Universidad Internacional para el Desarrollo Sostenible

Facultad de Ciencias Médicas

Carrera de Medicina General

Propuesta de trabajo monográfico para optar al título de Doctor en Medicina General

Deficiencia de vitamina D como factor de riesgo materno de parto pretérmino: Una revisión sistemática y metaanálisis de estudios publicados en los últimos 5 años

Autores:

Br. Kenia Patricia Rodríguez Galeano

Br. Jenny del Carmen Eugarrios Flores

Tutor científico:

Dr. José Antonio Medrano Martínez

Especialista en Ginecología y Obstetricia

Master en Salud Sexual y Reproductiva

Managua, Nicaragua, 28 de agosto de 2025

DEDICATORIA

Dedicamos este trabajo con gratitud y humildad a Dios, fuente de sabiduría, fortaleza y esperanza en cada paso de nuestro camino. También lo dedicamos a nuestras familias, por su amor incondicional, paciencia y constante apoyo a lo largo de esta etapa formativa y de vida. Sin su presencia, este logro no habría sido posible.

AGRADECIMIENTO

Expresamos nuestro sincero agradecimiento a la Universidad Internacional para el Desarrollo Sostenible (UNIDES) por brindarnos la oportunidad de formarnos como médicas en un ambiente académico comprometido con la excelencia y el servicio. Agradecemos al cuerpo docente universitario y hospitalario por su entrega, exigencia y vocación de enseñanza, que nos guiaron tanto en las aulas como en los escenarios clínicos.

De manera especial, extendemos nuestro reconocimiento a nuestros tutores y asesores de tesis por su orientación, disponibilidad y valiosos aportes durante todo el proceso de elaboración de este trabajo académico.

A todos, gracias por haber sido parte fundamental de este capítulo en nuestras vidas.

RESUMEN

Introducción: La deficiencia de vitamina D durante el embarazo ha sido sugerida como un posible factor de riesgo para el parto pretérmino, una de las principales causas de morbimortalidad neonatal. Sin embargo, la evidencia epidemiológica reciente presenta resultados heterogéneos.

Objetivo: Evaluar la asociación entre la deficiencia materna de vitamina D durante el embarazo y el riesgo de parto pretérmino, mediante una revisión sistemática y metaanálisis de estudios observacionales publicados entre 2020 y 2025 en revistas científicas indexadas.

Métodos: Se realizó una búsqueda sistemática en cinco bases de datos electrónicas. Se incluyeron estudios de cohorte, caso-control y transversales que midieran niveles séricos de 25(OH)D durante el embarazo y reportaran parto pretérmino como desenlace. Se extrajeron características metodológicas y clínicas, y se evaluó la calidad con la escala de Newcastle-Ottawa. Se realizó metaanálisis con modelos de efectos aleatorios, y se exploró heterogeneidad (I^2) y sesgo de publicación (Egger y Begg).

Resultados: Se incluyeron 16 estudios con 16,121 mujeres embarazadas. El metaanálisis de estudios de cohorte mostró un riesgo relativo combinado de 1.95 (IC95%: 1.56–2.44), mientras que los estudios caso-control y transversales reportaron una OR combinada de 3.78 (IC95%: 1.84–7.75). La heterogeneidad fue significativa (I^2 = 60.9% y 77.8%, respectivamente). Once estudios fueron de alta calidad.

Conclusión: La deficiencia materna de vitamina D se asoció consistentemente con un mayor riesgo de parto pretérmino. La evidencia disponible es de calidad moderada a alta y justifica futuras investigaciones intervencionistas.

Palabras clave: Vitamina D, embarazo, parto pretérmino, revisión sistemática, metaanálisis.

ÌNDICE

Resumen ..... **iii**

Índice de cuadros y figuras ..... **vi**

Lista de abreviaturas ..... **viii**

1. Introducción **9**

2. Antecedentes **11**

3. Justificación **15**

4. Objetivos **16**

4.1. Objetivo general 16

4.2. Objetivos específicos 16

5. Marco teórico **17**

5.1. Generalidades del Parto Pretérmino 17

5.1.1. Epidemiología 17

5.1.2. Factores de Riesgo 18

5.1.3. Mecanismos fisiopatológicos comunes: 20

5.2. Generalidades sobre vitamina D 20

5.2.1. Fisiología y Metabolismo de la Vitamina D 21

5.2.2. Cambios en la Homeostasis de la Vitamina D Durante el Embarazo 22

5.3. Vitamina D y sus Implicaciones para el Embarazo y el Feto 23

6. Hipótesis **25**

7. Diseño metodóligico **26**

7.1. Formato de reporte 26

7.2. Criterios de elegibilidad 26

7.2.1. Criterios de inclusión 26

7.2.2. Criterios de exclusión 27
7.3. Fuentes de información y estrategia de búsqueda 27
7.4. Proceso de selección de estudios 29
7.5. Extracción de la información 30
7.6. Evaluación del riesgo de sesgo y calidad de los estudios 31
7.7. Métodos de síntesis 31
7.8. Evaluación del sesgo de publicación 33
7.9. Limitaciones del estudio 33
8. Resultados 35
8.1. Identificación, screening, revisión y selección de estudios 35
8.2. Características de los estudios seleccionados 37
8.3. Síntesis de la evidencia (metanálisis) 43
8.3.1. Estudios de caso-control y transversales 43
8.3.2. Estudios de cohorte 46
8.4. Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo 49
9. Discusión 51
10. Conclusiones 57
11. Recomendaciones 58
12. Bibliografía 60
13. Anexos 66
13.1. Cronograma 66
13.2. Presupuesto 67
13.3. Matriz de extracción de información de estudios seleccionados 68
13.4. Criterios de evaluación de calidad según la Escala de Newcastle-Ottawa (NOS) 69

ÍNDICE DE CUADROS Y FIGURAS

Cuadro 1. Características de los estudios seleccionados 39
Cuadro 2. Resumen de resultados de estudios caso-control y transversales seleccionados para metanálisis..... 44
Cuadro 3. Estimación de la asociación (Odd Ratios combinado) entre la deficiencia de vitamina D y la ocurrencia de parto pretérmino a partir de la evidencia generada por estudios tipo caso-control y estudios transversales, publicados entre 2020 y 2025. 44
Cuadro 4. Resumen de resultados de estudios de cohorte seleccionados para metanálisis 46
Cuadro 5. Estimación de la asociación (riesgo relativo combinado) entre la deficiencia de vitamina D y la ocurrencia de parto pretérmino a partir de la evidencia generada por estudios de cohorte publicados entre 2020 y 2025. 47
Cuadro 6. Evaluación del nivel de calidad y probabilidad de sesgos según la escala de Newcastle-Ottawa (NOS) de los 16 estudios seleccionados..... 50

Gráfico 1. Diagrama de flujo PRISMA para identificación, screening y selección de estudios incluidos en la revisión sistemática 36
Gráfico 2. Gráfico de Forrest de la estimación de la asociación (odds ratio combinado) entre la deficiencia de vitamina D y la ocurrencia de parto pretérmino a partir de la evidencia generada por estudios caso control y estudios transversales publicados entre 2020 y 2025. 45
Gráfico 3. Gráfico de embudo de odds ratios para evaluación de la posible presencia de sesgo de publicación de los estudios caso control y transversales seleccionados para metanálisis..... 45
Gráfico 4. Gráfico de Forrest de la estimación de la asociación (riesgo relativo combinado) entre la deficiencia de vitamina D y la ocurrencia de parto pretérmino a partir de la evidencia generada por estudios de cohorte publicados entre 2020 y 2025. 48

Gráfico 5. Gráfico de embudo del riesgo relativo para evaluación de la posible presencia de sesgo de publicación de los estudios de cohorte seleccionados para metanálisis 48

LISTA DE ABREVIATURAS

25(OH)D	25-hidroxivitamina D (forma circulante de la vitamina D)
CI95%	Intervalo de confianza del 95%
CLIA	Quimioluminiscencia (Chemiluminescence Immunoassay)
DHS	Demographic and Health Surveys
ELISA	Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)
FFQ	Cuestionario de frecuencia alimentaria (Food Frequency Questionnaire)
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
IC	Intervalo de confianza
I^2	Estadístico de inconsistencia (para heterogeneidad)
IMC	Índice de masa corporal
LC-MS/MS	Cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem
LES	Lupus eritematoso sistémico
MICS	Multiple Indicator Cluster Surveys
NICHD	National Institute of Child Health and Human Development
NOS	Escala de Newcastle-Ottawa (Newcastle-Ottawa Scale)
OR	Razón de momios (Odds Ratio)
PICO	Paciente, Intervención, Comparación, Resultado
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PTB	Parto pretérmino (Preterm Birth)
PTH	Hormona paratiroidea (Parathyroid Hormone)
Q	Estadístico Q de heterogeneidad (prueba de Cochran)
RR	Riesgo relativo (Relative Risk)
SD	Desviación estándar (Standard Deviation)
SES	Estado socioeconómico (Socioeconomic Status)
UN	Naciones Unidas (United Nations)
z	Estadístico Z (prueba de significancia en metaanálisis)

1. INTRODUCCIÓN

El parto pretérmino, definido como aquel que ocurre antes de las 37 semanas completas de gestación, representa un desafío crítico para la salud pública a nivel mundial (1, 2). Cada año, aproximadamente 15 millones de nacimientos ocurren de forma prematura, y esta cifra continúa en aumento en muchas regiones del mundo (3, 4).

El impacto del parto pretérmino se manifiesta no solo en una elevada carga de morbilidad y mortalidad neonatal, sino también en los costos sociales, económicos y de atención sanitaria que conlleva (1). Esta situación es especialmente preocupante en países de ingresos bajos y medianos, como los de América Latina y el Caribe, donde las limitaciones en infraestructura sanitaria, acceso oportuno a cuidados prenatales y seguimiento especializado agravan las consecuencias de la prematuridad (5, 6).

Desde una perspectiva epidemiológica, la prevalencia del parto pretérmino varía significativamente entre regiones. En países de altos ingresos, las tasas oscilan entre el 5% y el 9%, mientras que en muchas naciones latinoamericanas se reportan tasas entre el 10% y el 14%, con marcadas diferencias intrarregionales (3, 4). La creciente tendencia observada en algunos países ha generado inquietud sobre los determinantes que podrían estar impulsando este fenómeno, particularmente en contextos caracterizados por desigualdades sociales, transición nutricional y deficiencias en el acceso a micronutrientes esenciales (1, 2, 7-9).

Tradicionalmente, los factores de riesgo maternos identificados para el parto pretérmino incluyen antecedentes de nacimientos prematuros, infecciones genitourinarias, gestaciones múltiples, enfermedades crónicas como hipertensión o diabetes, y el bajo peso materno (9-11). No obstante, en la última década han cobrado atención nuevos factores emergentes o menos explorados, entre los cuales destaca la deficiencia de vitamina D (12-14).

La vitamina D, más allá de su función clásica en el metabolismo óseo y mineral, ha demostrado tener un papel inmunomodulador, antiinflamatorio y regulador de la

implantación placentaria y el desarrollo fetal (15). Diversos estudios observacionales recientes han reportado una posible asociación entre niveles séricos bajos de 25-hidroxivitamina D en el embarazo y un mayor riesgo de parto pretérmino, aunque los resultados han sido heterogéneos y dependientes del diseño del estudio, la población evaluada y los puntos de corte utilizados para definir deficiencia (13, 14, 16-18).

En regiones como América Latina, donde existe una carga dual de malnutrición —por exceso y por deficiencia de micronutrientes—, la deficiencia de vitamina D podría representar un factor de riesgo subestimado (19). Factores como la pigmentación cutánea, la exposición solar limitada, el uso de bloqueadores solares, y una dieta pobre en alimentos ricos en vitamina D contribuyen a su prevalencia en mujeres embarazadas, incluso en zonas tropicales. Además, las condiciones sociales que restringen el acceso a suplementos prenatales o a una alimentación diversificada incrementan la vulnerabilidad de esta población (20).

A pesar del aumento en las publicaciones científicas sobre parto pretérmino, existe una necesidad crítica de sistematizar la evidencia relacionada con factores nutricionales como la deficiencia de vitamina D. Los estudios observacionales recientes —incluyendo cohortes prospectivas, estudios de casos y controles, y análisis transversales— pueden ofrecer información valiosa sobre asociaciones en contextos reales, particularmente en países con recursos limitados.

En este marco, el propósito de este estudio fue realizar una revisión sistemática de la literatura científica publicada entre 2020 y 2025, enfocada en la relación entre la deficiencia de vitamina D durante el embarazo y el riesgo de parto pretérmino. Esta revisión busca proporcionar una visión integral y actualizada sobre este posible factor de riesgo materno, evaluar la calidad y consistencia metodológica de la evidencia disponible, y explorar su aplicabilidad en contextos de bajos y medianos ingresos, especialmente en América Latina. Asimismo, pretende contribuir con hallazgos que orienten futuras investigaciones, intervenciones nutricionales y políticas de salud pública dirigidas a la prevención del parto pretérmino.

2. ANTECEDENTES

Chien et al. (2024) realizaron una revisión tipo umbrella que incluyó 16 revisiones sistemáticas y metaanálisis con un total de 250,569 mujeres, demostrando que la deficiencia de vitamina D en el embarazo se asocia con mayor riesgo de parto prematuro, bajo peso al nacer, aborto recurrente, vaginosis bacteriana y diabetes gestacional. La suplementación con vitamina D disminuyó el riesgo de preeclampsia, aborto, mortalidad fetal o neonatal y trastornos del neurodesarrollo infantil como TDAH y autismo. Se recomienda suplementar con más de 400 UI/día de vitamina D en embarazos de riesgo para prevenir estos desenlaces adversos (15).

Zhang et al. (2022) revisaron evidencia sobre los efectos adversos asociados a niveles bajos de vitamina D materna, destacando riesgos elevados de preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino, parto prematuro, aborto espontáneo y muerte fetal. También se identificaron consecuencias neonatales como bajo peso, hipocalcemia y fragilidad ósea. El estudio subraya el papel regulador de la vitamina D sobre la inmunidad, la función placentaria y las vías endocrinas, sugiriendo su influencia integral en la salud materno-fetal. Esta revisión respalda intervenciones de salud pública para monitorizar y optimizar los niveles de vitamina D durante el embarazo (13).

Mansur et al. (2022) señalaron que la deficiencia de vitamina D antes, durante y después del embarazo se asocia con múltiples complicaciones maternas como preeclampsia, diabetes gestacional, parto por cesárea y parto prematuro, así como efectos neonatales como bajo peso al nacer y menor masa ósea. Además, se vincula con enfermedades en la infancia, incluyendo bronquiolitis, asma, autismo y enfermedades autoinmunes. La suplementación adecuada mejora los desenlaces materno-infantiles y podría reducir riesgos en salud infantil. El estudio resalta la importancia de mantener niveles óptimos desde la preconcepción hasta la infancia temprana (21).

Zhao et al. (2022) llevaron a cabo un metaanálisis de 71 estudios observacionales para evaluar la relación dosis-respuesta entre vitamina D y resultados adversos del parto. Encontraron que niveles más altos de 25(OH)D se asociaron con menor riesgo de bajo peso al nacer (RR: 0.65; IC 95%: 0.48–0.86), parto prematuro (RR: 0.67; IC 95%: 0.57–0.79) y recién nacidos pequeños para la edad gestacional (RR: 0.61; IC 95%: 0.49–0.76). Un aumento de 25 nmol/L en 25(OH)D redujo el riesgo de parto prematuro y SGA en 6% y 10%, respectivamente, subrayando el efecto protector de un buen estado vitamínico (14).

