



ORIGINAL

Factores asociados a la prevalencia de hipovitaminosis D en mujeres embarazadas y sus recién nacidos

Elizabeth Blarduni^a, Arantzazu Arrospide^{b,c,d}, Mar Galar^e, Luis Castaño^{f,g}, Javier Mar^{b,c,d,*} y Grupo GOIVIDE

^a Servicio de Pediatría, OSI Goierri-Alto Urola, Zumárraga, Guipúzcoa, España

^b Unidad de Investigación AP-OSIs, OSI Alto Deba, Arrasate-Mondragón, Guipúzcoa, España

^c Instituto Biodonostia, Donostia-San Sebastián, España

^d Red de Investigación en Servicios de Salud y Enfermedades Crónicas (REDISSEC)

^e Servicio de Laboratorio de Análisis clínicos, OSI Goierri-Alto Urola, Zumárraga, Guipúzcoa, España

^f Instituto Biocruces, Hospital de Cruces, Baracaldo, Vizcaya, España

^g Departamento de Pediatría, Universidad del País Vasco, Baracaldo, Vizcaya, España

Recibido el 5 de junio de 2018; aceptado el 21 de noviembre de 2018

Disponible en Internet el 24 de diciembre de 2018

PALABRAS CLAVE

Vitamina D;
Raquitismo;
Suplementos de
vitamina D;
Hipovitaminosis D;
Embarazo;
Recién nacido

Resumen

Introducción: El hallazgo de hipovitaminosis D en el embarazo ha impulsado el debate acerca de su suplementación. El objetivo del estudio fue medir la prevalencia de hipovitaminosis D en gestantes y recién nacidos.

Métodos: Se realizó un estudio observacional de un año de duración midiendo los niveles de vitamina D en madres y en sangre de cordón umbilical de recién nacidos. Se registraron variables relacionadas con las características de la madre, el parto y la exposición al sol.

Resultados: Se encontraron valores menores de 20 ng/ml en el 64,4% de 745 madres y el 41,3% de 560 recién nacidos y menores de 30 ng/ml en el 88,7% y 67,1% respectivamente. Los niveles medios fueron más altos en verano-otoño que en invierno-primavera (21,73 y 13,70 ng/ml en madres y 29,04 y 20,49 ng/ml en cordón) y mayores en el cordón umbilical que en el plasma materno. Los embarazos múltiples (OR: 6,29) y el origen no europeo (OR: 13,09) fueron factores de riesgo de hipovitaminosis materna mientras que la suplementación materna (OR: 0,19), la actividad física (OR: 0,57) y la exposición al sol (OR: 0,46) tuvieron un efecto preventivo.

Conclusiones: Las altas tasas de hipovitaminosis respaldan la política de dar suplementos dietéticos a los recién nacidos. El alto nivel de hipovitaminosis encontrado apoya la extensión del cribado y suplementación a todas las embarazadas y no solamente a aquellas con factores de riesgo. La mayor diferencia entre madre e hijo en las temporadas de baja exposición solar puede interpretarse como un efecto protector.

© 2019 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javier.marmedina@osakidetza.eus (J. Mar).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.11.012>

1695-4033/© 2019 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Vitamin D;
Rickets;
Vitamin D
supplements;
Hypovitaminosis D;
Pregnancy;
Newborn

Factors associated with the prevalence of hypovitaminosis D in pregnant women and their newborns**Abstract**

Background: The finding of hypovitaminosis in pregnancy D has prompted the debate about its supplementation. The objective of the study was to measure the prevalence of hypovitaminosis D in mothers and newborns.

Methods: A one-year observational study was conducted including the measuring of vitamin D levels in mothers and in the umbilical cord blood of newborns. An analysis was made of the variables as regards maternal characteristics, delivery and sun exposure.

Results: Values lower than 20 ng/ml were found in 64.4% of 745 mothers and 41.3% of 560 newborns, and less than 30 ng/ml in 88.7% and 67.1%, respectively. Mean levels were higher in summer-autumn than in winter-spring (21.73 and 13.70 ng / ml in mothers and 29.04 and 20.49 ng/ml in cord), and higher in the umbilical cord than in the maternal plasma. Multiple pregnancies (OR: 6.29) and non-European origin (OR: 13.09) were risk factors for maternal hypovitaminosis, while maternal supplementation (OR: 0.19), physical activity (OR: 0.57), and sun exposure (OR: 0.46) had a preventive effect.

Conclusions: The high rates of hypovitaminosis support the policy of giving dietary supplements to newborns. The high level of hypovitaminosis found supports the extension of screening and supplementation to all pregnant women, and not only to those with risk factors. The greater difference between mothers and newborns in seasons of low sun exposure can be interpreted as a protective effect.

