



Medicina de Familia SEMERGEN

www.elsevier.es/semergen



REVISIÓN

Importancia de la colina durante el embarazo y lactancia. Una revisión sistemática



J. Heras-Sola^a y J.L. Gallo-Vallejo^{b,*}

^a Nutrición Humana y Dietética, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada, Granada, España

^b Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad de Granada, Granada, España

Recibido el 13 de abril de 2023; aceptado el 10 de agosto de 2023

Disponible en Internet el 18 de octubre de 2023

PALABRAS CLAVE

Colina;
Suplementación;
Embarazo;
Cognición

Resumen El embarazo es uno de los momentos más importantes y difíciles por los que transcurre una mujer a lo largo de su vida. Supone un periodo de grandes necesidades de macro y micronutrientes para satisfacer las demandas del feto en desarrollo y evitar carencias, para así obtener el mejor resultado posible.

Hoy en día, la mayoría de mujeres embarazadas o planeando estarlo conocen la importancia de obtener la cantidad requerida de ciertos tipos de nutrientes (proteínas, grasas, folato, etc.), así como evitar ciertos compuestos (alcohol, tabaco, fármacos, etc.) para evitar posibles complicaciones durante el embarazo.

En los últimos años, con la mayor evidencia científica disponible, se ha ido demostrando como algunos de estos nutrientes podrían tener un papel más relevante del que se creía en el resultado óptimo del embarazo, siendo uno de estos nutrientes la colina. La suplementación con colina durante el embarazo ha demostrado ser un tratamiento no farmacológico capaz de mejorar cualidades tanto físicas (crecimiento) como mentales (memoria) del nuevo individuo.

La colina se conoce como un nutriente esencial desde 1998 y varios estudios han demostrado su efectividad en modelos de roedores. La existencia de recientes publicaciones que versan sobre su aplicación en humanos hace necesaria la realización de una revisión sistemática.

En esta revisión sistemática de la evidencia científica disponible desde el año 2012 hasta la actualidad que versa sobre la aplicación de un mayor consumo de colina mediante suplementación como tratamiento para mejorar los resultados del embarazo, su objetivo principal es determinar los efectos que puede tener en la cognición de los niños una intervención nutricional mediante suplementación de colina en madres embarazadas. Para ello, han sido analizados 9 estudios donde se pone de manifiesto el tratamiento dado a mujeres embarazadas, siendo este la suplementación de colina en distintas modalidades (cloruro de colina, bitartrato de colina, fosfatidilcolina) y los distintos efectos producidos en los hijos de estas madres que han resultado derivados de estas modalidades de tratamiento.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jgallov@sego.es (J.L. Gallo-Vallejo).

Se concluye afirmando que la suplementación con colina durante el embarazo parece ser eficaz para mejorar o aumentar la cognición en niños.

© 2023 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Choline;
Supplementation;
Pregnancy;
Cognition

Importance of choline during pregnancy and lactation: A systematic review

Abstract Pregnancy is one of the most important and difficult moments that a woman goes through throughout her life. It is a period of great need for macro and micronutrients to meet the demands of the developing fetus and avoid deficiencies, in order to obtain the best possible result.

Nowadays, most women who are pregnant or planning to become pregnant know the importance of getting the required amount of certain types of nutrients (proteins, fats, folate, etc.), as well as avoiding certain compounds (alcohol, tobacco, drugs, etc.) to avoid possible complications during pregnancy.

In recent years, with the greatest scientific evidence available, it has been shown how some of these nutrients could have a more relevant role than previously believed in the optimal outcome of pregnancy. One of these nutrients being choline. Choline supplementation during pregnancy has been shown to be a non-pharmacological treatment capable of improving both physical (growth) and mental (memory) qualities of the new individual.

Choline has been known as an essential nutrient since 1998 and several studies have shown its effectiveness in rodent models. The existence of recent publications that deal with its application in humans makes it necessary to carry out a systematic review.

In this systematic review of the scientific evidence available from 2012 to the present that deals with the application of a higher intake of choline through supplementation as a treatment to improve pregnancy outcomes, its main objective is to determine the effects that a nutritional intervention through choline supplementation in pregnant mothers can have on children's cognition. For this, 9 studies have been analyzed where the treatment given to pregnant women is revealed, this being choline supplementation in different modalities (choline chloride, choline bitartrate, and phosphatidylcholine) and the different effects produced in the children of these mothers who have resulted from these treatment modalities.

We conclude by stating that choline supplementation during pregnancy appears to be effective in improving or increasing cognition in children.

© 2023 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La colina necesaria para el correcto funcionamiento del hígado, músculos, cerebro, así como en el metabolismo lipídico, la composición y reparación de la membrana celular es un nutriente esencial que forma parte de las vitaminas hidrosolubles del grupo B. Debe ser ingerida a través de la dieta, al igual que la vitamina D o el ácido docosahexanoico, nutrientes que puede sintetizar el cuerpo, pero no en las cantidades suficientes para satisfacer las demandas metabólicas¹. La única vía endógena de síntesis de colina conocida es la vía citidina difosfato colina, reacción que tiene lugar en todas las células nucleadas².

El suministro de colina es de vital importancia para la síntesis de fosfatidilcolina, fosfolípido más abundante en el organismo, formando parte de las membranas celulares contribuyendo a su estructura y funcionalidad. También por ser precursor de la acetilcolina, esfingomielina y betaína^{1,3}.

La colina desempeña un papel similar al del folato en el desarrollo del cerebro, incluida la actuación como donante de metilo en la metilación del ADN, por lo que al igual que este, interviene en la expresión de los genes implicados en la regulación de la plasticidad sináptica, aprendizaje y memoria. También es importante para la prevención de los defectos del tubo neural y desempeña un papel primordial en el desarrollo del hipocampo, al igual que el desarrollo de vías neuronales⁴.

Existe una estrecha interrelación entre el metabolismo de la colina, folato, vitamina B12 y la metionina, ya que todos estos compuestos se entrecruzan en la formación de metionina a partir de la homocisteína. Es decir, una alteración en una de estas vías provoca cambios compensatorios en otra de las vías o lo que es lo mismo, si uno de estos nutrientes escasea, muy probablemente otro de los nutrientes podrá satisfacer parte de su demanda. El hecho de que existan varias vías paralelas que garanticen un suministro

adecuado de donantes metilo demuestra la importancia de estos compuestos⁵.

Algunas revisiones realizadas en los últimos años han analizado la ingesta de colina en diferentes poblaciones americanas y europeas. Dichas revisiones observan ingestas que pueden calificarse como subóptimas en todos los colectivos. Siendo los que tienen mayores necesidades de colina las mujeres embarazadas, lactantes, en edad fértil o aquellos que excluyen alimentos ricos en colina (vegetarianos y veganos) ya que tienen mayor riesgo de no alcanzar la ingesta adecuada (IA)⁶.

