero-Roura L, Facchinetti F, Antsaklis A, Breborowicz G, Gratacos E, et al. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes and preventive tools for preterm birth. *J Matern Neonatal Med*. 2011;24(5):659-67.
131. Carrascosa A, Yeste D, Copil A, Almar J, Salcedo S, Gussinyé M. Patrones antropométricos de los recién nacidos pretérmino y a término (24–42 semanas de edad gestacional) en el Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron (Barcelona) (1997–2002). *An Pediatría*. 2004;60(5):406-16.
132. Estrategia Nacional de Salud Sexual y Reproductiva [Internet]. Madrid, Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2011. Recuperado a partir de: <http://www.msps.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/equidad/ENSSR.pdf>.
133. Pérez-López FR, Fernández-Alonso AM, Ferrando-Marco P, González-Salmerón MD, Dionis-Sánchez EC, Fiol-Ruiz G, et al. First trimester serum 25-hydroxyvitamin D status and factors related to lower levels in gravids living in the Spanish Mediterranean coast. *Reprod Sci*. 2011;18(8):730-6.
134. Fernández-Alonso AM, Dionis-Sánchez EC, Chedraui P, González-Salmerón MD,

- Pérez-López FR. First-trimester maternal serum 25-hydroxyvitamin D₃ status and pregnancy outcome. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012;116(1):6-9.
135. Pérez-Ferre N, Torrejón MJ, Fuentes M, Fernández MD, Ramos A, Bordiu E, et al. Association of low serum 25-Hydroxyvitamin D levels in pregnancy with glucose homeostasis and obstetric and newborn outcomes. *Endocr Pract*. 2012;18(5):676-84.
136. Rodríguez-Dehli AC, Riaño Galán I, Fernández-Somoano A, Navarrete-Muñoz EM, Espada M, Vioque J, et al. Prevalencia de deficiencia e insuficiencia de Vitamina D y factores asociados en mujeres embarazadas del norte de España. *Nutr Hosp*. 2015;31(4):1633-40.
137. McAree T, Jacobs B, Manickavasagar T, Sivalokanathan S, Brennan L, Bassett P, et al. Vitamin D deficiency in pregnancy – still a public health issue. *Matern Child Nutr*. 2013;9(Nice 2008):23-30.
138. Bowyer L, Catling-Paull C, Diamond T, Homer C, Davis G, Craig ME. Vitamin D, PTH and calcium levels in pregnant women and their neonates. *Clin Endocrinol*. 2009;70(3):372-7.
139. Al Attia HM, Ibrahim MA. The high prevalence of Vitamin D inadequacy and dress style of women in the sunny UAE. *Arch Osteoporos*. 2012;7:307-10.
140. Karras SN, Anagnostis P, Annweiler C, Naughton DP, Petroczi A, Bili E, et al. Maternal Vitamin D status during pregnancy: the Mediterranean reality. *Eur J Clin Nutr*. 2014;68(8):864-9.
141. Nicolaidou P, Hatzistamatiou Z, Papadopoulou A, Kaleyias J, Floropoulou E, Lagona E, et al. Low Vitamin D status in mother-newborn pairs in Greece. *Calcif Tissue Int*. 2006;78:337-42.
142. Karras SN, Shah I, Petroczi A, Goulis DG, Bili H, Papadopoulou F, et al. An observational study reveals that neonatal Vitamin D is primarily determined by maternal contributions: implications of a new assay on the roles of Vitamin D forms. *Nutr J*. 2013;12(77):1-8.
143. Halicioglu O, Aksit S, Koc F, Akman SA, Albudak E, Yaprak I, et al. Vitamin D deficiency in pregnant women and their neonates in spring time in western Turkey. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2011;26:53-60.
144. Cadario F, Savastio S, Magnani C, Cena T, Pagliardini V, Bellomo G, et al. High prevalence of Vitamin D deficiency in native versus migrant mothers and newborns in the north of Italy: a call to act with a stronger prevention program.