© 2019 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La nutrición y los estilos de vida relacionados con la vitamina D se controlan durante el embarazo por su papel clave en el mantenimiento de la salud esquelética y extraesquelética de las madres y los recién nacidos^{1,2}. A pesar de la evidencia en la literatura de una alta prevalencia de hipovitaminosis D, no hay consenso sobre el uso de suplementos a nivel poblacional en mujeres embarazadas debido al riesgo de complicaciones relacionadas con la hipervitaminosis D^{3,4}. Un tema controvertido es el punto de corte de los niveles de vitamina D por la diferencia entre el valor de 20 ng/ml propuesto como punto de corte para la población general sana por el Instituto de Medicina de Estados Unidos (IOM)⁴ y la cifra de 30 ng/ml para pacientes apoyada por diferentes sociedades científicas internacionales y nacionales³⁻⁷. El debate tiene una dimensión pediátrica porque la administración de suplementos de vitamina D durante el embarazo influye en la salud del recién nacido debido a que entre sus niveles existe una correlación positiva⁸⁻⁹.

La producción endógena durante la exposición a la luz solar es la principal fuente de vitamina D, mientras que la procedente de la ingesta alimentaria es de menor importancia¹⁰. Sin embargo, su contribución relativa es variable ya que depende de múltiples factores, como la edad, la latitud, la estación, las horas de exposición al sol, el uso de cremas solares, la contaminación del aire, la vestimenta, la pigmentación de la piel y los patrones dietéticos¹⁰. Además, según la Academia Americana de Dermatología no debe utilizarse como fuente de vitamina D la exposición no protegida a la radiación ultravioleta¹¹. Aclarar el papel de cada uno de estos factores en los niveles de vitamina D

tanto en las mujeres embarazadas como en los recién nacidos ayudaría a informar las políticas de salud pública sobre la aportación de suplementos a las mujeres embarazadas y los recién nacidos.

El objetivo de este estudio fue medir la prevalencia de hipovitaminosis D en las mujeres embarazadas y la sangre de cordón umbilical e identificar los factores de protección y de riesgo.

Métodos

Se realizó un estudio observacional transversal entre el 1 de agosto de 2012 y el 31 de julio de 2013. La población a estudio incluyó a todas las mujeres embarazadas que dieron a luz en el Departamento de Obstetricia y Ginecología del Hospital Comarcal de Zumárraga, en Guipúzcoa. Esta comarca tiene una población de 100.000 habitantes, y las principales ciudades de la zona, Beasáin (43.05 N de latitud norte) y Zumárraga (43.11 N de latitud norte), tuvieron durante el período de estudio una radiación solar promedio de 10,4-11,8 MJ / m² (Euskalmet, Agencia Vasca de Meteorología)¹². La atención del hospital no incluye los partos de alto riesgo que fueron remitidos directamente a un hospital terciario.

Las madres dieron el consentimiento informado por escrito. El Comité de Ética e Investigación Clínica de Guipúzcoa aprobó el estudio. En el recién nacido se registraron las puntuaciones del test de Apgar de 1 y 5 min, el peso de la placenta (g), el peso corporal, la longitud y el perímetro cefálico al nacer del recién nacido y en la madre la toma de suplemento de vitamina D, el fototipo de la piel, basado

en la escala de Fitzpatrick que va desde I (nunca se broncea, blanco pálido) hasta VI (no se observa oscurecimiento de la piel después de la exposición al sol, marrón oscuro o negro)¹³ y la actividad física en una escala de 4 puntos (1: sin ejercicio, 2: algún paseo, 3: paseo diario durante < 1 hora, y 4: paseo diario \geq 1 hora) y la exposición al sol en una escala de 4 puntos (1: nada, 2: < 30 min por día, 3: 30-60 min por día y 4: > 1 hora por día). También se recogieron el mes del parto, el origen de la madre (europeo y no europeo), las características del parto, el peso y la altura de las mujeres embarazadas. El índice de masa corporal de la madre se calculó en función del peso preparto.

Para evaluar los niveles de vitamina D, se midió el metabolito 25(OH)D mediante un kit comercial (Elecys® Electrochemiluminescence binding assay) en sangre del cordón umbilical y en muestras de madres recogidas el día después del nacimiento. La prueba Cobas-Elecys está calibrada mediante cromatografía líquida-espectrometría de masas y el estándar del Instituto Nacional de Estándares y Tecnología^{14,15}. Se aplicó un límite de 20 ng/ml para clasificar el nivel de vitamina D como deficiente aunque también se obtuvo el nivel de hipovitaminosis con los puntos de corte de 10 y 30 ng/ml.

Análisis estadístico

Se usó la versión 13.0 de Stata y el nivel de significación se estableció en 0,05. Las características de la muestra se describieron utilizando frecuencias absolutas y relativas para variables categóricas y medias y desviaciones estándar o medianas y cuartiles para variables continuas según siguiesen una distribución normal o no. La correlación entre los niveles de vitamina D en la mujer embarazada y en la sangre del cordón umbilical se evaluó mediante el coeficiente de correlación de Pearson.

Los análisis estadísticos multivariantes se llevaron a cabo utilizando modelos lineales generalizados¹⁶. Primero se exploró la relación de la estación y las características de la madre con la probabilidad de hipovitaminosis D en la madre utilizando modelos de regresión logística. En segundo lugar se midió el efecto del nivel de vitamina D de la madre en la predicción de nivel en sangre de cordón ajustado por otros factores como la estación y las características de la madre mediante modelos con familia gaussiana y link identidad.