Lian et al. (2021) realizaron una revisión sistemática y metaanálisis de 24 estudios observacionales para evaluar el efecto de la deficiencia de vitamina D en distintos trimestres del embarazo sobre el parto pretérmino. Aunque no encontraron una asociación significativa en el primer (OR = 1.01; IC95%: 0.88–1.16; p = .867) ni en el tercer trimestre (OR = 1.05; IC95%: 0.87–1.27; p = .602), sí identificaron un mayor riesgo en el segundo trimestre (OR = 1.33; IC95%: 1.15–1.54; p = .000), lo que sugiere la importancia de monitorear y suplementar vitamina D durante esta etapa (22).

Vivanti et al. (2020), en el estudio FEPED, analizaron a 3129 mujeres embarazadas para evaluar el impacto de la vitamina D en resultados perinatales. Se observó una reducción significativa del riesgo de preeclampsia cuando los niveles de 25(OH)D eran ≥ 30 ng/mL en el tercer trimestre (OR = 0.34; IC95%: 0.13–0.86; p = .023). No se halló asociación significativa entre la vitamina D en el primer trimestre y preeclampsia, diabetes gestacional, parto pretérmino ni restricción del crecimiento intrauterino, indicando la necesidad de más estudios mecanísticos (23).

Aguilar-Cordero et al. (2020) llevaron a cabo un metaanálisis que incluyó 55 estudios para evaluar la relación entre vitamina D, preeclampsia y prematuridad. Sus resultados mostraron que la deficiencia de vitamina D (<50 nmol/L) se asoció con mayor riesgo de preeclampsia en estudios observacionales, mientras que la prematuridad solo se asoció con niveles <75 nmol/L. Sin embargo, los análisis con modelos de efectos aleatorios no encontraron asociaciones estadísticamente significativas, subrayando la influencia del diseño del estudio en los hallazgos (16).

Gilani y Janssen (2020) realizaron una revisión sistemática de 19 estudios para examinar los efectos de la deficiencia materna de vitamina D sobre los desenlaces materno-fetales. Aunque los resultados fueron inconsistentes para complicaciones como parto prolongado, cesárea, diabetes gestacional, bajo peso al nacer y parto pretérmino, se observó una asociación consistente entre niveles bajos de vitamina D y el riesgo de preeclampsia, lo que refuerza la importancia de mantener niveles adecuados durante la gestación (17).

Tous et al. (2020), mediante una revisión sistemática y metaanálisis de 54 estudios observacionales, evaluaron la asociación entre la deficiencia de vitamina D durante el embarazo y resultados en la descendencia. Encontraron que madres con niveles <30 nmol/L tuvieron mayor riesgo de parto pretérmino (OR 1.59; IC95% 1.24–2.03), y sus hijos presentaron menor peso al nacer (MD −87.82 g) y menor circunferencia cefálica (MD −0.19 cm). Además, la insuficiencia de vitamina D (<50 nmol/L) se asoció con mayor riesgo de ser pequeño para la edad gestacional (OR 1.43) y menor rendimiento en pruebas cognitivas y de lenguaje (24).

Woo, Giurgescu y Wagner (2019) realizaron una revisión crítica de estudios y metaanálisis recientes sobre la relación entre la deficiencia de vitamina D y los resultados adversos del embarazo. Se observó una asociación positiva entre la deficiencia de vitamina D y el parto pretérmino; sin embargo, la relación con preeclampsia fue inconsistente, posiblemente por la necesidad de suplementación antes de la placentación. Las poblaciones étnicas minoritarias, con mayor prevalencia de deficiencia, estuvieron poco representadas (12).

Martínez-Domínguez et al. (2018) llevaron a cabo un metaanálisis de estudios españoles para analizar la asociación entre los niveles maternos de 25-hidroxivitamina D y los desenlaces perinatales. A partir de cinco estudios de cohorte, los autores no encontraron diferencias significativas en el riesgo de preeclampsia, parto pretérmino, diabetes gestacional, bajo peso al nacer ni crecimiento fetal restringido, según los niveles de vitamina D tanto en la primera como en la segunda mitad del embarazo. Estos hallazgos contrastan con estudios internacionales que reportan asociaciones significativas (18).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El parto pretérmino continúa siendo una de las principales causas de morbimortalidad neonatal y de discapacidad en la infancia temprana, especialmente en países de ingresos bajos y medianos. Si bien se han identificado múltiples factores de riesgo maternos, persisten incertidumbres en torno a la influencia de ciertos determinantes nutricionales, como la deficiencia de vitamina D durante el embarazo.

Dado su papel en procesos inmunológicos, inflamatorios y en el funcionamiento placentario, la vitamina D ha sido objeto de creciente interés como posible modulador del riesgo de parto pretérmino. No obstante, la evidencia disponible muestra resultados dispares, posiblemente debido a diferencias en las poblaciones estudiadas, los criterios para definir la deficiencia y los factores de confusión considerados.

Ante esta falta de consenso, resulta necesario sintetizar críticamente la evidencia científica reciente para determinar si la deficiencia materna de vitamina D constituye un factor de riesgo significativo de parto pretérmino.

Pregunta de investigación:

¿La deficiencia de vitamina D en mujeres embarazadas se asocia con un incremento en el riesgo de parto pretérmino en comparación con aquellas con niveles adecuados?

3. JUSTIFICACIÓN

La realización de esta revisión sistemática es pertinente debido a que el parto pretérmino sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad neonatal, con un impacto más pronunciado en contextos con recursos limitados. Aunque se han descrito diversos factores de riesgo maternos, persiste incertidumbre respecto al papel de la deficiencia de vitamina D como determinante potencial de este desenlace obstétrico.

Desde el punto de vista clínico, disponer de una síntesis actualizada sobre la posible asociación entre la deficiencia de vitamina D y el parto pretérmino puede contribuir a mejorar la identificación del riesgo durante el embarazo, apoyar decisiones sobre intervenciones preventivas y orientar prácticas de suplementación nutricional en la atención prenatal, especialmente en escenarios donde esta deficiencia es frecuente.

En términos teóricos, la revisión permitirá establecer si existe consistencia en la evidencia disponible acerca del rol de la deficiencia de vitamina D como factor de riesgo para parto pretérmino, lo que contribuirá modestamente a consolidar o cuestionar su relevancia en el marco de los determinantes nutricionales del embarazo.

Desde una perspectiva metodológica, esta revisión ofrecerá una valoración crítica del diseño, calidad y resultados de los estudios disponibles, lo cual puede orientar futuras investigaciones y ayudar a identificar vacíos en el conocimiento, como la falta de estudios en ciertas regiones o poblaciones específicas.

Finalmente, desde el enfoque institucional y de pertinencia práctica, los resultados podrán ser de utilidad para equipos de salud y formuladores de políticas en la toma de decisiones basadas en evidencia sobre estrategias de prevención del parto pretérmino asociadas a condiciones nutricionales modificables.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo general

Evaluar la asociación entre la deficiencia materna de vitamina D durante el embarazo y el riesgo de parto pretérmino, mediante una revisión sistemática y metaanálisis de estudios observacionales publicados entre 2020 y 2025 en revistas científicas indexadas.

4.2. Objetivos específicos

1. Describir la evidencia publicada entre 2020 y 2025 sobre la relación entre la deficiencia de vitamina D durante el embarazo y el parto pretérmino, incluyendo las características metodológicas y clínicas de los estudios seleccionados.
2. Determinar el efecto conjunto (combinado) de la deficiencia materna de vitamina D sobre el riesgo de parto pretérmino mediante metaanálisis, y la heterogeneidad y posible presencia de sesgos de publicación de los estudios.
3. Analizar el grado de calidad de la evidencia de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

5. MARCO TEÓRICO

5.1. Generalidades del Parto Pretérmino

El parto pretérmino, definido como el nacimiento que ocurre antes de las 37 semanas completas de gestación (menos de 259 días desde el primer día de la última menstruación), constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad neonatal a nivel mundial. La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece este límite para clasificar el parto como prematuro (25).

5.1.1. Epidemiología

Se estima que, cada año, aproximadamente 15 millones de bebés nacen de forma prematura en el mundo, y esta cifra ha ido en aumento. La tasa global de partos pretérmino varía entre países, con valores que oscilan del 5% al 18% de todos los nacimientos, siendo considerablemente más altas en regiones de ingresos bajos y medios, como el sur de Asia y África subsahariana. Por ejemplo, se ha calculado que en países como Bangladesh la tasa de prematuridad alcanza el 19.1%, según modelos poblacionales. En Brasil, se reporta una prevalencia del 11.7%. Estas cifras evidencian no solo un desafío clínico, sino también una importante disparidad en términos de acceso a servicios de salud materna y neonatal (2, 4, 26).

El parto pretérmino es la principal causa de muerte neonatal en el mundo y la segunda causa de mortalidad en niños menores de cinco años, responsable de alrededor de un millón de fallecimientos anuales. A pesar de los avances tecnológicos y terapéuticos en la atención neonatal, muchos bebés que sobreviven a un nacimiento prematuro enfrentan discapacidades permanentes, entre ellas dificultades de aprendizaje, problemas visuales y auditivos, y enfermedades neurológicas. Se estima que hasta un 40% de los sobrevivientes prematuros padecen displasia broncopulmonar, y muchos presentan parálisis cerebral, epilepsia o deterioro cognitivo (1, 7).

5.1.2. Factores de Riesgo

El parto pretérmino tiene una etiología multifactorial, en la cual convergen aspectos genéticos, inmunológicos, ambientales, nutricionales y socioeconómicos. Aunque algunas mujeres presentan factores de riesgo bien establecidos, también se observan nacimientos prematuros en gestaciones sin antecedentes clínicos relevantes, lo cual dificulta su predicción y prevención (2, 9-11).

1. Factores maternos (9, 11):

- Edad materna extrema: Las mujeres adolescentes y aquellas mayores de 35 años presentan un mayor riesgo de parto prematuro.
- Índice de masa corporal (IMC): Tanto el bajo peso como la obesidad se asocian con mayor riesgo, debido a sus implicaciones sobre el metabolismo y la función placentaria.
- Tabaquismo y consumo de sustancias: Fumar durante el embarazo es uno de los factores modificables más importantes. El tabaquismo afecta el desarrollo placentario y la oxigenación fetal.
- Enfermedades gestacionales: La preeclampsia, la hipertensión gestacional y la diabetes gestacional son condiciones médicas fuertemente asociadas al parto pretérmino.
- Infecciones: Las infecciones urinarias, la vaginosis bacteriana, y las infecciones intrauterinas como la corioamnionitis, contribuyen significativamente al inicio prematuro del trabajo de parto debido a la liberación de citoquinas proinflamatorias.
- Historial obstétrico: Un parto pretérmino previo incrementa considerablemente el riesgo en embarazos futuros. También se incluyen antecedentes de aborto espontáneo, pérdida fetal tardía, o cirugías cervicales (como conización).
- Reproducción asistida: Las técnicas de fertilización in vitro, especialmente en embarazos múltiples, aumentan la probabilidad de prematuridad.

2. Factores socioambientales (9, 11):

- Condiciones socioeconómicas desfavorables: Bajo nivel educativo, el estrés crónico, la malnutrición, y el acceso limitado a servicios prenatales adecuados son determinantes sociales del parto prematuro.
- Carga laboral y estrés psicosocial: Sobrecarga física o emocional, la violencia doméstica, y el aislamiento social pueden activar mecanismos fisiológicos vinculados con el inicio del trabajo de parto.
- Altas latitudes y estacionalidad: Exposición reducida a la luz solar durante los meses de invierno disminuye la síntesis cutánea de vitamina D, un micronutriente cuya deficiencia ha sido relacionada con un mayor riesgo de parto prematuro.

3. Factores nutricionales (9, 11):

- Deficiencia de micronutrientes: La falta de nutrientes esenciales, particularmente hierro, ácido fólico, y vitamina D, ha sido asociada con resultados adversos del embarazo. La vitamina D, en particular, desempeña un rol crucial en la inmunorregulación y en la prevención de procesos inflamatorios que pueden desencadenar el parto.
- Suplementación inadecuada: Las dosis estándar de suplementación prenatal pueden resultar insuficientes para corregir deficiencias importantes, especialmente en poblaciones de alto riesgo, lo que resalta la necesidad de personalización de la atención nutricional.

4. Factores anatómicos y obstétricos (9, 11):

- Malformaciones uterinas: Útero bicorne, tabicado, o septado, y la incompetencia del cuello uterino, aumentan el riesgo de pérdida del embarazo o parto precoz.

- Embarazos múltiples: Los embarazos gemelares o múltiples están intrínsecamente asociados con una mayor tasa de parto prematuro debido a la sobrecarga uterina y la mayor incidencia de complicaciones obstétricas.

5.1.3. Mecanismos fisiopatológicos comunes:

Los mecanismos subyacentes al inicio del trabajo de parto prematuro se agrupan en cuatro grandes rutas (1, 8, 25):

- Activación del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA): El estrés materno o fetal puede activar la producción de corticotropina, cortisol y prostaglandinas que inducen contracciones uterinas.
- Inflamación e infección: La presencia de patógenos o endotoxinas promueve una respuesta inflamatoria que libera citoquinas (IL-1, IL-6, TNF-α), lo que favorece la maduración cervical y la rotura de membranas.
- Hemorragia decidual: El sangrado uterino activa la producción de trombina, que estimula la contracción miometrial.
- Distensión uterina anormal: Causada por polihidramnios, macrosomía fetal o embarazos múltiples, puede inducir una actividad uterina prematura.

5.2. Generalidades sobre vitamina D

La vitamina D es una hormona esteroidea cuya función principal es regular la homeostasis del calcio y del fósforo, así como la formación y resorción ósea. Además, interactúa con las glándulas paratiroides, los riñones, la tiroides y el hígado. Su absorción es más eficaz en el intestino delgado mediante difusión pasiva. Tras incorporarse a los lípidos, la vitamina D entra en el sistema linfático y en el plasma; al alcanzar el torrente sanguíneo, es transportada por una proteína de unión que lleva la vitamina y sus metabolitos a los tejidos diana (27-29).

Es activada por los riñones y el hígado, donde su almacenamiento es mínimo. Se ha observado que entre el 50% y el 80% de la vitamina D ingerida se absorbe.

Participa principalmente en el funcionamiento del sistema musculoesquelético, regulando el metabolismo del calcio y del fósforo junto con la parathormona y la calcitonina (secretada por la tiroides). Su producción depende de la exposición solar (radiación ultravioleta tipo B o UVB). Más del 90% de la vitamina D proviene de la síntesis cutánea. Sus fuentes dietéticas son escasas, representadas por vegetales como los hongos y, principalmente, por productos de origen animal como aceite de hígado de pescado, bacalao, salmón, caballa, atún, sardinas, ostras, hígado, leche y queso, huevos y productos fortificados (leche, jugos, cereales, yogur fortificado y margarina) (27-29).

Actualmente se sabe que la vitamina D es un factor esencial para el desarrollo y mantenimiento del tejido óseo y para la conservación de la homeostasis normal del calcio y del fósforo. Dado que las fuentes alimenticias de vitamina D son limitadas, los seres humanos dependen principalmente de la síntesis cutánea, la cual disminuye con la edad, colocando a los adultos mayores en un grupo de riesgo de deficiencia de vitamina D (27-29).

5.2.1. Fisiología y Metabolismo de la Vitamina D

La vitamina D es una vitamina liposoluble que se presenta en dos formas, ambas obtenidas a través de la dieta: la vitamina D3 (colecalciferol), de origen animal (especialmente en pescados grasos y huevos), y la vitamina D2 (ergocalciferol), de origen vegetal, que suele encontrarse en forma de suplementos alimenticios. Dado su mayor impacto en el organismo, se destaca en este contexto la síntesis y activación de la vitamina D3 (30-32).

En los humanos, su biosíntesis comienza en la piel y resulta de la conversión de su forma epidérmica, el 7-dehidrocolesterol, mediante la exposición a la radiación ultravioleta B. Esta fuente endógena es altamente eficaz y responsable de más del 80% de su producción. Inicialmente, es metabolizada en el hígado, donde en una primera fase de activación la vitamina D3 sufre una hidroxilación y se convierte en su precursor inmediato, el 25(OH)D3, considerado el biomarcador del estado de vitamina D, con una vida media de 2 a 3 semanas (30-32).

