



Universidad de Cuenca

Facultad de Ciencias Médicas

Maestría en Nutrición y Dietética

Suplementación con micronutrientes durante el embarazo, postparto y lactancia. Revisión sistemática

Trabajo de titulación previo a la obtención
del título de Magíster en Nutrición y Dietética

Autor:

María Gabriela Villavicencio Vélez

Director:

Jeanneth Patricia Tapia Cárdenas

ORCID:  0000-0003-3203-8225

Cuenca, Ecuador

2024-06-05

Resumen

Antecedentes: la suplementación con micronutrientes durante el embarazo, puerperio y lactancia es importante para garantizar una adecuada nutrición para la madre y el niño, y es parte fundamental de las políticas públicas de salud en la protección de poblaciones vulnerables. Objetivo general: relatar la eficacia de la suplementación con micronutrientes durante el embarazo, postparto y lactancia. Metodología: revisión sistemática. Se seleccionaron y analizaron dieciséis ensayos clínicos controlados que cumplieron con los criterios de inclusión. Para la consolidación y presentación de resultados del estudio se usó la herramienta Grade Pro. La información se presentó en tablas personalizadas. Resultados: la suplementación con micronutrientes simples o dobles, durante el embarazo, puerperio y lactancia podrían tener desenlaces variables. Sin embargo, la administración de micronutrientes debe adaptarse a los requerimientos individuales de cada gestante. Los estudios que evaluaron suplementos durante estas etapas del proceso reproductivo requirieron de un periodo de tiempo considerable para valorar los resultados sobre el binomio madre e hijo. En cuanto al tipo de suplemento vitamínico más utilizado están el ácido fólico, el hierro, la vitamina D3. Conclusiones: la suplementación con micronutrientes como hierro, ácido fólico, calcio, selenio, y colecalciferol, tienen un beneficio para la reducción de complicaciones potenciales en el binomio madre-hijo. Hay una multiplicidad de opciones, que requieren una valoración individual de cada paciente, y un ajuste de dosis y tipo según cada caso en particular. Se requieren mayores estudios para poder replicar los hallazgos de la presente investigación.

Palabras clave del autor: micronutrientes, suplementos dietéticos, embarazo, lactancia



El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Cuenca ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por la propiedad intelectual y los derechos de autor.

Repositorio Institucional: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

Abstract

Background: micronutrient supplementation during pregnancy, postpartum, and lactation is crucial to ensure adequate nutrition for both the mother and the child. It is a fundamental part of public health policies aimed at protecting vulnerable populations. General objective: to report the effectiveness of micronutrient supplementation during pregnancy, postpartum, and lactation. Methodology: systematic review. Sixteen controlled clinical trials that met the inclusion criteria were selected and analyzed. The Grade Pro tool was used for the consolidation and presentation of study results, presented in customized tables. Results: supplementation with single or double micronutrients during pregnancy, postpartum and lactation could have variable outcomes. However, the administration of micronutrients must be adapted to the individual requirements of each pregnant woman. Studies that evaluated supplements during these stages of the reproductive process required a considerable period of time to evaluate the results on the mother and child pairing. As for the type of vitamin supplement most used, they are folic acid, iron, and vitamin D3. Conclusions: supplementation with micronutrients such as iron, folic acid, calcium, selenium and cholecalciferol has a benefit in reducing potential complications in the mother-child binomial. There are a multitude of options, which require an individual assessment of each patient, and an adjustment of dose and type according to each particular case. Further studies are required to replicate the findings of this research.

Author Keywords: micronutrients, dietary supplements, pregnancy, lactation



The content of this work corresponds to the right of expression of the authors and does not compromise the institutional thinking of the University of Cuenca, nor does it release its responsibility before third parties. The authors assume responsibility for the intellectual property and copyrights.

Institutional Repository: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

Índice de contenido

Capítulo I	10
1.1. Introducción	10
1.2. Planteamiento del problema	11
1.3. Justificación	14
Capítulo II	16
2.1. Fundamento teórico	16
2.1.1. Metabolismo de los micronutrientes en el embarazo, postparto y lactancia. ...	16
2.1.2. Metabolismo de los micronutrientes durante el periodo postparto y lactancia.	17
2.1.3. Deficiencia de micronutrientes en la gestación, postparto y lactancia.	17
Capítulo III	21
3.1. Objetivos	21
3.1.1. Objetivo General	21
3.1.2. Objetivos Específicos	21
Capítulo IV	22
4.1. Metodología	22
4.1.1. Diseño del estudio	22
4.1.2. Criterio de elegibilidad de artículos	22
4.1.3. Criterios de exclusión.	22
4.1.4. Lista de datos.	22
4.1.5. Estrategia de búsqueda.	22
4.1.6. Selección de estudio	23
4.1.7. Proceso de recopilación y extracción de datos	23
4.1.8. Lista de datos	23
4.1.9. Síntesis de resultados	23
4.1.10. Resultados	24
4.1.11. Medidas de resumen	24
4.1.12. Confirmación de datos	24
4.1.13. Conflicto de intereses	24
Capítulo V	25
5.1. Resultados	25
Capítulo VI	46
6.1. Discusión	46
Capítulo VII	53
7.1. Conclusiones	53

7.2. Recomendaciones.....	53
Referencias	55
Anexos	65
Anexo A Estudios participantes en resultados	65

Índice de figuras

Figura 1: Flujograma de selección de artículos	25
---	----

Índice de tablas

Tabla 1 Frecuencia de uso y tipo de suplementación de micronutrientes durante el embarazo, posparto y lactancia	27
Tabla 2 Evaluación de riesgo de sesgo de los estudios incluidos.	30
Tabla 3 Eficacia de la suplementación con vitaminas durante el embarazo, posparto y lactancia.	31
Tabla 4 Eficacia de la suplementación con ácido fólico, hierro, calcio, selenio y magnesio durante el embarazo, posparto y lactancia.	39

Dedicatoria

A mi esposo que a sido un apoyo incondicional, tanto moralmente así como con sus conocimientos siendo un gran colega, te amo y gracias por siempre estar.

A mis hijos que tengo la oportunidad de estrechar entre mis brazos mi Joaquín y Agustín son mi fuente de inspiración y mi tesoro máspreciado ellos me acompañaron durante esta travesía desde el vientre hasta que vieron la luz, han soportado largas horas frente a un computador estando tan apretaditos y pese a todas las complicaciones que tuvimos que pasar fueron unos pacientes superheroes para disfrutar de su mamá, me han enseñado muchísimo en este corto tiempo y quisiera que siempre piensen en grande y cumplan sus metas.

A mis Alondras, mis hijas que no tuve la oportunidad de conocer, pero sé que me acompañan desde el cielo, siempre me han dado la fuerza y la fe para seguir sin decaer, viviendo un día a la vez ya que definitivamente los tiempos de Dios son perfectos.

María Gabriela Villavicencio Vélez

Agradecimiento

Primeramente, le agradezco a Dios y a la Virgen por permitirme llegar hasta aquí y culminar una meta más en mi vida.

Además, quisiera agradecer a la Universidad de Cuenca por abrirme sus puertas nuevamente y brindarme la oportunidad de avanzar en mi carrera profesional.

De igual manera un profundo agradecimiento a mi directora de tesis Dra. Jeanneth Tapia por toda su experiencia, guía y apoyo que fueron fundamentales para culminar esta investigación.

Gracias infinitas a mi familia, mi esposo, mis hijos y mis padres, por su amor incondicional y su apoyo. La confianza que depositaron en mi en los momentos más difíciles, ha sido el pilar de este logro. Igualmente, a mis abuelos y suegra, quienes supieron estar cuando más los necesitaba. Sin ustedes, esto no sería posible.

María Gabriela Villavicencio Vélez

Capítulo I

1.1. Introducción

Los micronutrientes aluden a pequeñas cantidades de vitaminas y minerales que el ser humano requiere en determinadas porciones, las cuales son relevantes para la función celular, el crecimiento y el desarrollo normal. Sin embargo, las mujeres en gestación comúnmente presentan múltiples deficiencias de estos nutrientes básicos como el déficit de ácido fólico, vitaminas A, D, E, hierro, magnesio y calcio principalmente, debido a la necesidad de suministrar nutrición al feto, la placenta y los tejidos maternos (1).

La ingesta apropiada de micronutrientes en embarazadas fomenta el desarrollo embrionario y fetal normal; en tanto que, la desnutrición y la sobrenutrición puede generar problemas en la madre y el bebé, como: aborto espontáneo, hipertensión gestacional, anomalías congénitas, diabetes gestacional, nacimiento prematuro, recién nacido pequeño para la edad gestacional y desarrollo neurocognitivo subóptimo (2).

Algunos estudios mencionan que la única estrategia de suplementación aceptada para las mujeres embarazadas es aquella que contiene hierro y ácido fólico (3). No obstante, existen grupos de féminas más vulnerables, como aquellas que mantienen un estilo de alimentación vegetariana o vegana, exponen patologías como diabetes mellitus, obesidad o anemia, así como, las que viven inseguridad alimentaria o sostienen hábitos de alimentación poco saludables (4). Durante esta fase muchos micronutrientes cumplen funciones críticas como las vitaminas (A, B6, B9, B12, C, D y E) y los minerales (hierro, zinc, yodo, cobre y selenio), donde la ingesta aconsejada puede incrementarse hasta un 50% para acoplarse a las mayores necesidades maternas, placentarias y fetales (5).

La presente revisión sistemática se realizó ante la necesidad de tener un compendio donde se reporten las últimas actualizaciones en lo que respecta a suplementación de micronutrientes durante el embarazo, postparto y lactancia; pues se describen dudas razonables, discrepancias y falta de consenso entre los autores (6–11), originando un vacío de conocimiento importante en el tópico planteado, que se pretende resolver con este estudio. Por tanto, a través de esta investigación se expondrá información actualizada referente a los efectos de los diferentes suplementos nutricionales en la mujer y el feto durante el embarazo y posterior al mismo.

1.2. Planteamiento del problema

La deficiencia de micronutrientes engloba el consumo insuficiente de vitaminas y minerales que demanda el cuerpo para su buen funcionamiento y desarrollo. La anemia ha afectado alrededor de 500 millones de mujeres mundialmente, donde el 29% se centra en las féminas en general; mientras que, el 38% refiere a las embarazadas, especialmente en el sur de Asia y África central y occidental. Cabe señalar que la falta de vitamina A impacta aproximadamente al 15% de las mujeres gestantes (12). De igual forma, la deficiencia de hierro prenatal tiene una incidencia del 19,2% (13).

Los niveles bajos de hierro durante el embarazo pueden conllevar a incrementar el riesgo de mortalidad materna y perinatal, así como bajo peso al nacer. La carencia de micronutrientes como las vitaminas A, complejo B, C, D y E se presentan en los países de ingresos bajos y medianos, propiciando retraso del crecimiento fetal, afecciones neurológicas, cognitivas, cardiovasculares y pulmonares. En el mismo orden de ideas, la deficiencia de folato se relaciona con defectos del tubo neural, la falta de vitamina D posibilita la preeclampsia y mortalidad perinatal (12).

Pese a que existe evidencia que sustenta la relevancia de una suplementación apropiada durante y después del embarazo, cerca del 20% al 30% de las gestantes a nivel mundial experimentan alguna deficiencia vitamínica (14). El yodo, la vitamina A y el hierro son los micronutrientes elementales en lo que alude a la salud pública mundialmente; la deficiencia de estas presume una gran amenaza para la salud de las embarazadas en los países de ingresos bajos (15).

La suplementación con micronutrientes es una opción que ajusta patrones asociados a la calidad de la dieta, que permite satisfacer los progresivos requerimientos nutricionales durante el embarazo, este tipo de nutrición ha manifestado importantes beneficios en la mejora del estado de salud materna y fetal (16). Son múltiples las investigaciones que han abordado el impacto de los micronutrientes en la etapa del embarazo, parto y puerperio, estos estudios describen diferentes dosis, y compuestos simples, dobles, múltiples, con una gran variedad de dosis y de resultados primarios o secundarios (6–11).

Por ejemplo el estudio realizado por Oh et al. (13) cuyo objetivo fue definir la eficacia y efectividad de la administración de suplementos de micronutrientes en las embarazadas, los resultados evidenciaron que la suplementación con hierro y ácido fólico mostró una mejora notable en la anemia materna y la reducción del bajo peso al nacer, la suplementación con un solo micronutriente denotó mejoras en solo unos pocos resultados, específicamente en

preeclampsia/eclampsia (calcio), anemia materna (hierro), partos prematuros (vitamina D) y concentración de zinc sérico materno (zinc).

Por otra parte, Schulze et al. (17) analizó la deficiencia de micronutrientes en embarazadas de las zonas rurales de Bangladesh, por lo regular estas mujeres iniciaron con carencia de hierro y el ácido fólico, la suplementación con micronutrientes múltiples mejoró el estado de las féminas, sin embargo, persistieron las deficiencias, por lo que las demandas para este tipo de población deben ajustarse a dosis más altas. Por su parte, Jin et al. (18) identificaron 15 estudios que determinaron que la suplementación continua de ácido fólico durante el embarazo puede reducir la incidencia de síntomas depresivos perinatales. Korhonen et al. (19) en una revisión sistemática en 11 bases de datos hallaron que la administración de suplementos de calcio en dosis altas durante el embarazo presentaron asociación con la reducción del riesgo de presión arterial sistólica.

Asimismo, Chatzakis et al. (20) realizó un metaanálisis que implicó 16 estudios con mujeres que presentaron diabetes mellitus gestacional para establecer el efecto de distintos suplementos dietéticos sobre el estado de estrés oxidativo en este tipo de gestantes, respecto a los probióticos y los omega 3 con vitamina E fueron superiores al placebo o ninguna intervención; mientras que, la vitamina D con calcio, omega3, vitamina D, omega-3 con vitamina E, magnesio con zinc y calcio y probióticos fueron superiores a placebo o ninguna intervención; por ende, los suplementos dietéticos en mujeres con diabetes mellitus gestacional ayuda a limitar el estrés oxidativo que se desarrolla en estos embarazos.

Del mismo modo, un estudio realizado Keats et al. (21) evaluó el efecto de la suplementación con múltiples micronutrientes (MMN) frente a la suplementación con hierro y ácido fólico (IFA) en adolescentes sobre la morbilidad materna, el parto y la mortalidad. Los resultados indicaron que la suplementación MMN redujo el bajo peso al nacer, parto prematuro y nacimientos pequeños para la edad gestacional en comparación con la suplementación IFA. Los efectos de la suplementación MMN no difirieron entre las adolescentes y las mujeres mayores, aunque entre las adolescentes se observó una reducción potencialmente mayor en los nacimientos pequeños para la edad gestacional.

Un estudio realizado por Kinshella et al. (22) halló que la suplementación con vitamina D o calcio, omega-3, micronutrientes múltiples, nutrientes basados en lípidos y energía proteica equilibrada ayudan a generar una ecuanimidad dietética materna, lo cual mejora la salud materna y fetal, así como reduce los resultados adversos en esta etapa. De igual modo, otra investigación llevada a cabo por Kuang y Jiang (23) menciona que los probióticos se emplean cada vez más en embarazadas; por tanto, este tipo de suplementación se relacionó con una

edad gestacional prolongada; sin embargo, no produjo ningún efecto representativo sobre el peso al nacer. Otros beneficiosos para las mujeres gestantes fueron un menor riesgo de eccema atópico, el eccema, la muerte y la enterocolitis necrosante.

En la misma línea, Bakouei et al. (24) analizó la eficacia de la suplementación con ácidos grasos n-3 en la prevención de la hipertensión gestacional o la preeclampsia, los resultados expusieron que los suplementos de ácidos grasos n-3 ayudan como un protector contra el riesgo de preeclampsia en embarazos de bajo riesgo; no obstante, no mitigaron el riesgo de hipertensión gestacional. Otro estudio realizado por Sari et al. (25) evaluó los cambios en los niveles de hemoglobina con la suplementación de micronutrientes múltiples en mujeres embarazadas con anemia, donde la suplementación con múltiples micronutrientes mejoró los niveles de hemoglobina que la suplementación con hierro en embarazadas.

En lo que respecta al período postparto se ha reportado en una revisión sistemática que la deficiencia de la riboflavina en plasma y la composición de ácidos grasos de los eritrocitos son potencialmente los principales contribuyentes al desarrollo de depresión postparto, en la evaluación basal no hubo diferencias significativas entre grupos en las concentraciones promedio de zinc y retinol, ni en la concentración de folato o en la prevalencia de deficiencias (Zn 12.2%, vitamina A 2.8%, folato 5.3%). El cambio promedio en zinc y retinol de la evaluación basal a la semana 32 de embarazo, no fue diferente entre grupos, tampoco entre la evaluación basal y al primer mes postparto en zinc, retinol o folato. Al primer mes postparto hubo una tendencia ($p=0.09$) a menor prevalencia de deficiencia/depleción de folato en el grupo de suplementación múltiple de micronutrientes (10.0%) que en el grupo solo hierro (18.5%) (26).

Del mismo modo dentro de los resultados adversos que se han encontrado relacionados con diferentes deficiencias de micronutrientes durante la gestación se encuentran la preeclampsia (PE), parto prematuro (PP), diabetes mellitus gestacional (DMG), restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), pequeño para la edad gestacional (PEG), bajo peso al nacimiento (BPN), muerte fetal, perinatal, neonatal y mortalidad materna, la deficiencia de micronutrientes puede predecir la morbilidad y mortalidad de por vida de la madre y la descendencia, siendo su prevalencia mayor en los países en desarrollo (27,28). La suplementación con micronutrientes en mujeres embarazadas puede ser un enfoque prometedor para reducir estos resultados adversos, ya que muchos hallazgos respaldan su uso potencial a pesar de algunas disputas que podrían resolverse mediante investigaciones adicionales (27,29).

Al ser la suplementación con micronutrientes durante el embarazo, postparto y lactancia, una de las interrogantes que preocupan al sistema de salud pública a escala mundial, debido a

que se pueden presentar posibles complicaciones obstétricas y perinatales, anomalías congénitas fetales y desarrollo de enfermedades crónicas en la adultez (30). El problema por solucionar en esta revisión sistemática se centra en la falta de consenso que existe actualmente en lo que respecta a la suplementación de micronutrientes durante la gestación, postparto y en el período de lactancia materna, por ende, se busca documentar los hallazgos importantes en estudios poblacionales vinculados a la problemática propuesta. Es necesario determinar la interrogante de la investigación ¿Cuáles son los efectos de la suplementación con micronutrientes durante el embarazo, postparto y lactancia?