Resultados

Durante el periodo de estudio se registraron 808 partos de los cuales aceptaron participar 745 (92,2%). Por problemas en la recogida solamente se obtuvieron las muestras correspondientes de sangre del cordón umbilical en 560 casos (75,2%). No existieron diferencias estadísticamente significativas entre las madres que decidieron participar y las que no (Apéndice, tabla S1 del material suplementario disponible en Internet) ni entre sus recién nacidos (Apéndice, tabla S2 del material suplementario disponible en Internet). La tabla 1 presenta la distribución del nivel de hipovitaminosis en sangre de cordón y en las madres según la estación del año, características maternas, tipo de parto, características del recién nacido y exposición solar. En la tabla 2 se muestran las medianas y medias

de las variables continuas referidas a la madre y al recién nacido según el nivel de vitamina D en sangre de cordón y de la madre. La edad mediana materna fue de 33,14 años (P25-P75: 30,3-35,9) siendo el 10,7% de origen no europeo. Solamente el 5,8% tomaron algún suplemento de vitamina D pero en ese grupo la hipovitaminosis D descendió al 32% de las madres. Respecto a los partos, el 14,2% terminaron por cesárea y el 1,7% fueron múltiples. Los niveles plasmáticos de 25(OH)D fueron menores de 30 ng/ml en el 88,7% de las madres y el 67,1% de los recién nacidos, menores de 20 ng/ml en el 64,4% y el 41,3% y menores de 10 ng/ml en el 26,8% y el 11,1% respectivamente. La hipovitaminosis materna se asoció significativamente con la estación invierno-primavera y el origen no europeo, edad más joven, actividad física mínima o nula, IMC preparto > 30 kg/m², un fototipo oscuro y baja exposición al sol. En cuanto a las características del parto, la hipovitaminosis materna se asoció significativamente con partos múltiples y partos que terminaron en cesárea (tabla 1). Los niveles medidos de vitamina D en cordones umbilicales se asociaron con la misma serie de variables que la hipovitaminosis materna, excepto la edad de la madre, su IMC preparto y la finalización del parto. Las características del recién nacido como Apgar, peso, longitud y perímetro cefálico no se asociaron con la hipovitaminosis (tablas 1 y 2).

Los niveles medios de vitamina D variaron notablemente según la estación. En las madres el valor medio en verano-otoño fue de 21,73 ng/ml (desviación típica: 10,0 ng/ml) y de 13,70 ng/ml (desviación típica: 7,4 ng/ml) en invierno-primavera. En los recién nacidos pasó de 29,04 ng/ml (desviación típica: 12,3 ng/ml) a 20,49 ng/ml (desviación típica: 10,4 ng/ml). En todos los meses, los niveles en la sangre del cordón umbilical fueron más altos que en el plasma materno (fig. 1). La fuerte correlación entre los niveles de vitamina D en las madres y los recién nacidos (coeficiente de correlación de Pearson de 0,87) se muestra gráficamente en la figura 2. La mera presencia de hipovitaminosis D en la madre predijo la hipovitaminosis en el recién nacido con una sensibilidad del 98,7%.

La tabla 3 resume los resultados del modelo predictivo final del riesgo de hipovitaminosis materna obtenido mediante análisis de regresión logística y presentado en forma de odds ratio (OR) e intervalos de confianza (IC). Los factores predictores estadísticamente significativos de niveles bajos de vitamina D fueron el embarazo múltiple (OR: 6,29) y el origen no europeo (OR: 13,09). Por el contrario, la suplementación (OR: 0,19), las estaciones con mayor exposición solar (verano OR: 0,17 y otoño: 0,42), la mayor actividad física (OR: 0,57) y la exposición solar (OR: 0,46) tuvieron un efecto preventivo estadísticamente significativo. Algunas variables como el parto por cesárea, el IMC materno, el peso de la placenta y la edad materna que resultaron ser significativas en el análisis univariado no lo fueron en el análisis multivariante y se excluyeron del modelo.

Por último, la tabla 4 muestra la relación entre los niveles de vitamina D en la sangre materna y en el cordón umbilical por época del año. Las tres primeras columnas recogen los valores medios de la madre y del recién nacido y la diferencia entre ellos en invierno-primavera y verano-otoño. A pesar de que en invierno-otoño la media de las madres baja a 13,70 la diferencia sigue siendo en torno a 7. Las otras tres

Tabla 1 Distribución del nivel de hipovitaminosis en sangre de cordón y en las madres según características maternas, tipo de parto, producto del parto y exposición solar

