Artículo de revisión
Ginecol Obstet Mex 2022; 90 (12): 968-994.

https://doi.org/10.24245/gom.v90i12.8010

Suplementación de micronutrientes durante el embarazo: revisión narrativa de revisiones sistemáticas y metanálisis

Micronutrient supplementation during pregnancy: narrative review of systematic reviews and meta-analyses.

Otilia Perichart-Perera, Ameyalli M Rodríguez-Cano

Resumen

OBJETIVO: Describir los efectos de la suplementación con vitamina B_{12}, vitamina D, calcio, magnesio, zinc y múltiples micronutrientes asociados con complicaciones perinatales.

METODOLOGÍA: Estudio retrospectivo, basado en la búsqueda bibliográfica de revisiones sistemáticas y metanálisis en la base de datos de Medline-PubMed, acerca de la suplementación con Vitamina B_{12}, vitamina D, calcio, magnesio y zinc, además de la suplementación con múltiples micronutrientes en mujeres con embarazo único, sanas y con alteraciones metabólicas, de artículos publicados entre 2012 y 2022.

RESULTADOS: Se incluyeron 51 revisiones y metanálisis. De acuerdo con los estudios, la suplementación con vitamina D reduce el riesgo de diabetes gestacional y preeclampsia, y posiblemente el riesgo de bajo peso al nacimiento y de pequeño para la edad gestacional. La suplementación con calcio disminuye el riesgo de hipertensión gestacional y preeclampsia en mujeres con alto riesgo y con bajo consumo de calcio. La suplementación con múltiples micronutrientes demostró un efecto en la reducción del bajo peso al nacimiento, pequeño para la edad gestacional, óbito y, posiblemente, parto pretérmino. Pocos estudios reportan que la suplementación con magnesio disminuye la hospitalización materna y mejora el control glucémico en mujeres con diabetes gestacional. Se requieren más estudios de suplementación con vitamina B_{12}, zinc y magnesio.

CONCLUSIÓN: No existe un esquema de referencia de suplementación con micronutrientes efectivo para todas las mujeres; el protocolo debe individualizarse en cuanto al tipo de nutrimento, dosis, características específicas, riesgos individuales y contexto de cada mujer, su consumo dietético y deficiencias, entre otros factores. La suplementación debe formar parte de los programas de salud gestacional, para garantizar la seguridad alimentaria y mejorar las condiciones de salud pública.

PALABRAS CLAVE: Vitamina B_{12}; vitamina D; micronutrientes; minerales; gestación, nutrición prenatal; desenlaces perinatales.

Abstract

OBJECTIVE: To describe the effects of vitamin B_{12}, vitamin D, calcium, magnesium, zinc and multiple micronutrient (MMS) supplementation on perinatal complications. METHODS: We performed a search of systematic reviews/meta-analyses of supplementation in healthy women, and/or with metabolic disorders, with a single pregnancy (Medline/PubMed; 2012-2022).

RESULTS: 51 reviews/meta-analyses were included. Vitamin D supplementation appears to reduce the risk of gestational diabetes (GDM) and preeclampsia; and possibly the risk of low birth weight (LBW) and small for gestational age (SGA). Calcium supplementa-

Coordinación de Nutrición y Bioprogramación, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Ciudad de México.

Recibido: julio 2022

Aceptado: octubre 2022

Correspondencia
Otilia Perichart Perera
otiliaperichart@inper.gob.mx

Este artículo debe citarse como: Perichart-Perera O, Rodríguez-Cano AM. Suplementación de micronutrientes durante el embarazo: revisión narrativa de revisiones sistemáticas y metanálisis. Ginecol Obstet Mex 2022; 90 (12): 968-994.

tion reduces the risk of gestational hypertension, preeclampsia, in women at high risk and with low calcium intake. MMS showed an effect in reducing LBW, SGA, stillbirth, and possibly preterm birth. Few studies reported that magnesium supplementation could decrease maternal hospitalization and improve glycemic control in women with GDM. More studies on vitamin B_{12}, zinc and magnesium supplementation are required.

CONCLUSION: There is no single effective micronutrient supplementation scheme for all women; this must be individualized in terms of the type of nutrient, dose, specific characteristics, individual risks and context of each woman, her dietary intake/micronutrient deficiencies, among others. Supplementation should be part of a policy to improve gestational clinical care, ensure food security and improve public health conditions.

KEYWORDS: Vitamins B_{12}, Vitamin D; Micronutrients; Minerals; Pregnancy; Prenatal nutrition; Perinatal outcomes.

INTRODUCCIÓN

La nutrición adecuada, antes y durante el embarazo, es fundamental para promover la salud de la madre, el feto y el recién nacido, y para una programación fetal óptima, con la finalidad de disminuir el riesgo de enfermedades en etapas futuras de la vida. La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece que debe brindarse consejería a las mujeres embarazadas, para que sigan un patrón de alimentación saludable y se mantengan activas, para de esta forma lograr una ganancia de peso recomendable y promover el bienestar materno-fetal. En cuanto a suplementación, la OMS establece que debe administrarse de forma rutinaria hierro (30-60 mg/día) y ácido fólico (400 mcg/día) antes del embarazo. También recomienda suplementar calcio para prevenir la preeclampsia en mujeres con alto riesgo de la enfermedad y con bajo consumo del mineral.[1] En cuanto a otros micronutrientes, la OMS no recomienda la suplementación, excepto cuando se identifica una deficiencia o exista alguna enfermedad que aumente las necesidades de algún micronutriente.

Es importante conocer el consumo de micronutrientes durante el embarazo, con la finalidad de evaluar si se cubren o no las recomendaciones de consumo diarias. En el **Cuadro 1** se muestran las recomendaciones de consumo diario establecidas para la población Mexicana y las que propone el Instituto de Medicina de Estados Unidos.[2,3]

En México, incluso cuando la prevalencia de desnutrición ha disminuido en los últimos años, existe una elevada frecuencia de anemia en mujeres embarazadas (34.9%)[4] y deficiencia de micronutrientes en niños y mujeres, principalmente en estratos de bajo nivel socioeconómico. Por ejemplo, la deficiencia de vitamina D es altamente prevalente, al igual que en otros países. En México se ha reportado que el 37% de las mujeres en edad reproductiva[5] y durante el embarazo[6] tienen deficiencia de vitamina D (25-OH-D<30 ng/mL). Entre el 6 y 8% de los niños menores de 5 años tienen bajo peso al nacimiento[7,8] y aún se observa que un 14% de este mismo grupo tiene talla baja.[4] Los datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de 2018 informaron que el 85.8% de los adultos

Cuadro 1. Requerimiento de micronutrientes durante el embarazo[2,3]

Vitaminas			Nutrientes inorgánicos		
Vit A	**770** (640)	mcg/d	Hierro	**27** (28)	mg/d
Vit D	**600** (200)	UI/d	Calcio	**1000** (1000)	mg/d
Vit E	**15** (13)	mg/d	Zinc	**11** (14)	mg/d
Vit K	90 (75)	mcg/d	Magnesio	**350** (285)	mg/d
Vit C	**85** (138)	mg/d	Yodo	**220** (195)	mcg/d
Biotina	30 (ND)	mcg/d	Selenio	**60** (55)	mcg/d
Ac Pantoténico	6 (6)	mg/d	Cobre	**1000** (750)	mcg/d
B_1	**1.4** (1.2)	mg/d	Cromo	30 (26)	mcg/d
B_2	**1.4** (1.2)	mg/d	Manganeso	2 (ND)	mg/d
B_3	**18** (15)	mg/d	Flúor	3 (2.45)	mg/d
B_6	**1.9** (1.4)	mg/d	Fósforo	700 (1250)	mg/d
Folato	**600** (750)	mcg/d	Sodio	1.5 (ND)	g/d
B_{12}	**2.6** (2.6)	mcg/d	-	**-**	-
Colina	450 (ND)	mg/d	-	**-**	-

Se muestra como: **Ingestión diaria recomendada**; Ingestión diaria sugerida.
Referencia: Instituto de Medicina de Estados Unidos (Recomendación para la población mexicana).

en México consume bebidas endulzadas (no lácteas), 35.4% botanas, dulces y postres, 33.9% cereales dulces y 20.3% comida rápida. Por el contrario, la mitad de los adultos consume alimentos saludables: leguminosas (54.1%), verduras (44.9%) o frutas (49.7%).[4]

Los componentes que conducen a un desenlace saludable del embarazo incluyen: garantizar un peso saludable antes del embarazo, aumento gestacional de peso adecuado y actividad física durante el embarazo, y consumo de una amplia variedad de alimentos, además de la ingesta de suplementos con vitaminas y minerales de manera oportuna y adecuada.[9] La suplementación con micronutrientes es una parte importante de las políticas de salud para proteger a poblaciones vulnerables (mujeres embarazadas y en lactancia, neonatos e infantes) de riesgo de enfermedades asociadas con desnutrición y deficiencias nutrimentales.[10] La suplementación con vitaminas y minerales durante el embarazo debe individualizarse y considerar el contexto y estado de nutrición de cada mujer.

Con base en lo anterior, el objetivo de este estudio fue: revisar la evidencia existente para entender cuáles intervenciones de suplementación prenatal de micronutrientes son efectivas para mejorar la salud materna, neonatal e infantil, y disminuir la morbilidad y mortalidad en la etapa perinatal.

METODOLOGÍA

Estudio retrospectivo, basado en la búsqueda bibliográfica de revisiones sistemáticas y metanálisis en la base de datos de Medline-PubMed, acerca de la suplementación en mujeres con embarazo único, sanas y con desórdenes metabólicos, de artículos publicados entre 2012 y 2022. Para cada micronutriente se utilizaron 3 búsquedas con los términos que se muestran en el **Cuadro 2**, enfocadas en la suplementación

https://doi.org/10.24245/gom.v90i12.8010

Cuadro 2. Criterios de las tres búsquedas para cada micronutriente incluido

Nutrimento	Términos complementarios	
Multiple AND Micronutrient	AND	Búsqueda 1: (supplementation AND maternal) AND (low income OR middle income) AND outcomes
Vitamin B_{12}		
Vitamin D		Búsqueda 2: (supplementation) AND (perinatal AND outcomes)
Calcium		
Magnesium		Búsqueda 3: (supplementation AND pregnancy) AND (complications)
Zinc		

individual con vitamina B_{12}, vitamina D, calcio, magnesio y zinc, además de la suplementación con múltiples micronutrientes durante el embarazo. Se incluyeron estudios en mujeres embarazadas sanas y con desajuste metabólico (obesidad, diabetes gestacional, preeclampsia). En las búsquedas se consideraron solo metanálisis y revisiones sistemáticas (ensayos clínicos aleatorizados), así como evidencia en humanos. Se incluyeron artículos en idioma español e inglés. Después de identificar y eliminar los documentos duplicados, se llevó a cabo la revisión de los textos completos. Se excluyeron los documentos que fueran revisiones de revisiones, de suplementación mezclada con otros nutrimentos (excepto como múltiples micronutrientes) o con diferentes elementos dietéticos (por ejemplo: proteínas, lípidos), y los enfocados en mujeres con infecciones o enfermedades autoinmunitarias, endócrinas, hepáticas o cardiacas previas, y con fetos con malformaciones o embarazos múltiples. También se incluyeron documentos que se encontraron como parte de una búsqueda lateral (selección de documentos de las listas de referencias de la bibliografía recuperada para la revisión).