- PLoS One. 2015;10(6):1-12.
145. Lundqvist A, Sandström H, Stenlund H, Johansson I, Hultdin J. Vitamin D status during pregnancy: a longitudinal study in Swedish women from early pregnancy to seven months postpartum. *PLoS One*. 2016;11(3):1-12.
 146. Walsh JM, Kilbane M, McGowan CA, Mckenna MJ, McAuliffe FM. Pregnancy in dark winters: implications for fetal bone growth? *Fertil Steril*. 2013;99(1):206-11.
 147. Ginde A, Sullivan A, Mansbach J, Camargo CJ. Vitamin D insufficiency in pregnant and nonpregnant women of childbearing age in the United States. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(5):1-15.
 148. Schneuer FJ, Roberts CL, Guilbert C, Simpson JM, Algert CS, Khambalia AZ, et al. Effects of maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in the first trimester on subsequent pregnancy outcomes in an Australian population. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(1):287-95.
 149. Choi R, Kim S, Yoo H, Cho Y, Kim S, Chung J, et al. High prevalence of Vitamin D deficiency in pregnant Korean women: the first trimester and the winter season as risk factors for Vitamin D deficiency. *Nutrients*. 2015;7(5):3427-48.
 150. Ustuner I, Keskin HL, Tas EE, Neselioglu S, Sengul O, Avsar FA. Maternal serum 25(OH)D levels in the third trimester of pregnancy during the winter season. *J Matern Neonatal Med*. 2011;24(12):1421-6.
 151. Zhang JY, Lucey AJ, Horgan R, Kenny LC, Kiely M. Impact of pregnancy on Vitamin D status: a longitudinal study. *Br J Nutr*. 2014;112(7):1081-7.
 152. Holmes VA, Barnes MS, Alexander HD, McFaul P, Wallace JMW. Vitamin D deficiency and insufficiency in pregnant women: a longitudinal study. *Br J Nutr*. 2009;102:876-81.
 153. Savvidou MD, Akolekar R, Samaha RBB, Masconi AP, Nicolaides KH. Maternal serum 25-hydroxyvitamin D levels at 11(+0)-13(+6) weeks in pregnant women with diabetes mellitus and in those with macrosomic neonates. *BJOG*. 2011;118(8):951-5.
 154. Rodríguez A, García-Esteban R, Basterretxea M, Lertxundi A, Rodríguez-Bernal C, Iñiguez C, et al. Associations of maternal circulating 25-hydroxyvitamin D₃ concentration with pregnancy and birth outcomes. *BJOG*. 2015;122(12):1695-704.
 155. Arnold DL, Enquobahrie DA, Qiu C, Huang J, Grote N, VanderStoep A, et al. Early pregnancy maternal Vitamin D concentrations and risk of gestational diabetes

- mellitus. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2015;29(3):200-10.
156. Lacroix M, Battista MC, Doyon M, Houde G, Menard J, Ardilouze J-L, et al. Lower Vitamin D levels at first trimester are associated with higher risk of developing gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2014;51(4):609-16.
 157. Gidlöf S, Silva AT, Gustafsson S, Lindqvist PG. Vitamin D and the risk of preeclampsia - a nested case-control study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015;(1):1-5.
 158. Powe CE, Seely EW, Rana S, Bhan I, Ecker J, Karumanchi SA, et al. First trimester Vitamin D, Vitamin D binding protein and subsequent preeclampsia. Hypertension. 2013;56(4):758-63.
 159. Ates S, Sevket O, Ozcan P, Ozkal F, Kaya M, Dane B. Vitamin D status in the first-trimester : effects of Vitamin D deficiency on pregnancy outcomes . *Afr Health Sci*. 2016;16(1):36-43.
 160. Achkar M, Dodds L, Giguère Y, Forest J-C, Armson BA, Woolcott C, et al. Vitamin D status in early pregnancy and risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(4):511.e1-7.
 161. Wagner CL, Baggerly CA, McDonnell SL, Baggerly L, Hamilton SA, Winkler J, et al. Post-hoc comparison of Vitamin D status at three timepoints during pregnancy demonstrates lower risk of preterm birth with higher Vitamin D closer to delivery. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015;148:256-60.
 162. Scholl TO, Chen X, Stein P. Maternal Vitamin D status and delivery by cesarean. *Nutrients*. 2012;4:319-30.
 163. Savvidou MD, Makgoba M, Castro PT, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester maternal serum Vitamin D and mode of delivery. *Br J Nutr*. 2012;108:1972-5.
 164. Chen Y, Fu L, Hao J, Yu Z, Zhu P, Wang H, et al. Maternal Vitamin D deficiency during pregnancy elevates the risks of small for gestational age and low birth weight infants in Chinese population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(5):1912-9.
 165. Leffelaar ER, Vrijkotte TGM, van Eijsden M. Maternal early pregnancy Vitamin D status in relation to fetal and neonatal growth: results of the multi-ethnic Amsterdam Born Children and their Development cohort. *Br J Nutr*. 2010;104(1):108-17.
 166. Bodnar L, Catov J, Zmuda J, Cooper M, Parrot M, Roberts J, et al. Maternal serum

25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with small-for-gestational age births in white women. *J Nutr.* 2010;140(21):999-1006.

167. Ertl R, Yu CKH, Samaha R, Akolekar R, Nicolaidis KH. Maternal serum Vitamin D at 11-13 weeks in pregnancies delivering small for gestational age neonates. *Fetal Diagn Ther.* 2012;31(2):103-8.

ANEXOS

ANEXO I: CONSENTIMIENTO INFORMADO



BIOBANC-MUR
Biobanco en Red de la Región de Murcia



DOCUMENTO DE INFORMACIÓN AL DONANTE (v.3)

UTILIZACIÓN DE DATOS CLÍNICOS Y MATERIAL BIOLÓGICO EXCEDENTE DEL PROCESO ASISTENCIAL PARA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA Y SU CONSERVACIÓN EN UN BIOBANCO.

En el *Hospital General Universitario Santa Lucía*, igual que en la mayoría de hospitales, además de la asistencia a los pacientes, se realiza investigación biomédica. La finalidad de esta investigación es progresar en el conocimiento de las enfermedades y en su prevención, diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Esta investigación biomédica requiere recoger datos clínicos y muestras biológicas de pacientes y donantes sanos para analizarlos y obtener conclusiones con el objetivo de conocer mejor las enfermedades y avanzar su diagnóstico y/o tratamiento.