		Vitamina D en sangre de cordón < 20 ng/ml			Vitamina D materna < 20 ng/ml		
		231	41,3%	N = 560	480	64,4%	N = 745
		Frecuencia		Total	Frecuencia		Total
Estación	Invierno	81	50,3%	161	160	79,6%	201
	Primavera	84	60,0%	140	137	77,8%	176
	Verano	27	22,7%	119	75	41,2%	182
	Otoño	39	27,9%	140	108	58,1%	186
	p-valor		< 0,001			< 0,001	
Parto múltiple	No	220	40,2%	547	468	63,9%	732
	Sí	11	84,6%	13	12	92,3%	13
			0,002			0,039	
Origen	Europeo	197	37,5%	525	403	60,6%	665
	No europeo	34	97,1%	35	77	96,3%	80
	p-valor		< 0,001			< 0,001	
IMC preparto	< = 30	152	38,6%	394	324	62,1%	522
	> 30	78	47,6%	164	155	70,5%	220
	Desconocido	1	50,0%	2	1	33,3%	3
	p-valor		0,059			0,029	
Gestación	< 38 semanas	22	47,8%	46	38	64,4%	59
	> = 38 semanas	209	40,7%	514	442	64,4%	686
	p-valor		0,353			1	
Actividad física	1-2 (baja)	156	45,9%	340	320	69,7%	459
	3-4 (alta)	75	34,1%	220	160	55,9%	286
	p-valor		0,006			< 0,001	
Fototipo de piel	1-2	77	43,3%	178	139	66,8%	208
	3	113	36,8%	307	243	59,1%	411
	4-5	41	54,7%	75	98	77,8%	126
	p-valor		0,015			< 0,001	
Tiempo exposición	1-2 (baja)	167	47,3%	353	344	72,4%	475
	3-4 (alta)	64	30,9%	207	136	50,4%	270
	p-valor		< 0,001			< 0,001	
Presentación	Cefálica	218	40,7%	536	452	64,1%	705
	Otras	13	54,2%	24	28	70,0%	40
	p-valor		0,208			0,501	
Terminación	Cesárea	28	45,9%	61	83	78,3%	106
	Instrumental	44	43,6%	101	78	69,0%	113
	Eutócico	159	39,9%	398	319	60,6%	526
	p-valor		0,593			0,001	
Sexo recién nacido	Hombre	132	43,1%	306	257	63,0%	408
	Mujer	99	39,0%	254	223	66,2%	337
	p-valor		0,343			0,398	
Apgar 1	< 8	11	55,0%	20	20	66,7%	30
	> = 8	220	40,7%	540	460	64,3%	715
	p-valor		0,249			0,848	
Apgar 5	< 8	1	50,0%	2	1	33,3%	3
	> = 8	230	41,2%	558	479	64,6%	742
	p-valor		1,000			0,289	
Suplemento de vitamina D	No	224	42,6%	526	466	66,4%	702
	Sí	7	20,6%	34	14	32,6%	43
	p-valor		0,012			< 0,001	

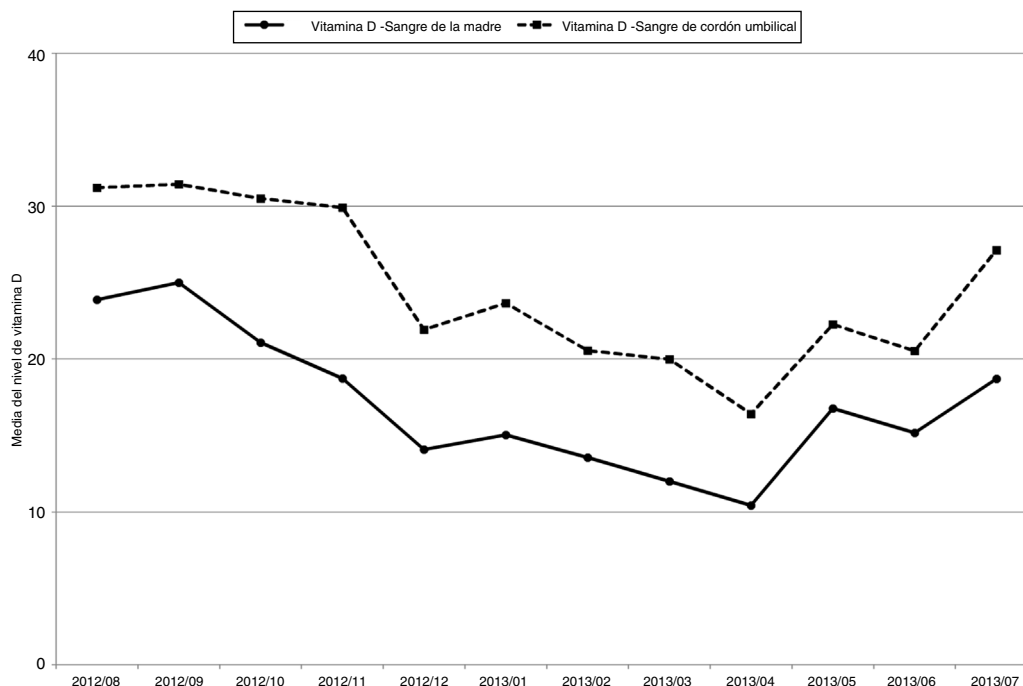
IMC: índice de masa corporal.