Posteriormente, esta pre-hormona se transforma en los riñones en 1,25(OH)2D3 o calcitriol, su forma biológicamente activa. Esta segunda etapa de activación es mediada en los riñones por enzimas del complejo citocromo P450, especialmente la 25(OH)D-1alfa-hidroxilasa (CYP27B1), que también está presente en tejidos extrarrenales como la placenta, y los sistemas cardiovascular, neurológico y respiratorio (30-32).

La actividad de la CYP27B1 está estrechamente regulada por el metabolismo mineral, en especial por la hormona paratiroidea (PTH), cuya función es mantener niveles plasmáticos adecuados de 1,25(OH)2D3. Sin embargo, como su vida media es de 4 a 6 horas, estos niveles no reflejan con precisión el estado general de la vitamina D (30-32).

La vitamina D y sus metabolitos son transportados en la sangre principalmente unidos a la proteína de unión a la vitamina D (DBP), en menor medida por la albúmina sérica o de forma libre. No obstante, la entrada a las células ocurre principalmente mediante metabolitos libres, por lo que la medición de 25(OH)D3 libre puede ser útil en condiciones especiales donde los niveles de DBP están alterados (como en el embarazo, uso de anticonceptivos hormonales o cirrosis hepática) (30-32).

5.2.2. Cambios en la Homeostasis de la Vitamina D Durante el Embarazo

El metabolismo de la vitamina D durante el embarazo presenta cambios significativos. Su homeostasis se adapta para responder a dos necesidades fundamentales: permitir la mineralización ósea del feto en el tercer trimestre mediante el aumento de la absorción de calcio materno, y reforzar la tolerancia inmunológica materna sistémica y local hacia los antígenos fetales (12, 15, 16, 21, 23, 24)

Se han propuesto tres posibles adaptaciones de la vitamina D durante el embarazo, cuyo mecanismo aún no se comprende completamente. La primera consiste en un aumento gradual de la 1,25(OH)2D3 materna, que se duplica o triplica durante la

gestación, alcanzando su pico máximo en el tercer trimestre. Este aumento es de origen principalmente renal, independiente de los niveles de PTH, y no altera los niveles de calcio ionizado o corregido. Uno de los mecanismos propuestos para esta elevación es la alta expresión de CYP27B1 en la interfaz materno-fetal y en tejidos fetales, donde se genera vitamina D activa en la circulación, ya que esta no cruza la placenta (15, 21).

Los macrófagos renales desempeñan una función inmunológica importante y median la respuesta inflamatoria, incrementando su circulación durante el embarazo normal. La segunda adaptación implica el paso de 25(OH)D3 materna a través de la placenta, constituyendo la principal fuente de vitamina D para el feto. Desde la cuarta semana de gestación, la placenta se forma y comienza a proporcionar nutrientes al embrión en desarrollo (15, 21). A partir de ese momento hasta el parto, el 25(OH)D3 es transportado y alcanza concentraciones en la sangre del cordón umbilical fetal equivalentes aproximadamente al 50-75% de los valores maternos. La tercera adaptación es el aumento de DBP materna en un 40-50%, alcanzando su máximo a comienzos del tercer trimestre y disminuyendo hacia el parto (15, 21).

Esta proteína es expresada en las células trofoblásticas de la placenta durante un embarazo normal, lo cual sugiere que su incremento podría deberse a una alta tasa de recambio celular de los trofoblastos en contacto directo con la sangre materna. Como complemento al estudio de Karras y colaboradores, se propone que estos fenómenos biológicos adaptativos de la homeostasis de la vitamina D durante el embarazo pueden estar relacionados con diversos desenlaces obstétricos. Por ejemplo, la disfunción de la DBP podría estar implicada en la patogénesis del parto pretérmino, la preeclampsia y la diabetes tipo 1 en la descendencia (15, 21).

5.3. Vitamina D y sus Implicaciones para el Embarazo y el Feto

La deficiencia de vitamina D en mujeres embarazadas es muy frecuente. Existe evidencia de que un índice de masa corporal elevado, baja exposición solar y pertenencia a minorías étnicas, especialmente aquellas con piel oscura, son factores de riesgo para niveles bajos de vitamina D. Como se mencionó previamente, el 25(OH)D se considera el principal indicador funcional del estado de

la vitamina D, ya que incluye tanto las formas 25(OH)D2 como 25(OH)D3, reflejando el equilibrio entre síntesis endógena y exógena (12, 14, 15, 23).

La definición de insuficiencia y deficiencia de vitamina D se basa en la concentración sérica de 25(OH)D: deficiencia por debajo de 20 ng/mL, insuficiencia entre 20 y 30 ng/mL y suficiencia por encima de 30 ng/mL. En mujeres embarazadas, la necesidad y eficacia de la suplementación con vitamina D sigue siendo motivo de debate, a diferencia de otros nutrientes como el ácido fólico y el hierro, cuya recomendación es unánime (12, 14, 15, 23).

Cuando se identifica una deficiencia de vitamina D, el comité del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos sugiere iniciar la suplementación con entre 1000 y 2000 UI diarias. Sin embargo, no se ha definido con claridad la dosis ideal para aumentar adecuadamente sus niveles durante la gestación, lo cual sugiere la necesidad de más ensayos clínicos aleatorizados. Aunque los estudios son aún inconclusos, existe la posibilidad de que se requieran dosis incluso mayores, del orden de 4000 UI/día (12, 14, 15, 23).

Durante el embarazo, es necesario mantener un equilibrio inflamatorio en el sistema inmunológico; su desregulación puede desencadenar una respuesta proinflamatoria excesiva que lleve al trabajo de parto prematuro. La vitamina D posee propiedades antiinflamatorias e inmunorreguladoras, por lo que podría modular la respuesta inflamatoria placentaria. Un estudio realizado por Budhwar et al. evaluó el impacto de la variación en la concentración de 25(OH)D en el cordón umbilical y su correlación con la concentración placentaria durante el trabajo de parto prematuro (12, 14, 15, 23).

En el grupo de partos prematuros, se ha observado un aumento en la expresión de marcadores inflamatorios placentarios y una disminución en la expresión de mediadores de señalización de la vitamina D. En cuanto a los cambios histológicos, la capa del sincitiotrofoblasto estaba distorsionada, con depósitos de tejido fibroso en el estroma, vascularización reducida y menor expresión de marcadores de vitamina D. En los embarazos a término, la arquitectura placentaria permanecía vascularizada y los niveles de vitamina D eran normales (12, 14, 15, 23).

6. HIPÓTESIS

H1: La deficiencia de vitamina D incrementa de forma significativa el riesgo de ocurrencia de parto pretérmino.

H0: La deficiencia de vitamina D no incrementa de forma significativa el riesgo de ocurrencia de parto pretérmino.

7. DISEÑO METODÓLIGICO

7.1. Formato de reporte

Esta revisión sistemática y metaanálisis siguió las directrices de los Ítems de Referencia para Publicaciones de Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis (PRISMA 2020) (33) y las directrices de Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis de Estudios Observacionales en Epidemiología (MOOSE) (34).

7.2. Criterios de elegibilidad

7.2.1. Criterios de inclusión

Se incluyeron en la revisión sistemática aquellos estudios que cumplieron con los siguientes criterios:

1. Diseño del estudio: Se incluyeron estudios observacionales de tipo cohorte (prospectivos o retrospectivos), estudios de casos y controles, y estudios transversales analíticos que evalúen la asociación entre deficiencia de vitamina D y la ocurrencia de parto pretérmino.
2. Participantes: Se incluyeron estudios que hayan sido realizados en mujeres embarazadas o mujeres que hayan tenido un parto, independientemente del número de gestaciones previas, edad materna o resultado del embarazo.
3. Exposición: Los estudios debieron evaluar como factor de riesgo la deficiencia de vitamina D durante la gestación, ya sea como factor único o en presencia de otros factores de riesgo.
4. Desenlace: El desenlace principal fue la ocurrencia de parto pretérmino, definido como el nacimiento o terminación del embarazo que ocurre antes de las 37 semanas completas de gestación.
5. Periodo y forma de publicación: Se incluyeron estudios publicados durante los últimos 5 años, contados desde la fecha de inicio de la búsqueda sistemática (1 de enero del 2020 al 31 de Mayo del 2025), en revistas indexadas revisadas por pares.
6. Idioma: Se incluyeron estudios publicados en cualquier idioma.

7. Ubicación geográfica: Se incluyeron estudios de cualquier país o región del mundo, con el fin de permitir el análisis comparativo según región geográfica.

7.2.2. Criterios de exclusión

Se excluirán de la revisión sistemática los siguientes estudios:

1. Diseños no elegibles: Se excluirán revisiones sistemáticas o narrativas, meta-análisis, ensayos clínicos, series de casos, reportes de caso, cartas al editor, comentarios, editoriales, protocolos de investigación y tesis académicas.
2. Enfoque de la exposición no relevante: Se excluirán estudios en los cuales la deficiencia a vitamina D no se evaluó de forma apropiada.
3. Falta de desenlace principal: Se excluyeron estudios que no presentan como desenlace primario o secundario la ocurrencia de parto pretérmino, o que no distingan claramente entre partos pretérminos y a término.
4. Publicaciones duplicadas: En caso de publicaciones duplicadas del mismo estudio, se incluyó únicamente la versión más completa o actualizada.
5. Falta de datos relevantes: Se excluyeron estudios que no reportaron medidas de asociación (como razón de momios, razones de tasas o riesgos relativos) entre los factores de riesgo maternos y el parto pretérmino, o que no brindaron datos suficientes para calcularlas.

7.3. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

En esta revisión sistemática se realizó una búsqueda exhaustiva en cinco bases de datos electrónicas: MEDLINE/PubMed, Embase (Ovid), Scopus, Web of Science (now Web of Knowlege) y SciELO. Se utilizaron una combinación de términos controlados (MeSH en PubMed y Emtree en Embase) y palabras clave relevantes en inglés y español para el resto de bases, cuando correspondió, con el objetivo de identificar todos los estudios observacionales en humanos que hayan evaluado la asociación entre la deficiencia de vitamina D y la ocurrencia de parto pretérmino. La búsqueda abarcó artículos publicados entre el 1 de enero de 2020 y el 31 de Mayo de 2025, sin restricción de idioma. La inclusión de SciELO se realizó con el propósito de captar estudios realizados en América Latina.

Estrategia de búsqueda para PubMed/Medline:

("Vitamin D Deficiency"[Mesh] OR "vitamin D deficiency"[tiab] OR "low vitamin D"[tiab] OR "vitamin D insufficiency"[tiab]) AND ("Pregnancy"[Mesh] OR "pregnancy"[tiab] OR "pregnant women"[tiab] OR "maternal"[tiab]) AND ("Premature Birth"[Mesh] OR "preterm birth"[tiab] OR "preterm delivery"[tiab] OR "premature delivery"[tiab]).

Límite: Fecha del 1 de enero del 2020 al 31 de mayo de 2025

Estrategia de búsqueda para EMBASE:

('vitamin d deficiency'/exp OR 'vitamin d deficiency':ti,ab OR 'low vitamin d':ti,ab OR 'vitamin d insufficiency':ti,ab) AND ('pregnancy'/exp OR pregnancy:ti,ab OR 'pregnant women':ti,ab OR maternal:ti,ab) AND ('preterm birth'/exp OR 'preterm birth':ti,ab OR 'preterm delivery':ti,ab OR 'premature delivery':ti,ab)

Limite: Fecha del 1 de enero del 2020 al 31 de mayo de 2025

Estrategia genérica para Scopus, Web of Science y SciELO

Estrategia para

("vitamin D deficiency" OR "low vitamin D" OR "vitamin D insufficiency") AND (pregnancy OR "pregnant women" OR maternal) AND ("preterm birth" OR "preterm delivery" OR "premature delivery")

Límite: Fecha del 1 de enero del 2020 al 31 de mayo de 2025

Todas las búsquedas serán realizadas las autoras de esta tesis.

7.4. Proceso de selección de estudios

Tras completar la búsqueda bibliográfica en las cinco bases de datos electrónicas seleccionadas, todos los registros recuperados fueron exportados al software EndNote™ 20 (https://endnote.com/es/) con el propósito de organizar las referencias y eliminar duplicados durante la fase de identificación.

A continuación, dos revisores (las autoras de esta tesis) evaluaron de forma independiente los títulos y resúmenes de los estudios identificados, aplicando los criterios de inclusión previamente establecidos para determinar su elegibilidad inicial. Aquellos artículos que no guardaban relación clara con los objetivos de la revisión fueron excluidos en esta etapa. Los registros que cumplieron con los criterios preliminares fueron seleccionados para su evaluación a texto completo, la cual también fue realizada de manera independiente por ambos revisores, con el fin de confirmar su inclusión o exclusión definitiva (fases de cribado y evaluación en texto completo).

De forma complementaria, se llevó a cabo una búsqueda manual de referencias bibliográficas en los artículos incluidos (búsqueda hacia atrás), así como una revisión de estudios previos, tanto sistemáticos como narrativos, relacionados con el tema de interés. Esto tuvo como objetivo identificar publicaciones potencialmente relevantes que no hubieran sido captadas durante la búsqueda automatizada. En los casos en que se detectaron múltiples publicaciones basadas en una misma cohorte o población, se seleccionó únicamente aquella versión que presentaba una muestra más amplia o datos más completos, priorizando así la información más robusta y evitando la duplicación de resultados.

Cualquier discrepancia entre los revisores fue resuelta mediante discusión. En caso de no llegar a un acuerdo, se recurrió a un tercer revisor como árbitro (el tutor de esta tesis). Todo el procedimiento de selección de estudios fue documentado de manera transparente y fueron ilustrado mediante un diagrama de flujo conforme a las directrices establecidas por la declaración PRISMA 2020.

7.5. Extracción de la información

Para la presente revisión sistemática, se elaboró una matriz de extracción de datos, la cual fue sometida a una prueba piloto utilizando seis estudios seleccionados aleatoriamente que cumplían con los criterios de inclusión. Esta prueba permitió evaluar la estructura de la matriz y realizar los ajustes necesarios para asegurar su claridad, pertinencia y utilidad práctica.

Una vez finalizada y optimizada la matriz, un primer revisor realizó la extracción de datos de todos los estudios incluidos. Posteriormente, un segundo revisor revisó de forma independiente la información extraída, verificando la precisión, congruencia y completitud de los datos registrados. Las discrepancias detectadas entre ambos revisores fueron resueltas mediante discusión y consenso; en los casos en que no se alcanzó un acuerdo, se recurrió a un tercer revisor como árbitro.

Los datos extraídos de cada estudio incluyeron: nombre del autor o autores, año de publicación, país o región del estudio, diseño del estudio, características de la población incluida (edad materna, antecedentes obstétricos, condiciones clínicas relevantes), tamaño de la muestra, periodo de recolección de datos, tipo de parto pretérmino evaluado (espontáneo, inducido o ambos), método de evaluación de la deficiencia de vitamina D, forma de medición del desenlace (parto pretérmino), medidas de asociación reportadas (razón de momios, riesgo relativo u otras), intervalos de confianza, significancia estadística, y variables consideradas en los modelos de ajuste por posibles factores de confusión.

Las características generales de los estudios incluidos, así como sus principales resultados, fueron organizadas en tablas resumidas. Estas tablas diferenciaron los estudios según región geográfica o nivel de ingreso del país, y constituyeron la base para el análisis comparativo y la síntesis narrativa de los hallazgos. Cuando la homogeneidad metodológica y estadística entre los estudios lo permitió, se procedió a realizar una síntesis cuantitativa adicional mediante metanálisis, cuyos resultados fueron presentados en tablas complementarias.