1.3. Justificación

Esta revisión sistemática sobre la actualización en suplementación con micronutrientes durante el embarazo, postparto y lactancia se encuentra dentro de las prioridades de investigación en salud según el Ministerio de Salud Pública (MSP) en el área de Sistema Nacional de Salud, línea de deficiencia de micronutrientes (31). Dentro de las líneas de Investigación de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca este estudio tiene relación con la línea sobre alimentación y nutrición en el ciclo de la vida (32), al igual que en la Maestría en Nutrición, en la descripción de nutrición en salud pública (33).

Con lo mencionado anteriormente se deja en evidencia que este tema de investigación es de interés social, puesto que se beneficiarán directamente con los resultados las mujeres gestantes que sean atendidas por profesionales de la salud que hayan actualizado sus saberes; también servirá de base para otros estudios, además será de gran utilidad y aplicable para incrementar los conocimientos de los estudiantes del campo, quienes serán los beneficiarios indirectos de la información; al mismo tiempo podría ser publicado en revistas científicas que traten temas asociados a la suplementación con micronutrientes durante el embarazo, postparto y lactancia, pero sobre todo para intervenir tempranamente y trabajar en la prevención de la desnutrición materna como consecuencia de una inadecuada alimentación y factor de riesgo de morbilidad.

Cabe destacar que no se han encontrado revisiones sistemáticas recientes que hallan profundizado y actualizado la suplementación con micronutrientes durante el embarazo, postparto y lactancia para conceder una guía e intervención oportuna sobre la disponibilidad de los micronutrientes con el propósito de mermar los coeficientes de muertes por enfermedad materno infantil durante un tiempo determinado, asociada con la carencia de micronutrientes en mujeres embarazadas en edad fértil.

La difusión de resultados se realizará mediante las plataformas virtuales de la Universidad de Cuenca.

Capítulo II

2.1. Fundamento teórico

2.1.1. Metabolismo de los micronutrientes en el embarazo, postparto y lactancia.

El metabolismo de los micronutrientes en el embarazo está estrechamente relacionado con el crecimiento y desarrollo fetal, así como con la salud de la madre durante y después del embarazo (34)

A continuación, se describen algunos aspectos relevantes del metabolismo de los micronutrientes durante el embarazo:

Hierro: durante el embarazo, la demanda de hierro aumenta debido al crecimiento de la placenta y del feto, así como a la expansión del volumen sanguíneo materno. La absorción de hierro aumenta en el primer y segundo trimestre del embarazo, pero puede disminuir en el tercer trimestre debido a la falta de espacio en el intestino por el crecimiento fetal. La deficiencia de hierro puede causar anemia y aumentar el riesgo de parto prematuro y bajo peso al nacer (35,36).

Calcio: durante el embarazo, la demanda de calcio aumenta debido a la formación del esqueleto fetal. El calcio se absorbe más eficientemente durante el embarazo debido a la acción de la hormona paratiroidea y de la vitamina D. La deficiencia de calcio puede aumentar el riesgo de hipertensión gestacional y de pérdida ósea materna (35,36).

Vitamina D: durante el embarazo, la síntesis de vitamina D está limitada debido a la menor exposición al sol y a la competencia con la síntesis placentaria de la vitamina. La deficiencia de vitamina D puede aumentar el riesgo de preeclampsia, diabetes gestacional y parto prematuro (35,36).

Ácido fólico: el ácido fólico es esencial para la formación del tubo neural fetal y la producción de células sanguíneas. Durante el embarazo, la demanda de ácido fólico aumenta debido al crecimiento fetal y a la expansión del volumen sanguíneo materno. La deficiencia de ácido fólico puede aumentar el riesgo de defectos del tubo neural y de parto prematuro (35,36).

2.1.2. Metabolismo de los micronutrientes durante el periodo postparto y

lactancia:

Hierro: durante el periodo postparto, la demanda de hierro disminuye debido a la finalización del embarazo y la disminución del volumen sanguíneo. Sin embargo, la lactancia aumenta la demanda de hierro debido a la transferencia del mineral al recién nacido a través de la leche materna. La deficiencia de hierro puede causar anemia en la madre y en el recién nacido (35,36).

Calcio: durante el periodo postparto y lactancia, la demanda de calcio se mantiene alta debido a la necesidad de mantener la salud ósea de la madre y del recién nacido. La deficiencia de calcio puede aumentar el riesgo de pérdida ósea materna y de raquitismo en el recién nacido (35,36).

Vitamina D: durante el periodo postparto y lactancia, la síntesis de vitamina D está limitada debido a la menor exposición al sol y a la competencia con la síntesis placentaria de la vitamina. La deficiencia de vitamina D puede aumentar el riesgo de osteoporosis materna y de raquitismo en el recién nacido (35,36).

Ácido fólico: durante el periodo postparto y lactancia, la demanda de ácido fólico disminuye, pero aún es importante para mantener la producción de células sanguíneas y prevenir deficiencias en el recién nacido (35,36).

2.1.3. Deficiencia de micronutrientes en la gestación, postparto y lactancia.

La prevalencia de deficiencia de micronutrientes en el período gestacional, postparto y lactancia varía según diversos factores, como la región geográfica, la edad de la madre y su estado nutricional previo al embarazo. Sin embargo, algunas deficiencias de micronutrientes son más frecuentes que otras (37).

Entre las deficiencias de micronutrientes más comunes durante el periodo de gestación, posparto y lactancia se encuentran:

Deficiencia de hierro: es una de las deficiencias más frecuentes en mujeres embarazadas y puede persistir después del parto. La pérdida de sangre durante el parto puede agravar la deficiencia y aumentar el riesgo de anemia (37).

Deficiencia de calcio: el calcio es esencial para la formación y el mantenimiento de los huesos y dientes. Durante la lactancia, la demanda de calcio aumenta debido a la transferencia del mineral al recién nacido (38).

Deficiencia de vitamina D: esta vitamina es importante para la absorción de calcio y la salud ósea. La exposición al sol es la principal fuente de vitamina D, pero muchos factores pueden limitar la exposición, como el clima, la hora del día y el uso de protector solar (39).

Deficiencia de ácido fólico: este nutriente es importante para la producción de células sanguíneas y el desarrollo del sistema nervioso central del feto. La deficiencia de ácido fólico puede aumentar el riesgo de defectos del tubo neural (40).

2.1.4. Antecedentes

La suplementación nutricional posee la ventaja de brindar una cantidad idónea de uno o varias vitaminas y minerales en una forma altamente absorbible por el cuerpo, suele ser la manera más efectiva y ágil de luchar contra un estado de deficiencia en los individuos. La lucha contra la deficiencia de nutrientes es una parte indispensable del esfuerzo general de lidiar con la desnutrición, particularmente en casos especiales como son las mujeres vegetarianas, veganas o las mujeres con embarazos múltiples (41).

La suplementación prenatal con micronutrientes minimiza el riesgo de resultados negativos en el embarazo y el parto. Algunos suplementos con micronutrientes múltiples contienen 15 vitaminas y minerales, comprenden un método rentable para reducir el riesgo de muerte fetal, parto prematuro, bajo peso al nacer y nacimiento pequeño para la edad gestacional. Intervenciones individuales con micronutrientes suelen ser eficaces, tales como: el ácido fólico para prever los defectos del tubo neural, el yodo para prevenir el hipotiroidismo congénito, el zinc para reducir el riesgo de parto prematuro, el calcio para reducir el riesgo de preeclampsia y el hierro para mermar el riesgo de anemia ferropénica y bajo peso al nacer (BPN) (42).

Kinshella et al. (22) menciona que la placenta es un órgano que desempeña el papel de interfaz entre la circulación materna y fetal durante el embarazo, cuando existen deficiencias nutricionales durante la gestación el desarrollo y la función de la placenta se ven alterados, lo cual ocasiona preeclampsia, bebés pequeños para la edad gestacional y bajo peso al nacer, parto prematuro, mortinatos y mortalidad materna. La suplementación nutricional materna puede ayudar a mitigar los riesgos.

Un estudio efectuado por Bayazid et al. (41) evaluó la incidencia y las variables asociadas con el empleo de suplementos de micronutrientes entre mujeres embarazadas en un hospital de Argelia, los hallazgos mostraron que el 83,1% de las gestantes consumían suplementos de micronutrientes, los dos micronutrientes más comunes informados fueron: hierro (77,9%) y ácido fólico (77,3%). Otros suplementos usuales fueron: magnesio, yodo, vitamina D, vitamina C, omega 3 y calcio (46,4%, 38,8%, 36,5%, 34,6%, 27,3% y 21,4% respectivamente).

De la misma forma, Han et al. (43) determinó que 1081 mujeres embarazadas del Hospital de Salud Materno Infantil en Chengdu, China ingirieron suplementos de micronutrientes, el uso más alto y estable fue el ácido fólico (81,7 %), seguido de vitaminas (vitamina A, vitaminas del grupo B, vitamina C y multivitaminas; 75,0 %), mientras que el uso de Ca/vitamina D (51,4 %) y Fe (18,1 %) fue bajo, lo que podría indicar un riesgo de deficiencia. Asimismo, Gopal et al. (44) analizó el predominio de la anemia y el estado de micronutrientes seleccionados entre las mujeres embarazadas, los resultados manifestaron que 139 gestantes evidenciaron niveles de vitamina B12, zinc y selenio con una diferencia significativa con los valores de referencia entre los tres trimestres. La suplementación con hierro y ácido fólico fue seguida por el 58,7% de las gestantes; también se encontró deficiencia de múltiples micronutrientes con anemia en el 54,6%.

En cambio, Carducci et al. (45) comparó los efectos sobre los resultados maternos, fetales, neonatales e infantiles en mujeres embarazadas sanas que recibieron suplementos de zinc versus ningún suplemento de zinc o placebo, las pruebas revelaron que no hay suficiente evidencia para los suplementos de zinc durante esta etapa, ya que no produce mejoras concretas en los resultados maternos o neonatales.

Un estudio efectuado por Keats et al. (46) analizó los beneficios de la administración oral de suplementos de micronutrientes múltiples durante el embarazo sobre los resultados de salud materna, fetal e infantil, los hallazgos exponen un efecto positivo de la suplementación múltiple con hierro y ácido fólico en varios resultados del parto, incluyendo menores tasas de recién nacidos considerados de BPN y PEG. Otro estudio exhibe que los micronutrientes múltiples mejoran la anemia materna, los mortinatos, las deficiencias de micronutrientes y las morbilidades, incluida la preeclampsia/eclampsia y la diarrea entre los niños (47).

La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) realizada en Ecuador reveló que la deficiencia de micronutrientes es un problema significativo entre las mujeres embarazadas en el país. Según los resultados de la encuesta, la deficiencia de hierro y ácido fólico fue alta en las mujeres embarazadas, con un 42,8% y un 23,9% de la población, respectivamente. Además, la deficiencia de vitamina A también fue un problema importante, con un 27,3% de

las mujeres embarazadas. La deficiencia de zinc y calcio también se reportó en un 13,9% y 8,8%, respectivamente (48). Del mismo modo en un estudio realizado en Quito se encontró que el análisis de micronutrientes mostró ingestas subóptimas de vitamina A, D y calcio, consumo de hierro y folato adecuado e ingesta de sodio mayor al valor recomendado (49).

Por lo tanto, es crucial que las mujeres embarazadas en Ecuador reciban una atención oportuna y una alimentación y suplementación adecuadas durante la gestación, en el periodo posparto y durante la lactancia para prevenir estas deficiencias y garantizar un embarazo saludable y un desarrollo fetal óptimo.

Capítulo III

3.1. Objetivos

3.1.1. Objetivo General: relatar la eficacia de la suplementación con micronutrientes durante el embarazo, postparto y lactancia

3.1.2. Objetivos Específicos:

- Identificar la frecuencia de uso y tipo de suplementación con micronutrientes en el embarazo, postparto y lactancia.
- Describir la eficacia de la suplementación de micronutrientes simples y dobles durante el embarazo, postparto y lactancia según: tipo, dosis y tiempo de uso en relación a los beneficios maternos, fetales y neonatales.

Capítulo IV

4.1. Metodología

- 4.1.1. **Diseño del estudio:** se realizó una revisión sistemática cualitativa en la cual se identificaron estudios sobre suplementación de micronutrientes durante el embarazo, postparto y lactancia publicados desde 2017 a 2023.
- 4.1.2. **Criterio de elegibilidad de artículos:** para la revisión de los artículos se tomó en cuenta lo siguiente: artículos originales, con metodología cuantitativa, revisiones sistemáticas, test de validación diagnóstica o ensayos clínicos controlados, publicados en los últimos 5 años, en español, inglés y portugués, categorizados con quintil uno a cuatro.
- 4.1.3. **Criterios de exclusión:** casos clínicos, estudios incompletos y con datos poco claros, guías clínicas, tesis de pregrado o posgrado.
- 4.1.4. **Lista de datos:** la lista de datos que se recogieron de los estudios fue: autor, año, lugar, diseño, participantes, objetivo, resultados y conclusiones (Anexo A).
- 4.1.5. **Estrategia de búsqueda:** para la búsqueda se llevó a cabo una indagación de artículos originales, en función a los criterios de elegibilidad y en brindar la respuesta a la pregunta de investigación, en las bases de datos Pubmed, Scopus, Cochrane y Google académico, donde se valoraron los criterios definidos en la pregunta PICO; de igual forma, se consideraron las palabras claves MeSH y DeSC: "Supplementation", "Micronutrients", "Pregnancy", "Postpartum", "Lactation", "Gestation", "Maternal nutrition". Esto permitió aumentar la precisión de la estrategia de búsqueda.

A continuación, se detalla el procedimiento para documentar el proceso de búsqueda en Pubmed: primero, se identificaron los buscadores MeSH y para unir cada descriptor individual se utilizaron los operadores booleanos, por ejemplo, "Supplementation" and "Micronutrients" and "Pregnancy" or "Postpartum" or "Lactation". Posteriormente, se redujo el número de resultados de la búsqueda seleccionando el tipo de artículo en función a los criterios de inclusión planteados para la presente investigación.

La pregunta PICO, se basó en los siguientes parámetros:

- Pacientes: mujeres gestantes, mujeres durante el postparto y lactantes.
- Intervención: suplementación con micronutrientes

- Control: pacientes sin suplementación con micronutrientes (placebo) o suplementos estándar.
- Resultados: evolución del embarazo, periodo postparto y lactancia en relación a la suplementación o no con micronutrientes

4.1.6. **Selección de estudio:** para la elección de los artículos se aplicaron las etapas del flujograma de la guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) (50). En primer lugar, se investigó de forma general en cada una de las plataformas de búsqueda, definida como la fase de identificación. En segunda instancia, se revisó el título de cada artículo para comprobar si se alineaba a los objetivos de la investigación y se eliminaron los repetidos. En tercer lugar, en la fase de cribado se verificaron los resúmenes de los estudios para rechazar aquellos que no cumplieron con los criterios previamente delimitados, mientras que, en el estadio de idoneidad se tomaron en cuenta todas las pautas de selección, para luego corroborar que el grupo de artículos elegidos sean los definitivos y así, finalizar con la etapa de inclusión.

4.1.7. **Proceso de recopilación y extracción de datos:** una vez identificada la estrategia de búsqueda se realizó la captación de los artículos en cada una de las plataformas científicas elegidas. Luego, se examinaron cada estudio por título y resumen, contemplando que cada uno de los estudios obedezca a los criterios establecidos con anterioridad; por tanto, fueron preseleccionados. Después, se revisaron las investigaciones preseleccionadas, considerando los puntos clave del artículo (título, objetivo, metodología, resultados, conclusiones), el proceso se basó en un formulario de elegibilidad estandarizado, se incluyó título, año, autor, país, resultados y conclusiones (anexo 1).

4.1.8. **Lista de datos:** la información registrada incluyó: lugar, año, cuartil, diseño, muestra de estudio, además de los resultados del estudio de acuerdo a las variables propias de cada investigación como características sociodemográficas, tipo de suplementación y deficiencia con micronutrientes, y desenlaces durante el embarazo, postparto o lactancia, además de las conclusiones (anexo A)

4.1.9. **Síntesis de resultados:** la síntesis de la información se realizó mediante la herramienta Grade Pro, siguiendo los criterios y directrices de la Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (51) lo cual facilitó la comparación de los hallazgos obtenidos por la autora en la presente revisión y la calidad de los estudios. Esta herramienta permitió valorar la certeza de diferentes dominios de manera individual por cada uno de los estudios e incluso por cada uno de los resultados primarios de cada investigación tales como: el riesgo de sesgo, la inconsistencia,

evidencia directa, imprecisión, sesgo de publicación, gradiente dosis respuesta y magnitud del efecto y se construyó una tabla consolidada (Tabla 2).

4.1.10. **Resultados:** Los resultados fueron presentados en tablas simples personalizadas.

En el capítulo de resultados se incluyó además el año de publicación, autor, diseño de estudio, muestra, y datos consistentes para responder a los objetivos de investigación sobre la suplementación con micronutrientes y beneficios con micronutrientes en el embarazo, postparto y lactancia.

4.1.11. **Medidas de resumen:** riesgo relativo, razón de momios, valor p, frecuencias, porcentajes.

4.1.12. **Confirmación de datos:** se realizó la revisión e interpretación de resultados por parte de la autora del estudio, además de la evaluación de la totalidad de trabajos la directora de investigación la Dra. Jeanneth Tapia Cárdenas, con la correspondiente discusión de diferencias encontradas con la directora, además la coordinadora de la maestría de nutrición realizó aportaciones significativas al trabajo de investigación. Para finalizar el proceso de consistencia interna, el Dr. José Roldán, Coordinador de investigación de la Universidad de Cuenca, realizó la revisión del presente estudio y retroalimentó observaciones que fueron acogidas para mejorar la calidad del estudio.

4.1.13. **Conflicto de intereses:** La autora no presenta conflictos de intereses para la realización del presente estudio de investigación.