Tabla 2 Características de la madre y del recién nacido según el nivel de vitamina D (ng/ml) en sangre de cordón y de la madre

Recién nacidos (RN)	Vitamina D RN \geq 20 ng/ml		Vitamina D RN $<$ 20 ng/ml		Total		p-valor
	Mediana	P25-P75	Mediana	P25-P75	Mediana	P25-P75	
Edad de la madre	33,79	30,8-35,7	32,91	29,5-36,2	33,14	30,3-35,9	0,097
Peso de la placenta (g)	580	517-665	600	530-685	600	530-675	0,130
PH del cordón RN	7,25	7,2-7,3	7,25	7,2-7,3	7,25	7,2-7,3	0,949
Peso del RN (g)	3380	3047-3710	3420	3140-3670	3395	3090-3686	0,430
Longitud del RN (cm)	49	48-50	49	48-50	49,00	48-50	0,665
Perímetro cefálico del RN* (cm)	34,86	1,38	34,80	1,50	34,81	1,40	0,592
Sangre materna	265	35,6%	480	64,4%		745	
	Mediana	P25-P75	Mediana	P25-P75	Mediana	P25-P75	p-valor
Edad de la madre	33,41	31,0-36,1	32,82	29,7-35,6	33,11	30,2-35,8	0,004
Peso de la placenta (g)	580	520-660	607,5	531-690	600	530-680	0,024
PH del cordón RN	7,25	7,2-7,3	7,25	7,2-7,3	7,25	7,2-7,3	0,666
Peso del RN (g)	3360	3040-3683	3415	3141-3704	3400	3117-3700	0,142
Longitud del RN (cm)	49	48-50	49	48-50	49	48-50	0,981
Perímetro cefálico del RN* (cm)	34,81	1,35	34,84	1,43	34,83	1,40	0,777

P: percentil; RN: recién nacido.

* Se muestran media y desviación estándar porque sigue una distribución normal.

**Figura 1** Niveles medios de vitamina D en la sangre materna y del cordón umbilical por mes de parto.

columnas muestran los resultados del modelo de regresión con el nivel del recién nacido como variable dependiente y como variable independiente el nivel en la madre, la estación agrupada y la interacción entre ellas. De esta manera calculamos el efecto del nivel de la madre de forma separada para cada grupo de estaciones. Dado que la interacción es significativa entre estas variables en el modelo

estadístico (para datos completos ver [Apéndice tabla S3 del material suplementario disponible en Internet](#)) podemos estimar que los niveles de vitamina D en la sangre del cordón son un 17,6% más altos que los de la madre en el caso de nacimientos en invierno o primavera. Sin embargo, la diferencia es solo del 11,2% cuando los partos ocurren en verano u otoño.

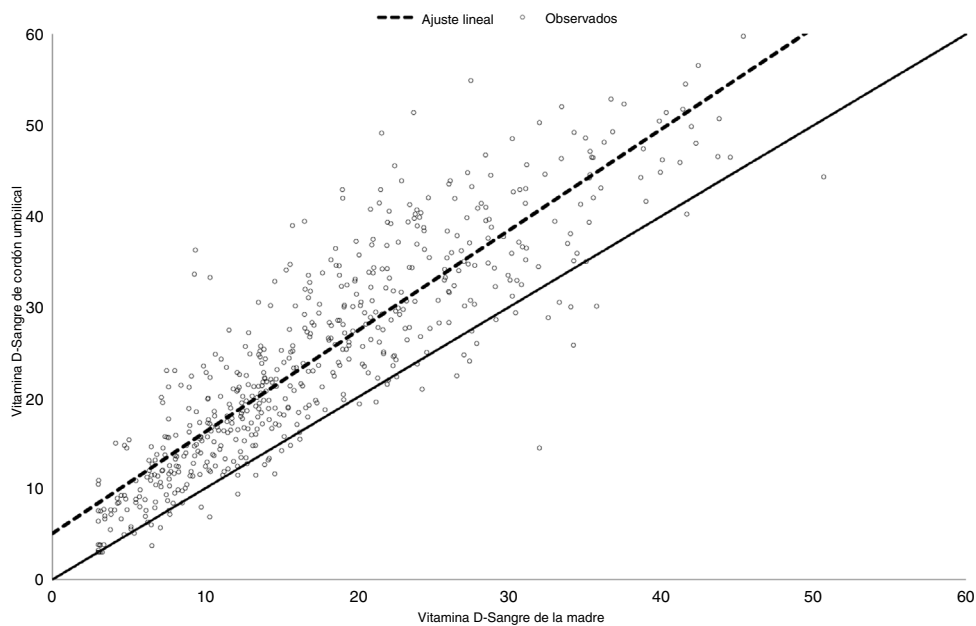


Figura 2 Correlación lineal entre los niveles de vitamina D en la sangre materna y en el cordón umbilical.

Tabla 3 Probabilidad de hipovitaminosis en las madres obtenida mediante regresión logística en función de sus características

Vitamina D madre < 20 ng/ml		ORA	IC 95%	p-valor
Edad de la madre		0,95	(0,91; 0,99)	0,016
Estación	Invierno	Referencia		
	Primavera	1,05	(0,62; 1,78)	0,845
	Verano	0,17	(0,10; 0,28)	< 0,001
	Otoño	0,42	(0,26; 0,67)	< 0,001
Parto múltiple	No	Referencia		
	Sí	6,29	(1,41; 28,18)	0,016
Origen	Europeo	Referencia		
	No europeo	13,09	(3,96; 43,25)	< 0,001
Actividad física	1-2	Referencia		
	3-4	0,57	(0,40; 0,82)	0,002
Tiempo exposición	1-2	Referencia		
	3-4	0,46	(0,33; 0,66)	< 0,001
Suplemento de vitamina D	No	Referencia		
	Sí	0,19	(0,09; 0,40)	< 0,001

IC: intervalo de confianza; ORA: odds ratio ajustado.