Las muestras y datos clínicos obtenidos para el diagnóstico o control de las enfermedades, una vez utilizadas con esta finalidad, resultan también útiles y necesarias para la investigación. De hecho, muchos de los avances científicos obtenidos en los últimos años en medicina son fruto de este tipo de estudios.

Solicitamos su autorización para incorporar al *Biobanc-Mur Nodo Área II* del hospital el material biológico sobrante de las pruebas que, como parte del actual proceso asistencial, se le han realizado o se le van a realizar en este centro, con el fin de que puedan ser utilizadas en investigación biomédica.

Siguiendo lo establecido por la Ley 14/2007, de Investigación Biomédica, la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos Personales, y sus normas de desarrollo, le solicitamos que lea detenidamente este documento de información y el consentimiento informado que se le adjunta al final para su firma, si está de acuerdo en participar en esta propuesta

¿Qué es un biobanco?: Institución para favorecer la investigación y la salud.

Un biobanco es una institución, regulada por leyes específicas, que facilita la investigación biomédica, es decir, aquella dirigida a promover la salud de las personas.

Las muestras incluidas en un biobanco pueden ser cedidas para investigación en Medicina, siempre bajo la supervisión de un comité científico y otro de ética. Las muestras se cederán generalmente sin información personal asociada, aunque a veces podrá ser necesario el acceso a la historia clínica o al resultado de otras pruebas para completar la investigación.

La investigación biomédica es, hoy en día, un fenómeno global por lo que ocasionalmente estas muestras podrán ser cedidas a grupos de investigación fuera de España, siempre que se cumplan los requisitos de la legislación española y lo aprueben los correspondientes comités.

Muestras biológicas e información asociada: En ningún caso se le practicarán más pruebas de las imprescindibles para su adecuada atención médica.

Se guardará y dispondrá del material biológico sobrante que se le extraiga durante el proceso asistencial (muestras de sangre, líquidos biológicos y/o tejidos), sin que este hecho le cause molestias adicionales. La donación de muestras excedentes de este proceso asistencial no impedirá que usted o su familia puedan usarlas, cuando sea necesario por motivos de salud, siempre que estén disponibles. Las muestras y la información asociada a las mismas se custodiarán y/o guardarán en el Biobanco *Biobanc-Mur Nodo Área II* del *Hospital General Universitario Santa Lucía* hasta su extinción. Este Biobanco forma parte como nodo de la Red Temática de Investigación Cooperativa (RETIC) de Biobancos del Instituto de Salud Carlos III con la referencia *RD09/0076/00065*, y está en proceso de Registro con el desarrollo de la normativa regional de Biobancos que aplica la normativa nacional.

Este biobanco acoge colecciones organizadas de muestras biológicas e información asociada en las condiciones y garantías de calidad y seguridad que exige la legislación anteriormente referida y los códigos de conducta aprobados



Biobanc-Mur. Biobanco en Red de la Región de Murcia
 Red Nacional de Biobancos - ISCIII



BIOBANC-MUR
Biobanco en Red de la Región de Murcia



gracias a los estudios llevados a cabo a partir de su muestra y de muchas otras pueden ayudar al avance médico y, por ello, a otras personas.

Participación voluntaria. *Su negativa NO repercutirá en su asistencia médica, presente o futura*

Su participación es totalmente voluntaria. Si firma el consentimiento informado, confirmará que desea participar. Puede negarse a participar o retirar su consentimiento en cualquier momento posterior a la firma sin tener que explicar los motivos y esto no repercutirá negativamente en su asistencia médica, presente o futura.

Revocación del consentimiento: *si usted decide firmar este consentimiento, podrá también cancelarlo libremente.*

Si en un futuro usted quisiera anular su consentimiento, sus muestras biológicas serían destruidas y los datos asociados a las mismas serían retirados del biobanco. También podría solicitar la anonimización de las muestras, en cuyo caso se eliminaría la relación entre sus datos personales (que revelan su identidad) y sus muestras biológicas y datos clínicos asociados. Los efectos de esta cancelación o anonimización no se podrían extender a la investigación que ya se hubiera llevado a cabo.

Si deseara anular su consentimiento, deberá solicitarlo por escrito al Director del Biobanco, en la dirección anteriormente indicada.

Información sobre los resultados de la investigación: *se le proporcionará información si usted desea recibirla*

En el caso de que usted lo solicite expresamente, el Biobanco podrá proporcionarle información acerca de cuáles son las investigaciones en que se han utilizado sus muestras y de los resultados globales de dichas investigaciones, salvo en el caso de cancelación o anonimización.

Los métodos utilizados en investigación Biomédica suelen ser diferentes de los aprobados para la práctica clínica, por lo que no deben de ser considerados con valor clínico para usted. Sin embargo, en el caso que estas investigaciones proporcionen datos que pudieran ser clínica o genéticamente relevantes para usted e interesar a su salud o a la de su familia, le serán comunicados si así lo estima oportuno. Asimismo, podría darse el caso de obtenerse información relevante para su familia, le corresponderá a usted decidir si quiere o no comunicárselo. Si Ud. quiere que se le comunique dicha información relevante debe consignarlo en la casilla que aparece al final de este documento.