Como ya ha sido mencionado anteriormente, las demandas fisiológicas de colina aumentan notablemente en el embarazo debido a las numerosas funciones en las que interviene durante el desarrollo fetal⁷. Los datos existentes revelan que la mayoría de las mujeres embarazadas no alcanzan los requerimientos mínimos de colina y, probablemente, las necesidades reales de este compuesto en el embarazo estén por encima de las recomendaciones actuales. La colina procedente de la dieta materna o de las reservas corporales maternas se transfiere en grandes cantidades al feto a través de la placenta. Al nacimiento, las concentraciones de colina en plasma del recién nacido son entre 3 y 5 veces mayores que en el plasma materno, tanto en la especie humana como en otros mamíferos⁸.

El nivel de IA de 450 mg de colina para mujeres embarazadas se extrapoló en 1998 a partir de la cantidad de colina necesaria para prevenir la disfunción hepática en hombres y no en criterios de valoración, como puede ser, la función cognitiva de la descendencia⁷. Es probable que la disponibilidad de este nutriente para el desarrollo del feto tenga un impacto duradero tanto en la composición física del cerebro como en el desarrollo cognitivo de los niños.

La cognición se refiere a los procesos mentales involucrados en la adquisición, retención y uso del conocimiento. Los aspectos fundamentales son: la atención, velocidad de procesamiento, competencia de representación (capacidad de manipular una imagen mental de un objeto e idea) y la memoria. El desarrollo cognitivo comienza en el útero y algunos estudios sugieren que la suplementación con múltiples micronutrientes (folato y colina) durante el embarazo está asociada a mejores resultados cognitivos⁴.

La exposición a ciertas influencias ambientales durante los periodos críticos del desarrollo embrionario puede tener consecuencias a corto y largo plazo en la salud del individuo. Influencias ambientales tales como el alcohol⁹.

El alcohol atraviesa la placenta con facilidad y llega rápidamente al feto. El etanol y su metabolito acetaldehído pueden alterar el desarrollo del feto interrumpiendo la diferenciación celular, crecimiento y alteración de ADN. Modifican el metabolismo intermediario de numerosos nutrientes como hidratos de carbono o proteínas y disminuyen la transferencia a través de la barrera de la placenta de otros como puede ser ácido fólico o cinc afectando al feto debido a la falta de nutrientes intrauterinos¹⁰.

El alcohol es una de las principales causas de deficiencia mental en el mundo. Estudios de imágenes por resonancia magnética en niños han demostrado evidencia de pérdida de tejido, disgenesia cerebral y anomalías en la migración glial y neuronal. También pudiéndose verse afectados el cuerpo calloso, el tronco encefálico y el cerebelo¹¹. Con respecto al desarrollo mental, es frecuente la irritabilidad y nerviosismo

en los niños recién nacidos. Las disfunciones del sistema nervioso central en muchos casos no son evidentes en edad temprana, pero pueden manifestarse más tarde en la adolescencia o en la edad adulta. Incluyen déficit en aprendizaje verbal, alteraciones en la memoria espacial y el tiempo de respuesta lógica, problemas de concentración y rendimiento académico¹⁰.

Algunos estudios sugieren que la colina podría contrarrestar los efectos del consumo de alcohol durante el embarazo sobre el desarrollo cognitivo de la descendencia, así como aumentar las cualidades cognitivas en descendientes de madres sanas, como se describe en el estudio de Idrus et al.¹², en el que se estudiaron los resultados de la suplementación con 1,0, 1,75 y 2,5 g de colina en ratas embarazadas expuestas 2 semanas antes de la concepción y durante toda la lactancia al etanol, encontrando los peores resultados (hiperactividad, menor éxito de coordinación de extremidades y mayor tiempo de abertura ocular) en las crías cuyas madres estaban en el grupo que menor cantidad de colina suplementada recibió.

En el estudio de Meck et al.¹³ al alimentar ratas sanas preñadas con una cantidad 3 veces superior de los niveles normales de colina dietética, se observó que sus crías, evaluadas a los 60 días, desempeñaban con mayor precisión tareas de memoria como la resolución de laberintos en comparación con los controles.

Parece que el papel de la colina en el desarrollo cognitivo del feto durante el embarazo podría ser efectivo para mitigar los efectos del alcohol, así como mejorar las capacidades cognitivas en sujetos de madres saludables. Por este motivo, se ve necesario realizar una revisión sistemática que verse sobre este tema.

Metodología

Objetivo principal

Determinar los efectos que puede tener en la cognición de los niños una intervención nutricional mediante suplementación de colina en madres embarazadas.

Objetivos secundarios

- Determinar si existen cambios a nivel antropométrico en niños nacidos a raíz de la ingesta de colina en madres embarazadas.
- Identificar el tipo de suplementación más efectiva a realizar con colina.
- Determinar si la suplementación perinatal con colina en madres embarazadas puede alterar algunos de los cambios estructurales y funcionales provocados por la exposición temprana al alcohol en los niños.

Diseño

Se trata de una revisión sistemática de la evidencia científica disponible que versa sobre la aplicación de un mayor consumo de colina como factor beneficiario de un mayor volumen cerebral, así como de un aumento de las capacidades cognitivas.

Material y método

Se realiza una revisión sistemática exclusivamente de ensayos clínicos aleatorizados (ECA), existentes en las diferentes bases de datos desde el año 2012, dirigidos a pacientes embarazadas mayores de 18 años independientemente del trimestre en el que se encuentren en las que se evalúa y compara si una mayor ingesta de colina mediada por suplementación produce y enfatiza un mayor desarrollo de las capacidades cognitivas de la descendencia, así como a su vez un mayor desarrollo cerebral medido con pruebas que midan solo un parámetro. Estudios que utilicen pruebas que midan múltiples parámetros a la vez serán descartadas. Se aceptan estudios tanto en inglés, como en español. Cualquier estudio que no cumpla estas características será descartado.

Los estudios pueden comparar 2 valores diferentes siempre y cuando uno sea el aumento en la ingesta en colina. Las mediciones y escalas empleadas en la valoración de los estudios deben adecuarse al objetivo propuesto en el estudio y mostrar los cambios en cada grupo respectivamente.

Estrategia de búsqueda

Descriptores. Se realizó una búsqueda en las bases de datos de Pubmed, Cochrane Library Plus, Scopus y Web of Science con los descriptores («choline» OR «choline deficiency») AND («pregnancy» OR «lactation» OR «breastfeeding») y se obtuvieron un total de 2.760 artículos, quedando en 96 artículos que eran ECA. Tras la revisión de criterios de inclusión o exclusión se seleccionaron 9 publicaciones.