Tabla 4 Efecto del nivel (en ng/ml) de vitamina D de la madre en el nivel de la sangre de cordón ajustado en función de la estación del año

	N	Media vitamina D en la madre en ng/ml (DT)	Media vitamina D en sangre de cordón en ng/ml (DT)	Diferencia	Efecto*	Constante*	Estimación*
Invierno- primavera	301	13,70 (7,4)	20,49 (10,4)	6,79	17,6%	4,618	7,028
Verano - otoño	259	21,73 (10,0)	29,04 (12,3)	7,31	11,2%	4,618	7,052

DT: desviación típica.

* Resultados del Modelo 3 (tabla S3 del material suplementario disponible en Internet). Interacción estadísticamente significativa entre el nivel de la madre y la estación agrupada en el modelo con el nivel del recién nacido como variable dependiente y como variable independiente el nivel en la madre, la estación agrupada y la interacción entre ellas.

Discusión

El principal resultado de este estudio es la alta tasa de hipovitaminosis existente tanto en las madres como en los recién nacidos de la población general. Es importante subrayar el gran tamaño muestral y que los niveles de 25(OH)D se midieron de forma transversal durante un período de un año en una región europea a una latitud de más de 40° N. Esta investigación confirma los resultados de otros estudios en España y están en línea con los niveles de hipovitaminosis D en mujeres embarazadas observados en otras partes de Europa, así como en América y Asia¹⁷⁻²¹.

Los niveles de 25(OH)D medidos en los recién nacidos de este estudio están por debajo de los valores recomendados para un crecimiento y desarrollo apropiado del niño. Dado que del 20 al 80% de la vitamina D en recién nacidos es de origen materno, a menos que haya una fuente externa de vitaminas su nivel disminuye por debajo del nivel requerido durante el primer mes de vida²². Así, la cifra de hipovitaminosis del 41,3% en los recién nacidos respalda firmemente la política actual de suplementación con vitamina D²³. La alta prevalencia de hipovitaminosis D observada se puede explicar por la baja irradiación solar en nuestra región y una ingesta insuficiente de suplementos vitamínicos por parte de la madre²³.

El alto nivel de hipovitaminosis D encontrado en participantes de origen no europeo revela una importante desigualdad en salud^{24,25}. Por desigualdad entendemos una diferencia en el estado de salud o en la provisión y acceso a la atención sanitaria que está vinculada con características sociales, económicas o étnicas²⁶. El mayor nivel de hipovitaminosis D podría justificarse por el peor nivel socioeconómico del colectivo o por la existencia de barreras en el acceso a la atención sanitaria²⁷. Sin embargo, los datos socioeconómicos de la comarca no muestran diferencias que pudiesen justificarla²⁸ y las embarazadas de origen no europeo accedieron a la atención obstétrica en las mismas condiciones que el resto de las gestantes. Por tanto, podemos asociar las causas de la hipovitaminosis al fototipo de piel más oscura, a los hábitos alimenticios con menor ingesta de vitamina D y a que las mujeres suelen usar ropa que cubre la mayor parte de su piel^{26,29,30}. De hecho, el diagnóstico de un caso de raquitismo en un niño de origen no europeo fue el desencadenante de este estudio. Dadas las limitaciones socioculturales para conseguir un aumento de la exposición al sol, los programas de suplementación de vitamina D en embarazadas son necesarios para reducir las desigualdades en la salud esquelética y extraesquelética de las embarazadas y los niños de origen no europeo. Pero, de acuerdo con las cifras de hipovitaminosis D materna encontradas y el efecto de la suplementación, parece razonable implantar el cribado de vitamina D y posterior suplementación durante el embarazo propuesto por varias sociedades científicas en todas las embarazadas y no solamente cuando existan factores de riesgo^{3,6}. Es cierto que actualmente no hay consenso para apoyar su uso en todas las mujeres embarazadas³⁻⁷ pero cifras del 89,7% o el 67,1% según el punto de corte de 30 o 20 ng/ml deben ser tenidas en cuenta desde el punto de vista de la atención obstétrica ya que en nuestra muestra solamente el 5,8% de las gestantes recibían suplementación.