Si usted no desea recibir esta información, tenga en cuenta que la ley establece que, cuando la información obtenida sea necesaria para evitar un grave perjuicio para la salud de sus familiares biológicos, un Comité de expertos estudiará el caso y deberá decidir si es conveniente informar a los afectados o a sus representantes legales.

Por favor, pregunte al personal sanitario que le ha comunicado esta información sobre cualquier duda que pueda tener, ahora o en el futuro, en relación con este consentimiento. Asimismo, puede comentar sus dudas con su médico, quien le pondrá en contacto con el personal sanitario autorizado.

Le agradecemos su desinteresada colaboración con el avance de la ciencia y la medicina. De esta forma está usted colaborando a vencer las enfermedades y ayudar a multitud de enfermos actuales y futuros.



Biobanc-Mur. Biobanco en Red de la Región de Murcia
Red Nacional de Biobancos – ISCIII



BIOBANC-MUR
Biobanco en Red de la Región de Murcia



CONSENTIMIENTO INFORMADO

UTILIZACIÓN DE DATOS CLÍNICOS Y MATERIAL BIOLÓGICO EXCEDENTE DEL PROCESO ASISTENCIAL PARA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA Y SU CONSERVACIÓN EN UN BIOBANCO

Nombre y Apellidos (donante)..... Etiqueta Identificativa Paciente Edad: Sexo: DNI:.....	Persona del centro que informa DNI:.....
--	--

Si ha comprendido la información que se le ha proporcionado, ha resuelto cualquier duda que pudiese tener y decide colaborar con *Biobanc-Mur Nodo Área II* en los términos antes explicados, por favor, lea y firme a continuación esta hoja

El abajo firmante autoriza al *Hospital General Universitario Santa Lucía* a que el material biológico sobrante de las pruebas que se le han realizado o se le van a realizar como parte del actual proceso asistencial sean incorporadas en el *Biobanco Biobanc-Mur Nodo Área II*, y que sea cedido desde el mismo con la finalidad de llevar a cabo proyectos de investigación biomédica, siempre que éstos cuenten con la obligada aprobación del Comité de Ética de Investigación competente. Esta autorización la concede tras haber sido informado verbalmente y haber leído la información adjunta.

Confirmo que:

1. Autoriza al *Hospital General Universitario Santa Lucía* a que el material biológico sobrante de las pruebas que se le han realizado o se le van a realizar como parte del actual proceso asistencial sean incorporadas en el *Biobanc-Mur Nodo Área II*, y que sea cedido desde el mismo con la finalidad de llevar a cabo proyectos de investigación biomédica, siempre que éstos cuenten con la obligada aprobación del Comité de Ética de Investigación competente. Esta autorización la concede tras haber sido informado verbalmente y haber leído la información adjunta.

SI NO

2. Desea que se le comunique la información derivada de la investigación que realmente sea relevante y aplicable para su salud o la de su familia SI NO Teléfono o E-mail de contacto.....

3. Autoriza a ser contactado en el caso de necesitar más información o muestras biológicas adicionales

SI NO Teléfono o E-mail de contacto:

4. He expresado mi deseo de que se respeten las siguientes excepciones respecto al objetivo y métodos de las investigaciones:

.....

DONANTE	PERSONA QUE INFORMA
Firma	Firma

En....., a..... de..... de.....





CONSENTIMIENTO INFORMADO ANTE TESTIGOS

UTILIZACIÓN DE DATOS CLÍNICOS Y MATERIAL BIOLÓGICO EXCEDENTE DEL PROCESO ASISTENCIAL PARA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA Y SU CONSERVACIÓN EN UN BIOBANCO.

Nombre y Apellidos (donante)..... <p style="text-align: center; color: gray;">Etiqueta Identificativa Paciente</p> Edad: Sexo: DNI:.....	Persona del centro que informa DNI:.....
---	--

Nombre y apellidos del testigo que firma..... DNI.....
 Relación con el donante:.....

Si ha comprendido la información que se le ha proporcionado, ha resuelto cualquier duda que pudiese tener y decide colaborar con *Biobanc-Mur Nodo Área II* en los términos antes explicados, por favor, lea y firme a continuación esta hoja

El abajo firmante confirma que el donante:

1. Autoriza al *Hospital General Universitario Santa Lucía* a que el material biológico sobrante de las pruebas que se le han realizado o se le van a realizar como parte del actual proceso asistencial sean incorporadas en el *Biobanc-Mur Nodo Área II*, y que sea cedido desde el mismo con la finalidad de llevar a cabo proyectos de investigación biomédica, siempre que éstos cuenten con la obligada aprobación del Comité de Ética de Investigación competente. Esta autorización la concede tras haber sido informado verbalmente y haber leído la información adjunta.
 SI NO

2. Desea que se le comunique la información derivada de la investigación que realmente sea relevante y aplicable para su salud o la de su familia SI NO Teléfono o E-mail de contacto.....