Respecto a la revisión de artículos relacionados con vitamina B_{12}, se amplió la búsqueda para incluir ensayos clínicos aleatorizados, con la finalidad de incluir mayor evidencia actual.

RESULTADOS

La **Figura 1** muestra el total de documentos encontrados en la búsqueda de los nutrimentos y la suplementación con micronutrientes. También se muestran las causas de exclusión y el total de registros de cada tema revisado.

VITAMINA B_{12}

La vitamina B_{12} es importante para la síntesis y metilación del ADN, además de la producción de energía celular. Durante el embrazo, la vitamina B_{12} puede influir en la placentación y el crecimiento fetal,[11] incluso en el desarrollo cerebral del feto. Las dietas vegetarianas representan un factor de riesgo para deficiencia de vitamina B_{12}. Se ha documentado que la deficiencia de vitamina B_{12} prevalece en muchos países de bajo y medio ingreso.[12] Su deficiencia durante el embarazo se ha relacionado con alteraciones congénitas, defectos del tubo neural, restricción del crecimiento intrauterino, bajo peso al nacimiento y parto prematuro.[11-13] También se ha demostrado la relación entre la deficiencia gestacional de vitamina B_{12} y afectaciones en el neurodesarrollo, adiposidad y resistencia a la insulina en la infancia.[13]

Del total de documentos incluidos en este apartado (5), la revisión sistemática de Dror y

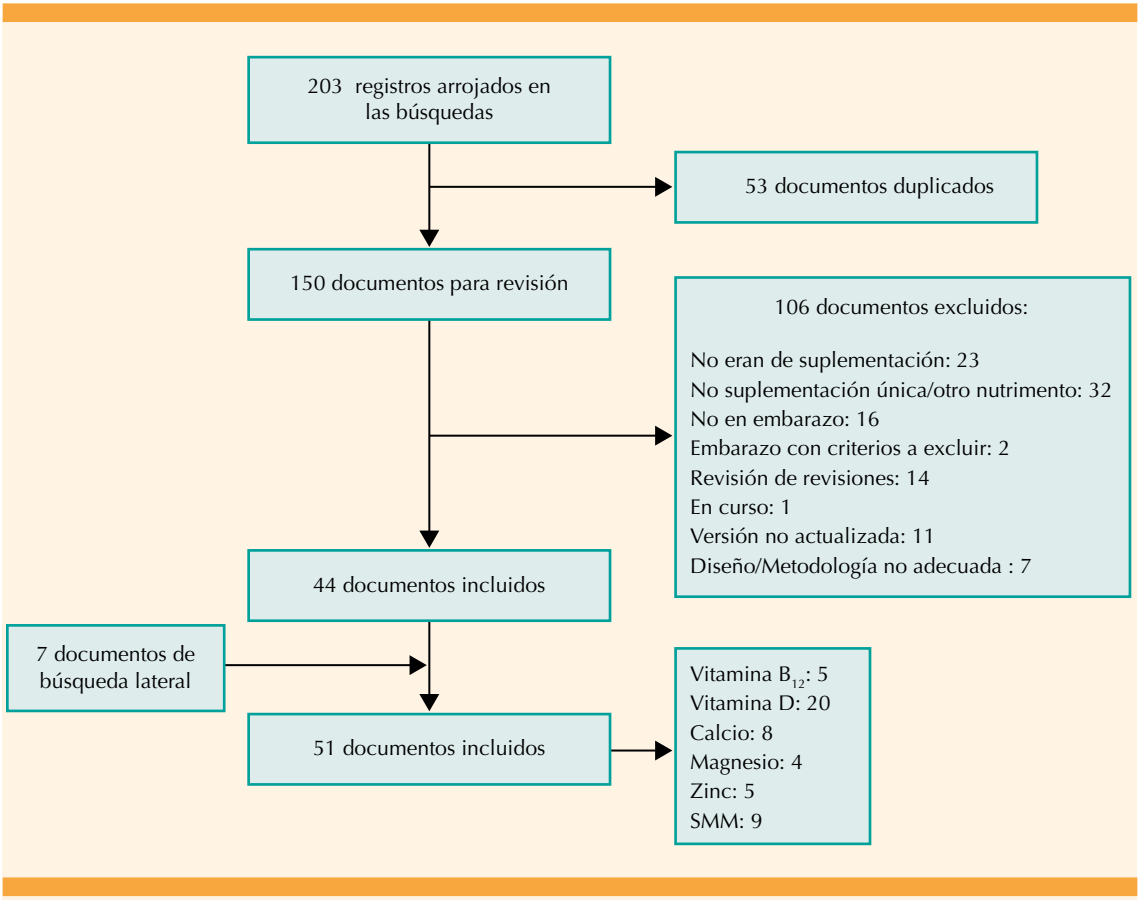


Figura 1. Diagrama de búsqueda de información.

colaboradores[14] documenta que no existen ensayos clínicos aleatorizados de la suplementación con vitamina B12 durante el embarazo. El resto de los artículos (4 ensayos aleatorizados) fueron publicados entre 2014 y 2019.[15-18]

Características de los estudios

Los estudios de Duggan y su grupo[17] (n = 139/145 suplemento-placebo) en India, y de Siddiqua[16] (n = 33/35 suplemento-placebo) en Bangladesh, fueron ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo. Incluyeron mujeres embarazadas adultas, sanas, de muy bajo (Duggan) y bajo-medio (Siddiqua) ingreso, respectivamente. En ambos estudios, las mujeres recibieron suplementos con hierro y ácido fólico, según el protocolo de atención. La suplementación con vitamina B_{12} fue a partir de la semana 14 del embarazo (o antes), administrando dosis orales diarias de 50 µg, hasta 6 semanas posparto en el caso de Duggan, y de 250 µg por 3 meses posparto en el de Siddiqua. El apego al tratamiento fue de 69-70 y 94-95%, respectivamente. Ambos estudios evaluaron el efecto de la suplementación con vitamina B_{12} de la madre, su hijo, y en leche materna.

Srinivasan y su grupo,[15] y Thomas y sus colaboradores[18] continuaron el estudio de Duggan y cols para evaluar el desarrollo neurológico infantil a los 9 y 30 meses, respectivamente, a través de

https://doi.org/10.24245/gom.v90i12.8010

la Escala de Desarrollo Infantil de Bayley (BSID-III; utilizando puntajes brutos, ante la falta de normas específicas por edad para la población estudiada). Las puntuaciones se ajustaron según la edad gestacional de los niños al nacer; los aspectos del entorno del hogar se evaluaron con el inventario del hogar de Bradley para bebés-niños pequeños al año de posparto.

Al inicio de los estudios, las bajas concentraciones plasmáticas de vitamina B_{12} (< 150 pmol/L) se documentaron en la mitad (51%) de la población de India y en una cuarta parte (26.4%) de la de Bangladesh, mientras que también reportaron concentraciones elevadas de ácido metil-malónico (Duggan: > 0.26 µmol/L;[17] Siddiqua: > 271 nmol/L[16]) en el 76 y 42.6%, y de homocisteína (Duggan: > 15 µmol/L;[17] Siddiqua: > 10 µmol/L[16]) en el 25 y 30.8% de cada población, respectivamente. El estado alterado de vitamina B_{12} (baja de vitamina B_{12} y elevado de ácido metil-malónico) se determinó en un 42% de la población en India y en 30.8% en Bangladesh.[16,17]

Estado materno de vitamina B_{12}

La suplementación fue efectiva para incrementar las concentraciones plasmáticas de vitamina B_{12} en ambos estudios. Las mujeres que recibieron el suplemento *versus* placebo tuvieron concentraciones plasmáticas de vitamina B_{12} significativamente más altas en el segundo (pmol/L: 216 *vs* 112, p<0.001) y tercer trimestre (pmol/L: 184 *vs* 105, p < 0.001) en el estudio de Duggan,[17] así como a las 72 h posteriores al parto (pmol/L: 267 *vs* 142, p < 0.001) y a los 3 meses posparto (pmol/L: 416 *vs* 242, p < 0.001) en el estudio de Siddiqua.[16] En el estudio de Duggan, la concentración de vitamina B_{12} aumentó en las mujeres que recibieron el suplemento comparada con el grupo placebo (pmol/L: 3.0 (-54.8, 83.5) *vs* −37.6 (−66.5, −10.9) p < 0.001) y no se observaron diferencias en las concentraciones de ácido metil-malónico ni de homocisteína.[17] Por el contrario, en el estudio de Siddiqua, la suplementación redujo significativamente la concentración materna de ácido metil-malónico (nmol/L: 198 *vs* 305, p < 0.001) a las 72 h y a los 3 meses posparto (nmol/L: 191 *vs* 294, p < 0.001) *versus* el grupo placebo; reflejándose en menor prevalencia de ácido metil-malónico elevada en el grupo suplementado que en el placebo (18 *vs* 60%) a los 3 meses posparto. Sin embargo, la prevalencia de homocisteína elevada (12 vs 23%, p = 0.25) no alcanzó significación estadística.[16]

Duggan y su grupo efectuaron análisis estratificados para evaluar si la suplementación con vitamina B_{12} era más efectiva en mujeres con deficiencia inicial, con bajo consumo de vitamina B_{12} o con peso corporal inicial menor de 50 kg, sin encontrar evidencia de algún efecto diferencial de la intervención.[17]

Vitamina B_{12} en la leche materna

En ambos estudios, la leche materna de las pacientes suplementadas reportó mayor concentración de vitamina B_{12}, tanto en el calostro (Siddiqua; 778 *vs* 320 pmol/L:, p<0.001),[16] como a las 6 semanas (Duggan; 136 (93, 203) *vs* 87 (44, 127) pmol/L, p<0.001),[17] y a los 3 meses posparto (Siddiqua; 235 *vs* 170 pmol/L, p = 0.03),[16] momento en que finalizó la suplementación en ambos estudios. Duggan y sus colaboradores evaluaron la concentración de vitamina B_{12} a los 3 y 6 meses posparto, ya sin suplementación, y no se encontró diferencia en la leche materna.[17]

Estado infantil de vitamina B_{12}

Comparados con los lactantes de madres que recibieron placebo, los nacidos de madres suplementadas tuvieron concentraciones plasmáticas más altas de vitamina B_{12} y más bajas de ácido

metil-malónico y homocisteína, tanto en los recién nacidos (Siddiqua: vitamina B_{12}: 555 *vs* 208 pmol/L, p < 0.001; ácido metil-malónico: 291 *vs* 424 nmol/L, p = 0.003; homocisteína: 8 *vs* 11 µmol/L, p = 0.027) [16] como en lactantes de 6 semanas (Duggan: vitamina B_{12}: 199 *vs* 139 pmol/L, p < 0.001; ácido metil-malónco: 0.09 *vs* 0.16 µmol/L, p = 0.022; homocisteína: 10.9 *vs* 21.0 µmol/L, p<0.001)[17] y de 3 meses (Siddiqua: vitamina B_{12}: 328 *vs* 200 pmol/L, p < 0.001; ácido metil-malónico: 256 *vs* 351 nmol/L, p = 0.017; homocisteína: 9 *vs* 14 µmol/L, p < 0.001).[16] En el grupo suplementado de Siddiqua, el 85% de los niños tuvo un estado adecuado de vitamina B_{12} comparado con el 36% de los lactantes del grupo de placebo.[16]