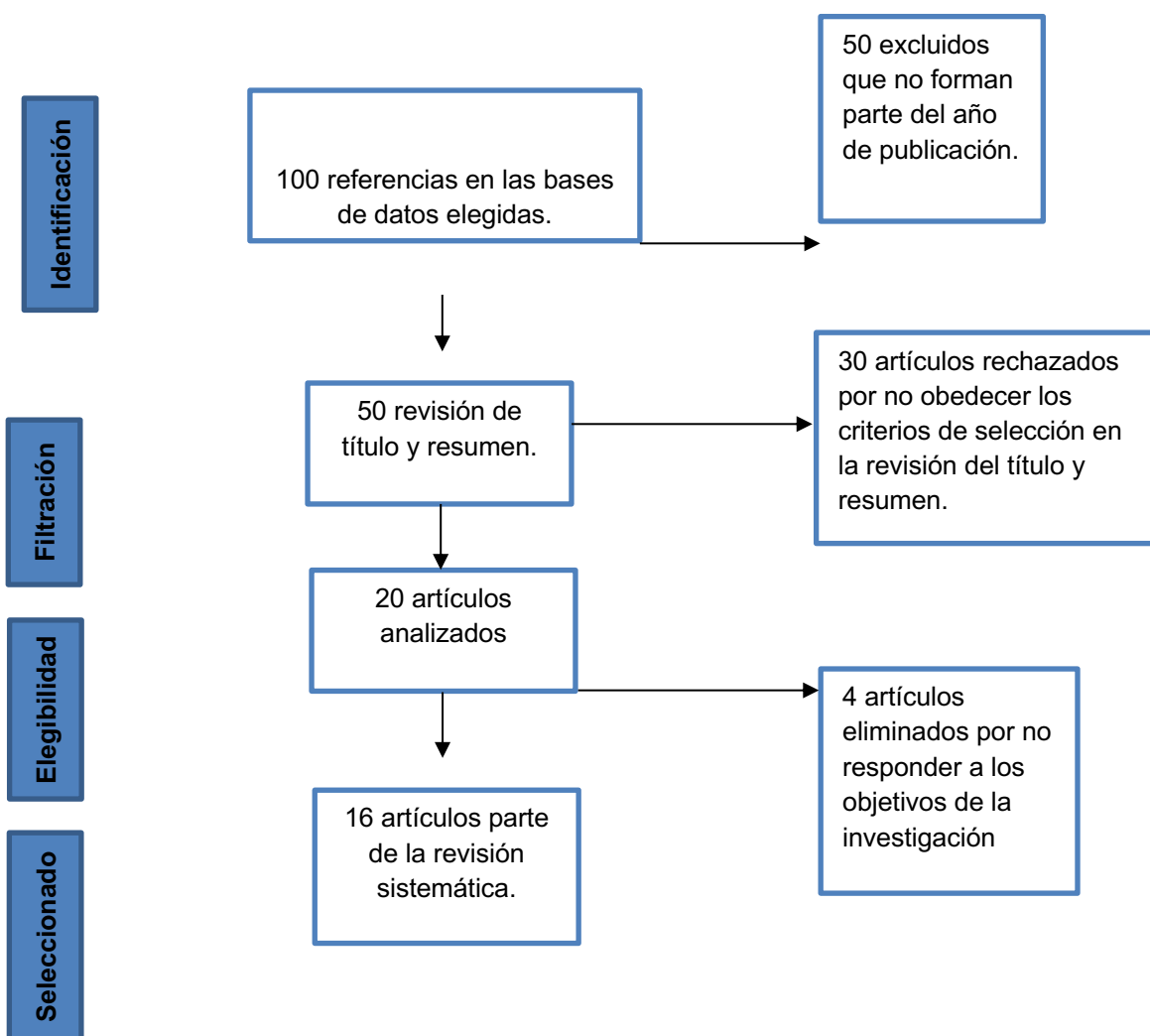
Capítulo V

5.1. Resultados

5.1.1. Selección de estudios

Luego del proceso de identificación, filtración y selección de los artículos se incluyeron 16 estudios en esta revisión sistemática, este proceso se detalla en el gráfico 1.

Figura 1: Flujograma de selección de artículos



5.1.2. Frecuencia de uso y tipo de suplementación de micronutrientes durante el embarazo, posparto y lactancia

De acuerdo a la frecuencia de uso y tipo de suplementación durante el embarazo, posparto y lactancia, se identificaron 9 artículos con alta calidad de evidencia científica, donde luego de un análisis respectivo se identificó dentro de las conclusiones de los autores que existe

una gran variedad de suplementos empleados con diferentes frecuencias de uso, así como dosis (tabla 1).

Tabla 1: Frecuencia de uso y tipo de suplementación de micronutrientes durante el embarazo, posparto y lactancia

Autor	Año	Diseño	Lugar	Participantes	Periodo	Suplemento	Frecuencia (%)
Sudfeld et al. (52)	2022	ECA	Tanzania	2300	12 a 27 semanas de gestación	3000UI/día Vitamina D3	61,6
						Placebo	38,4
Corsi D et al. (53)	2020	ECA	Canadá	2464	8 semanas de gestación	4mg/día Ácido Fólico	52,3
						Placebo	47,7
					16 semanas de gestación	5.1mg/día Ácido Fólico	52,3
Bortolus et al. (54)	2021	ECA	Italia	1060	12 semanas de gestación	0,4mg/día Ácido Fólico	47,7
						Placebo	50,0
Bhowmik et al. (55)	2021	ECA	Bangladesh	384	6 a 14 semanas de gestación	4.0mg/día Ácido Fólico	50,0
						0,4mg/día Ácido Fólico	50,0
De Araujo et al. (56)	2020	ECA	Brasil	318	12 a 20 semanas de gestación	4000UI/día Vitamina D3	41,6
						14mcg Vitamina b12/día	58,4
Mesdaghinia et al. (57)	2022	ECA	Iran	60	12 a 18 semanas de gestación	300mg/día Citrato de magnesio	50,0
						Placebo	50,0
Mashayekh-Amiri et al. (58)	2022	ECA	Iran	60	14 a 28 semanas de gestación	200g /día Selenio	50,0
						Placebo	50,0
Shiao et al. (59)	2022	ECA	Reino Unido	1729	Hasta 6 meses posparto	2000mg Mioinositol+ 200g Acido Fólico	50,0
						400g de Ácido Fólico	50,0
						40mg Hierro 400g de Ácido Fólico	50,0
						Mio-inositol combinado, probióticos y micronutrientes	50,0

				1314	787 g/d de ácido fólico, 9,2 g/d de vitamina B6, 10 g/d de vitamina D, 366 mg/d de calcio, 38,4 g/d de hierro, 74,6 g/d de magnesio y 18,2 g/d de zinc	54,6
Jun et al. (60)	2020	ECA	EEUU	12 a 38 semanas de gestación	400g de Ácido Fólico	45,4
				297	787 g/d de ácido fólico, 9,2 g/d de vitamina B6, 10 g/d de vitamina D, 366 mg/d de calcio, 38,4 g/d de hierro, 74,6 g/d de magnesio y 18,2 g/d de zinc	65,2
				Hasta 12 meses posparto	Sin suplementación	34,8

Abreviaturas: ECA: Ensayo Controlado Aleatorio

Elaborado por: la autora

5.1.3. Eficacia de la suplementación de micronutrientes durante el embarazo, postparto y lactancia

Para este análisis, se incluyeron un total de 12 artículos tipo ensayos clínicos aleatorizados, la mayoría de los cuales mostraban un nivel aceptable de rigurosidad científica. Al evaluar el riesgo de sesgo en cada estudio (tabla 2), se observó que el riesgo de selección fue poco claro en los estudios de Chandyo et al. (2023), Bortolus et al. (2021), Chen et al. (2019) y El-Heis et al. (2022), ya que no fueron detallados o precios sobre cómo se seleccionaron los participantes, lo cual puede impactar en la validez de los resultados al introducir posibles diferencias sistemáticas entre los grupos. Por otro lado, el riesgo de realización y detección solo fue poco claro para el estudio de Chen et al. (2019), ya que no detallan información sobre cómo se implementaron y registraron los procedimientos del estudio, o sobre como los evaluadores desconocían la asignación de tratamiento.

Además, se identificó un riesgo alto de desgaste en el estudio de Bortolus et al. (2021), y poco claro en los estudios de Chandyo et al. (2023) y Chen et al. (2019). Esto debido a que los estudios no detallan como fue el proceso de seguimiento y pérdida de participantes lo que podría sesgar los resultados si no se maneja adecuadamente. Así mismo, se detectó que el riesgo de notificación fue poco claro en el estudio de Chandyo et al. (2023), ya que no se describe detalladamente sobre si se informaron todos los resultados relevantes del estudio. Los estudios de Hofmeyr et al. (2019) y Corsi et al. (2020) mostraron pocos detalles sobre la influencia de otros factores en sus resultados, por lo que se clasificaron como riesgo poco claro para este criterio, en tanto que, el estudio de Bortolus et al. (2021), al no detallar otros factores limitantes que representaran un sesgo en su ensayo, se clasificó como alto riesgo para este criterio.

Finalmente, la consideración de bajo riesgo de sesgo para las investigaciones de Harreiter et al. (2022), Sudfeld et al. (2022), Godfrey et al. (2023), Mesdaghinia et al. (2023), De Araujo et al. (2020), y Wen et al. (2018) se basa en varios factores. Primero, la selección de los participantes en estos estudios fue realizada de manera aleatoria y adecuada, lo que disminuye la posibilidad de sesgos de selección. Además, la realización del estudio se llevó a cabo de manera cuidadosa y planificada, siguiendo protocolos establecidos y evitando influencias externas que pudieran sesgar los resultados. En cuanto al sesgo de detección, se implementaron medidas para cegar a los investigadores y participantes en la medida de lo posible, lo que reduce la posibilidad de sesgos en la interpretación de los resultados. El desgaste de los datos fue controlado mediante un seguimiento adecuado de los participantes y el manejo adecuado de las pérdidas durante el estudio, lo que garantiza la integridad de los

datos recopilados. El riesgo de notificación también se consideró bajo, ya que se utilizaron métodos estandarizados y bien definidos para recopilar y registrar los datos, minimizando así la posibilidad de sesgos en la presentación de los resultados. Estos hallazgos destacan la importancia de una evaluación rigurosa del riesgo de sesgo para garantizar la validez y la fiabilidad de la evidencia científica.

Tabla 2 Evaluación de riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

Autores (año)	Sesgos de:					
	Selección	Realización	Detección	Desgaste	Notificación	Otros
Chandyo et al. (2023)	PC	BR	BR	PC	PC	BR
Harreiter et al. (2022)	BR	BR	BR	BR	BR	BR
Sudfeld et al. (2022)	BR	BR	BR	BR	BR	BR
Bortolus et al. (2021)	PC	BR	BR	AR	BR	AR
Chen et al. (2019)	PC	PC	PC	PC	BR	PC
El-Heis et al. (2022)	PC	BR	BR	BR	BR	BR
Hofmeyr et al. (2019)	BR	BR	BR	BR	BR	PC
Godfrey et al. (2023)	BR	BR	BR	BR	BR	BR
Mesdaghinia et al. (2023)	BR	BR	BR	BR	BR	BR
De Araujo et al. (2020)	BR	BR	BR	BR	BR	BR
Corsi et al. (2020)	BR	BR	BR	BR	BR	PC
Wen et al. (2018)	BR	BR	BR	BR	BR	BR

Riesgo de Sesgo	BR = Bajo riesgo
	PC = Riesgo poco claro
	AR = Alto riesgo

Elaborado por: autora (2024)

En el marco del presente análisis, se llevó a cabo una segmentación de los artículos seleccionados con el propósito de abordar específicamente la eficacia de la suplementación de vitaminas B3, B6, B12 y vitamina D. Posteriormente, se procedió a examinar la evidencia relevante relacionada con otros micronutrientes, tales como el ácido fólico, hierro, calcio y magnesio. Este enfoque segmentado permitió una evaluación más detallada y exhaustiva de los efectos de cada uno de estos nutrientes en relación con los desenlaces clínicos pertinentes en la población de interés.

Tabla 3 Eficacia de la suplementación con vitaminas durante el embarazo, postparto y lactancia.

Autor (año)	Tipo de estudio	Participantes	Muestra	Seguimiento	Comparación/Intervención	Resultado	Estadístico de resumen/ Estimación del efecto
Chandyo et al. (2023) (61)	ECA	Pacientes de 20 - 40 años de edad con gestación de hasta 15 semanas.	800 (Asignación aleatoria 1:1)	15 semanas de gestación hasta 6 meses de posparto	Grupo intervenido (n= 400): 50 µg/día de vitamina B12. Grupo control (n= 400): placebo.	Deficiencia de vitamina B12 (<221 pmol/L)	71% (n=569)
						Puntuación Z de talla para la edad (LAZ) a los 12 meses.	Grupo B12 (media ± DE): LAZ = -0,57 ± 1,03 Grupo placebo (media ± DE): LAZ = -0,55 ± 1,03 Diferencia de medias (IC de 95%): -0,02 (-0,16 a 0,13) p > 0,05.
						Puntuación cognitiva compuesta (PCC) de las Escalas de desarrollo infantil e infantil de Bayley a los 12 meses.	Grupo B12 (media ± DE): PCC media = 97,7 ± 10,5 Grupo placebo (media ± DE): PCC media = 97,1 ± 10,2 Diferencia de medias (IC de 95%): 0,5 (-0,6 a 1,7) p > 0,05.
Harreiter et al. (2022) (62)	ECA	Pacientes ≥ 18 años de edad con gestación de hasta 20 semanas. IMC ≥29 Kg/m ²	154 (Asignación aleatoria)	Periodo prenatal y posnatal.	Grupo intervenido (n= 79): 1600 UI/día de vitamina D3. Grupo control (n= 75): placebo.	Concentración de 25-hidroxi vitamina D materno	24-28 semanas: Grupo D3 (media ± DE): Vit D = 119.5 ± 35.5 nmol/L Grupo placebo (media ± DE): Vit D = 82.0 ± 39.4 nmol/L Diferencia de medias (IC de 95%): 34.3 (22.4; 46.1) p < 0.001.
							35-37 semanas: Grupo D3 (media ± DE): Vit D = 123.0 ± 38.8 µg/L Grupo placebo (media ± DE): Vit D = 84.6 ± 39.8 µg/L Diferencia de medias (IC de 95%): 37.9 (23.8; 51.9) p < 0.001.
						Concentración de 25-hidroxi vitamina D neonatal	Grupo D3 (media ± DE): Vit D = 75.5 ± 21.9 nmol/L Grupo placebo (media ± DE): Vit D = 52.8 ± 20.8 nmol/L Diferencia de medias (IC de 95%): 22.6 (11.0; 34.2) p < 0.001.

Sudfeld et al. (2022) (52)	ECA	Mujeres embarazadas y lactantes que viven con el VIH	2300 (Asignación aleatoria 1:1)	Segundo trimestre del embarazo (12 a 27 semanas) hasta 1 año después del parto.	Grupo intervenido (n= 1148): 3000 UI/día de vitamina D3. Grupo control (n= 1152): placebo.	Progresión o muerte materna por VIH	Grupo D3: Eventos = 166 (14,5%) Grupo placebo: Eventos = 141 (12,3%) Cociente de riesgo (IC de 95%): HR= 1,21 (0,97 a 1,52) p = 0,09
						Nacimientos vivos pequeños para la edad gestacional (PEG) (<percentil 10)	Grupo D3: Nacimientos PEG = 229 (21,4%) Grupo placebo: Nacimientos PEG = 236 (22,05%) Cociente de riesgo (IC de 95%): RR= 1,03 (0,87 a 1,22) p = 0,70
						Retraso del crecimiento infantil (RCI) al año de edad (talla para puntuación z de edad < -2)	Grupo D3: RCI = 407 (46,94%) Grupo placebo: RCI = 413 (47,3%) Cociente de riesgo (IC de 95%): RR= 1,00 (0,92 a 1,10) p = 0,95
El-Heis et al. (2022) (63)	ECA	Pacientes ≥ 18 años de edad con gestación de hasta 17 semanas.	703 (Asignación aleatoria 1:1)	Desde primer trimestre de embarazo hasta los 48 meses de edad de los hijos.	Grupo intervenido (n= 352): 1000 UI/día de colecalciferol. Grupo control (n= 351): Placebo	Incidencia de eczema atópica (EA)	12 meses: Grupo intervenido: EA = 23/319 (7,2%) Grupo control: EA = 38/316 (12,0%) Cociente de riesgo (IC de 95%): OR= 0,55 (0,32–0,97) p = 0,04
							24 meses: Grupo intervenido: EA = 35/308 (11,4%) Grupo control: EA = 44/302 (14,6%) Cociente de riesgo (IC de 95%): OR= 0,76 (0,47–1,23) p = 0,27
							48 meses: Grupo intervenido: EA = 15/223 (6,7%) Grupo control: EA = 19/226 (8,4%) Cociente de riesgo (IC de 95%): OR= 0,75 (0,37–1,52) p = 0,42
Godfrey et al.	ECA	Mujeres de 18 a 38 años de edad que	1.729	Desde el periodo preconcepcional	Grupo intervenido (n= 870): Suplemento vitamínico estándar + riboflavina 1,8	Concentración de riboflavina	Mes posterior a intervención: Grupo intervenido: Deficiencia = 0,4%

(2023) (64)	planeaban concebir	(Asignación aleatoria 1:1)	hasta 6 meses del periodo posnatal.	mg/día, vitamina B6 2,6 mg/día, vitamina B12 5,2 µg/día, vitamina D 10 µg/día, zinc 10 mg/día, mioinositol 4 g/día y probióticos (<i>Lactobacillus rhamnosus</i> y <i>Bifidobacterium animalis sp</i>) Grupo control (n= 859): Suplemento vitamínico estándar (ácido fólico 400 µg/día, hierro 12 mg/día, calcio 150 mg/día, yodo 150 µg/día y β-caroteno 720 µg/día)	Grupo control: Deficiencia = 6,2% Media de aumento de concentración en grupo intervenido (IC de 95%): SDS= 0,77 (0,68 a 0,87) p < 0,0001 7-11 semanas de gestación: Grupo intervenido: Deficiencia = 0,9% Grupo control: Deficiencia = 12,5% Media de aumento de concentración en grupo intervenido (IC de 95%): SDS= 0,76 (0,61 a 0,91) p < 0,0001 28 semanas de gestación: Grupo intervenido: Deficiencia = 2,7% Grupo control: Deficiencia = 12,8% Media de aumento de concentración en grupo intervenido (IC de 95%): SDS= 0,65 (0,51 a 0,79) p < 0,0001 Mes posterior a intervención: Media de aumento de concentración en grupo intervenido (IC de 95%): SDS= 1,07 (0,99 a 1,14) p < 0,0001 7-11 semanas de gestación: Media de aumento de concentración en grupo intervenido (IC de 95%): SDS= 0,95 (0,83 a 1,07) p < 0,0001 28 semanas de gestación: Media de aumento de concentración en grupo intervenido (IC de 95%): SDS= 0,84 (0,70 a 0,97) p < 0,0001 Mes posterior a intervención: Grupo intervenido: Deficiencia = 0,4% Grupo control:
				Concentración de vitamina B6	
				Concentración de vitamina B12	

	Deficiencia = 0,0% Media de aumento de concentración en grupo intervenido (IC de 95%): SDS= 0,55 (0,46 a 0,64) $p < 0,0001$ 7-11 semanas de gestación: Grupo intervenido: Deficiencia = 0,3% Grupo control: Deficiencia = 1,6% Media de aumento de concentración en grupo intervenido (IC de 95%): SDS= 0,75 (0,61 a 0,90) $p < 0,0001$ 28 semanas de gestación: Grupo intervenido: Deficiencia = 4,8% Grupo control: Deficiencia = 11,1% Media de aumento de concentración en grupo intervenido (IC de 95%): SDS= 0,79 (0,64 a 0,94) $p < 0,0001$
Concentración de vitamina D	Mes posterior a intervención: Grupo intervenido: Deficiencia = 22,0% Grupo control: Deficiencia = 47,5% Media de aumento de concentración en grupo intervenido (IC de 95%): SDS= 0,51 (0,43 a 0,60) $p < 0,0001$ 7-11 semanas de gestación: Grupo intervenido: Deficiencia = 12,2% Grupo control: Deficiencia = 43,0% Media de aumento de concentración en grupo intervenido (IC de 95%): SDS= 0,63 (0,50 a 0,75) $p < 0,0001$ 28 semanas de gestación: Grupo intervenido:

Deficiencia = 8,5%

Grupo control:

Deficiencia = 35,1%

**Media de aumento de
concentración en grupo
intervenido (IC de 95%):**

SDS= 0,89 (0,72 a 1,06) $p < 0,0001$

DE: desviación estándar; ECA: ensayo clínico aleatorizado; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; RR: riesgo relativo; SDS: puntuaciones de desviación estándar.