3. Autoriza a ser contactado en el caso de necesitar más información o muestras biológicas adicionales
 SI NO Teléfono o E-mail de contacto:

4. He expresado mi deseo de que se respeten las siguientes excepciones respecto al objetivo y métodos de las investigaciones:

5. Me autoriza a firmar en su nombre.

TESTIGO	PERSONA QUE INFORMA
Firma	Firma

En....., a..... de..... de.....





BIOBANC-MUR
Biobanco en Red de la Región de Murcia



REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

UTILIZACIÓN DE DATOS CLÍNICOS Y MATERIAL BIOLÓGICO EXCEDENTE DEL PROCESO ASISTENCIAL PARA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA Y SU CONSERVACIÓN EN UN BIOBANCO.

POR EL DONANTE:

Yo, D./Dña. con DNI anulo el consentimiento
 prestado en fecha..... de.....de 20..... y no deseo proseguir la donación voluntaria al biobanco *Biobanc-
 Mur Nodo Área II*, que doy por finalizada al día de hoy.

SOLICITO ELIMINACIÓN SOLO DE LA MUESTRA.

SOLICITO ELIMINACIÓN SOLO DE MIS DATOS PERSONALES.

La muestra quedará anonimizada irreversiblemente y podrá ser utilizada en proyectos de investigación.

SOLICITO ELIMINACIÓN TOTAL DE MIS DATOS Y MUESTRAS.

Fdo.:

En.....a.....de.....de 20.....

POR EL TUTOR/REPRESENTANTE LEGAL DEL DONANTE:

Yo, D./Dña. con DNI, Como representante legal de
 D./Dña..... con DNI....., anulo el consentimiento prestado en
 fecha.....de.....de 20.....y no deseo proseguir la donación voluntaria al biobanco *Biobanc-Mur Nodo Área II*
 , que doy por finalizada al día de hoy.

SOLICITO ELIMINACIÓN SOLO DE LA MUESTRA.

SOLICITO ELIMINACIÓN SOLO LOS DATOS PERSONALES.

La muestra quedará anonimizada irreversiblemente y podrá ser utilizada en proyectos de investigación.

SOLICITO ELIMINACIÓN TOTAL DE MIS DATOS Y MUESTRAS.

Fdo.:

En.....a.....de.....de 20.....



Biobanc-Mur. Biobanco en Red de la Región de Murcia
 Red Nacional de Biobancos - ISCIII

ANEXO II: ENCUESTA DATOS MATERNOS, EXPOSICIÓN SOLAR Y CONSUMO DE ALIMENTOS



ENCUESTA GESTANTE

Estudio de la relación entre los niveles maternos de Vitamina D y la aparición de eventos adversos en el embarazo parto y en el neonato

APELLIDOS, NOMBRE:

NHC:

Teléfono:

EDAD:

Etnia:

PESO:

ALTURA:

Fórmula Obstétrica:

País de nacimiento

NIVEL DE ESTUDIOS

SIN ESTUDIOS [] PRIMARIOS [] BACHILLERATO O FP [] UNIVERSITARIOS []

OCUPACION ACTUAL: [] EMPLEADA [] DESEMPLEADA

HÁBITOS

TABACO:

No [] Ocasional [] <15 cigarrillos/día [] >15 cigarrillos/día []

ALCOHOL:

No [] Ocasional [] Frecuencia [/]

DROGAS DE ABUSO:

No [] Ocasional [] Frecuencia [/]

Suplementos vitamínicos:

No [] Previo [] Diario [] 2-3/semana [] 4-5/semana []

1

**NIVEL EXPOSICION SOLAR:****Actividad física al aire libre:**

No [] A veces [] Si []

Zona de exposición corporal:

Cabeza [] Cabeza, brazos y piernas [] Cuerpo entero []

Hora de exposición solar (12- 16 horas):

No [] A veces [] Si []

Lugar de exposición solar:

Ciudad [] Campo [] Montaña-Mar []

Uso de cremas solares con IP>15:

No [] Si []

Uso de camas de rayos UVA:

No [] A veces [] Si []

Días de exposición solar:

Lunes-Viernes [] Fines de semana [] Toda la semana []





ALIMENTACION: APORTES DE VITAMINA D

Pescado fresco o congelado: sardinas, salmón, arenques, truchas, caballa, fletán, atún

No [] 1-2/mes [] 1/semana [] 2 ó +/semana []

Pescado ahumado o marinado: salmón, trucha, caballa, arenque

No [] 1-2/mes [] 1/semana [] 2 ó +/semana []

Pescado crudo: caballa, atún, salmón

No [] 1-2/mes [] 1/semana [] 2 ó +/semana []

Pescados en conserva: sardinas, arenques, atún, caballa, anchoas

No [] 1-2/mes [] 1/semana [] 2 ó +/semana []

Huevos:

<2/semana [] 2-5/semana [] 6-10/semana [] >10/semana []

Embutido: hígado, patés, foie, tocino, jamón ahumado, salchichas, embutidos de cerdo