Procedimiento de selección. La búsqueda, realizada durante el mes de febrero del 2022 en las diferentes bases de datos mencionadas anteriormente, resulta en un total de 2.760 artículos científicos.

Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se obtienen un total de 96 artículos que son ECA, resultando el resto de publicaciones excluidas de la investigación. De esos 96 artículos, un total de 36 se encontraban duplicados.

De los 60 ECA restantes se realiza una lectura del título, resumen y, en ocasiones, del artículo completo, quedando excluidos, mediante la aplicación de los criterios de exclusión e inclusión, 51 ECA. El motivo principal por el que 51 ECA fueron excluidos es debido a que el estudio realizaba otro tratamiento o medida de resultado (42 ECA), el estudio era realizado en animales (6 ECA) o el estudio era realizado en niños (3 ECA).

En total, tras la exclusión, se conservan 9 ECA.

En la [figura 1](#) se expone de forma esquemática la búsqueda de la evidencia científica.

Evaluación de la calidad metodológica

Para la evaluación de la calidad metodológica se ha recurrido a la escala PEDro de valoración. Dicha escala consta de 11 ítems, de los cuales solo 10 son contabilizados para el cálculo de la puntuación total.

El número de artículos referidos a lo que nos concierne en esta revisión es muy reducido, por lo que aplicar la evaluación de la calidad metodológica como un criterio de inclusión o exclusión no se ha contemplado ya que manifestará escasos resultados de artículos que examinar. Sin

embargo, dependiendo de la puntuación, se recurrirá a la escala de valoración de calidad metodológica para arraigar un juicio con mayor o menor precisión.

En el [anexo 1](#) se encuentra la escala de evaluación PEDro que ha sido empleada.

En la [tabla 1](#) se encuentra la evaluación de la calidad metodológica.

Resultados

Se han examinado los 9 ECA propuestos para esta revisión sistemática, donde se aplica suplementación de colina en madres embarazadas expresándose los efectos producidos de esta suplementación sobre la capacidad cognitiva de los infantes.

Para ello cada artículo selecciona una muestra de población diversa que está embarazada en el momento de la intervención. El tratamiento común o habitual consiste en la administración de una dieta establecida + suplemento de colina o simplemente un suplemento de colina sin una dieta establecida.

En la [tabla 2](#) se describe la información más relevante de cada estudio.

Características de la muestra ([tabla 3](#))

En total, los estudios incluyen un sumatorio de 748 participantes y de estos, el 91% (679) completaron el tratamiento.

Edad y región

La media de edad de las mujeres embarazadas participantes de los estudios de Bahnfleth et al.⁷, Jacobson et al.¹⁷, Caudill et al.³, Cheatham et al.¹⁵, Warton et al.²⁰ y Kable et al.^{18,19} es de 27-28 años. Los 2 estudios restantes, Canfield et al.¹⁶ y Bahnfleth et al.¹⁴, no especifican la edad de los participantes, aunque como mínimo tienen la mayoría de edad (> 18 años).

Respecto a la región o país donde se realizaron dichos estudios podemos observar que la mayoría de ellos se realizaron en los Estados Unidos de América (EE. UU.)^{3,7,14-16}. De los 4 estudios restantes, 2 de ellos fueron llevados a cabo de Sudáfrica^{17,20} y los otros 2 en Ucrania^{18,19}.

Condiciones de salud de los participantes

La condición de salud de los participantes en la mayoría de los estudios es buena, no presentando ningún problema como el uso de tabaco, alcohol o fármacos^{3,7,15}, así como problemas asociados al embarazo como preeclampsia o diabetes gestacional durante los estudios^{3,7}. Participantes con enfermedades crónicas fueron excluidas de los estudios^{3,7,15,17}. En ECA como el de Jacobson et al.¹⁷, Warton et al.²⁰ y Kable et al.^{18,19} los participantes bebieron durante el embarazo y, por tanto, durante el desarrollo del estudio. En el estudio Canfield et al.¹⁶ solo se describe que la salud de los participantes era buena y aquel ECA donde no se describe ningún aspecto sobre los participantes es el de Bahnfleth et al.¹⁴.

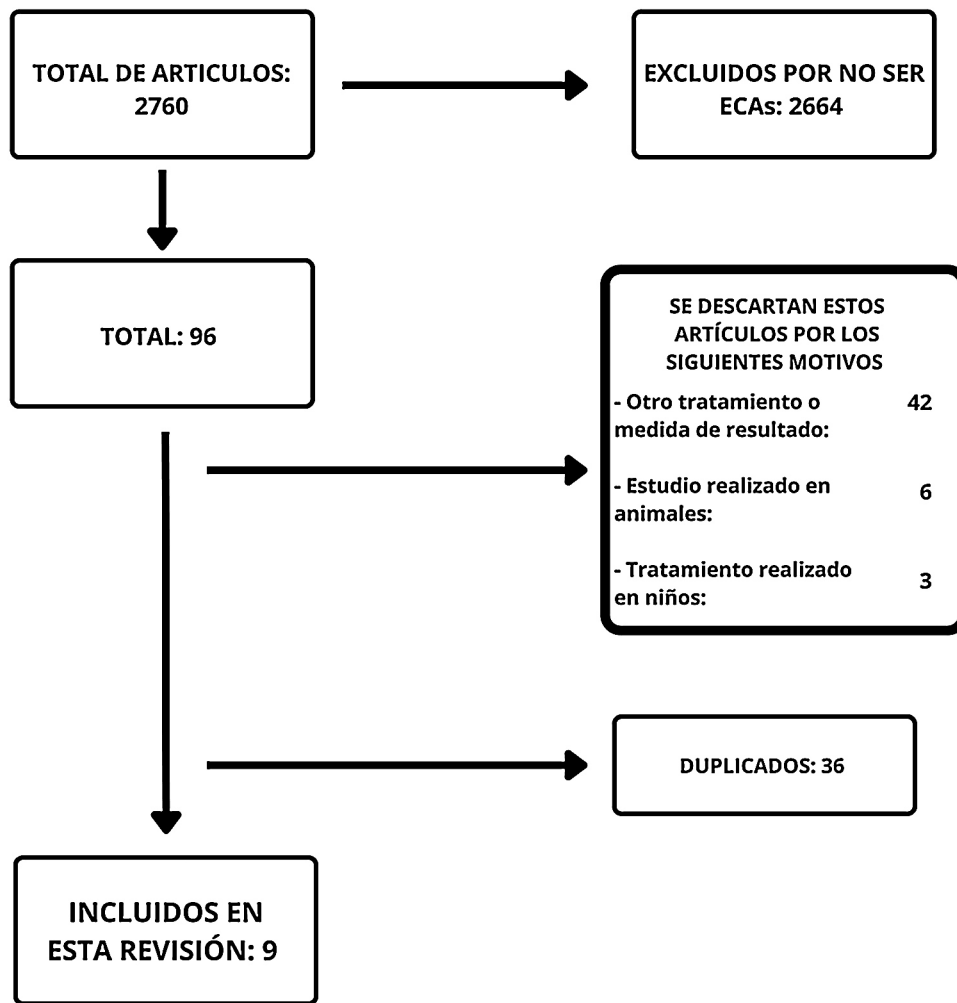


Figura 1 Diagrama de flujo que representa como ha sido realizada la búsqueda y elección final de los estudios pertenecientes a esta revisión.