7.6. Evaluación del riesgo de sesgo y calidad de los estudios

Para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios incluidos en la revisión final, se utilizaron las herramientas de evaluación crítica del Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Tools, aplicando la versión correspondiente según el diseño metodológico de cada estudio observacional, es decir, las versiones específicas para estudios de cohortes, estudios de casos y controles, y estudios transversales analíticos (https://jbi.global/critical-appraisal-tools). Asimismo, se empleó la escala Newcastle-Ottawa (NOS) como complemento metodológico en la valoración de calidad. Estas herramientas permitieron examinar de manera sistemática la calidad metodológica de los estudios, identificando posibles fuentes de sesgo relacionadas con la selección de participantes, la medición de variables, el control de factores de confusión, la validez interna y la adecuación de los análisis estadísticos realizados.

Cada estudio fue evaluado de forma independiente por dos revisores, quienes aplicaron los criterios correspondientes a la herramienta seleccionada según el diseño del estudio. Las discrepancias entre los revisores fueron resueltas mediante discusión y consenso; en los casos en que no se alcanzó un acuerdo, se consultó a un tercer revisor para dirimir la diferencia.

Para cada estudio evaluado, se emitió un juicio global sobre el riesgo de sesgo (alto, moderado o bajo), considerando tanto el número de ítems cumplidos como la presencia de dominios críticos con riesgo evidente de sesgo. Los resultados de estas evaluaciones fueron organizados en tablas resumen, y se utilizaron para contextualizar la interpretación de los hallazgos en la síntesis narrativa, así como para valorar la solidez de la evidencia global generada por esta revisión sistemática.

7.7. Métodos de síntesis

En una primera etapa, la información extraída de los estudios incluidos fue sintetizada de forma narrativa y organizada en tablas descriptivas, en las cuales se detallaron las características metodológicas de cada estudio, los factores de riesgo maternos evaluados, las definiciones utilizadas para parto pretérmino y los

principales hallazgos. Esta síntesis narrativa permitió clasificar y comparar los estudios en función del diseño metodológico, la población analizada, el contexto geográfico y los factores de riesgo maternos considerados (clínicos, sociodemográficos, obstétricos, conductuales, entre otros).

Posteriormente, se llevó a cabo una síntesis cuantitativa mediante metaanálisis, siempre que se identificó un número suficiente de estudios con medidas de asociación comparables. Se dio prioridad a los desenlaces dicotómicos, como la ocurrencia de parto pretérmino (definido como nacimiento antes de las 37 semanas de gestación) en función de la exposición a deficiencia de vitamina D durante el embarazo. Para este análisis, se combinaron estudios que reportaban medidas de asociación como razones de momios (odds ratios), riesgos relativos (risk ratios) o razones de tasas (rate ratios), junto con sus respectivos intervalos de confianza al 95%. En los casos en que las medidas no fueron reportadas directamente, se estimaron a partir de los datos crudos disponibles en los estudios.

Los metanálisis se realizaron utilizando el software Comprehensive Meta-Analysis (CMA), versión 3. Para cada estudio, se extrajeron las estimaciones puntuales, los intervalos de confianza y los tamaños muestrales. Se priorizaron las medidas ajustadas por posibles variables de confusión, cuando estuvieron disponibles. En todos los casos, se aplicó un modelo de efectos aleatorios, considerando la heterogeneidad esperada entre los estudios en relación con el diseño, la población incluida y el contexto clínico.

Las estimaciones agrupadas del efecto de los factores de riesgo maternos sobre el parto pretérmino fueron presentadas mediante diagramas de bosque (forest plots), junto con los intervalos de confianza del 95%. La heterogeneidad estadística entre los estudios se evaluó mediante el estadístico I^2 y la prueba Q de Cochran, considerándose significativa cuando el valor de I^2 fue igual o superior al 50% y el valor de $p < 0.05$. Además, se calculó el intervalo de predicción para valorar la variabilidad del efecto verdadero entre los estudios incluidos.

7.8. Evaluación del sesgo de publicación

El sesgo de publicación se evaluó de manera objetiva mediante la prueba de regresión de Egger y de forma subjetiva a través del gráfico de embudo. La presencia de asimetría en el gráfico de embudo, junto con un valor de $p < 0,05$ en la prueba de regresión de Egger, sugirió la existencia de sesgo de publicación.

7.9. Limitaciones del estudio

Durante la realización del estudio se identificaron diversas limitaciones metodológicas y contextuales, las cuales fueron abordadas mediante estrategias específicas para mitigar su impacto en los resultados y conclusiones.

Una de las principales limitaciones fue la heterogeneidad observada entre los estudios incluidos, especialmente en relación con las definiciones empleadas para el parto pretérmino y la forma en que se clasificó la exposición a la deficiencia de vitamina D. Esta variabilidad dificultó la comparación directa de los resultados. Para superar esta dificultad, se procedió a agrupar las variables en categorías conceptualmente equivalentes, lo que permitió una mayor coherencia analítica. Asimismo, cuando fue posible, se realizaron análisis por subgrupos que facilitaron la identificación de patrones específicos dentro de las diferencias observadas.

Otra limitación importante fue el posible sesgo de publicación, dado que algunos estudios con resultados no significativos podrían no haber sido publicados, generando una sobreestimación de ciertos efectos. Para reducir este riesgo, se incluyó literatura gris en la búsqueda sistemática y se utilizaron múltiples bases de datos, lo que permitió ampliar el espectro de estudios considerados y minimizar la pérdida de información relevante.

También se enfrentó el desafío de la calidad metodológica variable entre los estudios. Algunos de ellos presentaban limitaciones, como la ausencia de control adecuado de variables de confusión. Esta situación se abordó mediante una evaluación rigurosa del riesgo de sesgo de cada estudio y la realización de análisis de sensibilidad, con el objetivo de determinar si la inclusión o exclusión de estudios

con mayor riesgo metodológico modificaba de forma sustancial los resultados generales.

Finalmente, se reconoció que la mayoría de los estudios incluidos provenían de países de ingresos altos, lo cual limitó la aplicabilidad de los hallazgos a contextos con diferentes realidades socioeconómicas. Esta limitación fue tenida en cuenta al momento de interpretar los resultados, incorporando una reflexión crítica sobre la transferibilidad de la evidencia a otros entornos, especialmente aquellos con menor representación en la literatura científica.

8. RESULTADOS

8.1. Identificación, screening, revisión y selección de estudios

El diagrama de flujo PRISMA presentado (gráfico 1) resume el proceso de identificación, evaluación y selección de estudios para esta revisión sistemática sobre deficiencia de vitamina D como factor de riesgo de parto pretérmino. A continuación, se describe este proceso.

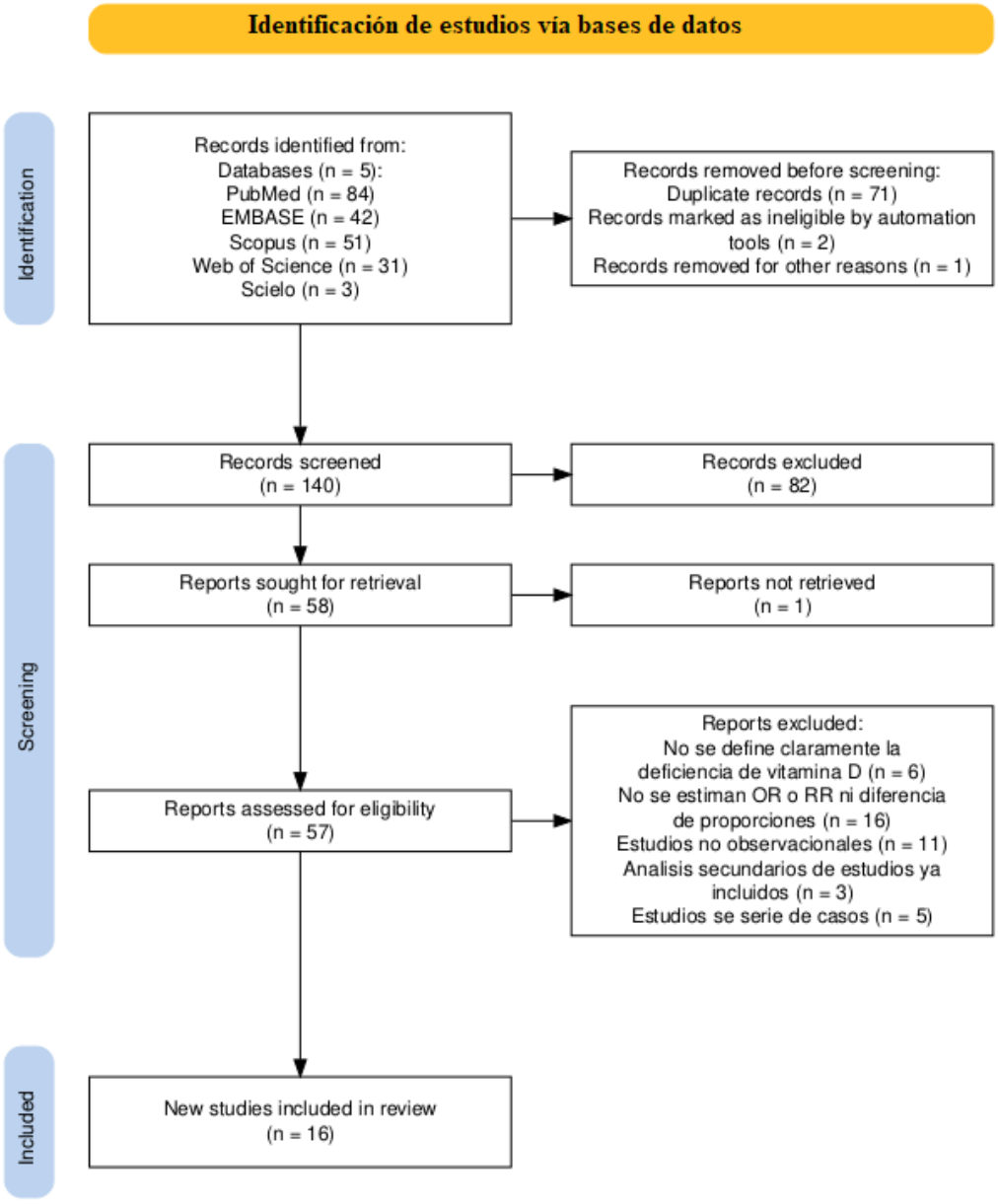
Durante la fase de identificación, se recuperaron un total de 211 registros provenientes de cinco bases de datos científicas: PubMed (n = 84), EMBASE (n = 42), Scopus (n = 51), Web of Science (n = 31) y SciELO (n = 3). Antes del proceso de cribado, se eliminaron 74 registros: 71 por ser duplicados, 2 por haber sido considerados no elegibles mediante herramientas automatizadas y 1 por otras razones no especificadas. Como resultado, 140 registros fueron sometidos a evaluación inicial.

En la fase de cribado, se excluyeron 82 registros tras la revisión de títulos y resúmenes, quedando 58 artículos para ser recuperados en texto completo. De estos, uno no pudo ser obtenido, por lo que se evaluaron 57 informes completos para determinar su elegibilidad.

Durante esta evaluación detallada, se excluyeron 41 estudios por las siguientes razones: en 6 de ellos no se definía claramente la deficiencia de vitamina D; en 16 no se estimaban medidas de asociación relevantes como odds ratios (OR), riesgos relativos (RR) o diferencias de proporciones; 11 estudios no eran observacionales; 3 eran análisis secundarios de estudios ya incluidos; y 5 eran series de casos.

Finalmente, 16 estudios cumplieron con los criterios de inclusión establecidos y fueron incorporados en la revisión sistemática.

Gráfico 1. Diagrama de flujo PRISMA para identificación, screening y selección de estudios incluidos en la revisión sistemática



Nota: diagrama realizado con https://estech.shinyapps.io/prisma_flowdiagram/

Haddaway, N. R., Page, M. J., Pritchard, C. C., & McGuinness, L. A. (2022). PRISMA2020: An R package and Shiny app for producing PRISMA 2020-compliant flow diagrams, with interactivity for optimised digital transparency and Open Synthesis Campbell Systematic Reviews, 18, e1230. https://doi.org/10.1002/cl2.1230 (35)

8.2. Características de los estudios seleccionados

La revisión sistemática incluyó un total de 16 estudios observacionales que evaluaron la asociación entre la deficiencia de vitamina D durante el embarazo y el riesgo de parto pretérmino (cuadro 1). En cuanto al diseño metodológico, se identificaron ocho estudios de cohorte prospectiva (2,3,5–8,11,13,15,16), cinco estudios de caso-control, uno de ellos anidado (1,9,10,12,14), dos estudios transversales comparativos (4,14) y un análisis post hoc de cohorte (16). Esta diversidad metodológica permitió examinar la relación entre exposición y desenlace tanto desde una perspectiva longitudinal como a través de comparaciones puntuales entre grupos.

Los estudios de cohorte prospectiva incluyeron de forma conjunta a 14,934 mujeres embarazadas, con tamaños muestrales que oscilaron desde 117 hasta 6,758 participantes. Los cinco estudios de caso-control, incluyendo el diseño anidado, analizaron un total de 873 mujeres (436 casos y 437 controles) (1,9,10,12,14), mientras que los dos estudios transversales comparativos aportaron datos de 314 participantes (4,14). En total, la revisión integró evidencia proveniente de 16,121 mujeres evaluadas durante el embarazo.

Los estudios fueron publicados entre los años 2020 y 2025 y se desarrollaron en una amplia variedad de contextos geográficos: Estados Unidos (3,7,15,16), Reino Unido (5), Suecia (1), Suiza (14), Francia (13), España (11), Eslovenia (12), China (6,8), India (2), Nigeria (4), Sudán (10) y Bangladesh (9). En cuanto al entorno de realización, algunos estudios fueron multicéntricos o poblacionales (3,5,8,13,16), mientras que otros se llevaron a cabo en hospitales o clínicas (1,2,4,6,7,9–12,14,15). La mayoría de los estudios emplearon muestreo no aleatorio, salvo el de Wang et al. (2024) (8), que utilizó muestreo aleatorio en una cohorte poblacional en China.

En todos los estudios, el desenlace fue el parto pretérmino, definido de manera consistente como el nacimiento ocurrido antes de las 37 semanas completas de gestación. En algunos casos, este desenlace fue el objetivo principal del estudio (1,2,4,6,7,9,10), mientras que en otros se analizó como resultado secundario

(3,5,8,11–13,15,16). La exposición se evaluó mediante la medición de los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D, utilizando métodos estandarizados como cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) (1,3,5,7,13–16), ELISA (2,9–12), CLIA (4,6) o cuestionarios de frecuencia alimentaria validados (FFQ) (8). Los puntos de corte para definir deficiencia variaron entre estudios, desde <20 ng/mL hasta <50 nmol/L, y en un caso (Davis et al., 2024) se utilizó una definición funcional combinando vitamina D y hormona paratiroidea (PTH) (16).

Las medidas de asociación utilizadas fueron diversas. Los estudios de cohorte y el análisis post hoc reportaron riesgos relativos (RR), tanto crudos como ajustados (2,3,5–8,11,13,15,16), mientras que los estudios de caso-control estimaron razones de momios (OR) (1,9,10,12). En los estudios transversales se presentaron proporciones comparativas entre grupos (4,14), aunque uno de ellos también reportó OR crudo (14). La mayoría de los estudios realizaron ajustes multivariables para controlar confusores, incluyendo edad materna, índice de masa corporal (IMC), tabaquismo, paridad, etnia, educación, antecedentes obstétricos, uso de suplementos y enfermedades maternas preexistentes como el lupus eritematoso sistémico.