No [] 1-3/semana [] 4-6/semana [] >6/semana []

Setas: champiñones, shiitake, niscalos

No [] 1/mes [] 1/semana []

Leche: tipo de bebida láctea y marca comercial

No [] Numero vasos/día: [/]

Yogures, postres lácteos, flan, natillas

No [] Numero unidades/día: [/]

Mantequilla, margarina:

No [] Numero porciones/semana: [/]

Cereales, galletas enriquecidas:

No [] Numero porciones/semana: [/]

Zumos y batidos

No [] Numero unidades/semana: [/]



ANEXO III: PATRONES ANTROPOMÉTRICOS

Patrones antropométricos de los recién nacidos pretérmino y a término (24 a 42 semanas de edad gestacional), según Carrascosa y cols. (131):

Longitud (cm) de las recién nacidas

Edad gestacional (semanas)	Nº de casos	Media aritmética	DE	Percentiles						
				3	10	25	50	75	90	97
24	12	22,20	0,62	21,00	21,15	21,62	22,50	22,50	23,00	23,00
25	13	22,80	0,48	22,00	22,20	22,50	23,00	23,00	23,60	24,00
26	17	23,11	0,85	22,00	22,00	22,00	23,00	24,00	24,00	24,00
27	35	24,24	1,22	22,00	22,50	23,00	24,00	25,00	25,70	26,96
28	37	26,06	1,21	24,00	24,50	25,00	26,00	27,00	28,00	28,00
29	38	26,78	1,06	25,00	25,45	26,00	26,85	27,50	28,50	28,91
30	55	28,56	1,44	26,00	26,50	28,00	28,50	29,50	30,50	31,64
31	65	29,16	1,36	25,90	27,00	28,00	29,50	30,20	30,70	31,30
32	43	29,77	1,05	27,32	28,00	29,00	30,00	30,50	31,00	32,00
33	77	30,74	0,96	29,00	29,50	30,00	31,00	31,50	32,00	33,00
34	109	31,93	0,92	30,00	31,00	31,00	32,00	32,50	33,00	34,00
35	103	32,38	0,79	30,10	31,50	32,00	32,50	33,00	33,00	34,00
36	76	32,90	0,74	31,00	32,00	32,50	33,00	33,50	34,00	37,00
37	71	33,70	0,95	32,00	32,50	33,00	34,00	34,00	35,00	35,90
38	128	33,89	0,87	32,00	32,95	33,50	34,00	34,50	35,00	35,06
39	246	34,41	0,98	32,00	33,00	34,00	34,50	35,00	36,00	36,00
40	243	34,55	0,92	33,00	33,50	34,00	34,50	35,00	36,00	36,50
41	124	34,60	1,01	32,70	33,50	34,00	34,50	35,00	36,00	36,60
42	32	35,23	1,06	32,00	34,00	34,50	35,50	36,00	36,50	37,00

DE: desviación estándar.

Peso (g) de las recién nacidas-niñas

Edad gestacional (semanas)	Nº de casos	Media aritmética	DE	Percentiles						
				3	10	25	50	75	90	97
24	12	609,17	68,55	470,00	488,00	550,00	630,00	660,00	691,00	700,00
25	13	751,15	81,96	640,00	640,00	675,00	720,00	825,00	863,00	865,00
26	17	791,76	112,78	620,00	640,00	720,00	770,00	870,00	970,00	1.050,00
27	35	928,43	133,87	750,00	766,00	845,00	890,00	1.040,00	1.150,00	1.268,20
28	37	1.070,68	184,48	727,00	816,00	905,00	1.060,00	1.257,50	1.304,00	1.426,00
29	38	1.198,29	151,36	830,40	992,00	1.098,75	1.155,00	1.335,00	1.420,00	1.508,10
30	55	1.341,36	257,73	1.001,70	1.019,00	1.180,00	1.310,00	1.550,00	1.686,00	1.916,00
31	65	1.550,54	211,96	1.139,20	1.196,00	1.420,00	1.560,00	1.725,00	1.830,00	1.870,40
32	43	1.728,84	211,65	1.383,20	1.448,00	1.580,00	1.690,00	1.890,00	2.040,00	2.177,60
33	77	1.942,31	235,05	1.573,60	1.650,00	1.750,00	1.920,00	2.100,00	2.254,00	2.421,50
34	109	2.193,38	250,84	1.790,00	1.860,00	1.995,00	2.160,00	2.390,00	2.550,00	2.698,00
35	103	2.362,81	240,70	1.941,20	2.040,00	2.160,00	2.350,00	2.540,00	2.650,00	2.817,60
36	76	2.527,63	186,39	2.165,50	2.300,00	2.412,50	2.500,00	2.650,00	2.806,00	2.920,70
37	71	2.863,70	371,60	2.257,60	2.420,00	2.630,00	2.790,00	3.050,00	3.424,00	3.834,80
38	128	2.945,12	359,31	2.337,00	2.473,50	2.642,50	2.950,00	3.200,00	3.410,00	3.622,60
39	246	3.180,80	373,30	2.502,30	2.700,00	2.907,50	3.150,00	3.450,00	3.659,00	3.923,60
40	243	3.285,19	355,44	2.612,80	2.800,00	3.050,00	3.250,00	3.510,00	3.756,00	4.000,00
41	124	3.269,80	397,70	2.565,00	2.810,00	3.010,00	3.245,00	3.510,00	3.800,00	4.302,50
42	32	3.532,81	401,10	2.380,00	3.113,00	3.232,00	3.575,00	3.815,00	4.114,00	4.220,00