Tabla 1 Evaluación de la calidad metodológica mediante la Escala PEDro

ESTUDIOS	CRITERIOS											TOTAL
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Bahnfleth et al., 2021 ⁷	X	X	-	X	X	X	X	X	-	X	X	8/10
Bahnfleth et al., 2019 ¹⁴	X	X	-	X	-	-	-	-	-	X	X	4/10
Caudill et al., 2018 ³	X	X	-	X	X	-	X	X	-	X	X	7/10
Cheatham et al., 2012 ¹⁵	X	X	-	X	X	-	X	-	-	X	X	6/10
Canfield et al., 2019 ¹⁶	X	X	-	X	-	-	X	-	-	X	X	5/10
Jacobson et al., 2018 ¹⁷	X	X	X	X	X	X	X	X	-	X	X	9/10
Kable et al., 2015 ¹⁸	X	X	X	X	-	-	X	-	-	X	X	6/10
Kable et al., 2022 ¹⁹	X	X	X	X	-	-	X	-	-	X	X	6/10
Warton et al., 2021 ²⁰	X	X	X	X	X	X	X	X	-	X	X	9/10

Suplementación

El suplemento de colina utilizado varió de unos estudios a otros. En algunos estudios se utilizó cloruro de colina^{3,7,16}, mientras que en el estudio de Jacobson et al.¹⁷ y Warton et al.²⁰ se utilizó bitartrato de colina. En solo uno de los estudios se utilizó fosfatidilcolina en cápsulas¹⁵. Los ECA en los cuales no se nombra qué tipo de suplemento de colina se utilizó son los de Bahnfleth et al.¹⁴ y Kable et al.^{18,19}.

Medidas de resultado (tabla 4)

Los principales resultados que se han obtenido en los estudios incluidos en esta revisión se dividen en los siguientes apartados:

Valores antropométricos

Los valores antropométricos de los infantes fueron medidos en los estudios de Bahnfleth et al.⁷, Kable et al.¹⁸ y Jacobson

Tabla 2 Información más relevante de cada estudio seleccionado

Autor	Tiempo de intervención (madres)	Población/muestra	Intervención (madres)
Bahnfleth et al. (2021)	12 Semanas	<p>Madres: 26 pacientes - Distribución: GM1: 13 GM2: 13</p> <p>Niños: 20 pacientes - Distribución: GN1: 11 GN2: 9</p>	A ambos grupos se les suministró una dieta de promedio 380 mg de colina/día y 2.100 kcal en un menú rotacional de 7 días. Se les administró suplemento de colina de 100 o 550 mg GM1: madres 930 mg GM2: madres 480 mg
Bahnfleth et al. (2019)	12 semanas	<p>Madres: 26 pacientes - Distribución: GM1: 13 GM2: 13</p> <p>Niños: 20 pacientes - Distribución: GN1: 11 GN2: 9</p>	A ambos grupos se les suministró una dieta de promedio 380 mg de colina/día. Se les administró suplemento de colina de 100 o 550 mg GM1: madres 930 mg GM2: madres 480 mg
Jacobson et al. (2018)	± 19 semanas	<p>Madres bebedoras: 69 pacientes - Distribución: GI: 34 GC: 35</p> <p>Niños: 62 pacientes - Distribución: GI: 31 GC: 31</p>	A ambos grupos se le dio instrucciones para que tomaran 2 dosis diarias desde el inicio del estudio hasta el parto. Ambos suplementos se mezclaban con agua siendo indistinguibles
Warton et al. (2021)		<p>Niños: 50 pacientes - Distribución: GC1: 27 GC2: 23</p>	GI: 2 g suplemento colina GC: 2 g suplemento placebo
Caudill et al. (2018)	± 12 semanas	<p>Madres 29 pacientes - Distribución GM1: 13 GM2: 16</p> <p>Niños: 24 pacientes - Distribución: GN1: 12 GN2: 12</p>	A ambos grupos se les suministró una dieta de promedio 380 mg de colina/día y 2.100 kcal en un menú rotacional de 7 días. Se les administró suplemento de colina de 100 o 550 mg GM1: madres 930 mg GM2: madres 480 mg
Canfield et al. (2019)	± 12 semanas	<p>Madres: 26 pacientes - Distribución: GM1: 13 GM2: 13</p> <p>Niños: 20 pacientes - Distribución: GN1: 11 GN2: 9</p>	A ambos grupos se les suministró una dieta de promedio 380 mg de colina/día. Se les administró suplemento de colina de 100 o 550 mg GM1: madres 930 mg GM2: madres 480 mg

Tabla 2 (continuación)

Autor	Tiempo de intervención (madres)	Población/muestra	Intervención (madres)
Cheatham et al. (2012)	± 32 semanas	<p>Madres 140 pacientes</p> <p>- Distribución</p> <p>GM1: 74</p> <p>GM2: 66</p> <p>Niños 99 pacientes</p> <p>- Distribución:</p> <p>GN1: 49</p> <p>GN2: 50</p>	<p>Se les suministró a las madres cápsulas de fosfatidilcolina 750 mg o placebo como 6 capsulas de gel. Se utilizó fosfatidilcolina por no producir olor corporal a pescado. La ingesta de colina se calculó sumando cantidad media de colina por día + la cantidad del suplemento (750 o 0 mg) × la tasa de cumplimiento</p>
Kable et al. (2015)	± 36 semanas	<p>Madres: 372 pacientes al inicio del estudio separadas en madres bebedoras y no bebedoras, estando separadas a su vez en:</p> <ul style="list-style-type: none"> • R. MVM: 186 • T. MVM: 186 (MVM Solo: 93. MVM + colina: 93) <p>Niños: 168 pacientes de madres bebedoras y no bebedoras:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bebedoras R. MVM: 35 T. MVM: 42 (MVM solo: 23 y MVM + colina: 19) - No bebedoras (contraste) R. MVM: 46 T. MVM: 45 (MVM solo: 27 y MVM + colina: 18) 	<p>A la mitad de las madres (R. MVM) se les dio una serie de recomendaciones de MVM los cuales, si querían utilizar deberían comprarlos por su cuenta. A la otra mitad de las madres fueron asignadas para recibir el suplemento MVM diariamente y de esta mitad de madres, la otra mitad fue asignada a recibir aparte del MVM, una dosis diaria de suplemento de colina (750 mg)</p>
Kable et al. (2022)		<p>Niños: 126 pacientes de madres bebedoras y no bebedoras:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bebedoras R. MVM: 21 T. MVM: 27 (MVM solo: 10 y MVM + colina: 7) - No bebedoras (contraste) R. MVM: 29 T. MVM: 49 (MVM solo: 22 y MVM + colina: 27) 	