Otros resultados relevantes fueron la asociación de la hipovitaminosis D neonatal y la materna y que el nivel en sangre de cordón superó casi siempre al materno. Los estudios que analizan esta relación en la literatura obtienen resultados dispares ya que algunos describen cifras más altas de 25(OH)D en el cordón umbilical que en la sangre materna³¹⁻³³, mientras que otros obtienen el resultado contrario^{30,34}. Estas diferencias pueden deberse al momento de la extracción de las muestras de sangre materna ya que los niveles de 25(OH)D varían desde el embarazo temprano, medio y tardío hasta el período posparto^{29,34,35}. En nuestro caso, las muestras se recogieron al día siguiente del parto y los altos niveles de 25(OH)D observados en la sangre del cordón umbilical pueden deberse a un gradiente materno-fetal positivo o a la producción de vitamina D por la placenta. Este mecanismo protector garantizaría niveles adecuados en el feto y el recién nacido en un período de rápido crecimiento¹. Así, planteamos como hipótesis la existencia de un efecto protector basado en que la diferencia es menor en las temporadas de mayor exposición solar, es decir, verano y otoño. Este hallazgo sugiere que cuando la disponibilidad de vitamina D es baja, el metabolismo materno facilita el mantenimiento de los niveles del recién nacido, incluso cuando los de la madre disminuyen. Podría interpretarse como una ventaja evolutiva que aumentaría la probabilidad de un resultado con éxito del embarazo. Desde el punto de vista fisiológico, parece plausible que la vitamina D total en la sangre del cordón umbilical sea mayor porque esta contiene más proteína de unión a la vitamina D (DBP)³⁶. El problema aparece en la interpretación de estas diferencias en términos de disponibilidad de vitamina D para la madre y el feto³⁷. Nuestra hipótesis es que el intercambio de vitamina D entre los dos grupos (libre y unido a DBP) presente un equilibrio neutral en condiciones de estabilidad. Sin embargo, cuando el metabolismo fetal se encuentra en situaciones que implican un mayor requerimiento de vitamina D el intercambio tiene un balance positivo hacia el conjunto de vitamina D libre. Aunque esta interpretación debe ser corroborada por otros estudios, permite entender el mecanismo protector.

En nuestro estudio no encontramos una relación entre los niveles de vitamina D en la sangre materna y las características antropométricas del recién nacido al nacer. Sin embargo, otros trabajos han encontrado una asociación entre la deficiencia de vitamina D y un peso corporal, longitud y perímetro cefálico menores en los recién nacidos³⁸. Dado el carácter comunitario del hospital es posible que la falta de los partos de riesgo en la muestra por la derivación al hospital terciario haya ocultado el impacto extraóseo de la hipovitaminosis D.

El punto de corte que usamos fue de 20 ng/ml a pesar de que diferentes sociedades plantean que esta cifra puede no reflejar adecuadamente los niveles requeridos en mujeres embarazadas^{3,5,6,31}. Dada la falta de consenso sobre los valores óptimos de 25(OH)D, basamos nuestro estudio en esta cifra porque permite construir modelos matemáticos con mayor capacidad discriminativa de los factores de riesgo y preventivos. Con el punto de corte de 30 ng/ml la probabilidad basal sería de 88,7% y las diferencias entre los subgrupos desaparecerían.

Dos puntos fuertes del estudio facilitan la extrapolación de los resultados a otras poblaciones del sur de Europa. El primero es la alta tasa de participación entre las mujeres contactadas. En segundo lugar, la toma de muestras durante un año completo permitió observar el fuerte impacto de la variabilidad estacional en los resultados. Aunque hay que tener en cuenta la latitud de nuestra comarca (> 40° N), la variación estacional fue un factor muy importante ya que los niveles más altos de hipovitaminosis se asociaron con nacimientos al final del invierno o al comienzo de la primavera.

Los resultados del estudio refuerzan la propuesta del cribado en todas las embarazadas para decidir acerca de la suplementación. Aunque la cifra de las embarazadas que presentan hipovitaminosis D varíe del 67,1% o el 88,7%, según el valor de referencia, parece razonable plantear una medida que beneficiaría como mínimo a dos tercios de las gestantes y casi la mitad de los recién nacidos.

Financiación

Este proyecto recibió financiación del Departamento de Salud del Gobierno Vasco (Número de proyecto 2011111107).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Appendix A. Material suplementario

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.11.012>.