Estado nutricional infantil

No hubo diferencia entre los grupos (suplementación *vs* placebo) respecto al peso al nacimiento en ninguno de los estudios.[16,17] Duggan y su grupo reportaron resultados de parto prematuro, bajo peso al nacimiento y restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), sin diferencias a favor de la intervención.[17]

Neurodesarrollo

A los 9 meses no se encontraron diferencias significativas en ninguna de las subescalas del BSID-III, entre los hijos nacidos de madres que recibieron suplementos con vitamina B_{12} (n = 78) *versus* placebo (n = 100).[15] A los 30 meses, las puntuaciones del subdominio del lenguaje expresivo fueron significativamente más altas en los niños nacidos de mujeres del grupo de suplemento con vitamina B_{12} comparado con el grupo placebo (36.01 [3.85] *vs* 34.78 [4.49], p = 0.03). Este efecto persistió en el análisis de regresión lineal múltiple, después de ajustar por el estado de vitamina B_{12} inicial. No hubo diferencia en las puntuaciones de los cuatro subdominios de BSID-III.[18]

Otros resultados perinatales

El estudio de Siddiqua y colaboradores evaluó las concentraciones plasmáticas maternas de marcadores de fase aguda (alfa-1-glucoproteína ácida y proteína C-reactiva), sin encontrar diferencia entre los grupos al inicio y a los 3 meses después del parto. La alfa-1-glucoproteína ácida plasmática en los lactantes del grupo suplementado fue significativamente más baja que en el grupo placebo a los 3 meses, y se encontró una tendencia de concentración más baja de proteína C-reactiva (p = 0.11). La proporción de lactantes con proteína C-reactiva > 5.0 mg/L (p = 0.03) y alfa-1-glucoproteína ácida > 0.6g/L (p = 0.06) en el grupo de vitamina B_{12} fue significativamente menor comparada con el grupo placebo.[16]

De igual forma, evaluaron la respuesta de la inmunización contra la influenza (H1N1), y encontraron que la suplementación con vitamina B_{12} mejoró significativamente la respuesta materna de IgA específica a la vacuna a los 3 meses posparto. La respuesta de IgA en respuesta a la vacuna contra la influenza en lactantes no fue diferente entre los grupos.[16]

Conclusión

Los estudios de suplementación con vitamina B_{12} durante el embarazo son escasos y limitan la posibilidad de una conclusión clara. Los estudios tienen muestras pequeñas y se llevaron a cabo en poblaciones de muy bajos a medios recursos económicos, donde existe mayor insuficiencia de consumo y alteraciones en el estado de vitamina B_{12} en las mujeres durante el embarazo. La suplementación con vitamina B_{12} parece aumentar su concentración plasmática materna, mejorar los indicadores funcionales, repercutir positivamente su concentración en la leche materna y, por ende, en el estado infantil de vitamina. Este efecto parece permanecer solo con la suplementación activa.

https://doi.org/10.24245/gom.v90i12.8010

Las concentraciones reportadas no solo fueron mayores en el grupo suplementado, sino que en el estudio de Siddiqua, que aportó una dosis más alta de vitamina B_{12} (250 µg) informó concentraciones generales de más elevadas de la vitamina. Esto sugiere que la dosis y el tiempo de la suplementación son importantes para mantener una concentración óptima de vitamina B_{12} en la circulación. Un punto importante es que la dosis de vitamina B_{12} de 50 µg/día no repercutió en las concentraciones de ácido metil-malónico y homocisteína, aunque promovieron una diferencia en dichos marcadores en los hijos. Siddiqua y cols, resaltan el hecho de que la concentración con vitamina B_{12} y ácido metil-malónico reportada en los infantes de su muestra, en el grupo suplementado, fueron comparables con la de neonatos noruegos sanos, con un estado adecuado de vitamina B_{12}.[16]

La suplementación con vitamina B_{12} durante el embarazo no mostró efectos positivos en los desenlaces perinatales: peso al nacer, prematurez o restricción del crecimiento intrauterino, aunque los ensayos no fueron diseñados para detectar diferencias en estas variables. Es necesario replicar los efectos benéficos de la suplementación materna en el neurodesarrollo infantil, a través de estudios con muestras más grandes y ajustados por variables confusoras maternas-sociales-ambientales.

VITAMINA D

La vitamina D es una molécula liposoluble que se sintetiza en la piel, generalmente se asocia con la salud ósea, debido a que promueve la absorción de calcio, y regula las concentraciones de calcio y fósforo en el cuerpo. Entre otras funciones importantes de la vitamina D se incluyen: reducción de la inflamación y modulación del crecimiento celular, función inmunitaria y neuromuscular, así como el metabolismo de la glucosa.[19,20]

La suficiencia de vitamina D fetal depende exclusivamente del aporte de la 25, dihidroxivitamina D (25OHD) materna a través de la placenta. La vitamina D ayuda en la regulación del sistema inmunológico de la placenta y de la inflamación durante el desarrollo placentario, lo que parece explicar su posible asociación con el crecimiento fetal, específicamente con la frecuencia de pequeño para la edad gestacional.[21]

Los posibles mecanismos para la modulación de la homeostasis de la glucosa incluyen: recuperación de la secreción fisiológica de insulina e interacción con el factor de crecimiento tipo insulina, aumentando la absorción en el duodeno y la resorción renal de calcio, facilitando la transducción de la señalización intracelular de la insulina.[22]

Aunque es controversial, algunos organismos y asociaciones internacionales han determinado que el estado adecuado de vitamina D se define con concentraciones séricas de 25OHD iguales o mayores de 30 ng/mL, y la deficiencia con menos de 20 ng/mL.[23,24]

Efectos de la suplementación con vitamina D sin otros micronutrientes

Concentraciones de 25 hidroxivitamina D (25OHD) maternas y neonatales

Algunas revisiones de estudios han demostrado que la suplementación con vitamina D durante el embarazo (en dosis y tiempos variables) aumenta significativamente las concentraciones maternas de 25OHD (Bi: +13.50 ng/mL, IC95%: 10.12 a 16.87 ng/mL, 14 estudios;[25] Gallo: +14.1 ng/mL, IC95%: 9.6 a 18.6 ng/ml, 13 estudios, grado de evidencia fuerte;[26] Roth: +32.91 nmol/L, IC95%: 27.19 a 38.62, 32 estudios, 5706 mujeres),[27] aunque se observó una alta heterogeneidad en los ensayos. Las dosis iguales o mayores de 2000 UI/d mostraron un mayor incremento en las

concentraciones; sin embargo, las curvas lineales de dosis-respuesta informaron efectos modestos del aumento de la dosis sobre el aumento de las concentraciones de 25OHD.[25]

En cuanto a los estudios que analizaron el efecto de la suplementación de las concentraciones neonatales y/o en sangre de cordón, se ha observado que la suplementación con vitamina D aumenta las concentraciones neonatales (Bi: +3.50 ng/mL, IC95%: 10.12 a 16.87 ng/mL, 24 estudios;[25] Gallo: +9.7 ng/ml, IC95%: 5.2 a 14.2 ng/mL, 9 estudios)[26] y en sangre de cordón (Yang: +22.48 nmol/L, IC95%: 15.90 a 29.06 nmol/L).[28] La heterogeneidad observada fue alta.[25,26,28]

Complicaciones perinatales

Otros estudios demostraron un efecto benéfico de la suplementación con vitamina D en la resistencia a la insulina o la incidencia de diabetes gestacional. En la revisión sistemática de Gallo y su grupo, se encontró evidencia de que la suplementación con vitamina D disminuye la resistencia a la insulina (modelo homeostático de evaluación-HOMA: -1.1, IC95%: -1.5 a -0.7, 5 estudios), con heterogeneidad significativa.[26] En la última revisión Cochrane se observó una reducción del riesgo de diabetes gestacional (RR: 0.51, IC95%: 0.27 a 0.97, 4 ensayos clínicos aleatorizados, 446 mujeres, grado de evidencia moderado) en mujeres que recibieron suplemento exclusivo con vitamina D comparado con el grupo placebo o que no recibieron ningún tratamiento.[29]

Cuando se evaluaron los estudios que suplementaron con >600 *vs* 600 UI/d o menos UI/d de vitamina D, se mantuvo la reducción del riesgo de diabetes gestacional (RR: 0.54; IC95%: 0.34 a 0.86, 5 ensayos clínicos aleatorizados, 1846 mujeres, grado de evidencia moderado). La suplementación con 4000 UI/d o más no mostró diferencias en el riesgo de diabetes gestacional.[30]

En cuanto al riesgo de parto pretérmino y preeclampsia, la evidencia es controversial. En dos revisiones se observó que la suplementación exclusiva con este nutriente quizá reduce el riesgo de preeclampsia (Palacios: RR 0.48, IC95%: 0.30 a 0.79, 4 estudios, 499 mujeres, grado de evidencia moderado;[29] Aguilar-Cordero: RM 0.68, IC95%: 0.49 a 0.95, 7 estudios[31]). En la revisión de Aguilar-Cordero se observó un menor riesgo de parto pretérmino en mujeres que recibieron suplementación con vitamina D (RM 0.62, IC95%: 0.40 a 0.97, 5 estudios).[31]

Otras revisiones y metaanálisis no mostraron reducción del riesgo de preeclampsia con la suplementación de vitamina D (Gallo: RM 0.7, IC95%: 0.4 a 1.4, 5 estudios, grado de evidencia justa;[26] Pérez-López: RR 0.88, IC95%: 0.51 a 1.52)[32] ni de parto pretérmino (Palacios: RR 0.66, IC95%: 0.34 a 1.30, 7 estudios, 1640 mujeres, grado de evidencia bajo;[29] Bi: RR 0.98, IC95%: 0.77 a 1.26, 7 estudios;[25] Pérez-López: RR 0.88, IC95%: 0.51 a 1.52, 13 ensayos clínicos aleatorizados;[32] Roth: RR 1.0, IC95%: 0.77 a 1.30, 15 comparaciones;[27] Thorne-Lyman: RR 0.77, IC95%: 0.35 a 1.66, 2 estudios).[33] Tampoco se observó un aumento en la edad gestacional en mujeres suplementadas (Gallo: 0.1 semanas, IC95%: -0.2 a 0.3 semanas).[26]

Al evaluar la suplementación con dosis mayores de 600 *vs* 600 UI/d o menos de vitamina D, no se observó reducción del riesgo de preeclampsia (RR 0.96, IC95%: 0.65 a 1.42, 5 estudios, 1553 mujeres, grado de evidencia bajo) ni de parto pretérmino (RR 1.25, IC95%: 0.92 a 1.69, 4 estudios, 2294 mujeres, grado de evidencia bajo). La suplementación con 4000 UI/d o más tampoco brindó beneficio del riesgo de diabetes gestacional, parto pretérmino ni preeclampsia. No se observaron efectos adversos importantes con estas dosis altas (hipercalcemia, hipocalcemia, hipercalciuria e hipervitaminosis).[30]

https://doi.org/10.24245/gom.v90i12.8010

En cuanto a otras complicaciones perinatales, se ha reportado que la suplementación con vitamina D puede reducir el riesgo de hemorragia severa (RR 0.68, IC95%: 0.51 a 0.91, 1 ECA, 1134 mujeres, grado de evidencia bajo).[29] No se ha observado mayor riesgo de mortalidad fetal ni neonatal, de anomalías congénitas ni hospitalización en terapia intensiva neonatal asociada con la suplementación materna de vitamina D.[25] Sin embargo, en la revisión de Bi y su grupo, en un análisis de subgrupos, se encontró que la suplementación con dosis moderadas de vitamina D (≤ 2000 IU/d) se relacionó con reducción del riesgo de mortalidad fetal y neonatal (RR 0.35, IC95%: 0.15 a 0.80, 10 estudios), pero las dosis mayores (> 2000 UI/d) no mostraron esta reducción.[25]

La mayor parte de las revisiones han reportado heterogeneidad importante en la dosis de vitamina D, tipo de suplemento, semanas de inicio del tratamiento, modalidad (diario, bolos 1-2 veces en embarazo) y complicaciones perinatales. Algunos estudios evaluaron la suplementación exclusiva con vitamina D y otros, en combinación con cierto tipo de micronutrientes.