Cuadro 1. Características de los estudios seleccionados (parte 1)

Autor, año, país	Diseño del estudio	Objetivo del estudio	Características de la población (tamaño, y tipo de muestreo)	Evaluación de la exposición Deficiencia de vitamina D	Desenlace (definición del estudio)	Resultados de los estudios de cohorte	Resultados de estudios caso-control y transversales	Ajuste de confusores
Olstrup et al., 2025, Suecia (36)	Caso-control	Evaluar la asociación entre niveles maternos de vitamina D y parto pretérmino	206 mujeres (103 casos, 103 controles); pareadas por edad gestacional al ingreso; muestreo no aleatorio	LC-MS/MS; deficiencia <50 nmol/L	Parto antes de las 37 semanas	No aplica	Casos: 103 (72 con deficiencia); Controles: 103 (53 con deficiencia)	Sí; edad materna, IMC, tabaquismo, educación
Gowtham et al., 2022, India (37)	Cohorte prospectivo	Evaluar impacto de hipovitaminosis D en resultados neonatales incluyendo parto pretérmino	400 embarazadas; seguimiento hasta parto; muestreo no aleatorio	ELISA; deficiencia <20 ng/mL	Parto <37 semanas	Expuestos: 120 (27 PTB); No expuestos: 280 (18 PTB); RR crudo: 2.6 (IC 95%: 1.4–4.8)	No aplica	Sí; edad, paridad, IMC, suplementos
Beck et al., 2025, EE.UU.(38)	Cohorte prospectivo multicéntrico	Evaluar vitamina D y crecimiento fetal, y su relación con eventos adversos incluyendo parto pretérmino (secundario)	1,912 embarazadas; muestreo no aleatorio	LC-MS/MS; deficiencia <50 nmol/L	PTB <37 semanas	Expuestos: 514 (65 PTB); No expuestos: 1,398 (100 PTB); RR ajustado: 1.23 (IC 95%: 0.95–1.58)	No aplica	Sí; raza, educación, IMC, diabetes, clínica
Ayeni et al., 2024, Nigeria (39)	Transversal (comparativo)	Describir niveles plasmáticos de vitamina D en madres y neonatos prematuros vs. a término	110 díadas madre-hijo (55 prematuros, 55 a término); muestreo no aleatorio	CLIA; deficiencia <30 ng/mL	Prematuro: <37 semanas; según edad gestacional clínica	No aplica	Casos: 55 (41 con deficiencia); Controles: 55 (30 con deficiencia)	No; sólo análisis descriptivo

Note: PTB: preterm birth (parto pretérmino); RR: relative risk (riesgo relativo); OR: odds ratio (razón de momios); IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; FFQ: food frequency questionnaire (cuestionario de frecuencia alimentaria); CLIA: quimioluminiscencia inmunoensayo; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay (ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas); LC-MS/MS: cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem; LES: lupus eritematoso sistémico; NICHD: National Institute of Child Health and Human Development (Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano de EE.UU.).

Cuadro 1. Características de los estudios seleccionados (parte 2)

Autor, año, país	Diseño del estudio	Objetivo del estudio	Características de la población (tamaño, y tipo de muestreo)	Evaluación de la exposición Deficiencia de vitamina D	Desenlace (definición del estudio)	Resultados de los estudios de cohorte	Resultados de estudios caso-control y transversales	Ajuste de confusores
O'Callaghan et al., 2024, Reino Unido (40)	Análisis secundario de cohorte prospectiva (UPBEAT)	Asociar niveles de vitamina D con resultados del embarazo en mujeres con obesidad	829 embarazadas con obesidad; muestreo no aleatorio	LC-MS/MS; <50 nmol/L = deficiencia	Parto <37 semanas	Expuestos: 494 (35 PTB); No expuestos: 335 (17 PTB); RR ajustado no significativo	No aplica	Sí; edad, IMC, etnia, tabaquismo
Jiang et al., 2021, China(41)	Cohorte prospectivo	Evaluar relación de vitamina D con resultados perinatales y crecimiento infantil	2,013 embarazadas; muestreo no aleatorio	Quimioluminiscencia; <50 nmol/L = deficiencia	Parto pretérmino <37 semanas	Expuestos: 1,019 (84 PTB); No expuestos: 994 (63 PTB); RR crudo: 1.35; ajustado: 1.23 (IC: 1.01–1.51)	No aplica	Sí; edad, IMC, paridad, tabaquismo
Woo et al., 2023, EE.UU. (42)	Cohorte prospectiva	Evaluar vitamina D como predictor de parto pretérmino en mujeres afroamericanas	340 mujeres afroamericanas; muestreo no aleatorio	LC-MS/MS; deficiencia <20 ng/mL	<37 semanas	Expuestas: 208 (42 PTB); No expuestas: 132 (11 PTB); RR ajustado: 3.12 (IC: 1.52–6.38)	No aplica	Sí; nivel socioeconómico, IMC, infecciones
Wang et al., 2024, China (43)	Cohorte prospectivo poblacional	Evaluar ingesta dietética de vitamina D con recién nacidos pequeños y vulnerables	6,758 embarazadas; muestreo aleatorio	Cuestionario FFQ validado; terciles de ingesta	Parto pretérmino no fue outcome principal, pero se analizó secundariamente	T1: 2,239 (72 PTB); T3: 2,279 (55 PTB); RR ajustado T1 vs T3: 1.31 (IC: 1.00–1.72)	No aplica	Sí; educación, paridad, energía total

Note: PTB: preterm birth (parto pretérmino); RR: relative risk (riesgo relativo); OR: odds ratio (razón de momios); IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; FFQ: food frequency questionnaire (cuestionario de frecuencia alimentaria); CLIA: quimioluminiscencia inmunoensayo; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay (ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas); LC-MS/MS: cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem; LES: lupus eritematoso sistémico; NICHD: National Institute of Child Health and Human Development (Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano de EE.UU.).

Cuadro 1. Características de los estudios seleccionados (parte 3)

Autor, año, país	Diseño del estudio	Objetivo del estudio	Características de la población (tamaño, y tipo de muestreo)	Evaluación de la exposición Deficiencia de vitamina D	Desenlace (definición del estudio)	Resultados de los estudios de cohorte	Resultados de estudios caso-control y transversales	Ajuste de confusores
Tahsin et al., 2023, Bangladesh (44)	Caso-control anidado	Asociar deficiencia de vitamina D con riesgo de parto pretérmino	258 mujeres (129 casos, 129 controles); muestreo pareado	ELISA; <20 ng/mL = deficiencia	<37 semanas	No aplica	Casos: 129 (87 con deficiencia); Controles: 129 (59 con deficiencia); OR ajustado: 3.07 (IC: 1.69–5.57)	Sí; edad, IMC, anemia
Abdelrahiem et al., 2022, Sudán (45)	Caso-control	Asociar niveles séricos de 25(OH)D con parto pretérmino	120 mujeres (60 PTB, 60 controles); no aleatorio	ELISA; <50 nmol/L = deficiencia	<37 semanas	No aplica	Casos: 60 (48 con deficiencia); Controles: 60 (33 con deficiencia); OR ajustado: 2.42 (IC: 1.05–5.57)	Sí; IMC, edad gestacional, historia obstétrica
Pérez-Castillo et al., 2020, España (46)	Cohorte prospectiva	Evaluar vitamina D, PTH, calcio y fósforo con eventos adversos perinatales	117 embarazadas; muestreo no aleatorio	ELISA; <20 ng/mL	PTB entre outcomes, no fue primario	Deficiencia: 69 (12 PTB); No deficiencia: 48 (3 PTB); OR crudo: 2.86 (IC: 0.74–10.97)	No aplica	Sí; edad, tabaquismo
Treiber et al., 2020, Eslovenia (47)	Cohorte prospectiva	Relación entre niveles de vitamina D en cordón umbilical y desenlaces neonatales	227 recién nacidos; muestreo consecutivo	ELISA; <50 nmol/L	PTB como variable secundaria	Deficiencia: 76 (9 PTB); No deficiencia: 151 (4 PTB); RR crudo: 4.48 (IC no reportado)	No aplica	No claro; análisis limitado

Note: PTB: preterm birth (parto pretérmino); RR: relative risk (riesgo relativo); OR: odds ratio (razón de momios); IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; FFQ: food frequency questionnaire (cuestionario de frecuencia alimentaria); CLIA: quimioluminiscencia inmunoensayo; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay (ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas); LC-MS/MS: cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem; LES: lupus eritematoso sistémico; NICHD: National Institute of Child Health and Human Development (Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano de EE.UU.).

Cuadro 1. Características de los estudios seleccionados (parte 4)

Autor, año, país	Diseño del estudio	Objetivo del estudio	Características de la población (tamaño, y tipo de muestreo)	Evaluación de la exposición Deficiencia de vitamina D	Desenlace (definición del estudio)	Resultados de los estudios de cohorte	Resultados de estudios caso-control y transversales	Ajuste de confusores
Vivanti et al., 2020, Francia (23)	Cohorte prospectiva multicéntrica	Evaluar asociación de vitamina D con resultados obstétricos, incluyendo PTB	1,757 embarazadas; muestreo multicéntrico	LC-MS/MS; <20 ng/mL	<37 semanas	Expuestos: 1,070 (99 PTB); No expuestos: 687 (39 PTB); RR ajustado: 1.6 (IC: 1.1–2.3)	No aplica	Sí; edad, etnia, IMC, paridad
Christoph et al., 2020, Suiza (48)	Transversal	Determinar prevalencia de deficiencia de vitamina D y asociación con resultados	204 mujeres primer trimestre; no aleatorio	LC-MS/MS; <30 nmol/L	PTB no fue primario; se reporta como hallazgo	126 con deficiencia (12 PTB); 78 sin deficiencia (3 PTB); OR crudo: 3.14	Sí; IMC, temporada, suplementación	
Madanchi et al., 2025, EE.UU.(49)	Cohorte prospectiva	Evaluar vitamina D y desenlaces en mujeres con lupus	245 embarazadas con LES; muestreo clínico	LC-MS/MS; <20 ng/mL	PTB incluido entre múltiples desenlaces	Deficiencia: 108 (32 PTB); No deficiencia: 137 (20 PTB); OR ajustado: 1.95 (IC: 1.03–3.70)	No aplica	Sí; actividad de LES, tratamiento
Davis et al., 2024, EE.UU.(50)	Análisis post hoc de cohorte	Explorar papel de deficiencia funcional de vitamina D en embarazo	1,063 embarazadas; cohorte NICHD	LC-MS/MS + PTH; deficiencia funcional definida combinando ambos	PTB como outcome incluido	Deficiencia funcional: 324 (56 PTB); No funcional: 739 (41 PTB); RR ajustado: 2.12 (IC: 1.47–3.06)	No aplica	Sí; edad, raza, educación

Note: PTB: preterm birth (parto pretérmino); RR: relative risk (riesgo relativo); OR: odds ratio (razón de momios); IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; FFQ: food frequency questionnaire (cuestionario de frecuencia alimentaria); CLIA: quimioluminiscencia inmunoensayo; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay (ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas); LC-MS/MS: cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem; LES: lupus eritematoso sistémico; NICHD: National Institute of Child Health and Human Development (Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano de EE.UU.).

8.3. Síntesis de la evidencia (metanálisis)

8.3.1. Estudios de caso-control y transversales

El metaanálisis incluyó cinco estudios observacionales de tipo caso-control (n = 3) y transversal comparativo (n = 2) publicados entre 2020 y 2025 (1,4,9,10,14), con un total de 362 casos de parto pretérmino y 425 controles (cuadro 2). Todos los estudios evaluaron la exposición a deficiencia de vitamina D utilizando distintos métodos de laboratorio, y emplearon definiciones con puntos de corte variables. Se estimaron odds ratios (OR) crudos o ajustados como medida de asociación entre la deficiencia de vitamina D y la ocurrencia de parto pretérmino.

La estimación combinada bajo un modelo de efectos aleatorios mostró una asociación significativa entre deficiencia de vitamina D y mayor probabilidad de parto pretérmino, con un OR conjunto de 3.78 (intervalo de confianza del 95%: 1.84 a 7.75; $p < 0.001$) (cuadro 3 y gráfico 2). El modelo de efectos fijos arrojó un OR menor pero también significativo (OR = 2.86; IC95%: 2.11 a 3.87). La prueba z para el efecto combinado fue estadísticamente significativa ($z = 3.625$; $p < 0.001$), lo que confirma que el efecto combinado se diferencia de la ausencia de asociación.

Se observó una heterogeneidad estadísticamente significativa entre los estudios (estadístico $Q = 17.98$; $gl = 4$; $p = 0.0012$), con un grado alto de inconsistencia ($I^2 = 77.76\%$; IC95%: 46.43 a 90.77), lo que indica variabilidad importante entre las estimaciones individuales (cuadro 3).

Respecto al sesgo de publicación, la prueba de Egger fue estadísticamente significativa (intercepto = 4.9955; IC95%: 0.14 a 9.85; $p = 0.0467$), lo que sugiere posible presencia de sesgo. La prueba de Begg fue marginalmente significativa (Tau de Kendall = 0.8; $p = 0.0500$), lo que también refuerza esta posibilidad. Estos hallazgos deben considerarse al interpretar la magnitud del efecto combinado (cuadro 4 y gráfico 3).

Cuadro 2. Resumen de resultados de estudios caso-control y transversales seleccionados para metanálisis

Autor (año)	Tipo de estudio	N° de casos (PTB)	Casos con deficiencia	N° de controles (a término)	Controles con deficiencia
Olstrup et al. (2025)	Caso-control	103	72	103	53
Tahsin et al. (2023)	Caso-control anidado	129	87	129	59
Abdelrahiem et al. (2022)	Caso-control	60	48	60	33
Ayeni et al. (2024)	Transversal	55	41	55	30
Christoph et al. (2020)	Transversal	15 (estimado)	12	78	3

Cuadro 3. Estimación de la asociación (Odd Ratios combinado) entre la deficiencia de vitamina D y la ocurrencia de parto pretérmino a partir de la evidencia generada por estudios tipo caso-control y estudios transversales, publicados entre 2020 y 2025.

Estudio	Deficiencia de vitamina D / Casos	Deficiencia de vitamina D /controles	Odds ratio	IC95%	z	P	Ponderación	
							Fijo	Aleatorio
Olstrup et al. (2025)	72/103	53/103	2.191	1.237 - 3.880			29.52	23.65
Tahsin et al. (2023)	87/129	59/129	2.458	1.482 - 4.075			37.72	24.44
Abdelrahiem et al. (2022)	48/60	33/60	3.273	1.453 - 7.369			14.63	20.53
Ayeni et al. (2024)	41/55	30/55	2.44	1.090 - 5.465			14.84	20.6
Christoph et al. (2020)	dic-15	mar-78	100	18.04 - 554.2			3.29	10.78
Total (efecto fijo)	260/362	178/425	2.858	2.112 - 3.869	6.799	<0.001	100	100
Total (efecto aleatorio)	260/362	178/425	3.777	1.841 - 7.749	3.625	<0.001	100	100

Nota: Se observó una heterogeneidad estadísticamente significativa entre los estudios (Q = 17.9844; gl = 4; p = 0.0012), con un grado alto de inconsistencia (I^2 = 77.76%; IC del 95%: 46.43 a 90.77). La prueba de Egger mostró evidencia de sesgo de publicación (intercepto = 4.9955; IC del 95%: 0.1385 a 9.8524; p = 0.0467), mientras que la prueba de Begg fue marginalmente significativa (Tau de Kendall = 0.8; p = 0.0500).

Gráfico 2. Gráfico de Forrest de la estimación de la asociación (odds ratio combinado) entre la deficiencia de vitamina D y la ocurrencia de parto pretérmino a partir de la evidencia generada por estudios caso control y estudios transversales publicados entre 2020 y 2025.