Chandyo et al (2023) (61) desarrollaron una investigación donde valoraron el efecto de la suplementación con vitamina B12 durante el embarazo sobre el crecimiento y desarrollo infantil en Nepal, sustentado en la Revista "The Lancet", para lo cual se realizó ECA, doble ciego con 800 participantes de hasta 15 semanas de gestación divididas en dos grupos donde en el primero se administró una suplementación diaria de 50ug de vitamina B12, mientras que al otro se administró un placebo durante un lapso mínimo entre 6 a 12 meses, a fin de realizar el análisis de datos donde no se encontró ningún efecto de vitamina B12 en efectos primarios al inicio 71% de las participantes tenían niveles bajos o marginales ($<221\text{pmol/L}$). Con respecto a la puntuación Z de longitud para la edad (LAZ) media a los 12 meses de edad fue $-0,57 (1,03)$ en el grupo cuyas madres recibieron B12 en relación a quienes recibieron placebo $-0,55 (1,03)$, es decir, una diferencia media de $-0,02$ IC 95%: $-0,16 -0,13$, concluyendo que aunque la deficiencia de vitamina B12 fue prevalente y la suplementación simple inició conjuntamente mejorando el estado de la misma a nivel basal, no mejoró el crecimiento y desarrollo infantil.

Harreiter et al (2022) (62) en su ECA sobre la suplementación de vitamina, cuyo objetivo fue evaluar los efectos de la suplementación con vitamina D3 durante el embarazo versus placebo sobre los lípidos maternos y fetales, con 154 gestantes de 20 semanas con algún grado de obesidad, que se subdividieron en dos grupos, 79 que recibieron 1600 UI de vitamina D3 diarios, mientras que a las 75 se administraron placebo. Se utilizaron modelos de regresión lineal para evaluar los efectos de la vitamina D sobre los lípidos de la sangre materna y cordón umbilical. Los resultados mostraron niveles de 25-OH-D3 y 25-OH-D en la sangre del cordón umbilical fueron mayores en el grupo que recibió vitamina D en comparación al placebo ($n=16/25$) en relación al grupo que recibió vitamina D ($n= 30/34$; $p<0,05$), no se encontró una correlación positiva en la suma de pliegues cutáneos maternos ($r=0,02$; $p=0,84$). Los autores concluyeron que la suplementación simple de vitamina D (1600UI) aumenta significativamente sus concentraciones en la sangre materna y cordón umbilical, sin embargo, no se vio afección en los parámetros lipídicos tanto maternos como fetales.

Sudfeld et al. (2022) (52) desarrollaron una investigación en Tanzania, cuyo objetivo fue analizar los efectos de la suplementación simple de vitamina D en pacientes con Virus de Inmunodeficiencia Adquirida (VIH), para lo cual se realizó un ensayo aleatorizado, triple ciego y controlado en 2300 mujeres embarazadas infectadas, subdivididas en 2 grupos, 1148 recibieron 3000 UI de vitamina D3 y 1152 placebo; dentro de los principales resultados de la investigación no hubo diferencias en el riesgo de progresión de VIH materno o muerte con

166 eventos en el grupo de vitamina D y 141 en el grupo placebo respectivamente (HR 1,21: IC95% 0,97-1,52)($p=0,09$), tampoco se identificó diferencias en el riesgo de retraso de crecimiento infantil 407 eventos en el primer grupo y 413 en el de placebo (RR 1,00: IC 95% 0,92- 1,10)($p=0,95$). Esto permitió concluir que los hallazgos no respaldan la administración rutinaria de suplementos de vitamina D a embarazadas y lactantes que viven con VIH, es decir no se observaron beneficios específicos en esta población con la suplementación simple de vitamina D3.

El estudio liderado por El-Heis et al. (2022) (63) tuvo como objetivo examinar cómo la suplementación materna con colecalciferol durante el embarazo afecta el riesgo de eczema atópico en los hijos a las edades de 12, 24 y 48 meses. En el marco del ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo del Estudio de Osteoporosis Materna con Vitamina D del Reino Unido (MAVIDOS), se evaluó la relación entre la suplementación materna con vitamina D y el eczema atópico en los hijos a diferentes edades. En este estudio, las mujeres embarazadas recibieron 1000 UI de colecalciferol por día o un placebo equivalente desde aproximadamente las 14 semanas de gestación hasta el parto. El resultado primario del estudio fue el contenido mineral óseo neonatal de todo el cuerpo. Los resultados mostraron que, ajustando por la duración de la lactancia materna, los hijos de madres que recibieron 1000 UI de colecalciferol al día tenían un riesgo más bajo de eczema atópico a los 12 meses de edad. Sin embargo, este efecto se debilitó y no fue estadísticamente significativo a las edades de 24 y 48 meses. Aunque la interacción entre la intervención y la duración de la lactancia materna no fue significativa, se observó una reducción del riesgo de eczema infantil en el grupo de intervención para bebés amamantados durante al menos un mes. En conclusión, estos hallazgos brindan la primera evidencia de un efecto protector de la suplementación prenatal con colecalciferol sobre el riesgo de eczema atópico infantil. Se sugiere que este efecto podría estar relacionado con un aumento de los niveles de colecalciferol en la leche materna, destacando así una influencia potencialmente modificable sobre el eczema atópico perinatal.

En el estudio de Godfrey et al. (2023) (64), se llevó a cabo un análisis preespecificado del ensayo controlado aleatorio NiPPeR con el objetivo de examinar los patrones longitudinales del estado vitamínico materno desde antes de la concepción hasta el período posterior al parto, y evaluar el impacto de la suplementación vitamínica en esta población. El ensayo incluyó a 1.729 mujeres de entre 18 y 38 años de edad provenientes del Reino Unido, Singapur y Nueva Zelanda, todas ellas con planes de concebir. Estas mujeres fueron asignadas aleatoriamente para recibir un suplemento vitamínico estándar (grupo de control) o uno mejorado (grupo de intervención) desde antes de la concepción hasta después del

parto. Ambos grupos recibieron ácido fólico, β -caroteno, hierro, calcio y yodo, mientras que el grupo de intervención adicionalmente recibió riboflavina, vitaminas B6, B12 y D, mioinositol, probióticos y zinc. El resultado principal del estudio fue evaluar la tolerancia a la glucosa a las 28 semanas de gestación, mientras que el resultado secundario fue determinar la reducción de la insuficiencia de micronutrientes.

Se observó que más del 90% de las participantes tenían concentraciones bajas o marginales de al menos una vitamina antes de la concepción, y muchas desarrollaron deficiencia de vitamina B6 al final del embarazo. La suplementación preconcepcional/embarazo redujo significativamente la prevalencia de deficiencia de vitaminas y los marcadores de agotamiento durante el embarazo, con niveles más altos de vitamina B12 en plasma materno durante la lactancia. Los autores concluyen que, la suplementación con vitaminas antes y durante el embarazo mostró beneficios significativos al reducir la deficiencia de micronutrientes y mejorar los niveles de vitaminas en mujeres con planes de concepción, lo que podría tener importantes implicaciones para la salud materna e infantil.

Tabla 4 Eficacia de la suplementación con ácido fólico, hierro, calcio, selenio y magnesio durante el embarazo, postparto y lactancia.

Autor (año)	Tipo de estudio	Participantes	Muestra	Seguimiento	Comparación/Intervención	Resultado	Estadístico de resumen/ Estimación del efecto
Bortolus et al. (2021) (54)	ECA	Mujeres en edad fértil (18 a 44 años) que planearon un embarazo dentro de los 12 meses del estudio	1060 mujeres (Asignación aleatoria 1:1)	Desde inclusión en el estudio hasta el año de seguimiento o hasta la finalización del embarazo	Grupo intervenido (n= 529): 4,0 mg/día de ácido fólico. Grupo control (n= 531): 0,4 mg/día de ácido fólico.	Aparición de malformaciones congénitas (MC) Resultado compuesto (uno o más resultados adversos del embarazo)	Grupo intervenido: MC = 8/227 (3,5%) Grupo control: MC = 9/204 (4,4%) Cociente de riesgo (IC de 95%): RR= 0,80 (0,31 a 2,03) p = 0.64 Grupo intervenido: RC = 43/227 (18,9%) Grupo control: RC = 75/204 (36,8%) Cociente de riesgo (IC de 95%): RR= 0,51 (0,40 a 0,68) p <0.0001
Chen et al. (2019) (65)	ECA	Pacientes ≥ 20 años de edad con gestación de hasta 20 semanas.	17.770 (Asignación aleatoria 1:1:1)	Periodo prenatal	Grupo ácido fólico (AF) (n= 5923): 400 µg/día de ácido fólico. Grupo hierro + ácido fólico (Fe+AF) (n= 5933): 400 µg/día de ácido fólico y 30 mg/día de hierro Grupo múltiples suplementos de micronutrientes (MSM) (n= 5914): 400 µg/día de ácido fólico, 30 mg/día de hierro y 13 vitaminas y minerales adicionales.	Incidencia de hipertensión inducida por el embarazo (HIE)	Grupo AF: HIE = 423/5923 (7,1%) Grupo Fe+AF: HIE = 374/5933 (6,3%) Grupo MSM: HIE = 372/5914 (6,3%) Cociente de riesgo (IC de 95%): Fe+AF vs AF (referencia): OR= 0.88 (0.76, 1.01) p > 0,05. MSM vs AF (referencia): OR= 0.87 (0.76, 1.01) p > 0,05. MSM vs Fe+AF (referencia): OR= 1.00 (0.86, 1.16) p > 0,05.
Wen et al. (2018) (66)	ECA	Paciente entre 8 y 16 semanas de gestación con al menos un factor de riesgo de preeclampsia	2464 (Asignación aleatoria 1:1)	Desde primer trimestre de embarazo hasta los 42 días posparto.	Grupo intervenido (n= 1228): 4,0 mg/día de ácido fólico. Grupo control (n= 1236): Placebo	Incidencia de preeclampsia	Grupo intervenido: PE = 169/1144 (14,8%) Grupo control: PE = 156/1157 (13,5%) Cociente de riesgo (IC de 95%): RR= 1,10 (0,90 a 1,34) p = 0,37
Hofmeyr et al. (2019) (67)	ECA	Mujeres ≥ 18 años de edad con	1355 (Asignación	Desde primer trimestre de embarazo	Grupo intervenido (n= 678): 500 mg/día de calcio. Grupo control (n= 677):	Incidencia de preeclampsia	Grupo intervenido: PE = 69/296 (23%) Grupo control:

		antecedente de preeclampsia o eclampsia con intención de quedar embarazadas.	aleatoria 1:1)	hasta las 6 semanas posparto.	Placebo		PE = 82/283 (29%) Cociente de riesgo (IC de 95%): RR= 0,80 (0,61-1,06) p = 0,121 Participantes con buena adherencia (>80%) en las primeras 20 semanas de gestación: Grupo intervenido: PE = 30/144 (21%) Grupo control: PE = 47/149 (32%) Cociente de riesgo (IC de 95%): RR= 0,66 (0,44-0,98) p = 0,037
Mesdaghinia et al. (2023) (57)	ECA	Pacientes embarazadas de 18-48 años de edad con alto riesgo para preeclampsia	60 (Asignación aleatoria 1:1)	Desde 16-18 semanas de gestación hasta los 3 meses de intervención.	Grupo intervenido (n= 30): 200 µg/día de selenio quelato. Grupo control (n= 30): Placebo	Concentración de metabolitos	Suplementación con Selenio: Incrementó niveles séricos de Selenio (β 22,25 µg/dl; IC del 95 %, 18,3, 26,1; P <0,001). Redujo niveles de proteína C reactiva de alta sensibilidad (β - 1,52; IC del 95%, - 2,91, - 0,14; P = 0,03).
						Hallazgo ecográfico	Suplementación con Selenio: Redujo IP de la arteria uterina en la ecografía Doppler (β - 0,09; IC del 95%, - 0,14, - 0,04; P = 0,04).
						Hallazgos psiquiátricos	Suplementación con Selenio: Mejoró depresión (β - 5,63; IC del 95%, - 6,97, - 4,28; P < 0,001). Mejoró ansiedad (β - 1,99; IC del 95%, - 2,56, - 1,42; P < 0,001). Mejoró calidad del sueño (β - 1,97; IC del 95%, - 2,47, - 1,46; P < 0,001).
De Araujo et al. (2020) (56)	ECA	Embarazadas entre 18 y 45 años, edad gestacional entre 12 y 20 semanas	318 (Asignación aleatoria 1:1)	Desde 12-20 semanas de gestación hasta finalización del embarazo.	Grupo intervenido (n= 159): 300 mg/día de citrato de magnesio. Grupo control (n= 159): Placebo	Incidencia de preeclampsia	Grupo intervenido: PE = 26/143 (18,1%) Grupo control: PE = 29/147 (19,7%) Cociente de riesgo (IC de 95%): OR= 0,90 (0,48-1,69) p = 0,747
Corsi D et al. (2020) (53)	ECA	Embarazadas entre 8 y 16 semanas de	462 (Asignación	Desde 8-16 semanas de gestación	Grupo intervenido (n= 215): 4,0 mg/día de ácido fólico. Grupo control (n= 213):	Incidencia de preeclampsia	Grupo intervenido: PE = 37/215 (17.2%) Grupo control:

gestación gemelar, que tuvieran 18 años o más, y con al menos un factor de riesgo para la preeclampsia	aleatoria 1:1)	hasta periodo neonatal.	Placebo	PE = 21/213 (9.9%) Cociente de riesgo (IC de 95%): RR= 1.73 (1.05–2.87) p = 0,033
--	-------------------	----------------------------	---------	--

DE: desviación estándar; ECA: ensayo clínico aleatroizado; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; RR: riesgo relativo

Bortolus et al (2021) (54) en su ECA, cuyo objetivo fue investigar los efectos de la dosis más alta de ácido fólico preconcepcional para reducir los resultados reproductivos adversos. Se incluyeron 1060 mujeres que planeaban un embarazo dentro de 12 meses, subdivididas en dos grupos donde 529 de ellas recibieron 4,0mg de ácido fólico y 531 mujeres recibieron 0,4mg de ácido fólico diarios. Evidenciándose que 431 mujeres concibieron naturalmente durante el primer año, de ellas 227 recibieron 4.0mg de ácido fólico y 204 con 0,4mg respectivamente (RR 0.8: IC 95% 0,31- 2,03) ($p=0,07$), además se asoció la administración de 4,0mg, se observó además una reducción de abortos espontáneos (RR 0.56: IC95% 0,33- 0,92), restricción de crecimiento intrauterino (RR 0.42: IC 95% 0,19- 0,96) y partos prematuros (RR 0.45: IC 95% 0,21-0,98). Con respecto al neonato se evidenció que el primer grupo un mayor peso al nacer 3357 gr versus 3213 gr y una menor proporción de bajo peso al nacer (OR 0,39: IC 95% 0,18- 0,82) en comparación al segundo grupo, además no hubo diferencias significativas en las tasas de sexo del recién nacido y Apgar menor a 7 puntos entre los grupos ($p=0,11$ y $p=0,29$) respectivamente. Los autores concluyeron que la suplementación simple con ácido fólico no demostró ventaja entre dosis, sin embargo, la administración de 4.0mg hasta la semana 12 de gestación se asoció con menos abortos espontáneos, bajo peso al nacer, partos prematuros, por lo que asocia esta dosificación antes de concebir con la reducción de eventos adversos en el embarazo.

Chen et al. (2019) (65) llevaron a cabo un estudio con el propósito de investigar si la administración de 30 mg de hierro junto con ácido fólico o múltiples micronutrientes durante el embarazo podría disminuir el riesgo de desarrollar hipertensión inducida por el embarazo. Se realizó un análisis de datos secundarios utilizando información de un ensayo controlado aleatorio doble ciego llevado a cabo en China entre 2006 y 2009. Este ensayo tenía como finalidad estudiar los efectos de los suplementos de múltiples micronutrientes en mujeres embarazadas, tanto sin anemia como con anemia leve. Se empleó regresión logística para estimar el odds ratio ajustado y el intervalo de confianza del 95%, así como para evaluar la modificación del efecto.