Antropometría y composición corporal

La suplementación con vitamina D ha mostrado efectos positivos en diferentes variables de la talla al nacimiento. Algunos estudios señalan que la suplementación aumenta significativamente el peso al nacimiento (Maugeri: +103.17g, IC95%: 62.29 a 144.04, 13 estudios;[34] Bi: +75.38g, IC95%: 22.88 a 127.88, 17 estudios;[25] Gallo: +114.2g, IC95%: 63.4 a 165.1, 9 estudios, sin heterogeneidad;[26] Roth: +58g, IC95%: 18.88 a 97.78, 37 comparaciones;[27] Pérez-López: +107.6g; IC95%: 59.9 a 155.3).[32] La revisión de estudios de Pérez-López y de Maugeri y colaboradores informaron un aumento en la longitud al nacimiento (Pérez-López: +0.3cm; IC95% 0.10 a 0.41;[32] Maugeri: +0.22 cm; IC95%: 0.11 a 0.33; 6 estudios),[43] mientras que los. Estudios de Gallo y Roth no mostraron efectos en este indicador.[26,27] En la revisión de Maugeri y su grupo se encontró un mayor perímetro cefálico (+0.19 cm; IC95%: 0.13 a 0.24 cm; 6 estudios) en recién nacidos de madres que recibieron suplementación con vitamina D.[34]

En el estudio de Bi y colaboradores (24 ensayos clínicos aleatorizados) se observó una mayor longitud del fémur (2 estudios) y mayor sumatoria de los pliegues cutáneos al nacimiento en 2 estudios; no se registró diferencia en el perímetro cefálico.[25] En un estudio más antiguo, que incluyó 6 ensayos clínicos aleatorizados, se encontró 1 (Norte de India, 2 dosis de 600 000 UI) que mostró mayor peso al nacimiento (2900 *vs* 2800 g), longitud (50.06 *vs* 48.45 cm) y perímetro cefálico (33.99 *vs* 33.41 cm) en los neonatos de mujeres suplementadas.[35]

Algunas revisiones de estudios sugieren que la suplementación con vitamina D durante el embarazo probablemente reduce el riesgo de bajo peso al nacimiento (Palacios: RR 0.55, IC95%: 0.35 a 0.87, 5 estudios, 697 mujeres, grado de evidencia moderado [29]; Maugeri: RR 0.40, IC95%: 0.22 a 0.74, 3 estudios [34]; Thorne-Lyman: RR 0.40, IC95%: 0.23 a 0.71, 3 estudios [33]), mientras que otras revisiones no han mostrado beneficio en bajo peso al nacimiento.[25-27] Al analizar la suplementación con dosis mayores de 600 UI/d *versus* 600 UI/d o menores, no se observó protección significativa contra el bajo peso al nacimiento (RR 0.90, IC95%: 0.66 a 1.24, 4 ECAs, 1550 mujeres, grado de evidencia muy bajo).[30]

En cuanto al riesgo de recién nacido pequeño para la edad gestacional, algunas revisiones han demostrado efectos benéficos con la suplementación de vitamina D (Maugeri: RR 0.69, IC95%: 0.51 a 0.92, 5 estudios;[34] Bi: RR 0.72, IC95%: 0.52 a 0.99, 24 estudios;[25] Roth: RR 0.60, IC95%:

0.40 a 0.90, 7 comparaciones),[27] mientras que otras señalan una tendencia a la protección (reducción de 33% del riesgo),[33] o no muestran un efecto significativo.[26,32]

En el estudio de Bi y su grupo, llevado a cabo en niños con madres que recibieron suplemento con vitamina D durante el embarazo, se observó un mayor peso a los 3, 6, 9 y 12 meses de edad (3 meses: +0.21kg, IC95%: 0.13 a 0.28; 6 meses: +0.46kg, IC95%: 0.33 a 0.58; 9 meses: +0.50 kg, IC95%: 0.01 a 0.99; 12 meses: +0.32kg, IC95%: 0.12 a 0.52; 2 estudios). Encontraron mayor longitud a los 3, 9 y 12 meses, y mayor perímetro cefálico a los 3 meses de edad.[25]

En general, se observa heterogeneidad entre los estudios y una variable importante que aumenta el efecto es la suplementación con bolos de vitamina D, en vez de dosis diarias.[27]

Salud infantil

Se ha estudiado el efecto de la suplementación materna con vitamina D en el riesgo de sibilancias, asma y alergias en la etapa infantil. En el metanálisis de Roth y sus colaboradores, la suplementación disminuyó significativamente el riesgo de sibilancias persistentes o recurrentes a los 3 años de edad (RR 0.81, IC95%: 0.67 a 0.98; 2 estudios, evidencia de alta calidad).[27] En dos estudios la suplementación con vitamina D durante el embarazo no se asoció con menor riesgo de asma en los niños.[25,36] En el estudio de Bi y su grupo se observó asociación con el riesgo de eczema ni de infecciones del conducrto respiratorio superior o inferior, ni de examen cutáneo de alergia.[25] En la revisión de Shen y su grupo (3 ensayos aleatorizados), dos estudios no mostraron efectos claros en el riesgo de sibilancias en niños (RM 0.86, IC95%:0.49 a 1.50; HR 0.76, IC95%: 0.52 a 1.12), y el otro demostró protección en el límite de significancia (HR 0.8, IC95%: 0.6 a 1.0).[36]

En otra revisión de suplementación con vitamina D durante el embarazo acerca del riesgo de enfermedades alérgicas en la infancia, solo un ensayo aleatorizado fue incluido. No se observaron efectos de la vitamina D en ninguna variable de alergia: dermatitis atópica (RR 0.96, IC95% 0.57 a 1.61), asma y sibilancias (RR 1.12, IC95%: 0.50 a 2.54), rinitis alérgica (RR 0.76, IC95%: 0.31 a 1.85) y alergia alimentaria (RR 1.92, IC95%: 0.57 a 6.50). El grado de evidencia de estas asociaciones fue muy bajo.[37]

Efectos de la suplementación con vitamina D y calcio

Dos revisiones informaron que la suplementación conjunta de vitamina D y calcio durante el embarazo reduce el riesgo de preeclampsia (Palacios: RR 0.50, IC95%: 0.32 a 0.78, 4 estudios, 1174 mujeres, grado de evidencia moderado;[29] Kinshella: RR 0.49, IC95%: 0.31 a 0.77, 3 estudios, 1120 mujeres, efecto moderado, grado de evidencia alto)[10] No se observaron efectos claros en la diabetes gestacional, lograr un recién nacido con bajo peso al nacimiento,[10,29] ni en incidencia de hipertensión gestacional o pequeño para la edad gestacional.[10] Sin embargo, se ha reportado un aumento en el riesgo de parto pretérmino cuando se prescribe la combinación de vitamina D y calcio (Palacios: RR 1.52, IC95%: 1.01 a 2.28, 5 estudios, 942 mujeres, grado de evidencia bajo;[29] Kinshella: RR 1.53, IC95%: 1.02 a 2.30, 6 estudios, 988 mujeres, grado de evidencia moderado).[10] Cuando se excluyeron los estudios con alto riesgo de sesgo, el efecto adverso de parto pretérmino ya no fue significativo.[10]

Efectos de la suplementación con vitamina D en mujeres con diabetes gestacional

Algunas revisiones o metaanálisis de suplementación con vitamina D en mujeres con diabetes gestacional reportaron disminución de la glu-

https://doi.org/10.24245/gom.v90i12.8010

cosa en ayuno (Wang: -10.20mg/dL, IC95%: -13.43 a -6.96, 11 estudios, 1550 mujeres;[22] Ojo: -0.46mmol/L; IC95%: −0.68 a −0.25, 5 estudios;[38] Jin: -12.13mg/dL, IC95%: -14.55 a -9.70, 2 estudios)[39] y en la hemoglobina glucosilada (Ojo: -0.37%, IC95%: -0.65 a -0.08, 2 estudios).[38] También se informó reducción en las concentraciones de insulina (Wang: -5.02mUI/mL, IC95%: -6.83 a -3.20, 8 estudios;[22] Ojo: -4.10 µUI/mL, IC95%: -5.50 a -2.71, 3 estudios;[38] Jin: -5.89 µUI/mL, IC95%: -7.57 a -4.2, 2 estudios)[39] y en la resistencia a la insulina (índice HOMA-IR: Wang: -1.06, IC95%: -1.40 a -0.72, 8 estudios;[22] Jin: -1.80, IC95%: -2.45 a -1.16, 2 estudios).[39] Se informó una alta heterogeneidad entre los estudios.[22,38,39]

En cuanto a la frecuencia de complicaciones perinatales asociadas con diabetes gestacional, una revisión mostró que la suplementación con vitamina D durante el embarazo complicado por diabetes gestacional puede reducir el riesgo de parto pretérmino (RR 0.43, IC95%: 0.26 a 0.72, 8 estudios), tiempo de hospitalización (RR 0.13, IC95%: 0.02 a 0.98, 2 estudios) y cesárea (RR 0.75, IC95%: 0.63 a 0.89, 9 estudios). El riesgo de hemorragia posparto fue menor, aunque se encontró en el límite de significación estadística (RR 0.47, IC95%: 0.22 a 1.00, 2 estudios).[22] También se encontró disminución del tiempo de hospitalización de la madre (RR 0.13, IC95%: 0.02 a 0.98).[40]