GM1: grupo madres 1; GM2: grupo madres 2; GN1: grupo niños 1; GN2: grupos niños 2; GI: grupo intervención; GC: grupo control; SAT: tarea de atención sostenida; FTII: test de inteligencia infantil Fagan; R. MVM: recomendación de multivitamínico; T. MVM: tratamiento con multivitamínico; MVM: multivitamínico.

Tabla 3 Características más relevantes de la muestra

Primer autor y referencia	País	Edad (años)	Uso de fármacos (alcohol/tabaco)	Suplementación en ambos grupos de estudio	Tipo de suplemento utilizado
Bahnfleth ⁷	EE. UU.	26-27	No	Sí	Cloruro de colina
Jacobson ¹⁷	Sudáfrica	26-27	Sí	No	Bitartrato de colina
Caudill ³	EE. UU.	26-27	No	Sí	Cloruro de colina
Cheatham ¹⁵	EE. UU.	26-27	No	No	Fosfatidilcolina
Warton ²⁰	Sudáfrica	26-27	Sí	No	Bitartrato de colina
Kable ¹⁸	Ucrania	26-27	Sí	No	No se nombra
Canfield ¹⁶	EE. UU.	> 18	No especifica	Sí	Cloruro de colina
Bahnfleth ¹⁴	EE. UU.	> 18	No especifica	Sí	No se nombra

et al.¹⁷ siendo en este último mencionado como se produjeron las mediciones. Se utilizaron protocolos estandarizados de la Organización Mundial de la Salud.

En el estudio de Bahnfleth et al.⁷ solo se midió el peso del infante al nacer, mientras que los de Jacobson et al.¹⁷ y Kable et al.¹⁸ se midieron peso, altura y circunferencia de la cabeza, diferenciándose el estudio de Jacobson et al.¹⁷, el cual volvió a tomar las medidas a los 6,5 y 12 meses de edad.

En el caso del estudio de Bahnfleth et al.⁷ no hubo significación estadística entre el peso de los niños cuyas madres consumieron 930 mg de colina frente aquellas que consumieron 480 mg de colina.

En el estudio de Jacobson et al.¹⁷ de gestantes bebedoras no hubo significación estadística al nacer en peso, circunferencia de la cabeza y altura. A lo largo de los 12 meses en repetidas mediciones de percentiles hubo significación estadística para el peso ($p = 0,009$) y circunferencia de la cabeza ($p = 0,006$) en el grupo suplementado.

En Kable et al.¹⁸ cabe destacar que cuando se habla en resultados de multivitamínico (MVM) se engloba tanto a los pacientes tratados con solo este como los tratados con MVM+colina, ya que no hay significación estadística entre ambos, salvo, cuando se separan ambos valores en los resultados. Hubo significación estadística en el peso al nacer siendo de $p < 0,012$ (alcohol < no alcohol), $p < 0,048$ (colina < no colina) y $p < 0,002$ (MVM > no MVM), altura $p < 0,009$ (MVM > no MVM) y circunferencia de la cabeza $p < 0,006$ (MVM > no MVM).

Cognición-estímulos visuales

Se midió la cognición a través de pruebas que midieron estímulos visuales en los infantes en varios estudios^{3,7,16,18,19}.

Bahnfleth et al.⁷ utilizaron la tarea de atención sostenida (SAT), una tarea de detección de señales visuales en los que los participantes indican si vieron o no una señal, la cual era un cuadrado gris de duración variable sobre un fondo gris claro. Los niños nacidos de madres que tomaron 930 mg de colina identificaron mejor tanto las pruebas en las que sí hubo señal como en las que no, siendo este

resultado estadísticamente significativo frente al grupo de 480 mg ($p = 0,02$). Además, el decremento de la vigilancia fue estadísticamente significativo para el grupo de 480 mg ($p = 0,001$), mientras que en el grupo de 930 mg no lo fue.

Para medir el condicionamiento del parpadeo, en el estudio de Jacobson et al.¹⁷ se utilizó una cinta atada a la cabeza con un tubo de plástico que emitía un soplo de aire al ojo. La velocidad del cierre del párpado fue medida con un fotodiodo siendo estadísticamente significativo ($p < 0,01$) para el grupo suplementado.

En el caso de Caudill et al.³, los infantes realizaron una prueba visual diseñada para medir la latencia de los movimientos sacádicos de los ojos a ubicaciones de una pantalla donde aparecían imágenes animadas. El tiempo de reacción del movimiento sacádico fue estadísticamente significativo ($p = 0,03$) para el grupo de 930 mg de colina y mientras que en la prueba de los movimientos sacádicos predictivos no hubo significación, sí que hubo significación ($p = 0,01$) en esta prueba para los infantes que no tuvieron complicación durante el parto frente a los que sí.

Canfield et al.¹⁶ no describen que prueba se usó para medir la atención sostenida, pero sí que fue estadísticamente significativa ($p = 0,02$) para los infantes cuyas madres consumieron 930 mg de colina.

En el estudio de Kable et al.¹⁸ se utilizó un estímulo no especificado repetidas veces para la prueba de habituación y un estímulo ligeramente diferente para la prueba de deshabitación para determinar si el infante podía diferenciar el nuevo estímulo. En el caso de habituación hubo significación estadística, tanto para el cambio promedio como la latencia $p < 0,001$ y $p < 0,003$, respectivamente, en el caso de los participantes que consumieron colina. Cosa que ocurrió de la misma manera para el caso de deshabitación: $p < 0,013$ y $p < 0,027$.