Entre las mujeres embarazadas que recibieron diferentes tipos de suplementos, la incidencia de hipertensión inducida por el embarazo fue del 7,1%, 6,3% y 6,3% respectivamente para los grupos que recibieron ácido fólico únicamente, hierro-ácido fólico y suplementos de múltiples micronutrientes. Los odds ratios ajustados para hipertensión inducida por el embarazo asociados con los suplementos de hierro y ácido fólico, y los suplementos de múltiples micronutrientes, fueron aproximadamente de 0,88 en comparación con los suplementos de ácido fólico únicamente. Específicamente entre las mujeres embarazadas de

20 a 24 años, tanto la suplementación con hierro y ácido fólico como la de múltiples micronutrientes mostraron una reducción significativa en el riesgo de hipertensión inducida por el embarazo en comparación con el grupo que recibió únicamente ácido fólico. Los autores concluyen que, globalmente, no se observaron diferencias significativas en la incidencia de hipertensión inducida por el embarazo entre los diferentes grupos de suplementación. Sin embargo, entre las mujeres embarazadas de 20 a 24 años, la suplementación con múltiples micronutrientes que contenían hierro se asoció con un menor riesgo de desarrollar hipertensión inducida por el embarazo en comparación con aquellos que recibieron únicamente ácido fólico.

El estudio realizado por Wen et al. (2018) (66) tuvo como objetivo determinar la eficacia de la suplementación con ácido fólico en dosis altas para la prevención de la preeclampsia en mujeres con al menos un factor de riesgo, como hipertensión preexistente, diabetes previa al embarazo, embarazo gemelar, preeclampsia en un embarazo anterior, o un índice de masa corporal igual o mayor a 35. El diseño del estudio fue un ensayo clínico multicéntrico, internacional, aleatorizado, de fase III, doble ciego, llevado a cabo en 70 centros obstétricos en cinco países (Argentina, Australia, Canadá, Jamaica y Reino Unido). Participaron 2,464 mujeres embarazadas con al menos un factor de alto riesgo de preeclampsia, asignadas aleatoriamente entre 2011 y 2015 (1,144 al grupo de ácido fólico y 1,157 al grupo de placebo), de las cuales 2,301 se incluyeron en los análisis por intención de tratar. Las mujeres elegibles fueron asignadas al azar para recibir dosis altas diarias de ácido fólico (cuatro tabletas orales de 1,0 mg) o placebo desde las ocho semanas de gestación hasta el final de la semana 16 de gestación hasta el parto. Tanto los médicos, participantes, jueces y personal del estudio estaban cegados a la asignación del tratamiento del estudio. El resultado principal fue la preeclampsia, definida como hipertensión que se presenta después de las 20 semanas de gestación con proteinuria importante o síndrome HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas, plaquetas bajas). Los resultados mostraron que la preeclampsia ocurrió en un 14,8% de las mujeres en el grupo de ácido fólico y en un 13,5% en el grupo de placebo, sin diferencias significativas entre los grupos en cuanto a otros resultados maternos o neonatales adversos. Los autores concluyen que la suplementación con 4,0 mg/día de ácido fólico más allá del primer trimestre no previene la preeclampsia en mujeres con alto riesgo de padecer esta afección.

Hofmeyr et al. (2019) (67) llevaron a cabo un estudio con el objetivo de probar si la suplementación con calcio antes y al inicio del embarazo previene el desarrollo de preeclampsia. Este consistió en un ensayo multipaís, de brazos paralelos, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo realizado en Sudáfrica, Zimbabwe y Argentina.

Participaron mujeres con antecedentes de preeclampsia o eclampsia en embarazos previos y con la intención de quedar embarazadas. Se asignaron aleatoriamente para recibir 500 mg de calcio o placebo diariamente desde la inscripción antes del embarazo hasta las 20 semanas de gestación, seguido de 1,5 g diarios de calcio sin enmascaramiento después de las 20 semanas. Los hallazgos revelaron que la preeclampsia ocurrió en un 23% de las participantes en el grupo de calcio y un 29% en el grupo de placebo, sin una reducción significativa en la preeclampsia recurrente con la suplementación de calcio. Sin embargo, para las participantes con un cumplimiento de más del 80% durante el período mencionado, se observó una reducción significativa en el riesgo de preeclampsia. No se reportaron efectos adversos graves del calcio. Los autores concluyen que, la suplementación con calcio antes y al inicio del embarazo no mostró una reducción significativa en la preeclampsia recurrente en comparación con el placebo. Aunque el estudio tuvo el poder estadístico suficiente para detectar un efecto grande, no se puede descartar un efecto pequeño a moderado de esta intervención.

El estudio llevado a cabo por Mesdaghinia et al. (2023) (57) se centró en evaluar los efectos de la suplementación con selenio (Se) en mujeres embarazadas de alto riesgo en términos de detección de preeclampsia (PE) con marcador cuádruple. Este ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo se realizó con la participación de 60 mujeres embarazadas de alto riesgo sometidas a pruebas de detección de PE con marcador cuádruple. Las participantes fueron asignadas aleatoriamente a dos grupos, cada uno compuesto por 30 mujeres, y recibieron suplementos de 200 µg/día de Se (en forma de quelato de aminoácido de Se) o placebo desde las semanas 16 a 18 de embarazo durante un período de 12 semanas. Se evaluaron los resultados clínicos, los perfiles metabólicos y el índice de pulsatilidad (IP) de la arteria uterina al inicio y al final del ensayo.

Los resultados mostraron que la suplementación con Se condujo a un aumento significativo en los niveles séricos de Se en comparación con el placebo. Además, se observó un aumento significativo en la capacidad antioxidante total y en el glutatión total, así como una reducción significativa en los niveles de proteína C reactiva de alta sensibilidad en comparación con el grupo placebo. Asimismo, la suplementación con Se resultó en una disminución significativa en el IP de la arteria uterina en la ecografía Doppler, junto con mejoras significativas en los niveles de depresión, ansiedad y calidad del sueño. Estos hallazgos sugieren que la suplementación con Se durante 12 semanas en mujeres embarazadas de alto riesgo en términos de detección de PE con marcador cuádruple tiene efectos beneficiosos en el nivel sérico de Se, algunos perfiles metabólicos, el IP de la arteria uterina y la salud mental.

El estudio realizado por De Araujo et al. (2020) (56) se propuso investigar el impacto de la suplementación oral de magnesio en la incidencia de preeclampsia en mujeres embarazadas con bajos ingresos. Para llevar a cabo este objetivo, se diseñó un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que involucró a mujeres embarazadas brasileñas con un ingreso anual per cápita de US\$ 1025 o menos. Las participantes, admitidas entre las semanas 12 y 20 de gestación, fueron asignadas aleatoriamente para recibir una cápsula diaria de citrato de magnesio (300 mg) o una cápsula de placebo hasta el momento del parto. Se realizó un análisis por intención de tratar para evaluar los resultados. Los resultados revelaron que, de las 416 gestantes evaluadas inicialmente, 318 cumplieron los criterios de inclusión, con 159 en cada grupo. Sin embargo, se perdió el seguimiento de 28 mujeres embarazadas durante el estudio. Entre las participantes, el 18,9% desarrolló preeclampsia, con un porcentaje similar en ambos grupos de estudio: 18,1% en el grupo que recibió suplementación de magnesio y 19,7% en el grupo de control. No se registraron casos de eclampsia. Los autores concluyen que, los hallazgos indican que la suplementación oral de magnesio no logró reducir la incidencia de preeclampsia en mujeres embarazadas de bajos ingresos y bajo riesgo.

El estudio llevado a cabo por Corsi et al. (2020) (53) tuvo como propósito evaluar la eficacia del ácido fólico en dosis altas para prevenir la preeclampsia en embarazos gemelares. La metodología consistió en un análisis secundario de un ensayo controlado aleatorio realizado en 70 centros obstétricos en varios países entre 2011 y 2015. Participaron mujeres embarazadas de gemelos de al menos 18 años y entre 8 y 16 semanas completas de gestación, quienes fueron asignadas aleatoriamente para recibir dosis altas diarias de ácido fólico (4,0-5,1 mg) o placebo. El resultado principal fue la preeclampsia, definida como hipertensión después de las 20 semanas de gestación con proteinuria significativa. Se evaluaron también resultados secundarios como preeclampsia grave, parto prematuro y efectos adversos en los fetos y neonatos.

Los resultados mostraron que, de las 2.464 participantes, 462 tenían embarazos gemelares confirmados. Después de ajustar los análisis, la tasa de preeclampsia fue significativamente mayor en el grupo que recibió ácido fólico en comparación con el grupo de placebo en los análisis crudos. Sin embargo, este efecto no fue estadísticamente significativo después del ajuste multivariable. De esta forma, los autores concluyen que, la suplementación con altas dosis de ácido fólico no se asoció significativamente con la preeclampsia en mujeres con embarazos gemelares. Aunque estos resultados no confirmaron el riesgo elevado sugerido, pueden contribuir a una mejor comprensión de la etiología de la preeclampsia en este contexto particular.

Capítulo VI

6.1. Discusión

La promoción de la salud y prevención de enfermedades y complicaciones materno-fetales son indispensables en la atención prenatal, por lo que la suplementación nutricional se ha posicionado como un pilar en la prevención de esta, sin embargo, a pesar de que la necesidad es de varios micronutrientes durante la gestación y lactancia, la suplementación doble de hierro más ácido fólico es la única mundialmente aceptada por varios ministerios de salud a nivel mundial (68–70). Los efectos de la suplementación con micronutrientes durante el embarazo, postparto y lactancia se han podido demostrar en varios ensayos clínicos aleatorizados, los cuales se discuten a continuación. El uso de modelos estadísticos aleatorios en este tipo de estudios clínicos ofrece ventajas significativas, como el control de sesgos, la distribución equitativa de características basales, la mejora de la generalización de resultados y la precisión en la estimación de la variabilidad entre grupos. Esto aumenta la sensibilidad para detectar diferencias significativas en el efecto del tratamiento, mejorando así la validez y fiabilidad de los resultados del estudio (71,72).

La evidencia presentada por Godfrey et al. (2023) (64) destaca la importancia de la suplementación con micronutrientes durante el período periconcepcional y gestacional para mejorar el estado vitamínico materno y, por ende, la salud tanto materna como infantil. Al realizar un análisis detallado de los patrones longitudinales del estado vitamínico en mujeres embarazadas, el estudio reveló que una proporción significativa de participantes tenía concentraciones bajas o marginales de vitaminas antes de la concepción, lo que subraya la relevancia de abordar estas deficiencias desde etapas tempranas. La suplementación preconcepcional y prenatal mostró efectos positivos al reducir la prevalencia de deficiencia de vitaminas y mejorar los niveles de micronutrientes durante el embarazo. Este hallazgo es crucial dado que la deficiencia de micronutrientes durante el embarazo puede tener repercusiones negativas en la salud materna e infantil, incluido el desarrollo fetal y neonatal. Además, el estudio resalta la importancia de una suplementación más completa, que incluya no solo ácido fólico, sino también otras vitaminas como B6, B12 y D, así como minerales como el zinc, para abordar de manera integral las necesidades nutricionales durante el embarazo.

Sin embargo, es importante considerar también los hallazgos de Chandyo (2023) (61), que señalan que, aunque la suplementación con vitamina B12 mejoró los niveles basales de la misma, no se observaron beneficios significativos en el crecimiento y desarrollo infantil. Esto sugiere que, si bien la suplementación puede ser efectiva para corregir deficiencias

nutricionales, su impacto en los resultados de salud a largo plazo puede variar y requerir una evaluación más detallada. Al respecto, la cobalamina o vitamina B12, es un compuesto indispensable para la función neurológica, síntesis de ADN y formación de la sangre, su suplementación se encuentra en productos de origen animal, macroalgas, entre otros, su deficiencia se asocia a malabsorción y es frecuente en gestantes con nivel socioeconómico bajo por su difícil acceso a alimentación de calidad de origen animal (73). De esta forma, mientras que la suplementación con vitaminas del complejo durante el embarazo parece tener beneficios significativos para mejorar el estado nutricional materno y posiblemente la salud infantil, es importante seguir investigando para comprender mejor los efectos a largo plazo y optimizar las estrategias de suplementación para maximizar los resultados de salud tanto maternos como infantiles.

Otro suplemento simple ampliamente utilizado es la vitamina D, al respecto, los estudios de Harreiter et al. (2022) (62) y El-Heis et al. (2022) (63) arrojan luz sobre el impacto de la suplementación con vitamina D durante el embarazo en diversos aspectos de la salud materno-fetal. En el estudio de Harreiter et al., se observó un aumento significativo en las concentraciones de vitamina D en la sangre materna y del cordón umbilical con la suplementación de vitamina D3, lo que resalta la eficacia de este enfoque para mejorar los niveles de este importante nutriente durante el embarazo. Sin embargo, no se observaron efectos en los parámetros lipídicos tanto maternos como fetales, lo que sugiere que la vitamina D3 podría tener un impacto limitado en este aspecto específico de la salud. Por otro lado, el estudio de El-Heis et al. revela una asociación entre la suplementación prenatal con colecalciferol y un menor riesgo de eczema atópico en la descendencia a los 12 meses de edad. Este efecto protector se relaciona con un posible aumento de los niveles de colecalciferol en la leche materna, lo que destaca el papel fundamental de la suplementación prenatal en la prevención de ciertas condiciones dermatológicas en la infancia.

Estos hallazgos concuerdan con lo publicado por Nasantogtokh et al. (2023) (74), quienes llevaron a cabo un estudio para evaluar el impacto de diferentes dosis de vitamina D administradas a las madres durante el embarazo en la salud de los niños hasta los dos años, encontrando que los niveles bajos de vitamina D materna durante el embarazo se asociaron con un mayor riesgo de raquitismo, enfermedades respiratorias y otras enfermedades en la primera infancia. Por ejemplo, el 15,6 % de los niños cuyas madres recibieron 600 UI de vitamina D desarrollaron raquitismo, una proporción más alta que otros grupos de dosis. Los niños expuestos a dosis bajas de vitamina D (600 UI/día) también mostraron una mayor probabilidad de sufrir enfermedades respiratorias. Por ejemplo, la neumonía se diagnosticó en un 35,0 % de los niños en este grupo, una proporción significativamente mayor que en el

grupo que recibió 4000 UI/día (31,5 %; $p = 0,048$). Además, el riesgo de neumonía infantil fue aproximadamente el doble en el grupo de 600 UI/día en comparación con el grupo de 4000 UI/día ($OR=1,99$, IC del 95 %: 1,01-3,90). Se observó una tendencia similar en la incidencia de diarrea y vómitos, que fue un 12,1 % menor en el grupo de 2000 UI/día y un 13,1 % menor en el grupo de 4000 UI/día en comparación con el grupo de 600 UI/día ($p = 0,051$).

Resultados que difieren a lo expuesto por Sudfeld et al. (2022) (52) analizaron los efectos de la suplementación simple de vitamina D en pacientes con VIH, revelando que los hallazgos no respaldan la administración rutinaria de suplementos de vitamina D a embarazadas y lactantes con esta infección. Bhowmilk et al., (55) en su evaluación en gestantes de 6 a 14 semanas con suplementación en base de vitamina D3 por vía oral o vitamina B12 señalaron que a pesar de la suplementación con dosis altas intermitentes de vitamina D o un régimen de dosis de vitamina B12, no fue posible corregir las deficiencias nutricionales en las pacientes gestantes.

Para entender la importancia de la vitamina D durante la gestación, es necesario poner en contexto que esta es una vitamina liposoluble, que puede ser sintetizada en piel y se relaciona con la salud ósea, en gestantes su déficit se ha asociado a diabetes mellitus gestacional, preeclampsia, prematuridad, entre otras complicaciones, sus concentraciones séricas pueden verse afectadas por diversos factores como: la estación del año, exposición al sol, consumo dietético e incluso la presencia de obesidad, por lo que la OMS estableció que a pesar de que la ingesta diaria de esta es 200 UI/d, esta dosis en gestantes no es la adecuada por lo que debería triplicarse, es decir, 600 UI/d, aunque en la mayoría de los casos a pesar de la suplementación simple de dicha vitamina no suele ser suficiente para normalizar sus valores séricos (75). Es importante tener en cuenta que los hallazgos presentados previamente proporcionan valiosa información sobre los efectos de la suplementación prenatal con vitamina D, pero también resaltan la necesidad de investigaciones adicionales para comprender mejor los mecanismos subyacentes y el alcance completo de los beneficios potenciales. La salud perinatal es un campo en constante evolución, y el desarrollo de estrategias efectivas de suplementación durante el embarazo requiere una comprensión completa de los efectos a largo plazo tanto para la madre como para el niño.

Los efectos de la suplementación con ácido fólico durante el embarazo abarcan un amplio espectro de investigaciones con resultados diversos y, en ocasiones, contradictorios. Por un lado, estudios como los realizados por Bortolus et al. (2021) y Chen et al. (2018) respaldan la eficacia de la suplementación con dosis altas de ácido fólico para reducir el riesgo de complicaciones obstétricas y mejorar los resultados perinatales. En este contexto, Bortolus,

(54), 2021, en un ECA basado en la eficacia de la suplementación de 4,0mg versus 0,4mg de ácido fólico, identificó que las mujeres que recibieron dosis altas de dicho compuesto presentaron reducción de abortos espontáneos (RR 0.56: IC95% 0,33-0,92), restricción de crecimiento intrauterino (RR 0.42: IC 95% 0,19- 0,96), partos prematuros (RR 0.45: IC 95% 0,21-0,98) y menor proporción de bajo peso al nacer (RR 0,39: IC 95% 0,18- 0,82). Hallazgos similares fueron presentados por Chen et al. (2018) (65) quien dividieron a las gestantes en tres grupos: uno recibió ácido fólico solo, otro ácido fólico más hierro, y el tercero una combinación de ácido fólico, hierro y otros micronutrientes. La incidencia de hipertensión arterial inducida por el embarazo fue del 7.1%, 6.3% y 6.3%, respectivamente. Se observó que la administración de hierro junto con ácido fólico redujo significativamente el riesgo de hipertensión en mujeres de 20 a 24 años (OR 0.81: IC 95% 0,76-1,02; valor $p < 0.05$), al igual que la suplementación múltiple (OR 0,83: IC 95% 0,67-0,96; valor $p < 0.05$). Estos hallazgos son significativos, ya que sugieren que una intervención relativamente simple y económica puede tener un impacto positivo en la salud materna e infantil.