Incluso se ha informado disminución de complicaciones neonatales: hiperbilirrubinemia (Wang: RR 0.47, IC95%: 0.33 a 0.67, 7 estudios;[22] Rodrigues: RR 0.40, IC95%: 0.23 a 0.68, 1 estudio),[40] frecuencia de neonatos grandes (RR 0.58, IC95%: 0.38 a 0.89, 6 estudios),[22] polihidramnios (Wang: RR 0.42, IC95%: 0.24 a 0.72, 5 estudios;[22] Rodrigues: RR 0.17, IC95%: 0.03 a 0.89, 1 estudio),[40] estrés fetal (RR 0.46, 95%CI: 0.24 a 0.90, 2 estudios)[22] y requerimiento de hospitalización neonatal (RR 0.40, IC95%: 0.23 a 0.69).[40] En general, el grado de evidencia fue bajo o muy bajo.[22,40]

En los estudios observacionales y de intervención, se incluyeron tres ensayos aleatorizados que evaluaron el efecto de la suplementación con vitamina D en el control glucémico y variables de resistencia o sensibilidad a la insulina después del embarazo, en mujeres diagnosticadas previamente con diabetes gestacional. En los tres estudios se prescribieron diferentes dosis de suplementación (200,000 UI en embarazo, 700,000 UI-dividida en dos dosis durante el embarazo, y 4000 UI/d hasta el posparto). En todos los ensayos, el grupo control no recibió ninguna intervención o recibió placebo. En ninguno de los estudios se observó asociación entre la suplementación durante el embarazo y la concentración de hemoglobina glucosilada posterior, con otros marcadores de control glucémico (glucosa en ayuno, curva de tolerancia oral a la glucosa) ni con indicadores de la función de células beta. Los marcadores de resistencia y de sensibilidad a la insulina fueron inconsistentes en la suplementación con vitamina D durante el embarazo: 1 ensayo aleatorizado reportó mayor sensibilidad a la insulina en mujeres suplementadas y otro informó menor sensibilidad. De igual forma, un ensayo reportó mayor resistencia a la insulina en ayuno en mujeres suplementadas, mientras que en otro informó menor índice HOMA-IR.[41]

Conclusión

La suplementación con vitamina D aumenta significativamente las concentraciones de 25OHD maternas y neonatales. Esta intervención parece reducir el riesgo de preeclampsia y diabetes gestacional. La suplementación mayor de 600UI/d puede reducir el riesgo de diabetes gestacional, pero no de preeclampsia. La dosis mayor de 4000 UI/d no parece provocar efectos adversos ni brinda beneficios de riesgo de diabetes gestacional, preeclampsia u otras complicaciones.

Existe evidencia baja de que la suplementación con vitamina D disminuye el riesgo de bajo peso al nacimiento, pequeño para la edad gestacional y aumenta el peso al nacimiento. La evidencia es insuficiente e inconclusa del efecto de la suplementación con vitamina D durante el embarazo y el riesgo de asma, sibilancias o alergias en los niños de diferentes edades.

La suplementación conjunta de vitamina D con calcio disminuye el riesgo de preeclampsia y, posiblemente, aumenta el riesgo de parto pretérmino.

En mujeres diagnosticadas con diabetes gestacional, la suplementación con vitamina D reduce el riesgo de hospitalización materna y/o neonatal, además del riesgo de hiperbilirrubinemia y polihidramnios en el recién nacido. Algunos estudios han reportado beneficios de variables de control glucémico (HbA1C, glucosa en ayuno) y resistencia o sensibilidad a la insulina; sin embargo, existe poca evidencia científica y los estudios son inconsistentes.

Los estudios de suplementación con vitamina D varían en cuanto a la presentación del fármaco (diaria, bolos), dosis (200 UI/d a 4000UI/d; uno o dos bolos de entre 35 000UI y 600 000UI), tiempo de suplementación, población estudiada (países con diferentes prevalencias de deficiencia), entre otros factores. Hasta la fecha se desconoce cuál es el mejor protocolo durante el embarazo en términos de suplementación de este micronutriente. La decisión depende de múltiples factores y del contexto de cada mujer.

CALCIO

El calcio es un mineral esencial para muchas funciones corporales. Es un componente importante para el mantenimiento de las membranas celulares, participa activamente en la contracción muscular, la función de las células nerviosa, y en funciones hormonales y enzimáticas. Es decisivo para la mineralización ósea. El calcio es trasladado a través de la placenta por un proceso de transporte activo y es fundamental en el desarrollo esquelético.[42] Es un regulador importante de la presión arterial. Las concentraciones séricas bajas aumentan la secreción de la hormona paratiroidea, lo que resulta en aumento del calcio intracelular en el músculo liso vascular y provoca vasoconstricción. La suplementación con calcio disminuye la secreción de hormona paratiroidea y reduce la contractilidad del músculo liso, que disminuye la presión arterial.[10]

Preeclampsia e hipertensión gestacional

La última revisión de Cochrane de estudios de suplementación con calcio con alta dosis (ensayos aleatorizados, dosis igual o mayor de 1g/d) mostró una reducción significativa en el riesgo de preeclampsia (RR 0.45, IC95%: 0.31 a 0.65, 13 estudios, 15 730 mujeres, grado de evidencia bajo). Este efecto fue claro en mujeres con bajo consumo de calcio (RR 0.36, IC95%: 0.20 a 0.65, 8 estudios, 10 678 mujeres), pero no en quienes consumen dietas con adecuado contenido de calcio. El efecto también fue mayor en mujeres con alto riesgo de preeclampsia (RR 0.22, IC95%: 0.12 a 0.42, 5 estudios, 587 mujeres). También se observó protección de la suplementación con calcio en el riesgo de hipertensión gestacional (RR 0.65, IC95%: 0.53 a 0.81, 12 estudios, 15 470 mujeres). Se encontró un aumento significativo en el riesgo de síndrome de HELLP (RR 2.67, IC95%: 1.05 a 6.82, 2 estudios, 1 2901 mujeres, grado de evidencia alto).[43] Otra revisión más antigua, que estratificó el análisis de acuerdo con el consumo de calcio y el riesgo de preeclampsia, informó la protección de la suplementación con calcio solo en mujeres con bajo consumo (RR 0.73, IC95%: 0.61 a 0.87); sin embargo, encontraron reducción del riesgo en mujeres con alto (RR 0.17, IC95%: 0.07 a 0.41, 3 estudios) y bajo

https://doi.org/10.24245/gom.v90i12.8010

riesgo (RR 0.74, IC95% :0.63 a 0.88; 7 estudios) de padecer la enfermedad.[44]

En una revisión reciente (2021) tipo paragüas y metaanálisis de ensayos aleatorizados, provenientes de 19 metaanálisis, al evaluar la suplementación con calcio *versus* placebo o ninguna intervención, reportó una reducción global del 48% en el riesgo de preeclampsia (RR 0.52, IC95%: 0.41 a 0.65, 24 estudios, 27 442 mujeres, efecto moderado, grado de evidencia débil), aunque se observó una alta heterogeneidad y sesgo. La mayor parte de los estudios se realizaron en países de bajo y medio nivel de ingresos, y las dosis fueron de entre 500 a 2000 mg/d. En análisis secundarios se observó reducción significativa del riesgo de preeclampsia severa (RR 0.78, IC95%: 0.78 a 0.93, 6 estudios, 14 099 mujeres) e hipertensión gestacional (RR 0.75, IC95%: 0.61 a 0.93, 10 estudios, 11 143 mujeres) en las mujeres suplementadas con calcio. No se observó reducción ni aumento del riesgo de eclampsia o síndrome de HELLP.[10]

Una revisión de estudios de países de bajo y medio ingreso mostró la disminución del riesgo de preeclampsia y eclampsia, cuando la suplementación fue exclusiva con calcio (RR 0.30, IC95%: 0.17 a 0.52, 3 estudios).[45]

Algunos expertos consideran que la dosis mayor de 1 g/d es relativamente alta (mayor a la recomendación diaria de ingestión) y puede asociarse con ciertos riesgos. Los estudios de los últimos 10 años han evaluado dosis más bajas de calcio y con un inicio más temprano en la suplementación.

En una revisión de estudios aleatorizados y ensayos cuasiexperimentales de suplementación con dosis bajas de calcio (< 1g/d) reportó una reducción del riesgo de preeclampsia en monoterapia y cuando se suplementó con ácido linoleico (RR 0.38, IC95%: 0.28 a 0.52, 9 estudios, 2 234 mujeres).[46]

Una revisión de Cochrane de 2019 evaluó la suplementación con calcio con dosis bajas (500 mg/d) en mujeres no embarazadas con antecedentes de preeclampsia y pacientes embarazadas hasta antes de la semana 20. A partir de la semana 20, las mujeres continuaron la suplementación con 1.5 g/d de calcio. Esta intervención no tuvo efectos, o mostró efectos mínimos, del riesgo de preeclampsia (RR 0.80, IC95%: 0.61 a 1.06,1 estudio, 1 355 mujeres, grado de evidencia bajo).[47] El único estudio incluido en esta revisión tuvo un sesgo moderado, debido a la alta pérdida de mujeres en el periodo de preconcepción. Cuando estudiaron el efecto de la intervención en la preeclampsia, óbito o la combinación de ambos en cualquier edad gestacional, la suplementación con dosis bajas mostró disminución moderada del riesgo, pero sin ser significativa (RR 0.82, IC95%: 0.66 a 1.00, 1 estudio, evidencia de baja calidad).[47]

Otras complicaciones perinatales

En dos revisiones se observó reducción del riesgo de parto pretérmino con la suplementación de calcio (Hofmeyr: RR 0.76, IC95%: 0.60 a 0.97, 11 estudios, 15275 mujeres, grado de evidencia bajo;[43] Kinshella: RR 0.53, IC95%:0.33 a 0.86, 18 estudios, 14078 mujeres, efecto moderado, grado de evidencia bajo, alta heterogeneidad).[10]

En la revisión de Cochrane (23 ensayos aleatorizados, con 18587 mujeres), para evaluar el efecto de la suplementación con calcio en las complicaciones maternas, fetales y neonatales (más allá de la preeclampsia), no se encontró disminución del riesgo general de parto pretérmino (RR 0.86, IC95%: 0.70 a 1.05, 13 estudios) ni de parto pretérmino temprano (antes de las 34 semanas; RR 1.04, IC95%: 0.80 a 1.36, 4 estudios).[42]

Antropometría, composición corporal y parto pretérmino

En la revisión tipo "paraguas" y metanálisis de Kinshella y su grupo se observó que la suplementación con calcio se asoció con reducción del riesgo de bajo peso al nacimiento (RR 0.84, IC95%: 0.73 a 0.96, 11 estudios, 7800 mujeres, efecto débil, grado de evidencia moderado). En los análisis de sensibilidad, limitando los estudios a países de bajo y medio nivel de ingreso, el efecto fue más fuerte y se eliminó la heterogeneidad (RR 0.58, IC95%: 0.37 a 0.90, 5 estudios, 1110 mujeres).[10]

La revisión de Cochrane de 2015 no mostró efectos en la suplementación con calcio y bajo peso al nacimiento (RR 0.93, IC95%: 0.81 a 1.07, 6 estudios, 14162 infantes).[42]

Mortalidad materna

La última revisión de Cochrane mostró que la suplementación con altas dosis de calcio disminuye la mortalidad materna y morbilidad severa (RR 0.80, IC95%: 0.66 a 0.98, 4 estudios, 9732 mujeres).[43]

La revisión de Kinshella y colaboradores no informó efectos en la suplementación con calcio y mortalidad materna.[10] De igual forma, en la revisión de Cochrane de 2019, acerca de la suplementación con dosis bajas de calcio, no mostró efectos sobre el índice de mortalidad y morbilidad materna, ni en la pérdida fetal u óbito (grado de evidencia bajo).[47]

En una revisión sistemática más antigua (2013) se observó la reducción del 20% en la mortalidad materna o morbilidad severa en el grupo que recibió suplementación con calcio (igual o mayor de 1 g/d, antes de las 34 semanas; RR 0.80, IC95%: 0.65 a 0.97). Los autores concluyen que la suplementación con calcio es una recomendación Grado A.[48]

Conclusión

La suplementación con calcio es una intervención efectiva, reduce el riesgo de preeclampsia e hipertensión gestacional, particularmente en mujeres con alto riesgo de la enfermedad y en mujeres con bajo consumo de calcio. Esta intervención ha mostrado un aumento en el riesgo de síndrome de HELLP. Se observa también una protección contra la mortalidad materna o morbilidad severa.