Bibliografía

- Thorne-Lyman A, Fawzi WW. Vitamin D during pregnancy and maternal, neonatal and infant health outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2012;26 Suppl 1:75–90.
- De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Effect of Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;14;(1). CD008873.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:1153–8.
- Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int*. 2010;21:1151–4.
- Gómez de Tejada Romero M, Sosa Henríquez M, del Pino Montes J, Jódar Gimeno E, Quesada Gómez J, Cancelo Hidalgo M, et al. Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Min*. 2011;3:53–64.
- Varzavsky M, Rozas-Moreno P, Becerra-Fernández A, Luque-Fernández I, Quesada-Gómez JM, Ávila-Rubio V, et al. Recomendaciones de vitamina D para la población general. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017;64(S1):7–14.
- Hossein-Nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc*. 2013;88:720–55.
- Wei SQ, Qi HP, Luo ZC, Fraser WD. Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013;26:889–99.
- Shin JS, Choi MY, Longtine MS, Nelson DM. Vitamin D. Effects on pregnancy and the placenta. *Placenta*. 2010;31:1027–34.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D Deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1911–30.
- American Academy of Dermatology. Position Statement on Vitamin D. 2010. [consultado 13 Nov 2018]. Disponible en <https://www.aad.org/Forms/Policies/Uploads/PS/PS-Vitamin%20D%20Position%20Statement.pdf>.
- Euskalmet, Agencia vasca de Meteorología. [consultado 17 Feb 2018]. Disponible en: <http://www.euskalmet.euskadi.eus/s07-5853x/es/meteorologia/meteodat/mapas.apl?e=5>.
- Eilers S, Bach DQ, Gaber R, Blatt H, Guevara Y, Nitsche K, et al. Accuracy of self-report in assessing Fitzpatrick skin phototypes I through VI. *JAMA Dermatol*. 2013;149:1289–94.
- Vogeser M, Kyriatsoulis A, Huber E, Kobold U. Candidate reference method for the quantification of circulating 25-hydroxyvitamin D3 by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Chem*. 2004;50:1415–7.
- Phinney KW. Development of a standard reference material for vitamin D in serum. *Am J Clin Nutr*. 2008;88 suppl:511–2.
- Glick HA, Doshi JA, Sonnad SS, Polsky D. Economic evaluation in clinical trials. Oxford: Oxford University Press.; 2007. p. 89–113.
- 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;31:1633–40.
- Manzano Varo C, García-Algar O, Mur Sierra A, Ferrer Costa R, Carrascosa Lezcano A, Yeste Fernández D, et al. Concentraciones plasmáticas de 25-OH-vitamina d en sangre de cordón umbilical tras los meses de verano. *Rev Esp Salud Publica*. 2017;91:e1–7.
- Ginde AA, Sullivan AF, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Vitamin D insufficiency in pregnant and nonpregnant women of childbearing age in the United States. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202, 436.e1-436.e8.
- 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:e0129586.
- Hossain N, Khanani R, Hussain-Kanani F, Shah T, Arif S, Pal L. High prevalence of vitamin D deficiency in Pakistani mothers and their newborns. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011;112:229–33.
- Dawodu A, Davidson B, Woo JG, Peng YM, Ruiz-Palacios GM, de Lourdes Guerrero M, et al. Sun exposure and vitamin D supplementation in relation to vitamin D status of breastfeeding mothers and infants in the global exploration of human milk study. *Nutrients*. 2015;7:1081–93.
- Gilaberte Y, Carrascosa JM. Sun protection in children: realities and challenges. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105:253–62.
- Bjørn Jensen C, Thorne-Lyman AL, Vadgård Hansen L, Strøm M, Odgaard Nielsen N, Cohen A, et al. Development and validation of a vitamin D status prediction model in Danish Pregnant women: a study of the Danish National Birth Cohort. *PLoS One*. 2013;8:e53059.
- Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, et al., IOF Committee of Scientific Advisors (CSA) Nutrition Working Group. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int*. 2009;20: 1807–20.
- Manuel JI. Racial/ethnic and gender disparities in health care use and access. *Health Serv Res*. 2018;53:1407–29.
- Weishaar T, Vergili JM, Vitamin D. status is a biological determinant of health disparities. *J Acad Nutr Diet*. 2013;113:643–51.

28. Encuesta de pobreza y exclusión social de Gipuzkoa 2014. Departamento de Política Social; Diputación foral de Gipuzkoa. 2015. [consultado 22 Sep 2018]. Disponible en www.behagi.eus/files/informes/ii.epesg.2014.pdf.
29. Sathish P, Raveendran S, Padma R, Balakrishnan D, Muthusami M. Correlation between maternal and neonatal blood vitamin D levels and its effect on the newborn anthropometry. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2016;5:2983–8.
30. Josefson JL, Reisetter A, Scholtens DM, Price HE, Metzger BE, Langman CB, et al. Maternal BMI associations with maternal and cord blood vitamin D levels in a North American Subset of Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study participants. *PLoS One*. 2016;11:e0150221.
31. Karras SN, Anagnostis P, Petroczi A, Annweiler C, Naughton DP, Goulis DP. Maternal vitamin D status in pregnancy: a critical appraisal of current analytical data on maternal and neonatal outcomes. *Hormones (Athens)*. 2015;14:224–31.
32. Woolcott CG, Giguère Y, Weiler HA, Spencer A, Forest JC, Armson BA, et al. Determinants of vitamin D status in pregnant women and neonates. *Can J Public Health*. 2016;107:4–5.
33. 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 (Oxf)*. 2009;70:372–7.
34. Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Shafaei AR, Karimi F, Madani FS, Larijani B. Vitamin D status in mothers and their newborns in Iran. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2007;12, 7:1.
35. Hasslof P, Videhult FK, Silfverdal SA, West CE, Stecksén-Blicks C, Vitamin D. Insufficiency among women post-partum in Northern Sweden—A Public Health Concern. *Food and Nutrition Sciences*. 2017;8:99–109.
36. Bikle DD, Gee E, Halloran B, Kowalski MA, Ryzen E, Haddad JG. Assessment of the free fraction of 25-hydroxyvitamin D in serum and its regulation by albumin and the vitamin d-binding protein. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;63:954–9.
37. 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*. 2010;56:758–63.
38. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O’Beirne M, Rabi DM. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 2013;346, f1169.