En el seguimiento llevado a cabo en el estudio de Kable et al.¹⁹ se midió la rapidez para detectar un estímulo (imagen de animal o vehículo) en una pantalla y tras un tiempo de espera. Se midieron 3 variables: número de aciertos, latencia por respuesta y variabilidad en el tiempo de respuesta. El resultado fue estadísticamente significativo tanto para

Tabla 4 Resultados de manera resumida

Autor	Medidas de resultado (niños)	Resultados (niños)
Bahnfleth et al. (2021)	Cognición (movimientos oculares): - Puntuación SAT - Porcentaje de aciertos - Porcentaje de falsas alarmas - Omisiones y miradas fuera de la pantalla Crecimiento: - Peso al nacer	Valores significativos para niños del GM1: - Puntuación SAT: $p=0,02$ - Porcentaje de aciertos: $p=0,12$ (decremento vigilancia por aciertos grupo 480 mg, $p=0,001$)
Bahnfleth et al. (2019)	Cognición (memoria): - Niveles superados - Puntos recordados correctamente a 1 s de IR - Puntos recordados correctamente a 8 s de IR	Valores significativos para niños del GM1: - Niveles superados $p=0,048$ - Puntos recordados a 1 s IR: $p=0,02$
Jacobson et al. (2018)	Cognición (rapidez del parpadeo y memoria): - Parpadeo - FTII Crecimiento: - Edad gestacional y crecimiento somático	Valores significativos para niños del GI: - Parpadeo: $p<0,01$ - Test de inteligencia infantil FTII a los 12 meses: $p<0,05$ - Peso a los 12 meses: $p=0,009$ y circunferencia de la cabeza a los 12 meses: $p=0,006$
Warton et al. (2021)	Crecimiento: - Volumen cerebral - Área cerebral - Volúmenes cerebrales y relación con FTII Cognición (memoria): - Test FTII	Valores significativos para niños del GI: - De 11 volúmenes examinados, 5 fueron estadísticamente significativos - Área cuerpo calloso: $p=0,01$ Relación volumen cerebral y puntuación FTII: $p<0,05$ - Test FTII: $p=0,03$
Caudill et al. (2018)	Cognición (movimiento ocular rápido): - Tiempo de reacción movimiento sacádico - Movimientos sacádicos predictivos	Valores significativos para niños del GM1: - Tiempo de reacción movimiento sacádico: $p=0,03$ - Movimientos sacádicos predictivos – complicación en el parto vs. no complicación: $p=0,01$
Canfield et al. (2019)	Cognición (estímulo visual y memoria): - Prueba de atención sostenida - Test de memoria visuoespacial	Valores significativos para niños del GM1: - Atención sostenida: $p=0,02$ - Test: $p=0,048$
Cheatham et al. (2012)	Cognición (memoria): - Memoria visuoespacial a corto plazo - Memoria episódica a largo plazo	Valores significativos para niños del GM1: - No significación estadística
Kable et al. (2015)	Crecimiento: - Peso del bebé al nacer - Altura del bebé al nacer - Circunferencia de la cabeza del bebé al nacer Cognición (estímulos visuales y acústicos): - Estímulos visuales (habituaición: cambio promedio y latencia. Deshabituaición: cambio promedio y latencia) - Estímulos acústicos (habituaición/deshabituaición)	- Peso del bebé: $p<0,012$ (alcohol < no alcohol). $p<0,048$ (colina < no colina). $p<0,002$ (MVM > no MVM) - Altura del bebé: $p<0,009$ (MVM > no MVM) - Circunferencia de la cabeza: $p<0,006$ (MVM > no MVM) - Habituaición: $p<0,001$ (colina > no colina) y $p<0,003$ (colina < no colina)/deshabituaición: $p<0,013$ (colina > no colina) y $p<0,027$ (colina < no colina) - Estímulos acústicos: no significación estadística
Kable et al. (2022)	Estímulos visuales: aciertos, latencia de la respuesta y variabilidad tiempo de respuesta - Estimulo visual: imagen de animal - Estimulo visual: imagen de vehículo	- Animal: $p<0,046$ en aciertos y $p<0,06$ en latencia para varones del grupo de contraste a favor de MVM - Vehículo: $p<0,041$ en latencia para varones del grupo de alcohol a favor de MVM y colina.

GM1: grupo madres 1; GM2: grupo madres 2; GN1: grupo niños 1; GN2: grupos niños 2; GI: grupo intervención; GC: grupo control; SAT: tarea de atención sostenida; FTII: test de inteligencia infantil Fagan; R. MVM: recomendación de multivitamínico; T. MVM: tratamiento con multivitamínico; MVM: multivitamínico.

número de aciertos ($p < 0,046$) como para la latencia de la respuesta ($p < 0,06$) para varones del grupo de contraste (no bebedoras) a favor de MVM en la prueba que se mostró la imagen animal. Para la prueba que se mostró la imagen del vehículo el resultado fue significativo ($p < 0,041$) en latencia de la respuesta para varones del grupo de alcohol a favor de MVM y colina.

Cognición-estímulos acústicos

El único estudio que utilizó estímulos acústicos como medida fue el de Kable et al.¹⁸ no presentando significación estadística.

Cognición-memoria

La memoria de los infantes fue un instrumento de medida en varios de los estudios incluidos^{14-17,20}.

En el caso de Bahnfleth et al.¹⁴, para medir la memoria los infantes realizaron una tarea en la que la ubicación de unos puntos en una figura de dibujos animados se recordó después de un intervalo de tiempo de 1 o 8 s. La tarea incrementó en nivel (puntos a ser recordados 1 o 5) cada 4 pruebas. Hubo significación estadística de $p = 0,048$ en los niveles superados para el grupo cuyas madres tomaron 930 mg de colina. El grupo de infantes cuyas madres consumieron 930 mg de colina recordó mayor número de puntos correctamente después de un intervalo de tiempo de 1 s, habiendo significación estadística ($p = 0,08$) no ocurriendo lo mismo a los 8 s ($p = 0,99$).

Jacobson et al.¹⁷ y Warton et al.²⁰ utilizaron el Test de inteligencia infantil Fagan (FTII), test diseñado para evaluar la memoria de reconocimiento visual, basado en el tiempo que un bebé pasa mirando un nuevo estímulo. En este caso, en primera instancia se presentaban 2 fotografías idénticas y luego una nueva fotografía emparejada con una de las presentadas inicialmente. El resultado fue una significación estadística de $p = < 0,05$ y $p = 0,03$, respectivamente, a los 12 meses de edad para los infantes cuyas madres tomaron el suplemento de colina.

En el estudio de Canfiel et al.¹⁶ no se describe cómo se realizó la prueba de memoria visuoespacial, pero fue estadísticamente significativa ($p = 0,048$) para el grupo de infantes cuyas madres consumieron 930 mg de colina.

Cheatham et al.¹⁵ utilizaron 2 test para determinar la memoria de los infantes, una prueba para la memoria visuoespacial a corto plazo y otra prueba para la memoria episódica a largo plazo. En el caso de la primera prueba, se le dio al infante a elegir entre una serie de juguetes, uno de ellos para ser utilizado en las pruebas. El infante observó cómo se escondía un juguete en uno de 2 o 3 recipientes opacos, se distraía al infante durante 1 s y seguidamente se animaba al bebé a buscar el objeto. En la segunda prueba se usó un paradigma de imitación en el que se le daba la oportunidad a los infantes de imitar las acciones después de un tiempo de retraso. En ninguna de las pruebas hubo significación estadística.