La suplementación con bajas dosis (<1 g/d) sugiere protección contra preeclampsia e hipertensión gestacional, pero la evidencia es limitada y parece ser efectiva cuando la suplementación se prescribe en monoterapia.

Existe un efecto débil en el riesgo de bajo peso al nacimiento y no es claro su efecto en el parto pretérmino.

Es importante evaluar el consumo de calcio en las mujeres antes de decidir la suplementación con dosis iguales o mayores de 1 g.

MAGNESIO

El magnesio tiene función relevante en más de 600 reacciones enzimáticas, entre las más importantes se incluyen: metabolismo energético, síntesis de ácidos grasos y proteínas, metabolismo óseo, excitabilidad neuromuscular y transmisión de impulsos nerviosos.[49] Se encuentra ampliamente en diversos alimentos, por lo que es difícil que exista deficiencia franca de magnesio en individuos sanos, con una dieta variada; sin embargo, el procesamiento de los alimentos puede conducir a un marcado agotamiento del magnesio.[50] Su requerimiento se incrementa durante el embarazo[2,51] y las mujeres en esta etapa tienen mayor riesgo de deficiencia del mineral, lo que puede interferir con el crecimiento y

https://doi.org/10.24245/gom.v90i12.8010

desarrollo fetal, y favorecer el parto prematuro. El magnesio es uno de los reguladores no genéticos de la resistencia a la insulina y se considera un segundo mensajero. La deficiencia de magnesio puede reducir la actividad del receptor de insulina y provocar resistencia a la insulina, además de inhibir la utilización de glucosa.[39] La baja reserva materna de magnesio debería incluirse entre los múltiples factores base de la programación fetal de la enfermedad en adultos.[49]

Complicaciones maternas

La administración de suplementos con magnesio se asoció con presión arterial sistólica significativamente más alta cerca de la finalización del embarazo (DM 1.00 mmHg, IC95%: 0.03 a 1.97, 3 estudios, 1432 mujeres); sin embargo, no hubo diferencias significativas en la presión arterial diastólica (DM 0.23mmHg, IC95% -0.67 a 1.13, 3 estudios, 1 432 mujeres) ni en la hipertensión inducida por el embarazo (RR 0.39, IC95%: 0.11 a 1.41, 3 estudios, 4 284 mujeres) entre los grupos de tratamiento *versus* control. No se observaron diferencias significativas en la evolución a preeclampsia (RR 0.87, IC95%: 0.58 a 1.32, 3 estudios, 1042 mujeres; las definiciones de los tres ensayos que informaron esta variable tuvieron variaciones). Tampoco se encontró diferencia entre eclampsia, tiempo del trabajo de parto ni hemorragia anteparto. En el análisis por subgrupos no se registraron diferencias del riesgo de preeclampsia (χ^2 1.03; p = 0.31; I^2 = 3.1%).[50]

No se encontró diferencia significativa entre el grupo que recibió magnesio y el control para aborto espontáneo (RR 0.85, IC95%: 0.49 a 1.49, 6 estudios, 3 704 mujeres), edad gestacional al nacimiento (DM 0.06 semanas, IC95%: -0.07 a 0.20, 5 estudios, 5 564 mujeres) ni parto pretérmino (RR 0.89, IC95%: 0.69 a 1.14, 7 estudios, 5 981 mujeres).[50]

Se observó menor requerimiento de hospitalización en pacientes suplementadas con magnesio comparadas con quienes no recibieron ningún tratamiento (RR 0.65, IC95%: 0.48 a 0.86, 3 estudios, 1 158 mujeres). Ninguno de los estudios reportó mortalidad materna.[50]

Calambres en las piernas durante el embarazo

En la revisión de Liu[52] (con dosis diaria total de 300 a 360 mg, durante 2 a 4 semanas) no se registró disminución en la frecuencia (DMP –0.47, IC95%: –1.14 a 0.20, p=0.167), ni mejoró la recuperación de los calambres (OR 0.47, IC95%: 0.14 a 1.52, p=0.207) con la suplementación de magnesio *versus* el grupo control. En la revisión de Garrison,[53] los tres estudios incluidos fueron discordantes y calificados con evidencia de certeza muy baja, con alto riesgo de sesgo, debido a la inconsistencia en la información de los resultados. No está claro si la suplementos con magnesio tiene ventajas respecto al placebo en la profilaxis de los calambres durante el embarazo.

Diabetes mellitus gestacional

La suplementación con magnesio (-10.59mg/dL, IC95%: -13.68 a -7.50) *versus* placebo en mujeres con diabetes gestacional disminuyó significativamente la concentración de glucosa en ayuno. El metaanálisis de red (comparación entre las diferentes estrategias: omega-3, magnesio, vitamina D, zinc y probióticos) informó, comparado con los probióticos, que el magnesio (-5.22mg/dL, IC95%: -9.00 a -1.44) es uno de los nutrimentos (segundo lugar) que reducen significativamente la glucosa en ayuno (además de la vitamina D, que fue la más efectiva). Acerca de la regulación de insulina, el magnesio disminuyó significativamente (-7.80 µUI/mL, IC95%: -11.95 a -3.65) comparado con el placebo. El metanálisis de red también mostró que, comparado con los probióticos, el magnesio (-5.10µUI/mL, IC95%: -9.32 a -0.88) resultó en una mayor

reducción de la insulina, y se consideró la estrategia nutricional más efectiva. De manera similar, la suplementación con magnesio en pacientes con diabetes gestacional se asoció con beneficio en el índice HOMA-IR (-1.90, IC95%: -3.01 a -0.79) *versus* placebo.[39]

Efectos secundarios maternos

Las revisiones de Makrides y de Liu reportan que la suplementación con magnesio no muestra efectos secundarios significativos comparado con el grupo control (Makrides: RR 0.88; IC95% 0.69 a 1.12; 1388 mujeres;[50] Liu: OR 1.82, IC95%: 0.90 a 3.69, p=0.094).[52] La revisión de Garrison[53] informó efectos en ambos grupos de tratamiento, pero no reporta la significación del análisis estadístico.

Desenlaces fetales-neonatales

No se observó ninguna diferencia significativa en el riesgo de mortalidad perinatal (RR 1.10, IC95%: 0.72 a 1.67, 5 estudios, 5 903 lactantes) y fetal. El análisis por subgrupos, según el tipo de suplemento con magnesio prescrito, tampoco reveló diferencias en cuanto a mortalidad perinatal ($\chi^2 = 0,33$; $p = 0,85$; $I^2 = 0\%$).[50]

El riesgo de óbito no se vio afectado por la suplementación (RR 0.73, IC95%: 0.43 a 1.25, 4 ensayos, 5526 lactantes). A pesar de observar un posible aumento del riesgo de mortalidad neonatal antes del alta en hijos de madres que recibieron magnesio (RR 2.21, IC95%: 1.02 a 4.75, p = 0.04, 4 estudios, 5373 lactantes), este resultado debe interpretarse con precaución, porque el 70% de los datos los aportó un estudio de Sudáfrica emprendido en 2007, donde los autores sugieren que las diversas anomalías congénitas graves en el grupo suplementado quizá representaron el mayor riesgo de mortalidad. Al excluir las muertes por "*anomalías congénitas incompatibles con la vida*" del metaanálisis, no se observó mayor riesgo de mortalidad neonatal en el grupo que recibió magnesio (RR 1.45, IC95% 0.63 a 3.32, 4 estudios, 5373 lactantes).[50]

No se demostró que la administración de suplementos con magnesio se relacionara con diferencia en el ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales (RR 0.74, IC95%: 0.50 a 1.11, 3 estudios, 1435 lactantes). [50] La suplementación con magnesio no se asoció con ninguna diferencia en los resultados de puntuación de Apgar antes de los 5 minutos, aspiración de meconio, presentación podálica, desprendimiento de placenta, peso de la placenta, cualquier encefalopatía isquémica hipóxica o anomalías congénitas significativas. Sin embargo, se encontró reducción del riesgo en la puntuación de Apgar menor de 7 después de los 5 minutos (RR 0.34, IC95%: 0.15 a 0.80, 4 estudios, 1083 lactantes) con la administración de magnesio. También, un estudio (4082 neonatos) informó reducción significativa en las desaceleraciones tardías de la frecuencia cardiaca fetal (RR 0.68, IC95%: 0.53 a 88), líquido teñido de meconio (RR 0.79, IC95%: 0.63 a 0.99) y encefalopatía isquémica hipóxica leve (RR 0.38, IC95%: 0.15 a 0.98) en pacientes que recibieron la suplementación con magnesio.[50]

Estado nutricional del neonato

Los estudios no mostraron diferencias en las variables de peso medio al nacimiento (DM 22.21g, IC95%: -27.23 a 71.65, 5 estudios, 5 564 lactantes), incidencia de bajo peso al nacimiento con suplementos de magnesio (RR 0.95, IC95%: 0.83 a 1.09, 5 577 lactantes), ni pequeño para la edad gestacional (RR 0.76, IC95%: 0.54 a 1.07, 3 ensayos, 1291 lactantes). No se efectuó el análisis de subgrupos para los pequeños para la edad gestacional, porque todos los ensayos que informaron este resultado prescribieron aspartato de magnesio.[50]

https://doi.org/10.24245/gom.v90i12.8010

Conclusión

La evidencia de la suplementación prenatal con magnesio sigue siendo escasa, incluso los tamaños de muestra pequeños y la heterogeneidad en los estudios respecto a las dosis y tipo de suplemento, además del inicio del tratamiento, son limitaciones importantes. Hasta ahora la suplementación con magnesio ha demostrado disminución del requerimiento de hospitalización materna, así como beneficios para el control glucémico en mujeres con diabetes gestacional, resultados que deben replicarse en la bibliografía para establecer conclusiones más certeras.