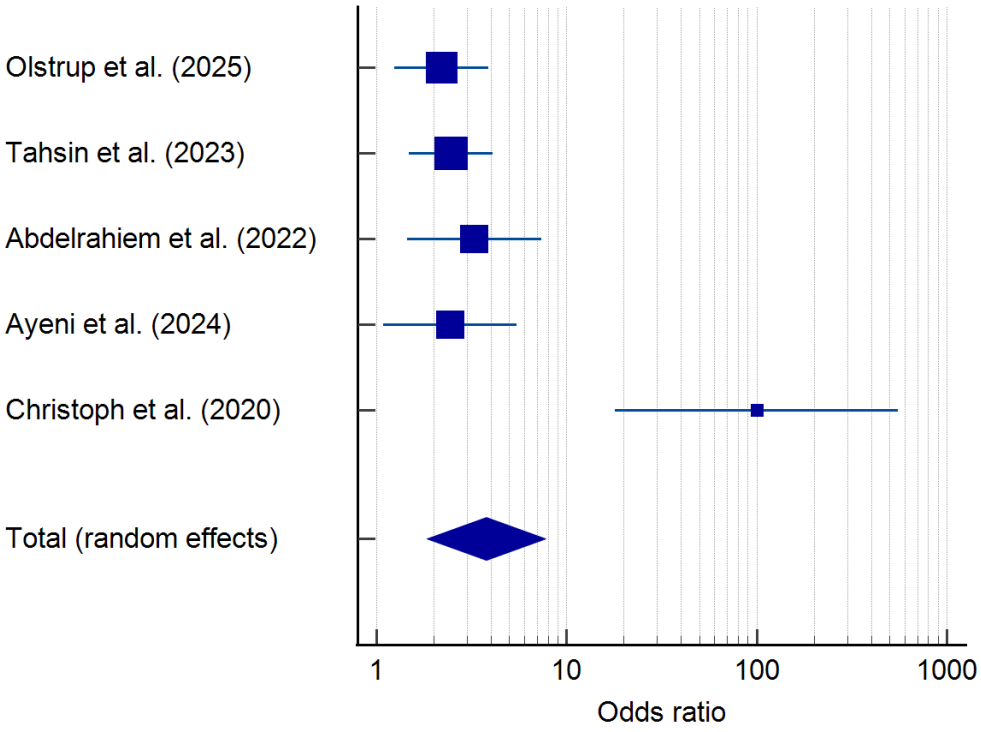
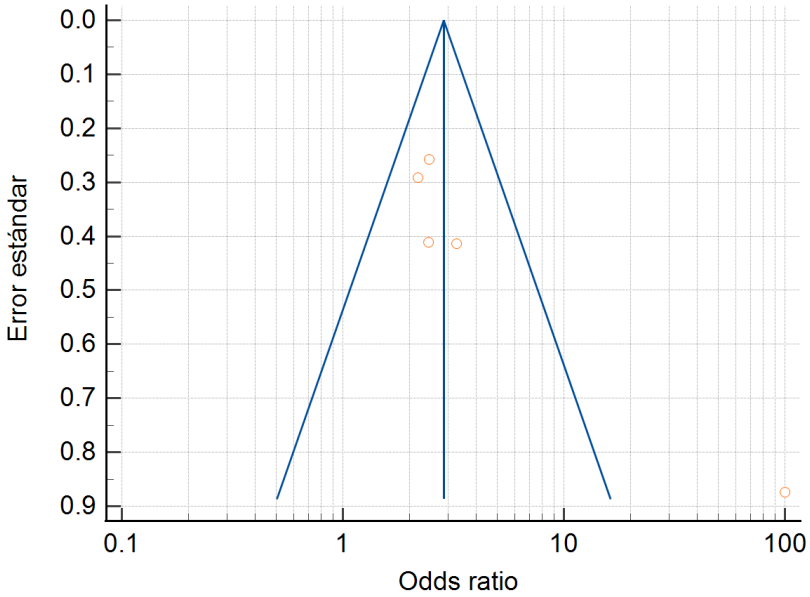


Gráfico 3. Gráfico de embudo de odds ratios para evaluación de la posible presencia de sesgo de publicación de los estudios caso control y transversales seleccionados para metanálisis



8.3.2. Estudios de cohorte

El segundo metaanálisis incluyó 11 estudios de cohorte prospectiva, que en conjunto analizaron 6,241 mujeres expuestas a deficiencia de vitamina D y 7,180 no expuestas, con 533 eventos (partos pretérminos) en el grupo expuesto y 371 en el grupo no expuesto (cuadro 4). Las cohortes fueron desarrolladas en contextos clínicos y poblacionales en países como Estados Unidos, Reino Unido, China, Nigeria y Francia (2,3,5–8,11–13,15,16).

Cuadro 4. Resumen de resultados de estudios de cohorte seleccionados para metanálisis

Autor (año)	Tipo de cohorte	N° expuestos (deficiencia)	PTB en expuestos	N° no expuestos (sin deficiencia)	PTB en no expuestos
Gowtham et al. (2022)	Prospectiva	120	27	280	18
Beck et al. (2025)	Prospectiva	514	65	1,398	100
O'Callaghan et al. (2024)	Prospectiva secundaria	494	35	335	17
Jiang et al. (2021)	Prospectiva	1,019	84	994	63
Woo et al. (2023)	Prospectiva	208	42	132	11
Wang et al. (2024)	Prospectiva	2,239	72	2,279	55
Pérez-Castillo et al. (2020)	Prospectiva	69	12	48	3
Treiber et al. (2020)	Prospectiva	76	9	151	4
Vivanti et al. (2020)	Prospectiva multicéntrica	1,070	99	687	39
Madanchi et al. (2025)	Prospectiva (LES)	108	32	137	20
Davis et al. (2024)	Prospectiva (NICHD)	324	56	739	41

Bajo el modelo de efectos aleatorios, el riesgo relativo (RR) combinado de parto pretérmino en mujeres con deficiencia de vitamina D fue de 1.95 (IC95%: 1.56 a 2.44; $p < 0.001$). El modelo de efectos fijos arrojó una estimación ligeramente inferior (RR = 1.80; IC95%: 1.58 a 2.04), pero igualmente estadísticamente significativa ($z = 8.901$; $p < 0.001$). Estos resultados indican que la deficiencia de vitamina D se asoció con un riesgo aproximadamente 95% mayor de parto pretérmino en comparación con mujeres sin deficiencia (cuadro 5 y gráfico 4).

La heterogeneidad entre estudios fue significativa ($Q = 25.54$; $gl = 10$; $p = 0.0044$), con un índice de inconsistencia I^2 de 60.85% (IC95%: 24.32 a 79.75), lo que representa una heterogeneidad moderada a alta, atribuible posiblemente a diferencias en población, definición de exposición o covariables ajustadas (cuadro 5).

En cuanto al sesgo de publicación, no se observó evidencia estadísticamente significativa según la prueba de Egger (intercepto = 2.1445; IC95%: -0.5826 a 4.8716; p = 0.1090) ni según la prueba de Begg (Tau de Kendall = 0.3455; p = 0.1391), lo que sugiere una menor probabilidad de distorsión por publicación selectiva en este conjunto de estudios (cuadro 5 y gráfico 5).

Cuadro 5. Estimación de la asociación (riesgo relativo combinado) entre la deficiencia de vitamina D y la ocurrencia de parto pretérmino a partir de la evidencia generada por estudios de cohorte publicados entre 2020 y 2025.

Estudio	Evento / Expuestos	Eventos / No expuestos	Riesgo Relativo (RR)	IC95%	z	P	Ponderación (%)	
							Fijo	Aleatorio
Gowtham et al. (2022)	27/120	18/280	3.5	2.006 - 6.107			5.47	8.3
Beck et al. (2025)	65/514	100/1398	1.768	1.316 - 2.376			19.42	13.04
O'Callaghan et al. (2024)	35/494	17/335	1.396	0.795 - 2.451			5.36	8.22
Jiang et al. (2021)	84/1019	63/994	1.301	0.949 - 1.782			17.11	12.66
Woo et al. (2023)	42/208	11/132	2.423	1.294 - 4.536			4.31	7.31
Wang et al. (2024)	72/2239	55/2279	1.332	0.943 - 1.884			14.15	12.04
Pérez-Castillo et al. (2020)	dic-69	mar-48	2.783	0.829 - 9.335			1.16	2.88
Treiber et al. (2020)	sep-76	4/151	4.47	1.422 - 14.049			1.29	3.15
Vivanti et al. (2020)	99/1070	39/687	1.63	1.139 - 2.331			13.23	11.81
Madanchi et al. (2025)	32/108	20/137	2.03	1.233 - 3.341			6.82	9.23
Davis et al. (2024)	56/324	41/739	3.115	2.128 - 4.561			11.67	11.36
Total (fixed effects)	533/6241	371/7180	1.797	1.579 - 2.044	8.901	<0.001	100	100
Total (random effects)	533/6241	371/7180	1.949	1.555 - 2.442	5.794	<0.001	100	100

Nota: Nota: La heterogeneidad entre los estudios fue estadísticamente significativa (Q = 25.5441; gl = 10; p = 0.0044), con una inconsistencia moderada a alta (I^2 = 60.85%; IC del 95%: 24.32 a 79.75). No se observó evidencia estadísticamente significativa de sesgo de publicación según la prueba de Egger (intercepto = 2.1445; IC del 95%: -0.5826 a 4.8716; p = 0.1090) ni según la prueba de Begg (Tau de Kendall = 0.3455; p = 0.1391).

Gráfico 4. Gráfico de Forrest de la estimación de la asociación (riesgo relativo combinado) entre la deficiencia de vitamina D y la ocurrencia de parto pretérmino a partir de la evidencia generada por estudios de cohorte publicados entre 2020 y 2025.

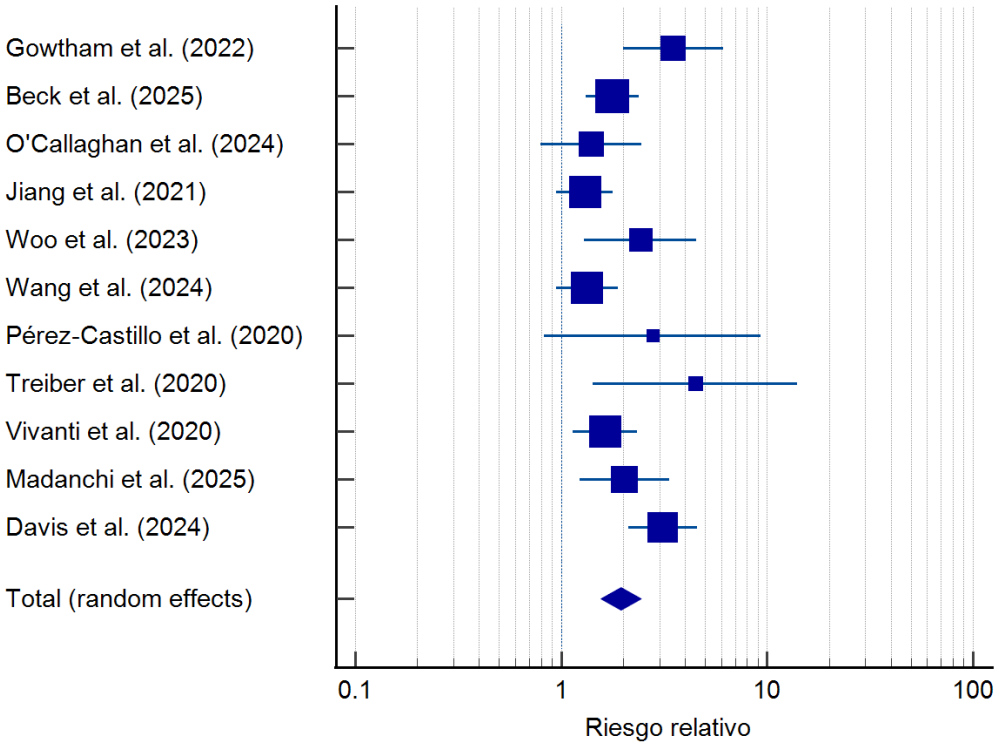
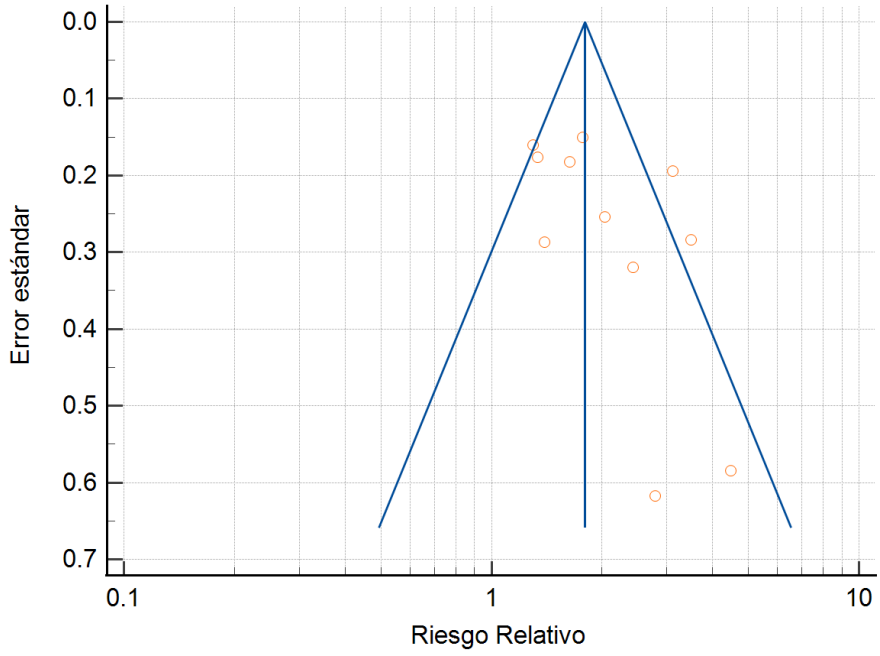


Gráfico 5. Gráfico de embudo del riesgo relativo para evaluación de la posible presencia de sesgo de publicación de los estudios de cohorte seleccionados para metanálisis



8.4. Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo

La calidad de los 16 estudios incluidos en la revisión fue evaluada mediante la escala de Newcastle-Ottawa (NOS), la cual valora tres dominios: selección (máximo 4 estrellas), comparabilidad (máximo 2 estrellas) y evaluación del desenlace o exposición (máximo 3 estrellas). Según los puntajes totales obtenidos (máximo posible: 9), se clasificó la calidad de los estudios como alta (8–9 estrellas), moderada (6–7 estrellas) o baja (≤5 estrellas).

De los cinco estudios tipo caso-control y transversales, tres alcanzaron una calidad alta: Olstrup et al. (2025), Tahsin et al. (2023) y Abdelrahiem et al. (2022), aunque este último obtuvo un puntaje total de 6 y se clasificó como de baja calidad debido a la ausencia de estrellas en el dominio de comparabilidad. Los dos estudios transversales (Ayeni et al., 2024 y Christoph et al., 2020) obtuvieron entre 4 y 5 estrellas, clasificándose como de baja calidad, reflejando limitaciones principalmente en la selección de participantes y el control de confusores. En cuanto a los estudios de cohorte (n = 11), siete fueron evaluados como de alta calidad (≥8 estrellas), incluyendo los estudios de Gowtham et al. (2022), Beck et al. (2025), Jiang et al. (2021), Woo et al. (2023), Wang et al. (2024), Vivanti et al. (2020), Madanchi et al. (2025) y Davis et al. (2024). Estos estudios destacaron por una adecuada selección de cohortes, control de confusores relevantes y evaluación robusta del desenlace. Tres estudios fueron clasificados como de calidad moderada (O'Callaghan et al., 2024; Pérez-Castillo et al., 2020; Treiber et al., 2020), con deficiencias observadas principalmente en el seguimiento o en la definición del desenlace. Ningún estudio de cohorte fue considerado de baja calidad.