Sin embargo, otros estudios, como los llevados a cabo por Corsi et al. (2019) y Wen et al. (2018), han arrojado resultados que cuestionan la eficacia de la suplementación con ácido fólico, especialmente en lo que respecta a la prevención de la preeclampsia en mujeres con alto riesgo. Corsi et al. (53), 2019 realizaron un ECA doble ciego en 70 centros obstétricos de Argentina, Australia, Canadá, Jamaica y Reino Unido en gestantes con embarazo gemelar donde administraron dosis altas diarias de ácido fólico (4mg a 5,1mg) versus placebo para determinar la eficacia de este suplemento simple frente a la prevención de preeclampsia grave, sin embargo, la tasa de la preeclampsia fue significativamente mayor en el primer grupo en relación al que recibió el placebo 17,2% y 9,9% respectivamente, (OR 1,75: IC 95% 1,06-2,88). Además, el análisis multivariable mostró que no hubo asociación estadística (OR 1,58; IC 95% 0,95- 2,63; $p = 0,079$). Por su parte, Wen et al. (2018) (66) mostraron que la preeclampsia ocurrió en un 14,8% de las mujeres en el grupo de ácido fólico y en un 13,5% en el grupo de placebo, sin diferencias significativas entre los grupos en cuanto a otros resultados maternos o neonatales adversos, sugiriendo que la suplementación con 4,0 mg/día de ácido fólico más allá del primer trimestre no previene la preeclampsia en mujeres con alto riesgo de padecer esta afección. Estas discrepancias pueden deberse a múltiples factores, incluida la variabilidad en la dosis de ácido fólico utilizada, las características demográficas y de salud de la población estudiada, así como las diferencias en el diseño y la metodología de los ensayos clínicos.

Durante el embarazo existe un incremento en la demanda de folato, pues este es un insumo fundamental para la rápida proliferación celular, invasión del trofoblasto y la angiogénesis

para el crecimiento y desarrollo fetal y placentario, además de la adaptación maternal al embarazo. En este contexto, la ingesta del ácido fólico se ha relacionado con la disminución de la incidencia de malformaciones congénitas y deficiencias obstétricas, debido a que ostenta dos grandes funciones del organismo, por un lado estimula la síntesis y reparación de ácidos nucleicos, y por el otro, impulsa la síntesis del aminoácido metionina a partir de la homocisteína, que a su vez al acumularse guarda una íntima relación con defectos congénitos y enfermedades crónicas, por lo que su consumo en la gestación se asocia en la prevención de defectos del tubo neural, algunas cardiopatías congénitas, hendiduras bucofaciales, Síndrome de Down, desórdenes del espectro autista, infecciones obstétricas, hemorragia uterina, desprendimiento de placenta, entre otros, y si se administra hasta las 12-14 semanas, contribuye a preservar la embriogénesis y placentación normal (76).

La suplementación doble entre hierro y ácido fólico ha sido ampliamente utilizada durante la gestación con el paso de los años, en dosis de 0,4mg+ 30mg a fin de prevenir defectos del tubo neural, malformaciones congénitas y anemia, sin embargo, a pesar de ser ampliamente recomendados por varios autores e incluso la Organización Mundial de la Salud (OMS), se han planteado un sinnúmero de dudas acerca de esta al discrepar que al asociarlos con otros micronutrientes, es útil en la prevención de enfermedades obstétricas como la hipertensión gestacional (77).

El impacto de la suplementación con calcio, selenio y citrato durante el embarazo ha sido objeto de investigación en varios estudios, cada uno centrado en examinar los efectos de estos micronutrientes en la salud materna y fetal. Los hallazgos de estos estudios proporcionan información valiosa sobre la eficacia de estas intervenciones y su potencial para prevenir complicaciones relacionadas con el embarazo, como la preeclampsia. El estudio realizado por Hofmeyr et al. (2019) (67) abordó específicamente el papel del calcio en la prevención de la preeclampsia en mujeres con antecedentes de esta condición. A pesar de la suplementación con calcio, no se observó una reducción significativa en la incidencia de preeclampsia recurrente en comparación con el grupo de placebo. Sin embargo, se encontró que las mujeres con un alto cumplimiento de la suplementación mostraron una reducción significativa en el riesgo de desarrollar preeclampsia, lo que sugiere que la adherencia al régimen de suplementación puede influir en los resultados.

En cuanto al selenio, el estudio de Mesdaghinia et al. (2023) (57) examinó los efectos de la suplementación en mujeres embarazadas de alto riesgo en términos de detección de preeclampsia. Los resultados mostraron mejoras significativas en los niveles séricos de selenio, capacidad antioxidante total y otros parámetros, lo que sugiere que la suplementación

con selenio puede tener beneficios para la salud materna y fetal, especialmente en poblaciones de alto riesgo. Por otro lado, el estudio de De Araujo et al. (2020) investigó el impacto de la suplementación oral de magnesio en la incidencia de preeclampsia en mujeres embarazadas de bajos ingresos. A pesar de la suplementación, no se observó una reducción significativa en la incidencia de preeclampsia en comparación con el grupo de control. Aunque los resultados no fueron concluyentes en términos de reducción de la preeclampsia, es importante destacar que no se registraron casos de eclampsia en ninguno de los grupos, lo que sugiere un posible efecto beneficioso del magnesio en la prevención de complicaciones graves del embarazo.

Estos estudios proporcionan información importante sobre los efectos de la suplementación con calcio, selenio y magnesio durante el embarazo, destacando la importancia de la adherencia al tratamiento y la necesidad de considerar las características específicas de la población en la que se realizan las intervenciones. Aunque se necesitan más investigaciones para confirmar estos hallazgos, estos estudios ofrecen una visión útil sobre las estrategias de suplementación para mejorar la salud materna y fetal.

Finalmente es importante reportar que la principal limitación de la presente investigación fue la restricción de acceso a los artículos científicos, al igual a la limitada cantidad de publicaciones con alta relevancia científica, probablemente atribuida a que la suplementación durante la gestación, posparto y lactancia se ha mantenido con las mismas recomendaciones planteadas por las principales entidades de salud a nivel mundial durante años, además de los estrictos lineamientos bioéticos en investigación en mujeres durante la gestación, al considerarse una población vulnerable.

La heterogeneidad de los estudios sobre la suplementación con micronutrientes durante el embarazo, postparto y lactancia es un aspecto importante a considerar al analizar los resultados y las conclusiones obtenidas. Este se trata de un estadístico que puede ser determinado en las revisiones sistemáticas que incluyen un análisis meta-analítico (3,78), lo cual no se corresponde con la presente investigación. Sin embargo, si se analiza cualitativamente la heterogeneidad entre los diferentes estudios analizados. Esta puede manifestarse en varios aspectos, como las características de la población de estudio, los protocolos de intervención, los criterios de inclusión y exclusión, y los resultados obtenidos. En primer lugar, la diversidad en las características de la población de estudio puede influir en los resultados observados. Por ejemplo, los estudios pueden incluir mujeres embarazadas con diferentes antecedentes médicos, factores de riesgo y condiciones socioeconómicas, lo que puede afectar la respuesta a la suplementación y la incidencia de resultados como la

preeclampsia. Además, los protocolos de intervención pueden variar entre los estudios, incluyendo diferencias en las dosis de suplementos administrados o en la duración del tratamiento. Estas diferencias pueden influir en la biodisponibilidad de los nutrientes y, por lo tanto, en los efectos observados en la salud materna y fetal (79).

Es importante tener en cuenta las limitaciones inherentes a los estudios observacionales y a los ensayos clínicos, como posibles sesgos de selección, confusión y medición, que podrían influir en la interpretación de los resultados (71,72). Además, la complejidad de los mecanismos subyacentes y las interacciones entre los diferentes micronutrientes y otros factores biológicos pueden contribuir a la variabilidad en los hallazgos (80).

Los criterios de inclusión y exclusión también pueden variar entre los estudios, lo que puede afectar la homogeneidad de la muestra y la generalización de los resultados a otras poblaciones. Por ejemplo, algunos estudios pueden excluir a mujeres con ciertas condiciones médicas o antecedentes familiares, lo que puede sesgar los resultados hacia una población específica. Finalmente, la variabilidad en los resultados obtenidos puede deberse a diferencias en la medición y el análisis de los resultados, así como a la presencia de otros factores de confusión no controlados en los estudios. Esto puede dificultar la comparación de los resultados entre diferentes estudios y la interpretación de las conclusiones (79).

En el área de la salud, el bienestar materno fetal durante el período de gestación, posparto y lactancia siempre han sido uno de los principales pilares preventivos en la salud pública, por lo que la principal implicación en esta investigación se relaciona con la necesidad de contar con información actualizada acerca de este tipo de suplementación dadas sus repercusiones en el binomio madre e hijo.

Capítulo VII

7.1. Conclusiones

- A pesar de la evidencia existente sobre el uso de micronutrientes en la presente revisión se identificó que la mayoría de los desenlaces evaluados no tuvieron una significancia estadística.
- Existieron micronutrientes que demostraron un efecto benéfico en la intervención como es la eficacia de hierro y ácido fólico que redujo el riesgo de aborto espontáneo, RCIU, parto prematuro; por su parte el calcio disminuyó la incidencia de preeclampsia, mientras que el selenio estuvo a favor de reducción en la incidencia de eventos psiquiátricos. Por último, el colecalciferol administrado durante la gestación disminuye el eczema atópico en los primeros 12 meses del niño.
- La administración de micronutrientes debe adaptarse a los requerimientos individuales de cada gestante, tomando en cuenta las comorbilidades y los cambios fisiológicos que podrían presentarse.
- Los resultados evaluables de administración de suplementos vitamínicos durante el embarazo requieren de un periodo de tiempo considerable para valorar los resultados en el binomio madre e hijo, además en cuanto a las dosis y el tipo de suplemento, se requiere una evaluación individualizada para lograr mejores resultados.
- En cuanto al tipo de suplemento vitamínico más utilizado, podemos indicar que existe una multiplicidad de opciones, no obstante, los más utilizados son el ácido fólico, el hierro, la vitamina D3.

7.2. Recomendaciones

- La suplementación de micronutrientes debe ser individualizada, teniendo en consideración el estado nutricional y metabólico de la gestante, pues las deficiencias son concomitantes al periodo reproductivo por el que atraviesa la paciente, por lo que el utilizar multinutrientes suele asociarse a mayores beneficios y por ende mayor absorción.
- La administración de micronutrientes, requiere de indicación y supervisión de un profesional de salud, ya que estos compuestos presentan una gran variabilidad en tipos, frecuencia y dosis de administración. En tal virtud, se requiere de personal capacitado que pueda prescribir dichos medicamentos, sobre todo en etapas tan críticas del periodo reproductivo, como lo son el embarazo, parto o puerperio.
- Dada la trascendental importancia de la suplementación con micronutrientes durante el embarazo, parto o lactancia, y pese a que existe una gran variedad de estudios

sobre la temática, se requiere estimular investigaciones en nuestro medio que permitan evaluar de manera efectiva la suplementación no solo de micronutrientes simples o dobles, sino también múltiples.

Referencias

1. Haider BA, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2017(4):CD004905.
2. Raghavan R, Dreibelbis C, Kingshipp BL, Wong YP, Abrams B, Gernand AD, et al. Dietary patterns before and during pregnancy and maternal outcomes: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2019;109(Suppl_7):705S-728S.
3. Keats EC, Haider BA, Tam E, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 15 de marzo de 2019 [citado 7 de mayo de 2023];2019(3):CD004905. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6418471/>
4. Perichart-Perera O, Rodríguez-Cano AM, Gutiérrez-Castrellón P. Importancia de la suplementación en el embarazo: papel de la suplementación con hierro, ácido fólico, calcio, vitamina D y multivitamínicos. *Gaceta Médica de México*. 2020;156(3):S1-26.
5. Bourassa MW, Osendarp SJM, Adu-Afarwuah S, Ahmed S, Ajello C, Bergeron G, et al. Review of the evidence regarding the use of antenatal multiple micronutrient supplementation in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci*. 2019;1444(1):6-21.
6. Harreiter J, Mendoza LC, Simmons D, Desoye G, Devlieger R, Galjaard S, et al. Vitamin D3 Supplementation in Overweight/Obese Pregnant Women: No Effects on the Maternal or Fetal Lipid Profile and Body Fat Distribution—A Secondary Analysis of the Multicentric, Randomized, Controlled Vitamin D and Lifestyle for Gestational Diabetes Prevention Trial (DALI). *Nutrients* [Internet]. 14 de septiembre de 2022 [citado 9 de noviembre de 2023];14(18):3781. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9503968/>
7. Sudfeld CR, Manji KP, Muhihi A, Duggan CP, Aboud S, Alwy Al-Beity FM, et al. Vitamin D3 supplementation during pregnancy and lactation for women living with HIV in Tanzania: A randomized controlled trial. *PLoS Med* [Internet]. 15 de abril de 2022 [citado 9 de noviembre de 2023];19(4):e1003973. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9012360/>
8. Chan SY, Barton SJ, Loy SL, Chang HF, Titcombe P, Wong JT, et al. Time-to-conception and clinical pregnancy rate with a myo-inositol, probiotics, and micronutrient supplement: secondary outcomes of the NiPPeR randomized trial. *Fertil Steril*. junio de 2023;119(6):1031-

42.

9. Addo EK, Allman SJ, Arunkumar R, Gorka JE, Harrison DY, Varner MW, et al. Systemic Effects of Prenatal Carotenoid Supplementation in the Mother and her Child: The Lutein and Zeaxanthin in Pregnancy (L-ZIP) Randomized Trial -Report Number 1. *J Nutr.* agosto de 2023;153(8):2205-15.

10. Zhou L, Ding C, Wu J, Chen X, Ng DM, Wang H, et al. Probiotics and synbiotics show clinical efficacy in treating gestational diabetes mellitus: A meta-analysis. *Primary Care Diabetes* [Internet]. 1 de diciembre de 2021 [citado 9 de octubre de 2023];15(6):937-47. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S175199182100139X>

11. Hofmeyr GJ, Manyame S, Medley N, Williams MJ. Calcium supplementation commencing before or early in pregnancy, for preventing hypertensive disorders of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 16 de septiembre de 2019 [citado 9 de octubre de 2023];2019(9):CD011192. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6745517/>

12. Shinde S, Wang D, Yussuf MH, Mwanyika-Sando M, Aboud S, Fawzi WW. Micronutrient Supplementation for Pregnant and Lactating Women to Improve Maternal and Infant Nutritional Status in Low- and Middle-Income Countries: Protocol for a Systematic Review and Meta-analysis. *JMIR Res Protoc.* 2022;11(8):e40134.

13. 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):491.

14. Mousa A, Naqash A, Lim S. Macronutrient and Micronutrient Intake during Pregnancy: An Overview of Recent Evidence. *Nutrients.* 2019;11(2):443.

15. Organización Mundial de la Salud. Organización Mundial de la Salud. 2021 [citado 16 de noviembre de 2022]. Malnutrición. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/malnutrition>

16. Liu D, Cheng Y, Dang S, Wang D, Zhao Y, Li C, et al. Maternal adherence to micronutrient supplementation before and during pregnancy in Northwest China: a large-scale population-based cross-sectional survey. *BMJ Open.* 2019;9(8):e028843.

17. Schulze KJ, Mehra S, Shaikh S, Ali H, Shamim AA, Wu LSF, et al. Antenatal Multiple

Micronutrient Supplementation Compared to Iron–Folic Acid Affects Micronutrient Status but Does Not Eliminate Deficiencies in a Randomized Controlled Trial Among Pregnant Women of Rural Bangladesh. *The Journal of Nutrition*. 2019;149(7):1260-70.

18. Jin X, Cheng Z, Yu X, Tao Q, Huang R, Wang S. Continuous supplementation of folic acid in pregnancy and the risk of perinatal depression-A meta-analysis. *J Affect Disord*. 2022;302:258-72.

19. Korhonen P, Tihtonen K, Isojärvi J, Ojala R, Ashorn U, Ashorn P, et al. Calcium supplementation during pregnancy and long-term offspring outcome: a systematic literature review and meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci*. abril de 2022;1510(1):36-51.

20. Chatzakis C, Sotiriadis A, Tsakmaki E, Papagianni M, Paltoglou G, Dinas K, et al. The Effect of Dietary Supplements on Oxidative Stress in Pregnant Women with Gestational Diabetes Mellitus: A Network Meta-Analysis. *Nutrients*. 2021;13(7):2284.

21. Keats EC, Akseer N, Thurairajah P, Cousens S, Bhutta ZA, the Global Young Women's Nutrition Investigators' Group. Multiple-micronutrient supplementation in pregnant adolescents in low- and middle-income countries: a systematic review and a meta-analysis of individual participant data. *Nutrition Reviews*. 2022;80(2):141-56.

22. Kinshella MLW, Omar S, Scherbinsky K, Vidler M, Magee LA, von Dadelszen P, et al. Effects of Maternal Nutritional Supplements and Dietary Interventions on Placental Complications: An Umbrella Review, Meta-Analysis and Evidence Map. *Nutrients*. 2021;13(2):472.

23. Kuang L, Jiang Y. Effect of probiotic supplementation in pregnant women: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr*. 2020;123(8):870-80.

24. Bakouei F, Delavar MA, Mashayekh-Amiri S, Esmailzadeh S, Taheri Z. Efficacy of n-3 fatty acids supplementation on the prevention of pregnancy induced-hypertension or preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2020;59(1):8-15.

25. Sari RP, Pramono N, Wahyuni S, Sofro MAU, Widyawati MN. EFFECT OF MULTI MICRONUTRIENT SUPPLEMENTATION ON HEMOGLOBIN LEVELS IN PREGNANT WOMEN WITH ANEMIA. *Belitung Nursing Journal*. 2017;3(6):677-85.