Volumen cerebral

Solo uno de los 8 estudios analizados midió el volumen cerebral de la descendencia de las mujeres participantes del estudio. En el estudio de Warton et al.²⁰ se midieron volúmenes cerebrales (mm^3) y el área (mm^2) del cuerpo

calloso utilizando técnicas de imagen por resonancia magnética (MRI) en concreto 3 TMRI. Cinco de los 11 volúmenes cerebrales medidos (tálamo y núcleo derecho a izquierdo y putamen derecho) fueron estadísticamente significativos ($p = 0,02$) a favor del grupo cuyas madres fueron suplementadas con colina. El área medida también fue estadísticamente significativa ($p = 0,01$).

Discusión

La mayoría de los artículos concluyen en que el uso de colina durante el embarazo ayuda tanto a mejorar las capacidades cognitivas como los valores antropométricos de la descendencia, siendo especialmente evidente en aquellos estudios en los cuales las mujeres bebían durante el embarazo. Los pacientes susceptibles a beneficiarse de la suplementación de colina son todos aquellos niños nacidos de madres que han decidido incluir el compuesto en su dieta, haciendo especial hincapié en madres con hábitos alcohólicos.

En el estudio de Korsmo et al.¹ se expone que, a pesar de que la colina está contenida en gran parte de los alimentos, la mayoría de los preparados MVM del mercado no la incluyen y menos del 10% de las mujeres embarazadas alcanzan la IA. Wallace et al.⁶ indican que el 90% de los estadounidenses, incluidas mujeres embarazadas y lactantes, se encuentran muy por debajo de la IA de colina. Manifiestan, por tanto, la necesidad de incluir este nutriente de forma complementaria a la dieta formando parte de los compuestos MVM o de forma aislada.

Cuando hablamos de capacidades cognitivas nos podemos referir a diferentes aspectos como puede ser memoria, rapidez del procesamiento, reflejos visuales, etc. Para medir algunas de estas capacidades se puede utilizar el FTII que utilizó el estudio de Jacobson et al.¹⁷ o el SAT descrito en Bahnfleth et al.⁷. El problema de medir con diferentes pruebas unas medidas de resultado es que no hay homogeneidad entre los estudios siendo difícil su comparación y teniendo que deducir que se evalúa en dichas pruebas para poder englobar los resultados en una misma categoría.

Otra cosa a resaltar es el compuesto empleado en los estudios para la suplementación de madres gestantes. En la mayoría de intervenciones se utiliza colina en forma de cloruro de colina o bitartrato de colina. Solo en el estudio de Cheatham et al.¹⁵ se utiliza un compuesto diferente, siendo la fosfatidilcolina. Cabe destacar que en los estudios donde no se utiliza fosfatidilcolina como compuesto suplementado sí se obtienen resultados significativamente estadísticos ($p < 0,05$) en algunas o la mayoría de medidas; sin embargo, en el estudio de Cheatham et al.¹⁵ ninguna de las mediciones lo es. Por lo que se podría indicar que no se obtienen beneficios de la suplementación de colina en forma de fosfatidilcolina, pero sí como cloruro de colina o bitartrato de colina, aunque esto podría explicarse por la calidad metodológica del estudio siendo un 6 sobre 10 en la escala PEDro.

Otra cuestión a resaltar es que solo en los estudios de Jacobson et al.¹⁷, Bahnfleth et al.⁷ y Kable et al.¹⁸ se midieron valores antropométricos, como pueden ser el peso, la altura y la circunferencia de la cabeza. Solo en el estudio de Warton et al.²⁰ se midieron mediante MRI volúmenes y áreas cerebrales. En el caso del estudio de Bahnfleth et al.⁷,

no hubo significación estadística en ninguna prueba para ninguno de los 2 grupos (suplementación 930 mg o 480 mg de colina) debido, probablemente, a que ambos grupos se beneficiaron del efecto del compuesto.

Por el contrario, podemos destacar aquellos estudios que comparan madres bebedoras suplementadas con colina frente a madres bebedoras no suplementadas, como puede ser el de Jacobson et al.¹⁷, en el cual se observa que niños nacidos de madres bebedoras pero suplementadas con colina, ganaban más peso conforme crecían respecto al grupo control (suplementadas con un placebo), cosa que de igual manera ocurría con la circunferencia de la cabeza. Para corroborar este último dato, podemos apoyarnos en el estudio de Warton et al.²⁰ en el que el grupo de niños nacidos de madres bebedoras pero suplementadas, tenía unos mayores volúmenes y áreas cerebrales resultando en un mayor resultado en el test FTII. Por lo que podría ser de especial interés realizar investigaciones futuras en las que se incluya la medición de valores antropométricos en este tipo de estudios para complementar los resultados obtenidos en pruebas que miden la cognición de los infantes.

De igual manera que deberían realizarse investigaciones futuras en las que se incluyan la medición de valores antropométricos en estudios cuyas madres bebieron durante el embarazo y fueron suplementadas con colina, deberían realizarse investigaciones con participantes sanos para determinar si una mayor ingesta de colina provoca cambios estructurales. Además, se debería establecer una homogeneidad en las medidas de resultado, así como procedimientos y pruebas utilizadas, para poder compararlas de manera más objetiva.

Así mismo, la mayoría de los estudios utilizados en esta revisión se realizaron en EE.UU., así como otros países siendo estos Sudáfrica y Ucrania. En ningún momento de esta revisión se encontraron estudios realizados sobre población española, siendo este dato de especial interés y como punto de partida a la hora de realizar un estudio de estas características en el ámbito nacional.

Limitaciones del estudio

Entre las limitaciones que podemos encontrar en esta revisión sistemática se encuentran las siguientes:

- *Heterogeneidad de los estudios*: en el caso de los estudios incluidos en esta revisión se evalúan de maneras dispares las medidas de resultado, haciendo difícil su comparación y, por lo tanto, establecer una conclusión.
- *Sesgo de intervención*: tanto el tratamiento realizado a las embarazadas como el tiempo de intervención difiere de unos estudios a otros. No hay homogeneidad en estos parámetros, por lo que hay mucha variación entre estudios. También difiere el número de participantes, siendo en algunos casos pequeño (26 participantes) o numeroso en otros (372 participantes).

Fortalezas

Entre las fortalezas que podemos encontrar en esta revisión sistemática se encuentran las siguientes:

- *Realización*: la mayoría de los estudios tienen una buena calidad metodológica describiendo la mayoría de pruebas realizadas para evaluar, así como por tratarse de ensayos clínicos aleatorizados de doble ciego.
- *Buena aceptación al tratamiento*: en la gran mayoría de estudios no se observan complicaciones derivadas de la ingesta de colina, así como efectos secundarios, resultando en una buena aceptación al tratamiento y una buena adherencia a este.