En términos generales, el 73% (n = 11) de los estudios incluidos fueron evaluados como de calidad alta, 19% (n = 3) como moderada y solo 13% (n = 2) como de baja calidad. Esto sugiere que la base de evidencia sintetizada en esta revisión es metodológicamente sólida en su mayoría, particularmente en los estudios de cohorte. Sin embargo, la calidad más limitada de los estudios transversales y algunos estudios de caso-control podría contribuir a la heterogeneidad observada en los análisis cuantitativos. En conjunto, el nivel global de evidencia puede considerarse moderado a alto, especialmente debido a la consistencia de los hallazgos en estudios de diseño longitudinal y de alta calidad metodológica. La evidencia derivada de estudios transversales y de menor calidad debe ser interpretada con precaución debido al mayor riesgo de sesgo de selección y confusión residual.

Cuadro 6. Evaluación del nivel de calidad y probabilidad de sesgos según la escala de Newcastle-Ottawa (NOS) de los 16 estudios seleccionados

Autor (año)	**Tipo de estudio**	**Selección (★/4)**	**Comparabilidad (★/2)**	**Resultado/Exposición (★/3)**	**Total (★/9)**	**Calidad**
Olstrup et al. (2025)	Caso-control	4	2	3	9	Alta
Tahsin et al. (2023)	Caso-control anidado	4	2	3	9	Alta
Abdelrahiem et al. (2022)	Caso-control	3	0	2	6	Baja
Ayeni et al. (2024)	Transversal	2	1	2	5	Baja
Christoph et al. (2020)	Transversal	2	1	1	4	Baja
Gowtham et al. (2022)	Cohorte prospectiva	3	2	2	8	Alta
Beck et al. (2025)	Cohorte prospectiva	4	2	3	9	Alta
O'Callaghan et al. (2024)	Cohorte prospectiva	3	2	1	7	Moderada
Jiang et al. (2021)	Cohorte prospectiva	3	2	2	8	Alta
Woo et al. (2023)	Cohorte prospectiva	3	2	2	8	Alta
Wang et al. (2024)	Cohorte prospectiva	4	2	2	9	Alta
Pérez-Castillo et al. (2020)	Cohorte prospectiva	3	1	2	7	Moderada
Treiber et al. (2020)	Cohorte prospectiva	3	1	2	6	Moderada
Vivanti et al. (2020)	Cohorte prospectiva	4	2	3	9	Alta
Madanchi et al. (2025)	Cohorte prospectiva	3	2	2	8	Alta
Davis et al. (2024)	Cohorte prospectiva	4	2	3	9	Alta

9. DISCUSIÓN

Hallazgos principales

Esta revisión sistemática actualiza y sintetiza la evidencia generada en los últimos cinco años sobre la asociación entre la deficiencia de vitamina D durante el embarazo y el riesgo de parto pretérmino, enfocándose exclusivamente en estudios observacionales primarios. A diferencia de revisiones previas más amplias o de alcance temático diverso, este trabajo se distingue por delimitar temporal y metodológicamente la evidencia para evaluar su consistencia y solidez más reciente. Los hallazgos revelan una asociación consistente, aunque no homogénea, entre niveles bajos de vitamina D materna y mayor riesgo de parto antes de las 37 semanas, especialmente cuando la deficiencia se evalúa en el segundo trimestre.

La principal contribución de esta tesis radica en su énfasis en estudios publicados entre 2020 y 2025, lo que permite captar mejor las mejoras metodológicas recientes (como la estandarización de puntos de corte de deficiencia y la consideración de factores de confusión), así como el efecto potencial de nuevas políticas de suplementación. Asimismo, se valoró con rigor la calidad metodológica mediante la escala de Newcastle-Ottawa, lo cual permite una lectura más crítica de los resultados. El abordaje exclusivo de estudios observacionales primarios, excluyendo metaanálisis previos, fortalece la independencia del análisis.

En conjunto, esta tesis aporta una revisión actualizada, focalizada y metodológicamente transparente que refuerza la plausibilidad epidemiológica del papel de la deficiencia de vitamina D como factor de riesgo de parto pretérmino. Aporta elementos necesarios para orientar tanto la práctica clínica en contextos de riesgo como la priorización de futuras investigaciones con mejores diseños y controles de confusión.

Comparación con revisiones sistemáticas previas

Para contextualizar los hallazgos de esta revisión dentro del cuerpo existente de revisiones sistemáticas, se realizó un análisis comparativo con seis revisiones publicadas entre 2012 y 2024 (Chien et al., 2024; Lian et al., 2021; Oh et al., 2020;

Qin et al., 2016; Thorne-Lyman & Fawzi, 2012; You et al., 2024).(15, 22, 51-54) Estas revisiones presentan diferencias importantes en términos de alcance, diseño de los estudios incluidos, momentos gestacionales considerados, poblaciones geográficas y metodologías de análisis.

En términos generales, la mayoría de estas revisiones reportan una asociación entre deficiencia de vitamina D y aumento del riesgo de parto pretérmino, lo cual coincide con los hallazgos de la presente revisión. Lian et al. (2021) (22), por ejemplo, al centrarse en diferentes momentos del embarazo, concluyen que la deficiencia en el segundo trimestre es la más críticamente asociada con parto pretérmino, lo cual es congruente con el hallazgo más consistente de esta tesis.

De igual modo, Qin et al. (2016) (52) y You et al. (2024) (54) también encuentran asociaciones significativas entre la deficiencia de vitamina D y varios desenlaces adversos, incluido el parto pretérmino, basándose en estudios observacionales. En cuanto al tipo de estudios incluidos, tanto esta tesis como Qin et al. (2016) y Lian et al. (2021) se centran principalmente en estudios observacionales, lo que facilita la comparación metodológica.

Las diferencias más notables surgen al comparar el enfoque, alcance y antigüedad de las revisiones. Por ejemplo, Thorne-Lyman & Fawzi (2012) (53), una de las revisiones más antiguas, incluyó un espectro amplio de desenlaces neonatales y maternos sin centrarse específicamente en el parto pretérmino ni en estudios recientes. Esto limita la comparabilidad directa y demuestra cómo la evidencia más antigua carece de estandarización en la medición de niveles séricos de 25(OH)D.

Chien et al. (2024) (15) realizaron una "umbrella review", es decir, una síntesis de revisiones sistemáticas y metaanálisis previos. Aunque útil para captar tendencias generales, esta metodología introduce redundancias y no permite discriminar la calidad de los estudios primarios incluidos. En contraste, esta tesis se centra exclusivamente en estudios primarios recientes, lo que permite mayor control sobre la calidad de la evidencia sintetizada.

Oh et al. (2020) (51), por su parte, enfocaron su revisión en países de ingresos bajos y medios. Sus hallazgos sobre suplementación vitamínica durante el embarazo y sus efectos sobre múltiples desenlaces muestran que las intervenciones nutricionales tienen efectos diferenciados según el contexto. Si bien el parto pretérmino no fue su objetivo primario, sus hallazgos complementan los de esta tesis al demostrar que los efectos de la deficiencia no son homogéneos a nivel global.

En términos de extensión, muchas revisiones previas como la de Qin et al. (2016) (52) y You et al. (2024) (54) incluyeron una mayor cantidad de estudios (hasta 24 en el primer caso), lo cual amplía el poder estadístico, pero también introduce mayor heterogeneidad no controlada. Esta tesis, al limitarse a los últimos cinco años, mejora la coherencia contextual y capta mejor la evolución reciente de la investigación.

Las variaciones en los hallazgos pueden explicarse por múltiples factores: (1) diferencias en la definición de deficiencia (puntos de corte entre <20 ng/mL vs. <30 ng/mL), (2) momentos del embarazo en que se mide la vitamina D, (3) ajuste o no por factores de confusión como exposición solar, índice de masa corporal o suplementación, y (4) diferencias geográficas y socioeconómicas.

Por ejemplo, Lian et al. (2021) (22) hicieron análisis separados por trimestre, mientras que muchas revisiones anteriores trataban la deficiencia como una condición estática. Esta tesis, al incluir estudios que reportan momento de medición, ofrece información más matizada, lo cual puede explicar su concordancia con resultados recientes.

En suma, aunque los resultados generales son convergentes, esta revisión sistemática se distingue por su enfoque actualizado, delimitado y centrado en estudios primarios recientes. Su principal valor agregado radica en su especificidad temporal y su control metodológico más riguroso en comparación con muchas revisiones más amplias, pero menos controladas.

Calidad de los estudios incluidos y su influencia en la evidencia

La calidad metodológica de los estudios incluidos en esta revisión fue variable, con puntuaciones en la escala de Newcastle-Ottawa que oscilaron entre aceptable y alta. Un número considerable de estudios presentó riesgo de sesgo en al menos un dominio, principalmente en la representatividad de la muestra o en el control insuficiente de variables confusoras. Pese a estas limitaciones, la mayoría de estudios evaluaron los niveles séricos de vitamina D mediante métodos estandarizados, lo que mejora la comparabilidad.

La inclusión predominante de estudios de cohorte y casos y controles permite inferencias más sólidas que los diseños transversales, aunque la posibilidad de causalidad inversa no puede descartarse completamente. En general, la calidad de los estudios incluidos influye directamente en la fuerza de la evidencia sintetizada: si bien la asociación es consistente, su magnitud y precisión dependen de la calidad de los datos primarios.

En cuanto a esta revisión en sí, sus fortalezas incluyen una búsqueda exhaustiva en múltiples bases de datos, criterios de inclusión explícitos, evaluación de calidad con instrumento validado y transparencia en la selección y extracción de datos. Entre sus limitaciones se encuentran: (1) la exclusión de estudios publicados antes de 2020, que puede limitar la generalización; (2) la heterogeneidad metodológica residual entre estudios (momentos de medición, definición de deficiencia, contextos geográficos); y (3) la ausencia de metaanálisis formal por subgrupos debido al número limitado de estudios comparables.

Estas fortalezas y limitaciones indican que, si bien los resultados de esta revisión son válidos y relevantes, deben interpretarse con cautela y en el contexto de un cuerpo de evidencia aún en consolidación.

Implicaciones para la práctica clínica

Los hallazgos de esta revisión sistemática tienen implicaciones clínicas relevantes, especialmente en entornos con alta prevalencia de deficiencia de vitamina D en mujeres embarazadas. La evidencia sugiere que los niveles insuficientes de esta

vitamina podrían estar asociados con un mayor riesgo de parto pretérmino, lo cual representa una complicación obstétrica de alta carga clínica y económica.

Aunque la suplementación de rutina durante el embarazo ya es una práctica común en muchos países, los resultados aquí presentados respaldan la necesidad de una evaluación más sistemática de los niveles séricos de vitamina D durante la atención prenatal, en especial durante el segundo trimestre. Dado que el parto pretérmino tiene múltiples causas, el control de factores nutricionales como la vitamina D representa una estrategia de prevención secundaria potencialmente efectiva.

Sin embargo, la evidencia actual aún no permite establecer recomendaciones firmes sobre suplementación universal o tamizaje sistemático, debido a la falta de ensayos clínicos suficientemente robustos que confirmen causalidad y cuantifiquen efectos. En este contexto, los hallazgos de esta tesis deben interpretarse como una llamada de atención para una evaluación más individualizada del riesgo, especialmente en mujeres con factores predisponentes como obesidad, poca exposición solar o dietas pobres en vitamina D.

En síntesis, esta revisión sugiere que incorporar la evaluación del estatus de vitamina D en el seguimiento prenatal podría contribuir a reducir el riesgo de parto pretérmino en ciertos grupos, pero debe integrarse a una estrategia más amplia de control prenatal basada en riesgo.

Implicaciones para futuras investigaciones

Los resultados de esta revisión destacan varias brechas de conocimiento que deben abordarse en futuras investigaciones. En primer lugar, es necesaria la realización de ensayos clínicos aleatorizados bien diseñados que evalúen el efecto de la suplementación con vitamina D durante distintos trimestres del embarazo sobre la incidencia de parto pretérmino, con adecuada estratificación por nivel basal y características sociodemográficas.

Asimismo, se requiere estandarizar la definición de deficiencia de vitamina D y los métodos de medición, a fin de mejorar la comparabilidad entre estudios. La

variabilidad actual en los puntos de corte y las técnicas de laboratorio limita la posibilidad de realizar metaanálisis robustos.

Es importante también expandir la investigación hacia contextos geográficos subrepresentados, como América Latina y África subsahariana, donde la carga de parto pretérmino es alta y los patrones de deficiencia de micronutrientes pueden diferir sustancialmente de los países de altos ingresos.

Adicionalmente, los estudios futuros deben mejorar el control de factores de confusión mediante análisis multivariados y diseño prospectivo, considerando la interacción entre vitamina D y otros factores como calcio, infecciones, y enfermedades crónicas.

Finalmente, sería útil desarrollar modelos predictivos que incorporen niveles de vitamina D junto con otros marcadores de riesgo de parto pretérmino, lo que podría apoyar decisiones clínicas personalizadas.

10. CONCLUSIONES

1. Entre 2020 y 2025 se publicaron 16 estudios observacionales que evaluaron la relación entre la deficiencia de vitamina D durante el embarazo y el riesgo de parto pretérmino. Predominaron los estudios de cohorte prospectiva (n = 11), seguidos por estudios caso-control (n = 3) y transversales (n = 2). Los tamaños muestrales variaron ampliamente, desde 110 hasta 6,758 participantes, y los estudios se llevaron a cabo en contextos clínicos u hospitalarios (mayoritariamente), así como en cohortes comunitarias o poblacionales. La mayoría fueron realizados en países de ingresos medios y altos, incluyendo China, Estados Unidos, Reino Unido, India y Nigeria. La exposición se evaluó mediante concentración sérica de 25-hidroxivitamina D, con puntos de corte entre <20 ng/mL y <50 nmol/L. El desenlace fue definido de forma homogénea como parto antes de las 37 semanas de gestación.
2. El metaanálisis de los estudios de cohorte mostró un efecto combinado significativo, con un riesgo relativo de 1.95 (IC95%: 1.56–2.44; $p < 0.001$) para parto pretérmino entre mujeres con deficiencia de vitamina D, mientras que los estudios caso-control y transversales reportaron una odds ratio conjunta de 3.78 (IC95%: 1.84–7.75; $p < 0.001$). Se identificó heterogeneidad estadísticamente significativa en ambos análisis ($I^2 = 60.9\%$ para cohortes; $I^2 = 77.8\%$ para estudios no longitudinales), lo cual sugiere variabilidad metodológica y poblacional entre los estudios. Además, se detectó posible sesgo de publicación en los estudios de caso-control y transversales según la prueba de Egger ($p = 0.0467$), mientras que en los estudios de cohorte no se evidenció dicho sesgo.
3. La evaluación metodológica mediante la escala de Newcastle-Ottawa indicó que 11 estudios (69%) fueron de alta calidad, todos ellos con diseño de cohorte prospectiva. Los estudios transversales y algunos caso-control presentaron deficiencias en la comparabilidad o en la selección de la muestra, clasificándose como de calidad baja. En consecuencia, el nivel global de la evidencia puede considerarse moderado a alto, lo cual fortalece la confiabilidad de la asociación observada entre deficiencia de vitamina D y mayor riesgo de parto pretérmino.

11. RECOMENDACIONES

Para el personal clínico asistencial

- Valorar rutinariamente los niveles de 25(OH)D en mujeres embarazadas con factores de riesgo clínico o socioeconómico, especialmente durante el primer y segundo trimestre, dado el riesgo casi duplicado de parto pretérmino asociado a deficiencia.
- Considerar la suplementación de vitamina D en embarazadas con niveles bajos, particularmente en contextos donde el acceso a la exposición solar, la dieta o el control prenatal sea limitado, como medida preventiva respaldada por evidencia observacional de calidad alta.

Para autoridades nacionales y locales de salud

- Incluir la evaluación de vitamina D en las guías nacionales de atención prenatal, priorizando su incorporación en las regiones o poblaciones con mayor prevalencia de partos prematuros o desnutrición materna.
- Implementar programas de suplementación o fortificación alimentaria con vitamina D para mujeres en edad fértil y embarazadas, especialmente en países de ingresos medios donde los datos de cohorte ya han mostrado asociación significativa con desenlaces perinatales adversos.
- Fortalecer los sistemas de información en salud materna y nutricional para integrar el monitoreo de biomarcadores como la vitamina D en registros prenatales, lo cual permitiría una vigilancia más efectiva de factores modificables asociados al parto pretérmino.