26. Lin YH, Chen CM, Su HM, Mu SC, Chang ML, Chu PY, et al. Association between

Postpartum Nutritional Status and Postpartum Depression Symptoms. *Nutrients* [Internet]. 28 de mayo de 2019 [citado 9 de mayo de 2023];11(6):1204. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6628029/>

27. Baker PN, Wheeler SJ, Sanders TA, Thomas JE, Hutchinson CJ, Clarke K, et al. A prospective study of micronutrient status in adolescent pregnancy. *Am J Clin Nutr.* abril de 2009;89(4):1114-24.

28. Wilson RL, Bianco-Miotto T, Leemaqz SY, Grzeskowiak LE, Dekker GA, Roberts CT. Early pregnancy maternal trace mineral status and the association with adverse pregnancy outcome in a cohort of Australian women. *J Trace Elem Med Biol.* marzo de 2018;46:103-9.

29. Walle BM, Adekunle AO, Arowojolu AO, Dugul TT, Mebiratie AL. <p>Micronutrients Deficiency and Their Associations with Pregnancy Outcomes: A Review</p>. *NDS* [Internet]. 5 de noviembre de 2020 [citado 9 de mayo de 2023];12:237-54. Disponible en: <https://www.dovepress.com/micronutrients-deficiency-and-their-associations-with-pregnancy-outcom-peer-reviewed-fulltext-article-NDS>

30. Mejía-Montilla J, Reyna-Villasmil N, Reyna-Villasmil E, Mejía-Montilla J, Reyna-Villasmil N, Reyna-Villasmil E. Consumo de micronutrientes durante el embarazo y la lactancia. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia* [Internet]. octubre de 2021 [citado 6 de enero de 2024];67(4). Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2304-51322021000400004&lng=es&nrm=iso&tlng=es

31. MSP. Prioridades de investigación en salud, 2013-2017. 2017;38. Disponible en: https://www.academia.edu/29180903/PRIORIDADES_INVESTIGACION_SALUD2013_2017_1

32. Universidad de Cuenca. Líneas de Investigación de la Universidad de Cuenca [Internet]. [citado 9 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.ucuenca.edu.ec/images/DIUC/Documentos/ComitesYActas/reglamentos/caracterizacion.pdf>

33. Universidad de Cuenca. 'Lineas de investigación. Nutrición [Internet]. [citado 9 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.ucuenca.edu.ec/medicas/carreras/carrera-de-nutricion-y-dietetica>

34. Martínez García RM, Jiménez Ortega AI, Peral-Suárez Á, Bermejo LM, Rodríguez-

Rodríguez E, Martínez García RM, et al. Importancia de la nutrición durante el embarazo. Impacto en la composición de la leche materna. *Nutrición Hospitalaria* [Internet]. 2020 [citado 6 de enero de 2024];37(SPE2):38-42. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0212-16112020000600009&lng=es&nrm=iso&tlng=es

35. Allen LH. Maternal Nutrient Metabolism and Requirements in Pregnancy and Lactation. En: *Present Knowledge in Nutrition* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2012 [citado 9 de mayo de 2023]. p. 608-23. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119946045.ch39>

36. Marshall NE, Abrams B, Barbour LA, Catalano P, Christian P, Friedman JE, et al. The importance of nutrition in pregnancy and lactation: lifelong consequences. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. mayo de 2022 [citado 9 de mayo de 2023];226(5):607-32. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9182711/>

37. Poy MS, Weisstaub A, Iglesias C, Fernández S, Portela M^a L, López LB. Diagnóstico de pica durante el embarazo y deficiencia de micronutrientes en mujeres argentinas. *Nutrición Hospitalaria* [Internet]. junio de 2012 [citado 6 de enero de 2024];27(3):922-8. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0212-16112012000300026&lng=es&nrm=iso&tlng=es

38. Kumar A, Kaur S. Calcium: A Nutrient in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol India* [Internet]. octubre de 2017 [citado 9 de mayo de 2023];67(5):313-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5561751/>

39. Urrutia-Pereira M, Solé D. Vitamin D deficiency in pregnancy and its impact on the fetus, the newborn and in childhood. *Rev Paul Pediatr* [Internet]. marzo de 2015 [citado 9 de mayo de 2023];33(1):104-13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4436962/>

40. Ogundipe O, Hoyo C, Østbye T, Oneko O, Manongi R, Lie RT, et al. Factors associated with prenatal folic acid and iron supplementation among 21,889 pregnant women in Northern Tanzania: A cross-sectional hospital-based study. *BMC Public Health* [Internet]. 26 de junio de 2012 [citado 9 de mayo de 2023];12(1):481. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-481>

41. Bayazid A, Soum M, Boumaza O, Toumi H. Micronutrient supplementation among

pregnant women in western Algeria. *The North African Journal of Food and Nutrition Research*. 2021;5(11):15-22.

42. Gomes F, Bergeron G, Bourassa MW, Dallmann D, Golan J, Hurley KM, et al. Interventions to increase adherence to micronutrient supplementation during pregnancy: a protocol for a systematic review. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2020;1470(1):25-30.

43. Han T, Dong J, Zhang J, Zhang C, Wang Y, Zhang Z, et al. Nutrient supplementation among pregnant women in China: an observational study. *Public Health Nutrition*. 2022;25(6):1537-42.

44. Gopal M, Sunitha K, Arockiasamy J, Sibqathulla MJ, Yuvaraj J, Kalyanaraman S. Micronutrient Deficiency in Pregnancy: Time to Think Beyond Iron and Folic Acid Supplementation. *Indian Journal of Community Medicine*. 2022;47(3):425-8.

45. Carducci B, Keats EC, Bhutta ZA. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3:CD000230.

46. Keats EC, Haider BA, Tam E, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2019 [citado 14 de noviembre de 2022];(3). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004905.pub6/full/es>

47. Keats EC, Oh C, Chau T, Khalifa DS, Imdad A, Bhutta ZA. Effects of vitamin and mineral supplementation during pregnancy on maternal, birth, child health and development outcomes in low- and middle-income countries: A systematic review. *Campbell Systematic Reviews*. 2021;17(2):e1127.

48. ENSANUT. ENSANUT-ECU 2012. Ministerio de Salud Pública/Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Quito-Ecuador. 2014 [citado 8 de septiembre de 2018]; Disponible en: http://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Estadisticas_Sociales/ENSANUT/MSP_ENSANUT-ECU_06-10-2014.pdf

49. Calderón V, Daniela G. Ingesta nutricional de madres adolescentes y adultas en periodo de lactancia del Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora. [Internet] [bachelorThesis]. Quito, 2012.; 2012 [citado 9 de mayo de 2023]. Disponible en: <http://repositorio.usfq.edu.ec/handle/23000/1429>

50. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Medicina Clínica*. 2010;135(11):507-11.
51. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. Cochrane; 2023 [citado 15 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://training.cochrane.org/handbook/current>
52. Sudfeld CR, Manji KP, Muhihi A, Duggan CP, Aboud S, Alwy Al-Beity FM, et al. Vitamin D3 supplementation during pregnancy and lactation for women living with HIV in Tanzania: A randomized controlled trial. *PLoS Med*. abril de 2022;19(4):e1003973.
53. Corsi DJ, Gaudet LM, El-Chaar D, White RR, Rybak N, Harvey A, et al. Effect of high-dose folic acid supplementation on the prevention of preeclampsia in twin pregnancy. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 1 de febrero de 2022;35(3):503-8.
54. Bortolus R, Filippini F, Cipriani S, Trevisanuto D, Cavallin F, Zanconato G, et al. Efficacy of 4.0 mg versus 0.4 mg Folic Acid Supplementation on the Reproductive Outcomes: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 10 de diciembre de 2021;13(12):4422.
55. Bhowmik B, Siddiquee T, Mdala I, Nesa LQ, Shelly SJ, Hassan Z, et al. Vitamin D3 and B12 supplementation in pregnancy. *Diabetes Research and Clinical Practice* [Internet]. 1 de abril de 2021 [citado 12 de noviembre de 2023];174. Disponible en: [https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(21\)00081-4/fulltext](https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(21)00081-4/fulltext)
56. de Araújo CAL, de Sousa Oliveira L, de Gusmão IMB, Guimarães A, Ribeiro M, Alves JGB. Magnesium supplementation and preeclampsia in low-income pregnant women - a randomized double-blind clinical trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 9 de abril de 2020;20(1):208.
57. Mesdaghinia E, Shahin F, Ghaderi A, Shahin D, Shariat M, Banafshe H. The Effect of Selenium Supplementation on Clinical Outcomes, Metabolic Profiles, and Pulsatility Index of the Uterine Artery in High-Risk Mothers in Terms of Preeclampsia Screening with Quadruple Test: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial: Selenium and preeclampsia. *Biol Trace Elem Res*. febrero de 2023;201(2):567-76.
58. Mashayekh-Amiri S, Delavar MA, Bakouei F, Faramarzi M, Esmaeilzadeh S. The impact of myo-inositol supplementation on sleep quality in pregnant women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. septiembre de 2022;35(18):3415-23.

59. Shiao CY, Barton SJ, Loy SL, Chang HF, Titcombe P, Wong JT, et al. Time-to-conception and clinical pregnancy rate with a myo-inositol, probiotics, and micronutrient supplement: secondary outcomes of the NiPPeR randomized trial. *Fertility and Sterility*. 1 de junio de 2023;119(6):1031-42.
60. Jun S, Gahche JJ, Potischman N, Dwyer JT, Guenther PM, Sauder KA, et al. Dietary Supplement Use and Its Micronutrient Contribution During Pregnancy and Lactation in the United States. *Obstet Gynecol*. marzo de 2020;135(3):623-33.
61. Chandyo RK, Kvestad I, Ulak M, Ranjitkar S, Hysing M, Shrestha M, et al. The effect of vitamin B12 supplementation during pregnancy on infant growth and development in Nepal: a community-based, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 6 de mayo de 2023;401(10387):1508-17.
62. Harreiter J, Mendoza LC, Simmons D, Desoye G, Devlieger R, Galjaard S, et al. Vitamin D3 Supplementation in Overweight/Obese Pregnant Women: No Effects on the Maternal or Fetal Lipid Profile and Body Fat Distribution—A Secondary Analysis of the Multicentric, Randomized, Controlled Vitamin D and Lifestyle for Gestational Diabetes Prevention Trial (DALI). *Nutrients*. 14 de septiembre de 2022;14(18):3781.
63. El-Heis S, D'Angelo S, Curtis EM, Healy E, Moon RJ, Crozier SR, et al. Maternal antenatal vitamin D supplementation and offspring risk of atopic eczema in the first 4 years of life: evidence from a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2022;187(5):659-66.
64. Godfrey KM, Titcombe P, El-Heis S, Albert BB, Tham EH, Barton SJ, et al. Maternal B-vitamin and vitamin D status before, during, and after pregnancy and the influence of supplementation preconception and during pregnancy: Prespecified secondary analysis of the NiPPeR double-blind randomized controlled trial. *PLoS Med*. 2023;20(12):e1004260.
65. Chen S, Li N, Mei Z, Ye R, Li Z, Liu J, et al. Micronutrient supplementation during pregnancy and the risk of pregnancy-induced hypertension: A randomized clinical trial. *Clinical Nutrition*. 1 de febrero de 2019;38(1):146-51.
66. Wen SW, White RR, Rybak N, Gaudet LM, Robson S, Hague W, et al. Effect of high dose folic acid supplementation in pregnancy on pre-eclampsia (FACT): double blind, phase III, randomised controlled, international, multicentre trial. *BMJ*. 2018;362:k3478.
67. Hofmeyr GJ, Betrán AP, Singata-Madliki M, Cormick G, Munjanja SP, Fawcus S, et al. Prepregnancy and early pregnancy calcium supplementation among women at high risk of

pre-eclampsia: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;393(10169):330-9.

68. Perichart-Perera O, Rodríguez-Cano AM, Gutiérrez-Castrellón P, Perichart-Perera O, Rodríguez-Cano AM, Gutiérrez-Castrellón P. Importancia de la suplementación en el embarazo: papel de la suplementación con hierro, ácido fólico, calcio, vitamina D y multivitamínicos. *Gaceta médica de México* [Internet]. 2020 [citado 6 de enero de 2024];156:1-26. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0016-38132020000900001&lng=es&nrm=iso&tlng=es

69. Ministerio de Salud Pública. Diagnóstico y tratamiento de la anemia en el embarazo [Internet]. 2014. Disponible en: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2018/03/Diagnostico_y_tratamiento_de_la_anemia_en_el_embarazo.pdf

70. Organización Mundial de la Salud. Directriz: administración diaria de suplementos de hierro y ácido fólico en el embarazo [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 [citado 6 de enero de 2024]. 28 p. Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/124650>

71. Lim CY, In J. Randomization in clinical studies. *Korean J Anesthesiol*. 2019;72(3):221-32.

72. Wang X, Ji X. Sample Size Estimation in Clinical Research: From Randomized Controlled Trials to Observational Studies. *Chest*. 2020;158(1S):S12-20.

73. Rodríguez-Cano AM, Perichart-Perera O, Gutiérrez-Castrellón P, Rodríguez-Cano AM, Perichart-Perera O, Gutiérrez-Castrellón P. Importancia de la vitamina B12 y el folato en la salud perinatal. *Gaceta médica de México*. 2020;156:27-36.

74. Nasantogtokh E, Ganmaa D, Altantuya S, Amgalan B, Enkhmaa D. Maternal vitamin D intakes during pregnancy and child health outcome. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2023;235:106411.

75. Perichart-Perera O, Rodríguez-Cano AM, Gutiérrez-Castrellón P, Perichart-Perera O, Rodríguez-Cano AM, Gutiérrez-Castrellón P. Importancia de la suplementación en el embarazo: papel de la suplementación con hierro, ácido fólico, calcio, vitamina D y multivitamínicos. *Gaceta médica de México*. 2020;156:1-26.

76. Hernández Ugalde F, Martínez Leyva G, Rodríguez Acosta Y, Hernández Suárez D, Pérez García A, Almeida Campos S, et al. Ácido fólico y embarazo, ¿beneficio o riesgo?

Revista Médica Electrónica. febrero de 2019;41(1):142-55.

77. Vaca D, Favier M. Suplementación con vitaminas, minerales y otros micronutrientes durante el embarazo. Redalyc. 2023;102:1-13.

78. Wolf HT, Hegaard HK, Huusom LD, Pinborg AB. Multivitamin use and adverse birth outcomes in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2017;217(4):404.e1-404.e30.

79. Giraudeau B, Caille A, Eldridge SM, Weijer C, Zwarenstein M, Taljaard M. Heterogeneity in pragmatic randomised trials: sources and management. BMC Med. 2022;20(1):372.

80. Tam E, Keats EC, Rind F, Das JK, Bhutta AZA. Micronutrient Supplementation and Fortification Interventions on Health and Development Outcomes among Children Under-Five in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients. 2020;12(2):289.

Anexos

Anexo A: Estudios participantes en resultados

Autor	Año	Diseño	Lugar	Participantes	Objetivo	Resultados	Conclusión
Sudfeld et al. (52) Plos medicine Q1	2022	ECA, triple ciego y controlado	Tanzania	2300	Determinar si suplementación con vitamina D puede mejorar los resultados clínicos para las mujeres embarazadas que viven con el VIH y mejorar el crecimiento fetal y postnatal para sus bebés.	Había 1.148 mujeres embarazadas asignadas al azar al grupo de vitamina D 3, y 1.152 al grupo placebo. La proporción de madres perdidas en el seguimiento en un año posparto fue del 6,6% en el grupo de vitamina D 3 (83 de 1.148) y del 6,6% en el grupo placebo (76 de 1.152). La proporción de niños perdidos en el seguimiento a 1 año de edad fue del 5,5% en el grupo de vitamina D 3 (59 de 1.074 nacidos vivos) y del 5,2% en el grupo placebo (57 de 1.093 nacidos vivos). No hubo diferencia en el riesgo de progresión o muerte del VIH materno, con 166 acontecimientos durante 1.461 años-persona de seguimiento en el grupo de vitamina D 3 y 141 eventos durante 1.469 años-persona de seguimiento en el grupo placebo (razón de peligro 1,21, IC 95% 0,97 a 1,52, $p = 0,09$). No hubo diferencia en el riesgo de nacimiento SGA entre la vitamina D 3 (229 nacimientos de SGA entre 1.070 nacidos vivos) y los grupos placebo (236 nacimientos de SGA	Los hallazgos del ensayo no apoyan la suplementación rutinaria de vitamina D para mujeres embarazadas y lactantes que viven con el VIH en Tanzania.