DE: desviación estándar

Perímetro cefálico (cm) de las recién nacidas-niñas

Edad gestacional (semanas)	Nº de casos	Media aritmética	DE	Percentiles						
				3	10	25	50	75	90	97
24	12	22,20	0,62	21,00	21,15	21,62	22,50	22,50	23,00	23,00
25	13	22,80	0,48	22,00	22,20	22,50	23,00	23,00	23,60	24,00
26	17	23,11	0,85	22,00	22,00	22,00	23,00	24,00	24,00	24,00
27	35	24,24	1,22	22,00	22,50	23,00	24,00	25,00	25,70	26,96
28	37	26,06	1,21	24,00	24,50	25,00	26,00	27,00	28,00	28,00
29	38	26,78	1,06	25,00	25,45	26,00	26,85	27,50	28,50	28,91
30	55	28,56	1,44	26,00	26,50	28,00	28,50	29,50	30,50	31,64
31	65	29,16	1,36	25,90	27,00	28,00	29,50	30,20	30,70	31,30
32	43	29,77	1,05	27,32	28,00	29,00	30,00	30,50	31,00	32,00
33	77	30,74	0,96	29,00	29,50	30,00	31,00	31,50	32,00	33,00
34	109	31,93	0,92	30,00	31,00	31,00	32,00	32,50	33,00	34,00
35	103	32,38	0,79	30,10	31,50	32,00	32,50	33,00	33,00	34,00
36	76	32,90	0,74	31,00	32,00	32,50	33,00	33,50	34,00	37,00
37	71	33,70	0,95	32,00	32,50	33,00	34,00	34,00	35,00	35,90
38	128	33,89	0,87	32,00	32,95	33,50	34,00	34,50	35,00	35,06
39	246	34,41	0,98	32,00	33,00	34,00	34,50	35,00	36,00	36,00
40	243	34,55	0,92	33,00	33,50	34,00	34,50	35,00	36,00	36,50
41	124	34,60	1,01	32,70	33,50	34,00	34,50	35,00	36,00	36,60
42	32	35,23	1,06	32,00	34,00	34,50	35,50	36,00	36,50	37,00

DE: desviación estándar.

Longitud (cm) de los recién nacidos-niños

Edad gestacional (semanas)	Nº de casos	Media aritmética	DE	Percentiles						
				3	10	25	50	75	90	97
24	6	31,90	1,51	31,00	31,00	31,00	31,00	33,20	34,50	34,50
25	23	32,80	2,60	28,00	28,40	32,00	32,00	33,70	37,30	38,50
26	28	34,37	1,99	30,00	31,00	33,00	34,00	36,00	36,60	37,00
27	30	35,98	1,80	31,00	33,10	35,00	36,25	37,12	38,00	38,50
28	51	37,33	1,69	33,00	35,00	36,00	37,00	38,00	40,00	40,00
29	32	38,04	1,13	36,00	37,00	37,00	38,00	39,00	39,85	40,00
30	72	39,75	1,65	36,19	38,00	38,50	40,00	40,50	42,00	43,81
31	72	40,84	1,36	38,00	39,00	40,00	41,00	41,50	42,00	43,80
32	74	42,25	1,62	39,00	40,00	41,00	42,00	43,00	44,00	45,37
33	77	43,37	1,54	40,00	41,00	42,00	44,00	44,00	45,00	46,00
34	117	44,84	1,53	42,27	43,00	44,00	45,00	46,00	46,60	48,00
35	112	46,09	1,32	43,39	44,50	45,00	46,00	47,00	48,00	49,00
36	96	47,29	1,43	44,45	45,00	46,00	47,00	48,00	49,00	50,00
37	90	48,08	2,39	44,36	46,00	47,00	48,00	49,00	50,00	53,10
38	126	49,19	1,37	47,00	47,50	48,00	49,00	50,00	51,00	52,00
39	244	49,63	2,04	46,00	47,00	48,50	50,00	51,00	52,00	53,00
40	268	50,33	1,59	47,50	48,00	49,00	50,00	51,00	52,50	53,50
41	158	50,80	1,72	47,70	49,00	49,80	51,00	52,00	53,00	54,10
42	56	51,60	1,88	48,00	49,00	50,00	51,00	53,00	54,00	55,40

DE: desviación estándar.