Conclusiones

Las demandas fisiológicas de colina aumentan notablemente en el embarazo debido a las numerosas funciones en las que interviene durante el desarrollo fetal. Sin embargo, los datos existentes revelan que la mayoría de las mujeres embarazadas no alcanzan los requerimientos mínimos de colina. Por tanto, concluimos esta revisión sistemática diciendo que la suplementación con colina durante el embarazo es necesaria porque parece ser eficaz para mantener o mejorar la cognición en niños.

La suplementación con colina durante el embarazo ayuda a mejorar los valores antropométricos de la descendencia, siendo especialmente evidente en aquellos estudios en los cuales las mujeres bebían durante el embarazo.

Solo las intervenciones llevadas a cabo con suplementación de colina en forma de cloruro de colina o bitartrato de colina han sido efectivas, no siéndolo en el caso de la fosfatidilcolina.

Respecto a los cambios estructurales es de especial relevancia aquellos evidenciados en los ensayos que se incluían madres bebedoras. Los infantes pertenecientes al grupo de madres suplementadas con colina poseían unos mejores valores antropométricos, así como unos mayores volúmenes cerebrales. Ocurre de igual manera con los cambios funcionales, ya que los niños de madres suplementadas desempeñaban mejor en las tareas propuestas que aquellos cuyas madres no fueron suplementadas. En definitiva, la suplementación con colina durante la gestación puede resultar de gran ayuda en la práctica clínica para mejorar los resultados estructurales y funcionales del embarazo en madres bebedoras.

El número de publicaciones que versan sobre este tema es escaso, por lo que son necesarias futuras investigaciones sobre el uso de la colina durante el embarazo y sus posibles resultados.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores de este artículo declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.semerg.2023.102089](https://doi.org/10.1016/j.semerg.2023.102089).

Bibliografía

- Korsmo HW, Jiang X, Caudill MA. Choline: Exploring the growing science on its benefits for moms and babies. *Nutrients*. 2019;11:1823.
- López-Sobaler AM, Lorenzo-Mora AM, Dolores Salas-González M, Peral-Suárez Á, Aparicio A, Ortega RM. Importance of choline in cognitive function. *Nutr Hosp*. 2020;37(Ext 2):18–23.
- Caudill MA, Strupp BJ, Muscalu L, Nevins JEH, Canfield RL. Maternal choline supplementation during the third trimester of pregnancy improves infant information processing speed: A randomized, double-blind, controlled feeding study. *FASEB Journal*. 2018;32:2172–80.
- Irvine N, England-Mason G, Field CJ, Dewey D, Aghajafari F. Prenatal folate and choline levels and brain and cognitive development in children: A critical narrative review. *Nutrients*. 2022;14:364.
- Zeisel SH. The fetal origins of memory: The role of dietary choline in optimal brain development [Internet]. 2008 [consultado 12 Abr 2022]. Disponible en: <http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/Data/Choline/Choline.html>.
- Wallace TC, Blusztajn JK, Caudill MA, Klatt KC, Natker E, Zeisel SH, et al. The underconsumed and underappreciated essential nutrient. *Nutr Today*. 2018;53:240–53.
- Bahnfleth CL, Strupp BJ, Caudill MA, Canfield RL. Prenatal choline supplementation improves child sustained attention: A 7-year follow-up of a randomized controlled feeding trial. *FASEB J*. 2022;36:e22054.
- Pietro Sánchez MT, Larqué Daza E. Otros micronutrientes (antioxidantes, colina, arginina). En: Delgado JL, Fernandez M, Suy A, editores. *Nutrición y embarazo. Programando la salud de la madre y el feto*. Madrid, España: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO); 2018. p. 73–6.
- Hen-Herbst L, Ron El Levin M, Senecky Y, Frishman S, Berger A. Nutritionists' practices and knowledge about the risks of alcohol consumption during pregnancy: An Israeli survey. *Nutrients*. 2022;14:1885.
- Salas KM. Revisión bibliográfica síndrome alcohólico fetal. *Med Leg Costa Rica*. 2011;28:51–5.
- Canadian Paediatric Society. Fetal alcohol syndrome. *Paediatr Child Health*. 2002;7:161–74.
- Idrus NM, Breit KR, Thomas JD. Dietary choline levels modify the effects of prenatal alcohol exposure in rats. *Neurotoxicol Teratol*. 2017;59:43–52.
- Meck WH, Smith RA, Williams CL. Pre- and posnatal choline supplementation produces long-term facilitation of spatial memory. *Dev Psychobiol*. 1988;21:339–53.
- Bahnfleth C, Canfield R, Nevins J, Caudill M, Strupp B. Prenatal choline supplementation improves child color-location memory task performance at 7 y of age (FS05-01-19). *Curr Dev Nutr*. 2019;3 (Suppl 1):nzz052.FS05-01-19.
- Cheatham CL, Goldman BD, Fischer LM, da Costa KA, Reznick JS, Zeisel SH. Phosphatidylcholine supplementation in pregnant women consuming moderate-choline diets does not enhance infant cognitive function: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2012;96:1465–72.
- Canfield RL, Strupp BJ, Nevins JEH, Bahnfleth CL. Third trimester maternal choline supplementation improves child memory, attention, and problem-solving at age 7 years. *JPGN. ESPGHAN 52nd Annual Meeting Abstracts*. 2019;68:1012.
- Jacobson SW, Carter RC, Molteno CD, Stanton ME, Herbert JS, Lindinger NM, et al. Efficacy of maternal choline supplementation during pregnancy in mitigating adverse effects of prenatal alcohol exposure on growth and cognitive function: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Alcohol Clin Exp Res*. 2018;42:1327–41.
- Kable JA, Coles CD, Keen CL, Uriu-Adams JY, Jones KL, Yevtushok L, et al. The impact of micronutrient supplementation in alcohol-exposed pregnancies on information processing skills in Ukrainian infants. *Alcohol*. 2015;49:647–56.
- Kable JA, Coles CD, Keen CL, Uriu-Adams JY, Jones KL, Yevtushok L, et al. The impact of micronutrient supplementation in alcohol-exposed pregnancies on reaction time responses of preschoolers in Ukraine. *Alcohol*. 2022;99:49–58.
- Warton FL, Molteno CD, Warton CMR, Wintermark P, Lindinger NM, Dodge NC, et al. Maternal choline supplementation mitigates alcohol exposure effects on neonatal brain volumes. *Alcohol Clin Exp Res*. 2021;45:1762–74.