						entre 1.091 nacidos vivos) (riesgo relativo 1,03, IC 95% 0,7 a 1,22, 0,70). Tampoco hubo diferencia en el riesgo de retraso del cañón en el año de 1 año de edad entre la vitamina D (407 eventos entre 867 bebés) y grupos placebo (413 eventos entre 873 bebés) (riesgo relativo 1,00, IC 95% 0,92 a 1,1, 0,95)	
Corsi D et al. (53) The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine Q1	2019	ECA	Canadá	2464	Determinar la eficacia de dosis altas de ácido fólico para la prevención de la preeclampsia en embarazos gemelares.	De las 2464 participantes asignadas al azar entre el 18 de abril de 2011 y el 14 de diciembre de 2015, 462 (18,8%) tenían un embarazo gemelar confirmado. Treinta y cuatro de estas participantes retiraron su consentimiento o no disponían de datos primarios sobre los resultados, y se analizaron 428 mujeres. La tasa de preeclampsia fue significativamente mayor en el grupo de ácido fólico en comparación con el grupo de placebo en los análisis crudos (17,2 versus 9,9%; riesgo relativo 1,75 [IC 95%: 1,06–2,88], p = 0,029). Los análisis multivariados atenuaron este efecto, por lo que no fue estadísticamente significativo (RR 1,58 [IC 95%: 0,95–2,63], p = 0,079).	La suplementación con dosis altas de ácido fólico no se asoció significativamente con la preeclampsia en un subgrupo de embarazos gemelares.
Bortolus et al. (54) Nutrients Q1	2021	ECA	Italia	1060	Investigar los efectos de una dosis más alta de FA periconcepsia en la reducción de los resultados reproductivos adversos.	El resultado principal fue la ocurrencia de malformaciones congénitas (CM). También se evaluó un resultado compuesto que incluía uno o más resultados adversos del embarazo. Un total de 431 mujeres tenían una	La suplementación FA 4.0 mg no se asoció con la ocurrencia diferente de CMs, en comparación con la suplementación de FA 0,4 mg. Sin embargo, la suplementación con 4.0 mg de FA se asoció con la menor ocurrencia de otros

						concepción natural en un año. El resultado primario se produjo en 8/227 (3,5%) mujeres que recibieron 4,0 mg de FA y 9/204 (4,4%) mujeres que recibieron 0,4 mg de FA (RR.88,0; IC95% 0,31 a 2,03). El resultado compuesto se produjo en mujeres de 43/2227 (18,9%) que recibieron 4,0 mg de FA y 75/204 (36,8%) mujeres que recibieron 0,4 mg de FA (RR 0,51; IC95% 0,40 a 0,68).	resultados adversos del embarazo.
Bhowmik et al. (55) Diabetes Research and Clinical Practice Q1	2021	ECA	Bangladesh	384	Evaluar la eficacia de la suplementación con vitamina D3 o B12 durante el embarazo.	Al nivel basal, el 25% de los participantes tanto en las armas intervencionistas como en las de control tenían una deficiencia grave de D (30 nmol/l), que se redujo a menos del 3,4% en ambos grupos. No se encontraron diferencias maternas en los niveles de vitamina D o B12 en el parto entre los grupos de intervención, control u observación. No se observó diferencia significativa en ninguno de los resultados del embarazo o el parto entre tres grupos.	La suplementación oral de la dosis alta dosis intermitente de vitamina D o el régimen de vitamina B12 de dosis baja no corrigió las deficiencias nutricionales pertinentes en las mujeres embarazadas de Bangladesh según el protocolo. Tanto la suplementación con dietética como la dosis alta de vitamina D corrigieron la deficiencia vitamínica severa.
De Araujo et al. (56) BMC Pregnancy and Childbirth Q1	2020	ECA	Brasil	318	Verificar el efecto de la suplementación oral de magnesio en la incidencia de preeclampsia en mujeres embarazadas de bajos ingresos.	55/290 (18,9%) de las embarazadas desarrollaron preeclampsia; 26/143 (18,1%) en grupo de magnesio y 29/147 (19,7%) en el grupo control; OR 0,90 (IC 95% 0,48-1,69), p = 0,747. No se registraron casos de eclampsia.	La suplementación oral de magnesio no redujo la incidencia de preeclampsia en mujeres embarazadas de bajos y bajo riesgo

Mesdaghinia et al. (57) Biological Trace Element Research Q1	2022	ECA	Irán	60	Evaluar los efectos de la suplementación de la Se en los resultados clínicos, los perfiles metabólicos y la arteria uterina PI en la ecografía Doppler en madres de alto riesgo en términos de cribado de PE con marcador de cuadratór.	La suplementación dio lugar a una elevación significativa de los niveles séricos de Se (de 22,25 g/dl; IC 95%, 18,3, 26,1; P = 0,001) en comparación con el placebo. Asimismo, la suplementación se produjo en una elevación significativa de la capacidad antioxidante total (de 82,88 mmol/L; IC 95%, 3,03, 162,73; P = 0,04), y glutatotal (de 71,35 omol/L; IC 95%, 5,76, 136,94; P = 0,03), y una reducción significativa de los niveles de proteínas de alta sensibilidad en la sensibilidad (-1, 52; IC 95%, -2,91, -0,14; P = 0,03) en comparación con el placebo. Además, la suplementación disminuyó significativamente el PI de la arteria uterina en la ecografía Doppler (-0,09; IC 95%, -0,14, -0,04; P = 0,04), y una mejora significativa en la depresión (-5,63; IC 95%, -4,28; P = 0,001), ansiedad (-1,99; IC 95%, -4,14, 1,42; P = 0,001), y calidad del sueño (-1,97; IC 95%, -2,40, -1,46; p = 0,001).	La suplementación durante 12 semanas en mujeres embarazadas de alto riesgo en términos de detección de PE con marcador de quad tuvo efectos beneficiosos sobre el nivel sérico Seo, algunos perfiles metabólicos, PI de la arteria uterina y salud mental.
Mashayekh-Amiri et al. (58) The Journal of Maternal- Fetal & Neonatal Medicine Q1	2022	ECA	Iran	60	Evaluar el impacto de la suplementación con mio-inositol en la calidad del sueño de las mujeres embarazadas.	Los resultados de ANCOVA bota atado mostraron que la diferencia media de la puntuación total de la calidad del sueño entre los dos grupos fue de -1.537; IC 95%: -3.050 a -0.024, p = .047) en el segundo trimestre inmediatamente después de la intervención. Además, hubo diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a la	La investigación confirmó que la suplementación con mio-inositol puede mejorar la calidad del sueño global, la calidad subjetiva del sueño y la duración del sueño durante el embarazo.

						calidad del sueño subjetivo (MD: -0,427; IC 95%: -0.725 a -0,128, p = .006, duración del sueño (MD: -0,670; IC 95%: -1.240 a -0,101; p = .022) y eficiencia habitual del sueño (MD: -0.561; IC 95%: -1.038 a -0,885, p = 0,02).	
Shiao et al. (59) Fertil Steril Q1	2022	ECA	Reino Unido	1729	Determinar si un suplemento nutricional combinado de mioinositol, probióticos y micronutrientes en mujeres con sobrepeso hasta la lactancia	Las razones de riesgo proporcional de Cox (HRs) comparando intervención contra control para el logro acumulativo de embarazo (ajustado por lugar, etnia, edad, índice de masa corporal, y paridad) fueron similares a los 3, 6, y 12 meses. Entre ambos grupos de estudio combinados, el tiempo total para la concepción se alargó con mayor índice de masa corporal preconcepcional, y fue mayor en mujeres no blancas que en blancas. Entre las mujeres con sobrepeso la intervención acortó el tiempo a la concepción comparado con los controles independientemente de la etnia (12 meses HR = 1.47 [1.07, 2.02], P=.016; 20% concebido en 84.5 vs 117.0 días) y lo mejoró comparable a mujeres sin sobrepeso/ no obesas (20% concebido en 82.1 días). En cambio, entre mujeres con obesidad, el tiempo a la concepción se alargó con intervención en comparación con controles (12 meses HR = 0.69 [0.47, 1.00],	Las mujeres con sobrepeso tuvieron un tiempo más largo para la concepción tras la última gesta pero hubo cierta tendencia a que el suplemento pudiese acortar el la malnutrición del producto y complicaciones maternas, comparable al de las mujeres sin sobrepeso/ no obesas.

								P=.053; 20% concebido en 132.7 vs 108.5 días); un efecto predominantemente observado en mujeres no blancas con obesidad.	
Jun et al. (60) Obstet Gynecol Q1	2020	ECA	EEUU	1611	Estimar la prevalencia del uso y la contribución de micronutrientes de los suplementos dietéticos entre mujeres embarazadas, lactantes en los Estados Unidos.	El 77% de las mujeres embarazadas y el 70% de las mujeres lactantes utilizaron uno o más suplementos dietéticos, mientras que el 45% de las mujeres no embarazadas y no lactantes usaban suplementos. En particular, el 64% de las mujeres embarazadas y el 54% de las mujeres lactantes utilizaron suplementos prenatales. Las ingestas medias de tiamina, riboflavina, niacina, ácido fólico, vitaminas B6, B12 y C, hierro y zinc de suplementos solos fueron en o por encima de sus respectivas prestaciones dietéticas recomendadas entre los usuarios de suplementos embarazadas y lactantes. Aproximadamente la mitad de las mujeres embarazadas y el 40% de las mujeres lactantes tocaron suplementos basados en la recomendación de un proveedor de atención médica. Entre las mujeres embarazadas, las de primer trimestre, de 20 a 34 años o en una familia de ingresos más bajos tenían menos probabilidades de usar	La mayoría de las mujeres embarazadas y lactantes utilizaron suplementos dietéticos, que aportaron muchos nutrientes en dosis superiores a los subsidios dietéticos recomendados.		

						suplementos en comparación con sus homólogos.
Chandyo et al. (61) Lancet Digital Health, Q1	2023	ECA, doble ciego	Nepal	800	Medir el efecto de la suplementación con vitamina B12 desde el inicio del embarazo hasta el 6 meses después del parto sobre el crecimiento infantil y el neurodesarrollo.	Se completó el seguimiento el 18 de mayo de 2022. Al inicio del estudio, 569 (71%) de 800 mujeres tenían vitamina B12 plasmática que indicaba estado bajo o marginal (<221 pmol/L). No se encontró ningún efecto de la vitamina B12 sobre la Resultados. La media de LAZ a los 12 meses de edad fue de -0,57 (DE 1,03) en el grupo B12 y -0,55 ± 1,03 en el grupo placebo (366 lactantes en el grupo de vitamina B12 frente a 363 lactantes en el grupo placebo) con una diferencia de medias de -0,02 (IC del 95%: -0,16 a 0,13). Las puntuaciones medias del compuesto cognitivo fueron de 97,7 (DE 10,5) en el grupo B12 y 97,1 (10,2) en el grupo placebo, con una diferencia de medias de 0,5 (IC del 95%: -0,6 a 1,7) medido en 364 y 361 lactantes. Los mortinatos o muertes infantiles ocurrieron en tres (1%) de 374 mujeres en el grupo de vitamina B12 y nueve (2%) de 379 mujeres en el grupo de placebo. Aunque la deficiencia de vitamina B12 fue prevalente en nuestra población de estudio y La suplementación con vitamina B12 desde el principio del embarazo mejoró sustancialmente el estado de la vitamina B12, La suplementación no mejoró el crecimiento infantil ni el desarrollo neurológico. Nuestros hallazgos respaldan las recomendaciones actuales de la OMS de no tomar suplementos rutinarios de vitamina B12 durante el embarazo.

Harreiter et al. (62) Nutrients Q1	2022	ECA	Bélgica	154	Evaluar los efectos de la suplementación con vitamina D3 en el embarazo versus placebo en los lípidos maternos y fetales.	Las evaluaciones se realizaron de 20, 24 a 28 y 35 a 37 semanas y al nacer. Se utilizaron modelos de regresión lineal para evaluar los efectos de la vitamina D en los lípidos sanguíneos maternos y de umbilical. En el grupo de vitamina D se encontraron niveles totales de 25-OHD y 25-OHD3 en la sangre materna y umbilical en comparación con placebo. Los modelos de regresión ajustada no revelaron diferencias en los triglicéridos, LDL-C, HDL-C, ácidos grasos libres, cuerpos cetona o leptina entre grupos. La suma neonatal de los pliegues cutáneos fue comparable entre los dos grupos, pero se correlacionó positivamente con la sangre del cordón 25-OH-D3 ($r = 0,34$, $p = 0,012$).	La suplementación con vitamina D en el embarazo aumenta la vitamina D en la madre y el cordón en la sangre, lo que resulta significativamente en altas tasas de suficiencia de vitamina D. Los parámetros lipídicos de la sangre materna y umbilical no se vieron afectados por la suplementación con vitamina D3.
El-Heis et al. (63) British Journal of Dermatology Q1	2022	ECA	Reino Unido	703	Examinar la influencia de la suplementación materna con colecalciferol durante el embarazo sobre el riesgo de eczema atópico en la descendencia a las edades de 12, 24 y 48 meses.	Las características de las madres y los hijos fueron similares entre los grupos de intervención y placebo, aparte de una mayor duración de la lactancia materna en el grupo de intervención. Ajustando por la duración de la lactancia materna, los hijos de madres que recibieron 1000 UI de colecalciferol al día tuvieron un odds ratio (OR) más bajo de eczema atópico a los 12 meses de edad [OR 0,55, intervalo de confianza (IC) del 95% 0,32–0,97, $P = 0,04$]; este efecto se debilitó y no fue estadísticamente significativo.	Los datos proporcionan la primera evidencia de un ensayo controlado aleatorio de un efecto protector de la suplementación prenatal con colecalciferol sobre el riesgo de eczema atópico infantil, siendo el efecto potencialmente a través del aumento de los niveles de colecalciferol en la leche materna. Los hallazgos apoyan una influencia en el desarrollo del eczema atópico y apuntan a una influencia perinatal potencialmente modificable en el eczema atópico.

a los 24 meses (OR 0,76, IC 95% 0,47–1,23) o a los 48 meses (OR 0,75, IC 95% 0,371,52). La interacción estadística de la intervención y la duración de la lactancia materna en relación con el eccema a los 12 meses no fue significativa ($P = 0,41$), pero la estratificación mostró una reducción del riesgo de eczema infantil en el grupo de intervención para bebés amamantados durante ≥ 1 mes (OR 0,48, IC del 95%: 0,24–0,94, $P = 0,03$) pero no en aquellos amamantados durante < 1 mes (OR 0,80, IC del 95%: 0,29–2,17, $P = 0,66$)

Godfrey et al. (64) PLoS Medicine Q1	2023	ECA	Reino Unido	1.729	Identificar patrones longitudinales del estado vitamínico materno desde antes de la concepción, pasando por el embarazo temprano y tardío, hasta los 6 meses después del parto, y determinar la influencia de la suplementación vitamínica.	Antes del estudio, más del 90% de las participantes presentaban niveles bajos de al menos una vitamina. Las concentraciones de riboflavina disminuyeron y las de vitaminas B6 y B12 cayeron significativamente en el grupo control durante el embarazo, mientras que las de vitamina D se mantuvieron estables. Un mes después de la suplementación, los niveles de riboflavina, vitaminas B6, B12 y D fueron sustancialmente más altos en el grupo de intervención que en el grupo control, con diferencias mantenidas durante el embarazo. Al final del embarazo, el 8,5% del grupo de intervención versus el 35,1% del grupo de control	Más del 90% de las participantes del ensayo tenían concentraciones marginales o bajas de uno o más de folato, riboflavina, vitamina B12 o vitamina D durante la fase previa a la concepción, y muchas desarrollaron marcadores de deficiencia de vitamina B6 al final del embarazo. La suplementación antes de la concepción/embarazo en cantidades disponibles en suplementos de venta libre reduce sustancialmente la prevalencia de la deficiencia de vitaminas y los marcadores de agotamiento antes y durante el embarazo, manteniéndose niveles más altos de vitamina B12 en plasma materno durante
---	------	-----	-------------	-------	---	--	---

						tuvo insuficiencia de vitamina D. Seis meses después del parto, la vitamina B12 seguía siendo más alta en el grupo de intervención.	el período de lactancia recomendado.
Wen et al. (66) BMJ Q1	2018	ECA	Canadá	2464	Determinar la eficacia de la administración de suplementos de ácido fólico en dosis altas para la prevención de la preeclampsia en mujeres con al menos un factor de riesgo: hipertensión preexistente, diabetes previa al embarazo (tipo 1 o 2), embarazo gemelar, preeclampsia en un embarazo anterior, o índice de masa corporal ≥ 35 .	La preeclampsia se produjo en 169/1144 (14,8%) mujeres en el grupo de ácido fólico y 156/1157 (13,5%) en el grupo de placebo (riesgo relativo 1,10; intervalo de confianza del 95%: 0,90 a 1,34; P = 0,37). No hubo pruebas de diferencias entre los grupos respecto de otros resultados maternos o neonatales adversos.	La suplementación con 4,0 mg/día de ácido fólico más allá del primer trimestre no previene la preeclampsia en mujeres con alto riesgo de padecer esta afección.
Hofmeyr et al. (67) Lancet Q1	2019	ECA	Zimbabwe, Suráfrica y Argetina	1355	Probar la hipótesis de que la suplementación con calcio antes y al comienzo del embarazo (hasta las 20 semanas de gestación) previene el desarrollo de preeclampsia.	Entre el 12 de julio de 2011 y el 8 de septiembre de 2016, asignamos aleatoriamente a 1355 mujeres para recibir calcio o placebo; 331 de 678 participantes en el grupo de calcio versus 320 de 677 en el grupo de placebo quedaron embarazadas, y 298 de 678 versus 283 de 677 tuvieron embarazos más allá de las 20 semanas de gestación. La preeclampsia ocurrió en 69 (23%) de 296 participantes en el grupo de calcio versus 82 (29%) de 283 participantes en el grupo de placebo con embarazos de más de 20 semanas de gestación (cociente de riesgos [RR] 0,80, IC del 95%). 0,61–1,06;	La suplementación con calcio que comenzó antes del embarazo hasta las 20 semanas de gestación, en comparación con el placebo, no mostró una reducción significativa en la preeclampsia recurrente. Como el ensayo tuvo el poder estadístico suficiente para detectar un tamaño del efecto grande, no podemos descartar un efecto pequeño a moderado de esta intervención.

						p=0,121). Para las participantes con un cumplimiento de más del 80 % desde la última visita antes del embarazo hasta las 20 semanas de gestación, el riesgo de preeclampsia fue de 30 (21 %) de 144 versus 47 (32 %) de 149 (RR 0,66, IC 0,44–0,98; p=0,037). No se informaron efectos adversos graves del calcio.	
Chen et al. (65) Clinical Nutrition Q1	2019	ECA	China	17770	Examinar si el uso de hierro mas ácido fólico o micronutrientes múltiples durante el embarazo reduce el riesgo de hipertensión inducida por el embarazo	La incidencia de hipertensión inducida por el embarazo fue del 7,1% (423/5923), 6,3% (374/5933) y 6,3% (372/5914) entre las mujeres embarazadas que tomaron ácido fólico únicamente, hierro-ácido fólico y suplementos de micronutrientes múltiples, respectivamente. Los odds ratios ajustados asociados con los suplementos de hierro y ácido fólico y los suplementos de micronutrientes múltiples para la hipertensión inducida por el embarazo fueron casi 0,88 (intervalo de confianza del 95%, 0,76-1,02), en comparación con los suplementos de ácido fólico únicamente. Entre las mujeres embarazadas de 20 a 24 años, hierro y ácido fólico (odds ratios ajustados: 0,81, intervalo de confianza del 95%: 0,67e0,96) o suplementación con múltiples micronutrientes (odds ratios ajustados: 0,83, intervalo de confianza del 95%:	En general, no hubo diferencias significativas en la hipertensión inducida por el embarazo entre los grupos de suplementos. Sin embargo, entre las mujeres embarazadas de 20 a 24 años, la suplementación con múltiples micronutrientes que contienen hierro se asoció con un riesgo reducido de hipertensión inducida por el embarazo en comparación con los suplementos de ácido fólico únicamente.

0,70e0,99).) puede reducir significativamente el riesgo de hipertensión inducida por el embarazo en comparación con la suplementación con ácido fólico.