ZINC

El zinc tiene funciones importantes en el cuerpo humano: división celular, metabolismo de ácidos nucleicos y desarrollo de órganos (riñones y corazón). Aunque la deficiencia severa de zinc es relativamente rara en las poblaciones humanas, el agotamiento de leve a moderado parece ser bastante frecuente. Se estima que la deficiencia marginal de zinc afecta al 82% de las mujeres embarazadas en todo el mundo. Las concentraciones séricas bajas o leucocitarias maternas de zinc se han asociado con trabajo de parto prolongado, parto prematuro, hemorragia posparto, neonato pequeño para la edad gestacional, retraso del crecimiento intrauterino, aborto, muerte fetal y defectos del tubo neural del feto.[54,55]

Concentraciones de zinc en la embarazada

La administración de zinc parece mejorar las concentraciones maternas del mineral, aunque el límite inferior del intervalo de confianza simplemente cruzó la línea de ningún efecto (DMP 0.43umol/L, IC95%: -0.04 a 0.89, 5 estudios). En un análisis post-hoc, los estudios que proporcionaron estrictamente zinc mostraron mayor beneficio en la concentración sérica-plasma materno (DMP 0.86 umol/L, IC95%: 0.67 a 1.05, 2 estudios) que los estudios que administraron micronutrientes adicionales (DMP 0.01 umol/L, IC95%: -0.70 a 0.72, 3 estudios).[45]

Complicaciones maternas

La revisión de Chaffe y colaboradores, emprendida en 2012, mostró una reducción de parto prematuro con la suplementación materna de zinc (RR 0.86, IC95%: 0.75 a 0.99, 16 estudios, grado de evidencia bajo).[55] Sin embargo, los resultados de revisiones más actuales realizadas por Oh en 2020 y Carducci en 2021, reportan poca o ninguna diferencia en el riesgo de parto prematuro por la administración de suplementos con zinc (Oh: RR 0.97, IC95%: 0.80 a 117, 11 estudios;[45] Carducci: RR 0.87, IC95%: 0.74 a 1.03, 21 estudios, 9851 participantes, grado de evidencia bajo).[56]

La administración de suplementos con zinc mostró poco o ningún efecto en la reducción del riesgo de hipertensión durante el embarazo o preeclampsia-eclampsia (Oh: RR 1.01, IC95%: 0.53 a 1.93, 3 estudios;[45] Carducci: RR 0.79, IC95%: 0.52 a 1.20, 10 estudios, 3 999 mujeres)[56] y no se observó ningún beneficio en la variable de ruptura prematura de membranas (RR 0.95, IC95%: 0.81 a 1.13, 4 estudios, 2410 mujeres).[56]

Comparada con el placebo, la suplementación con zinc puede lograr poca o ninguna diferencia en el riesgo de infecciones maternas (RR 0.94, IC95%: 0.72 a 1.23; 4 estudios, 1891 mujeres), cesárea (RR 0.89, IC95%: 0.65 a 1.23, 8 estudios, 2608 mujeres, alta heterogeneidad) y hemorragia posparto (RR 0.54, IC95%: 0.12 a 2.36, 4 estudios, 1115 mujeres, alta heterogeneidad).[56]

No está claro si la administración de zinc detiene o reduce la hemorragia anteparto, disminuye el parto postérmino, contenido de meconio en el

líquido, parto vaginal instrumentado, retención de placenta o disfunción del olfato y del gusto, porque la certeza de esta evidencia es muy baja.[56]

Diabetes gestacional

Jin y su grupo[39] encontraron que la suplementación con zinc en pacientes con diabetes gestacional disminuyó la glucosa en ayuno (-6.42mg/dL, IC95%: -10.18 a -2.65), la concentración de insulina (-4.78µUI/mL, IC95%: -8.16 a -1.41) y el índice HOMA-IR (-1.01, IC95% -1.90 a -0.12) comparada con el placebo.

Desenlaces fetales-neonatales

En un ensayo aleatorizado (176 recién nacidos), dentro de la revisión de Carducci, se encontró que la variabilidad de la frecuencia cardíaca fetal (DM 0.60, IC95%: 0.04 a 1.16, 1 estudio, 176 participantes) y la cantidad de aceleraciones fetales fueron mayores en el grupo suplementado con zinc (DM 1.90, IC95%: 0.91 a 2.89, 176 participantes), sin diferencias en el resto de las medidas fetales: frecuencia cardíaca fetal, episodios de movimiento fetal, grado de actividad fetal y amplitud de movimiento fetales.[56]

La administración de zinc puede generar poca o ninguna diferencia en la edad gestacional al nacimiento (DM -0.01, IC95%: -0.13 a 0.10, 11 estudios, 4627 mujeres).[56]

No está claro si la administración de zinc mejora o reduce los siguientes desenlaces: puntuaciones de Apgar inferiores a 8, 7 o 5 a los cinco minutos, hipoxia neonatal, ictericia, hemorragia intraventricular neonatal, enterocolitis necrosante y estancia hospitalaria neonatal. Cada desenlace estuvo disponible a partir de uno o dos ensayos aleatorizados. La administración de zinc puede lograr poca o ninguna diferencia en las malformaciones congénitas (RR 0.67, IC95%: 0.33 a 1.35, 5 estudios, 1 106 mujeres), incluso disminuir levemente la sepsis neonatal (RR 0.17, IC95%: 0.03 a 0.98; 2 estudios, 736 participantes) y el síndrome de dificultad respiratoria (RR 0.46; IC95%: 0.23 a 0.90; 4 estudios, 1684 participantes).[56]

Mortalidad infantil

Proveniente de la revisión de Carducci, se mostró que la suplementación con zinc puede lograr poca o ninguna diferencia en la reducción del riesgo de óbito (RR 1.22, IC95%: 0.80 a 1.88, 7 estudios, 3295 mujeres, grado de evidencia bajo) y mortalidad perinatal (RR 1.10, IC95%: 0.81 a 1.51, 2 estudios, 2 489 mujeres, grado de evidencia bajo). No está claro si la administración de zinc reduce la muerte neonatal, porque la certeza de la evidencia es muy baja.[56]

Estado nutricional del neonato

La administración durante el embarazo de zinc puede tener poca o ninguna diferencia en el peso al nacimiento (DM 13.83, IC95%: -15.81 a 43.46, 22 estudios, 7977 mujeres, grado de evidencia bajo).[56] La suplementación con zinc, comparada con placebo, no mostró beneficio en el riesgo de neonato con bajo peso al nacimiento (Oh: RR 1.08, IC95%: 0.94 a 1.25, 10 estudios, grado de evidencia moderado;[45] Goudet: variable continua, DM -36.13g, IC95%: -83.61 a 11.35, 2 estudios, 1367 mujeres, grado de evidencia moderado;[57] Carducci: RR 0.94, IC95%: 0.79 a 1.13; 17 estudios, 7399 mujeres, grado de evidencia moderado;[56] Chaffe: RR 1.06, IC95%: 0.91 a 1.23)[55] y poco o ningún efecto en el riesgo de pequeño para la edad gestacional (Chaffe: RR 1.03, IC95%: 0.91 a 1.17;[55] Oh: RR 1.05, IC95%: 0.97 a 1.13, 3 estudios, 1337 mujeres;[45] Carducci: RR 1.02, IC95%: 0.92 a 1.12, 9 estudios, 5330 mujeres, grado de evidencia moderado).[56] No se encontró influencia del peso elevado al nacimiento (RR 0.96, IC95%: 0.65 a

https://doi.org/10.24245/gom.v90i12.8010

1.42, 4 estudios, 1636 mujeres) ni grande para la edad gestacional (RR 1.09, IC95%: 0.80 a 1.48, 1 estudio, 1 206 mujeres) con la suplementación durante el embarazo con zinc.[56] Chaffe y colaboradores encontraron que la prescripción de dosis ligeramente arriba de 30 mg/día de zinc se asocia con aumento de peso al nacimiento (basado en 5 estudios).[55]

La suplementación durante el embarazo con zinc no mostró efectos en las mediciones neonatales de talla (Goudet: DM -0.13cm, IC95%: -0.36 a 0.10, 2 estudios, 1337 mujeres, grado de evidencia moderado;[57] Carducci: DM -0.02cm, IC95%: -0.17 a 0.14, 8 estudios, 4540 participantes),[56] circunferencia cefálica (DM 0.05cm, IC95%: -0.10 a 0.20, 12 estudios, 5344 mujeres), circunferencia torácica (DM 0.01cm, IC95%: -0.16 a 0.18, 3 estudios, 1427 participantes), longitud de la coronilla (DM 0.08, IC95%: -0.20 a 0.36, 4 estudios, 2149 participantes) y circunferencia del brazo (DM 0.73mm, IC95%: -0.37 a 1.83, 3 estudios, 1826 participantes).[56] Chaffe y grupo informaron las dosis mayores de 30 mg/día de zinc durante el embarazo se asocian con incremento de la circunferencia de la cabeza al nacimiento (basado en un solo estudio).[55]

Estado nutricional infantil

Solo un estudio de la revisión de Goudet informó que los lactantes nacidos de madres que recibieron suplementación prenatal con zinc tuvieron peso corporal mayor a partir del cuarto y hasta los doce meses de edad (12 meses: 0.58 kg ± 0.12, $p < 0.001$) en modelos ajustados (factores biológicos infantiles y maternos, edad, condiciones socioeconómicas y ambientales, y morbilidad infantil y dieta).[57] Contrario a esto, la revisión de Carducci reportó que el peso para la edad (puntuación Z) fue mayor en el grupo control *versus* el grupo de zinc a los 6 meses (DM -0.34, IC95%: -0.57 a -0.12, 2 estudios, 235 participantes) y 13 meses (DM -0.40, IC95%: -0.70 a -0.10, 1 estudio, 168 participantes).[56]

La suplementación durante el embarazo con zinc no tuvo efectos en la circunferencia cefálica (DM -0.10, IC95%: -0.38 a 0.18, 1 estudio, 410 participantes),[56] circunferencia del brazo (Goudet: DM 0.01mm, IC95%: -0.13 a 0.14, 2 estudios, 1 264 mujeres;[57] Carducci: DM 1.00mm, IC95%: -0.55 a 2.55, 1 estudio, 410 participantes)[56] ni en el perímetro torácico (DM -0.20 cm, IC95% - 0.56 a 0.16, 1 estudio, 410 participantes)[56] del lactante. No se observaron diferencias en el indicador de peso para la talla a los 6 meses (un ensayo aleatorizado).[56]

Neurodesarrollo

En la revisión de Carducci, tres estudios evaluaron desenlaces del neurodesarrollo infantil. Dos de ellos (355 y 184 infantes) no encontraron diferencias en ningún resultado (capacidades diferenciales, puntuaciones de memoria secuencial visual o auditiva, cubo de Knox, escala de motricidad gruesa, puntajes de tablero, cociente de inteligencia) a los 4.5-5 años. En contraste, 1 estudio (168 infantes) reportó que el grupo de madres suplementadas con zinc tuvo peores puntuaciones de desarrollo mental (DM -3.30, IC95%: -6.51 a -0.09, 1 estudio, 168 participantes), índice de desarrollo psicomotor (DM -7.00, IC95%: -11.92 a -2.08, 1 estudio), tono emocional (DM –0.65, IC95%: -1.24 a -0.06, 1 estudio) y cooperación (DM -0.60; IC95%: -1.16 a -0.04, 1 estudio) respecto del grupo control.[56]

Otros resultados infantiles

En la revisión de Carducci, un estudio aleatorizado demostró que el grupo que recibió zinc tuvo menos episodios de diarrea aguda durante seis meses (DM -0.40 episodios, IC95%: -0.79 a -0.01, 410 lactantes).[56] En la revisión de Goudet, solo 1 de 3 estudios reportó dicho resultado, sin

encontrar efectos en la prevalencia de diarrea infantil de acuerdo con la comparación de suplementación con zinc prenatal *vs* placebo.[57] Otro estudio no evidenció diferencias claras para los episodios de disentería persistente, tos, infección aguda de las vías respiratorias inferiores e impétigo.[56]

Conclusión

Aunque la evidencia de la suplementación con de zinc durante el embarazo sigue creciendo, sus efectos permanecen inconsistentes. Entre las principales limitaciones reportadas se encuentran: falta de consenso de evaluación del estado de zinc y, principalmente, diferencias en las poblaciones estudiadas, pues se evalúan con presunta deficiencia de zinc, limitando el análisis en las poblaciones realmente vulnerables con las que tienen adecuado estado nutricional. Hasta el momento la suplementación con zinc durante el embarazo ha demostrado beneficios inciertos, justificando la necesidad de mayor investigación, que debe mejorar las limitaciones reportadas.