Para la comunidad académica e investigadora

- Desarrollar ensayos clínicos aleatorizados controlados bien diseñados que evalúen el efecto de la suplementación de vitamina D sobre el parto pretérmino, para fortalecer el nivel de evidencia y confirmar la relación causal.

- Explorar mediante estudios mecanísticos y longitudinales la interacción entre deficiencia de vitamina D y otros determinantes del parto pretérmino, como infecciones, inflamación, estrés oxidativo o factores genéticos, con el fin de identificar subgrupos de mayor beneficio preventivo.
- Conducir estudios observacionales con mejor control de sesgos y mayor estandarización de definiciones, incluyendo la exposición (concentración de 25(OH)D, punto de corte y momento de medición) y el desenlace (método de datación gestacional), para reducir la heterogeneidad entre estudios y mejorar futuras revisiones sistemáticas.
- Realizar investigaciones en regiones subrepresentadas como América Latina, donde los datos actuales son limitados, con el objetivo de ampliar la validez externa y la aplicabilidad global de las recomendaciones en salud materna.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Khandre V, Potdar J, Keerti A. Preterm Birth: An Overview. Cureus. 2022;14(12):e33006.
2. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller AB, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018;52:3-12.
3. Harrison MS, Goldenberg RL. Global burden of prematurity. Semin Fetal Neonatal Med. 2016;21(2):74-9.
4. Liu T, Xu Y, Gong Y, Zheng J, Chen Z. The global burden of disease attributable to preterm birth and low birth weight in 204 countries and territories from 1990 to 2019: An analysis of the Global Burden of Disease Study. J Glob Health. 2024;14:04109.
5. Blanco E, Marin M, Nuñez L, Retamal E, Ossa X, Woolley KE, et al. Adverse pregnancy and perinatal outcomes in Latin America and the Caribbean: systematic review and meta-analysis. Rev Panam Salud Publica. 2022;46:e21.
6. Vain NE. Healthcare outcomes of preterm infants in neonatal intensive care units in Latin America. Arch Argent Pediatr. 2022;120(5):292-3.
7. da Fonseca EB, Damião R, Moreira DA. Preterm birth prevention. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2020;69:40-9.
8. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet. 2008;371(9606):75-84.
9. Tang ID, Mallia D, Yan Q, Pe'er I, Raja A, Salleb-Aouissi A, Wapner R. A Scoping Review of Preterm Birth Risk Factors. Am J Perinatol. 2024;41(S 01):e2804-e17.
10. Cobo T, Kacerovsky M, Jacobsson B. Risk factors for spontaneous preterm delivery. Int J Gynaecol Obstet. 2020;150(1):17-23.
11. Mitrogiannis I, Evangelou E, Efthymiou A, Kanavos T, Birbas E, Makrydimas G, Papatheodorou S. Risk factors for preterm birth: an umbrella review of meta-analyses of observational studies. BMC Med. 2023;21(1):494.

12. Woo J, Giurgescu C, Wagner CL. Evidence of an Association Between Vitamin D Deficiency and Preterm Birth and Preeclampsia: A Critical Review. J Midwifery Womens Health. 2019;64(5):613-29.
13. Zhang H, Wang S, Tuo L, Zhai Q, Cui J, Chen D, Xu D. Relationship between Maternal Vitamin D Levels and Adverse Outcomes. Nutrients. 2022;14(20).
14. Zhao R, Zhou L, Wang S, Yin H, Yang X, Hao L. Effect of maternal vitamin D status on risk of adverse birth outcomes: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. Eur J Nutr. 2022;61(6):2881-907.
15. Chien MC, Huang CY, Wang JH, Shih CL, Wu P. Effects of vitamin D in pregnancy on maternal and offspring health-related outcomes: An umbrella review of systematic review and meta-analyses. Nutr Diabetes. 2024;14(1):35.
16. Aguilar-Cordero MJ, Lasserrot-Cuadrado A, Mur-Villar N, León-Ríos XA, Rivero-Blanco T, Pérez-Castillo IM. Vitamin D, preeclampsia and prematurity: A systematic review and meta-analysis of observational and interventional studies. Midwifery. 2020;87:102707.
17. Gilani S, Janssen P. Maternal Vitamin D Levels During Pregnancy and Their Effects on Maternal-Fetal Outcomes: A Systematic Review. J Obstet Gynaecol Can. 2020;42(9):1129-37.
18. Martínez-Domínguez SJ, Tajada M, Chedraui P, Pérez-López FR. Systematic review and meta-analysis of Spanish studies regarding the association between maternal 25-hydroxyvitamin D levels and perinatal outcomes. Gynecol Endocrinol. 2018;34(11):987-94.
19. Roth DE, Abrams SA, Aloia J, Bergeron G, Bourassa MW, Brown KH, et al. Global prevalence and disease burden of vitamin D deficiency: a roadmap for action in low- and middle-income countries. Ann N Y Acad Sci. 2018;1430(1):44-79.
20. Cashman KD, Sheehy T, O'Neill CM. Is vitamin D deficiency a public health concern for low middle income countries? A systematic literature review. Eur J Nutr. 2019;58(1):433-53.
21. Mansur JL, Oliveri B, Giacoia E, Fusaro D, Costanzo PR. Vitamin D: Before, during and after Pregnancy: Effect on Neonates and Children. Nutrients. 2022;14(9).

22. Lian RH, Qi PA, Yuan T, Yan PJ, Qiu WW, Wei Y, et al. Systematic review and meta-analysis of vitamin D deficiency in different pregnancy on preterm birth: Deficiency in middle pregnancy might be at risk. Medicine (Baltimore). 2021;100(24):e26303.
23. Vivanti AJ, Monier I, Salakos E, Elie C, Tsatsaris V, Senat MV, et al. Vitamin D and pregnancy outcomes: Overall results of the FEPED study. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2020;49(8):101883.
24. Tous M, Villalobos M, Iglesias-Vázquez L, Fernández-Barrés S, Arija V. Vitamin D status during pregnancy and offspring outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Eur J Clin Nutr. 2020;74(1):36-53.
25. Organization WH. Born too soon: decade of action on preterm birth: World Health Organization; 2023.
26. Ward VC, Lee AC, Hawken S, Otieno NA, Mujuru HA, Chimhini G, et al. Overview of the Global and US Burden of Preterm Birth. Clin Perinatol. 2024;51(2):301-11.
27. Giustina A, Bilezikian JP, Adler RA, Banfi G, Bikle DD, Binkley NC, et al. Consensus Statement on Vitamin D Status Assessment and Supplementation: Whys, Whens, and Hows. Endocr Rev. 2024;45(5):625-54.
28. Alonso N, Zelzer S, Eibinger G, Herrmann M. Vitamin D Metabolites: Analytical Challenges and Clinical Relevance. Calcif Tissue Int. 2023;112(2):158-77.
29. Chang SW, Lee HC. Vitamin D and health - The missing vitamin in humans. Pediatr Neonatol. 2019;60(3):237-44.
30. Díez JJ. El sistema endocrino de la vitamina D: fisiología e implicaciones clínicas. Revista Española de Cardiología Suplementos. 2022;22:1-7.
31. Aguilar Diosdado M. Fisiología de la vitamina D. Fuentes, metabolismo y acciones biológicas. Med clín, Monogr. 2017:3-7.
32. Torres YB, Despaigne DAN, Cedeño AA. Vitamina D, más allá de la homeostasis cálcica. Revista Cubana de Endocrinología. 2020;31(2).

33. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021;372:n71.
34. Brooke BS, Schwartz TA, Pawlik TM. MOOSE Reporting Guidelines for Meta-analyses of Observational Studies. JAMA Surgery. 2021;156(8):787-8.
35. Haddaway NR, Page MJ, Pritchard CC, McGuinness LA. PRISMA2020: An R package and Shiny app for producing PRISMA 2020-compliant flow diagrams, with interactivity for optimised digital transparency and Open Synthesis. Campbell Systematic Reviews. 2022;18(2):e1230.
36. Olstrup H, Rylander L, Lindh C, Malm G, Vilhelmsson A. Maternal serum concentrations of vitamin D in pregnancy and preterm birth: a case-control study in Southern Sweden. Eur J Nutr. 2025;64(5):198.
37. Gowtham T, Venkatesh S, Palanisamy S, Rathod S. Impact of maternal hypovitaminosis D on birth and neonatal outcome - a prospective cohort study. J Matern Fetal Neonatal Med. 2022;35(25):9940-7.
38. Beck C, Blue NR, Silver RM, Na M, Grobman WA, Steller J, et al. Maternal vitamin D status, fetal growth patterns, and adverse pregnancy outcomes in a multisite prospective pregnancy cohort. Am J Clin Nutr. 2025;121(2):376-84.
39. Ayeni VA, Ogunlesi TA, Dedeke IOF, Olawale OO, Olanrewaju DM. Plasma Vitamin D Levels Among Nigerian Mothers and their Preterm Infants. West Afr J Med. 2024;41(5):555-61.
40. O'Callaghan KM, Nowak KG, Dalrymple KV, Poston L, Rigutto-Farebrother J, Quotah OF, et al. Vitamin D status of pregnant women with obesity in the UK and its association with pregnancy outcomes: a secondary analysis of the UK Pregnancies Better Eating and Activity Trial (UPBEAT) study. Br J Nutr. 2024;132(1):40-9.
41. Jiang X, Lu J, Zhang Y, Teng H, Pei J, Zhang C, et al. Association between maternal vitamin D status with pregnancy outcomes and offspring growth in a population of Wuxi, China. Asia Pac J Clin Nutr. 2021;30(3):464-76.
42. Woo J, Guffey T, Dailey R, Misra D, Giurgescu C. Vitamin D Status as an Important Predictor of Preterm Birth in a Cohort of Black Women. Nutrients. 2023;15(21).

43. Wang S, Villagrán Escobar GM, Chen Z, Li X, Xiong G, Yang X, et al. Association of vitamin D intake during pregnancy with small vulnerable newborns: a population-based cohort study. Food Funct. 2024;15(15):7896-906.
44. Tahsin T, Khanam R, Chowdhury NH, Hasan A, Hosen MB, Rahman S, et al. Vitamin D deficiency in pregnancy and the risk of preterm birth: a nested case-control study. BMC Pregnancy Childbirth. 2023;23(1):322.
45. Abdelrahiem SK, Sharif ME, N AL, Al-Wutayd O, Adam I. Association between Maternal Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations and the Risk of Preterm Birth in Central Sudan: A Case-Control Study. Nutrients. 2022;14(4).
46. Pérez-Castillo Í M, Rivero-Blanco T, León-Ríos XA, Expósito-Ruiz M, López-Criado MS, Aguilar-Cordero MJ. Associations of Vitamin D Deficiency, Parathyroid hormone, Calcium, and Phosphorus with Perinatal Adverse Outcomes. A Prospective Cohort Study. Nutrients. 2020;12(11).
47. Treiber M, Mujezinović F, Pečovnik Balon B, Gorenjak M, Maver U, Dovnik A. Association between umbilical cord vitamin D levels and adverse neonatal outcomes. J Int Med Res. 2020;48(10):300060520955001.
48. Christoph P, Challande P, Raio L, Surbek D. High prevalence of severe vitamin D deficiency during the first trimester in pregnant women in Switzerland and its potential contributions to adverse outcomes in the pregnancy. Swiss Med Wkly. 2020;150:w20238.
49. Madanchi N, Fava A, Goldman DW, Magder LS, Petri M. Association Between 25-hydroxyvitamin D Levels and Adverse Pregnancy Outcomes in Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Care Res (Hoboken). 2025;77(4):432-9.
50. Davis S, Lyles E, Shary JR, Ebeling M, Reed SG, Baatz JE, et al. Post Hoc Analysis of National Institute of Child Health and Human Development Vitamin-D Pregnancy Cohort and The Role of Functional Vitamin-D Deficiency in Pregnancy. Am J Perinatol. 2024;41(S 01):e2098-e105.
51. Oh C, Keats EC, Bhutta ZA. Vitamin and Mineral Supplementation During Pregnancy on Maternal, Birth, Child Health and Development Outcomes in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients. 2020;12(2).

52. Qin LL, Lu FG, Yang SH, Xu HL, Luo BA. Does Maternal Vitamin D Deficiency Increase the Risk of Preterm Birth: A Meta-Analysis of Observational Studies. Nutrients. 2016;8(5).
53. 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(0 1):75-90.
54. You Z, Mei H, Zhang Y, Song D, Zhang Y, Liu C. The effect of vitamin D deficiency during pregnancy on adverse birth outcomes in neonates: a systematic review and meta-analysis. Front Pediatr. 2024;12:1399615.

13. ANEXOS

13.1. Cronograma

No.	Actividad-semana-mes	Abril				Mayo				Junio				Julio			
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
1	Autorización de trabajo monográfico																
2	Inscripción de temas y tutores																
3	Entrega de protocolo																
4	Revisión de protocolo																
5	Entrega de revisión de protocolo																
6	Entrega de protocolo final																
7	Elaboración de trabajo monográfico																
8	Entrega del primer borrador del TM																
9	Nombramiento del tribunal examinador																
10	Revisión y retroalimentación del TM																
11	Entrega del segundo borrador del TM																
12	Revisión y retroalimentación del TM																
13	Defensa monográfica																

13.2. Presupuesto

				Costo C$ (córdobas)	
Ítem	Rubro	Unidad de medida	Cantidad	Unitario	Total
A	**MATERIALES, EQUIPOS Y SOFTWARE**				
1	Impresiones	Unidad	400	3	1200
2	Fotocopias	Unidad	100	1	100
4	Computadora (segunda mano)	Unidad	1	7400	7400
5	Licencia de software	Unidad	1	2600	2600
				Subtotal	*11300*
B	**Pago Base de datos**				
1	Base para artículos revisados	Unidad	2	2150	4300
2	Servicios bibliotecarios	Unidad	1	3700	3700
				Subtotal	*8000*
C	**HONARIOS DE EQUIPO INVESTIGADOR**				
1	Asesor clínico	Unidad	1	3700	3700
2	Asesor metodológico	Unidad	1	3700	3700
				Subtotal	*7400*
	GRAN TOTAL				**26700**

13.3. Matriz de extracción de información de estudios seleccionados

Autor, año, país	Diseño del estudio	Objetivo del estudio	Características de la población (tamaño, y tipo de muestreo)	Evaluación de la exposición Deficiencia de vitamina D	Desenlace (definición del estudio)	Resultados de los estudios de cohorte	Resultados de estudios caso-control y transversales	Ajuste de confusores

13.4. Criterios de evaluación de calidad según la Escala de Newcastle-Ottawa (NOS)

Dominio	*Subcategoría / Criterio*	*Máximo de estrellas*
1. Selección		**4**
	a. Representatividad de la cohorte / casos	1
	b. Selección del grupo no expuesto / controles adecuados	1
	c. Determinación de la exposición (vitamina D)	1
	d. Ausencia del desenlace (parto pretérmino) al inicio del estudio (solo cohortes)	1
2. Comparabilidad		**2**
	a. Control por factores de confusión (edad materna, IMC, paridad, etc.)	1
	b. Control adicional por otras variables relevantes (tabaquismo, etnia, suplementación)	1
3. Resultado / Exposición		**3**
	a. Evaluación objetiva del desenlace (método de datación gestacional)	1
	b. Seguimiento suficientemente largo para que ocurra el desenlace (solo cohortes)	1
	c. Adecuación del seguimiento (pérdidas <20%) o tasa de respuesta aceptable (caso-control)	1
Puntaje total máximo		**9 estrellas**