Peso (g) de los recién nacidos-niños

Edad gestacional (semanas)	Nº de casos	Media aritmética	DE	Percentiles						
				3	10	25	50	75	90	97
24	6	658,33	57,76	590,00	590,00	612,50	645,00	712,50	750,00	750,00
25	23	744,78	99,84	580,00	592,00	680,00	730,00	840,00	870,00	880,00
26	28	846,07	139,02	580,00	620,00	740,00	835,00	995,00	1.001,00	1.110,00
27	30	983,50	169,75	600,00	651,00	910,00	1.030,00	1.080,00	1.188,00	1.260,00
28	51	1.086,66	172,53	778,00	818,00	952,00	1.120,00	1.240,00	1.300,00	1.410,80
29	32	1.193,12	176,25	920,00	942,00	1.025,00	1.190,00	1.297,50	1.466,00	1.520,00
30	72	1.405,41	204,86	1.011,90	1.089,00	1.240,00	1.430,00	1.530,00	1.676,00	1.820,00
31	72	1.591,18	196,10	1.141,90	1.286,00	1.472,50	1.627,50	1.697,50	1.850,00	1.930,00
32	74	1.801,00	250,30	1.277,50	1.405,00	1.662,50	1.800,00	2.012,50	2.140,00	2.167,50
33	77	1.977,01	244,82	1.467,00	1.636,00	1.820,00	2.000,00	2.155,00	2.300,00	2.452,80
34	117	2.214,70	201,39	1.800,00	1.918,00	2.105,00	2.250,00	2.355,00	2.428,00	2.559,20
35	112	2.435,47	227,93	2.045,73	2.156,00	2.262,50	2.430,00	2.600,00	2.785,00	2.896,10
36	96	2.621,25	284,96	2.056,40	2.228,00	2.392,50	2.650,00	2.845,00	2.969,00	3.102,70
37	90	2.921,11	439,91	2.291,90	2.423,00	2.630,00	2.850,00	3.127,50	3.640,00	3.989,70
38	126	3.137,00	369,45	2.508,10	2.707,00	2.875,00	3.140,00	3.420,00	3.649,00	3.886,10
39	244	3.276,66	428,54	2.500,00	2.695,00	3.032,00	3.250,00	3.550,00	3.800,00	4.189,00
40	268	3.375,00	395,00	2.642,00	2.899,00	3.100,00	3.365,00	3.620,00	3.901,00	4.148,60
41	158	3.467,25	398,54	2.847,70	2.996,00	3.170,00	3.440,00	3.700,00	4.010,00	4.265,20
42	56	3.675,50	459,00	2.647,10	3.085,00	3.405,00	3.635,00	3.997,50	4.194,00	4.764,50

DE: desviación estándar.

Perímetro cefálico (cm) de los recién nacidos-niños

Edad gestacional (semanas)	Nº de casos	Media aritmética	DE	Percentiles						
				3	10	25	50	75	90	97
24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
25	19	22,84	1,16	21,00	21,50	22,00	23,00	24,00	24,50	24,50
26	28	24,00	0,88	22,00	22,50	23,50	24,00	24,80	25,00	25,50
27	30	25,28	0,78	24,00	24,50	25,00	25,00	26,00	26,50	27,00
28	51	26,19	0,93	24,50	25,00	25,50	26,00	27,00	27,00	28,22
29	32	27,10	0,79	26,00	26,00	26,50	27,00	28,00	28,00	28,50
30	72	28,56	0,96	27,00	27,00	28,00	28,50	29,00	30,00	30,00
31	72	29,41	0,78	28,00	28,15	29,00	29,50	30,00	30,50	31,00
32	74	30,03	0,72	29,00	29,00	29,50	30,00	30,50	31,00	31,50
33	77	30,72	0,86	29,00	29,90	30,00	31,00	31,50	32,00	32,00
34	117	32,01	0,89	30,00	31,00	31,50	32,00	32,50	33,00	34,00
35	112	32,79	0,83	31,50	32,00	32,00	33,00	33,00	34,00	35,00
36	96	33,44	0,87	32,00	32,00	33,00	33,50	34,00	35,00	35,00
37	90	33,89	1,14	32,00	32,50	33,00	34,00	34,50	35,00	37,13
38	126	34,42	1,03	32,50	33,00	34,00	34,50	35,00	36,00	36,19
39	244	34,71	1,09	32,17	33,50	34,00	35,00	35,50	36,00	36,82
40	268	35,02	1,02	33,00	34,00	34,00	35,00	36,00	36,50	37,00
41	158	35,23	0,98	33,38	34,00	34,50	35,00	36,00	36,50	37,00
42	56	35,83	1,20	33,00	34,50	35,00	36,00	36,90	37,00	38,29

DE: desviación estándar.

ANEXO IV: INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL SANTA LUCÍA.



Cartagena, 26 de enero de 2015

La **Comisión de Investigación del Área 2 de Salud** ha revisado la documentación correspondiente al Trabajo de Tesis Doctoral, presentado por D^a Ana M^a Moreno Fuentes, Facultativo del Servicio de Análisis Clínicos del Hospital General Universitario Santa Lucía, titulado:

Implicaciones de los niveles plasmáticos de 25-Hidroxivitmina D en la aparición de eventos adversos durante el embarazo, parto y el neonato.

Tras su revisión atenta se ha acordado la siguiente valoración del proyecto:

- a) No existe ninguna objeción para la realización del citado Trabajo.

Fdo.: Pablo Conesa Zamora
Presidente de la Comisión de Investigación