Se informó un efecto benéfico de la suplementación con zinc en el parto prematuro; sin embargo, es probable que haya confusión con el efecto de otros micronutrientes suplementados (suplementación múltiple). Aunque la dosis administrada de zinc puede ser un factor que defina el efecto, la evidencia no logró demostrar ningún patrón de respuesta a la dosis.

SUPLEMENTACIÓN CON MÚLTIPLES MICRONUTRIMENTOS

Anemia materna y hemoglobina

En tres revisiones no se observaron efectos benéficos de la suplementación con múltiples micronutrientes (incluidos el hierro y ácido fólico) en pacientes con anemia (Keats: RR 1.04, IC95%: 0.94 a 1.15, 9 estudios;[58] Oh: RR 1.02, IC95%: 0.95 a 1.10, 16 estudios en países de bajo y medio ingreso, grado de evidencia alto, en comparación con hierro con o sin ácido fólico;[45] Bhutta: RR 1.03, IC95%: 0.94 a 1.12, 7 estudios, comparado con la suplementación exclusiva de hierro y ácido fólico).[59]

Pérdida fetal y aborto

En tres revisiones se informó reducción del riesgo de óbito en el grupo que recibió suplementación con múltiples micronutrientes (hierro y ácido fólico) durante el embarazo *versus* suplementación en monoterapia con hierro o ácido fólico (Balogun: RR 0.92, IC95%: 0.85 a 0.99, 10 estudios, 79851 mujeres; grado de evidencia alto;[60] Oh: RR 0.91, IC95%: 0.86 a 0.98, 22 estudios en países de bajo y medio ingreso;[45] Smith: RR 0.92, IC95%: 0.86 a 0.99, 16 estudios).[61]

Dos revisiones de Cochrane, que evaluaron ensayos clínicos aleatorizados y estudios cuasiexperimentales cerca de la suplementación con múltiples micronutrientes (con ácido fólico y hierro) durante el embarazo, no mostraron disminución del riesgo de aborto (Keats: RR 0.99, IC95%: 0.94 a 1.04, 12 estudios, en comparación con hierro, con o sin ácido fólico;[58] Balogun: RR 0.98, IC95%: 0.94 a 1.03, 10 estudios, 94 948 mujeres; grado de evidencia moderado),[60] ni de pérdida fetal (Balogun: RR 0.96, IC95%: 0.93 a 1.00, 10 estudios, 94,948 mujeres; grado de evidencia de alta, comparado con hierro y ácido fólico).[60]

Al comparar el grupo de pacientes que recibieron suplementación con múltiples micronutrientes *versus* placebo, ácido fólico o suplemento con vitamina A, no se informaron diferencias en cuanto al riesgo de pérdida fetal, óbito o aborto espontáneo.[60]

https://doi.org/10.24245/gom.v90i12.8010

Antropometría, composición corporal y parto pretérmino

En revisiones de ensayos clínicos aleatorizados se observó que la suplementación con múltiples micronutrientes disminuyó el riesgo de bajo peso al nacimiento (Kinshella: RR 0.87, IC95%: 0.85 a 0.90, 20 estudios, 70,293 mujeres, efecto débil, evidencia de alta calidad;[10] Keats: RR 0.88, IC95%: 0.85 a 0.91, 18 estudios, evidencia de alta calidad;[58] Oh: RR 0.85, IC 95%: 0.77-0.93, 28 estudios en países de bajo y medio ingreso, grado de evidencia alto;[45] Smith: RR 0.88, IC95%: 0.85 a 0.90, 17 estudios;[61] Ramakrishnan: RR 0.86, IC95%: 0.81 a 0.91, 16 estudios)[62] y de un recién nacido pequeño para la edad gestacional (Kinshella: RR 0.88, IC95%: 0.82 a 0.95, 16 estudios, 39,696 mujeres, efecto débil, grado de evidencia moderado, alta heterogeneidad;[10] Keats: RR 0.92; IC95%: 0.88 a 0.97; 17 estudios, grado de evidencia moderado;[58] Oh: RR 0.93, IC95%: 0.88 a 0.98, 19 estudios en países de bajo y medio ingreso;[45] Smith: RR 0.97, IC95%: 0.96 a 0.99).[61] En una de las revisiones más antiguas también se encontró mayor peso al nacimiento en recién nacidos de mujeres que recibieron suplementación con múltiples micronutrientes (igual o mayor de 52.6 g, IC95%: 43.2 a 62.0).[62]

El metaanálisis de Smith y colaboradores informó disminución significativa del riesgo de parto pretérmino a favor de la suplementación con múltiples micronutrientes (con ácido fólico y hierro; RR 0.92, IC95%: 0.88 a 0.95, 16 estudios),[61] respecto a otros estudios.[10,45,58,62] Al evaluar el parto pretérmino temprano (menos de 34 semanas de gestación), la revisión de Cochrane también reportó disminución del riesgo en el grupo que recibió suplementación con múltiples micronutrientes (RR 0.81, IC95%: 0.71 a 0.93; 4 estudios).[58]

El metaanálisis de Smith y su grupo analizó los datos individuales de las mujeres (considerada la metodología de referencia), y evaluó 17 ensayos aleatorizados con más de 100,000 pacientes de países de ingreso bajo y medio, que recibieron suplementación con múltiples micronutrientes (más de 8 micronutrientes, incluidos el hierro y ácido fólico) versus la administración exclusiva de ácido fólico o hierro. El análisis permitió la estratificación por variables maternas y neonatales. En mujeres con anemia (hemoglobina <110 g/L) se observó mayor reducción del riesgo de bajo peso al nacimiento (RR 0.81, IC95%: 0.74 a 0.89), pequeño para la edad gestacional (RR 0.92, IC95%: 0.87 a 0.97) y mortalidad a los 6 meses (RR 0.71, IC95%: 0.60 a 0.86). En mujeres con bajo peso (índice de masa corporal-IMC <18.5kg/m^2) se observó mayor disminución del parto pretérmino (RR 0.84, IC95%: 0.78 a 0.91), al igual que quienes iniciaron la suplementación con múltiples micronutrientes antes de la semana 20 del embarazo (RR 0.89, IC95%: 0.85 a 0.93, p = 0.03).[61]

El metanálisis de Oh y sus colaboradores, emprendido en países de bajo y medio nivel socioeconómico, se observó mayor disminución del riesgo de bajo peso al nacimiento cuando la suplementación contenía más de 4 micronutrientes *versus* 3-4 componentes (RR 0.79, IC95%: 0.71 a 0.88, 19 estudios). En esquemas de suplementación con múltiples micronutrientes, donde ofrecieron menos de 60 mg de hierro elemental, se encontró mayor reducción del riesgo de bajo peso al nacimiento (RR 0.79, IC95%: 0.69 a 0.89, 18 estudios), comparado con esquemas que contenían 60 mg de hierro.[45]

En una revisión más antigua de reportes de seguimiento (n = 20), de nueve ensayos clínicos aleatorizados incluidos en la revisión de Cochrane de 2015, donde evaluaron la suplementación con múltiples micronutrientes (al menos tres) *versus* hierro (60 mg/d) en monoterapia y ácido fólico (400 Ug/d), entre la semana 9 y 23 del embarazo, no se observaron diferencias en

los indicadores antropométricos (peso-edad, longitud-edad y perímetro cefálico) ni en la composición corporal. Sin embargo, la revisión de Cochrane en la que se basa el estudio, no incluyó gran cantidad de evidencia actual y, además, se actualizó en 2017 y 2019.[63]

Mortalidad materna, neonatal e infantil

Diversas revisiones de estudios emprendidos después de 2015 demuestran que la suplementación con múltiples micronutrientes durante el embarazo no aumenta el riesgo de mortalidad materna (Oh: RR 1.04, IC95%: 0.71 a 1.51, 7 estudios, grado de evidencia moderado;[45] Ramakrishnan: RR 0.96, IC95%: 0.64 a 1.45, 2 estudios),[62] perinatal (Keats: RR 1.00, IC95%: 0.90 a 1.11, 15 estudios, evidencia de alta calidad;[58] Oh: RR 1.0, IC95%: 0.90 a 1.11, 16 estudios, grado de evidencia alto)[45] ni neonatal (Keats: RR 1.00; IC95%: 0.89 a 1.12; 14 estudios, grado de evidencia alto;[58] Smith: RR 0.98, IC95%: 0.90 a 1.05, 12 estudios).[61] No se observó evidencia que respalde un mayor riesgo de mortalidad neonatal (a los 6 meses) o infantil.[45,58,61,62]

La suplementación con múltiples micronutrientes se asoció con menor mortalidad a los 6 meses de edad en el metaanálisis de Smith y su grupo (RR 0.92, IC95%: 0.87 a 0.97). Además, en recién nacidos de género femenino se observó disminución del 15% de mortalidad neonatal comparado el género masculino (RR 0.85, IC95%: 0.75 a 0.96 *vs* 1.06, IC95%: 0.95 a 1.17).[61]

Otras formas de suplementación con múltiples micronutrientes

La revisión de Suchdev[64] incluyó un estudio que evaluó la suplementación con múltiples micronutrientes, mediante la administración en polvo para fortificar los alimentos. El estudio no reportó efectos relacionados con la pérdida fetal, antropometría, parto pretérmino ni mortalidad o morbilidad perinatal. Solo informó menor apego al tratamiento, comparado con la suplementación con hierro y ácido fólico.

Conclusión

La OMS no recomienda la suplementación con múltiples micronutrientes para todas las mujeres embarazadas; en su documento de cuidados prenatales (2016) menciona que esta intervención puede aumentar la mortalidad perinatal. La recomendación proviene de la revisión de Cochrane de 2015.[65] Las revisiones más recientes, incluida la de Cochrane de 2019, no han demostrado mayor riesgo de mortalidad materna, neonatal o infantil. Varios investigadores hacen hincapié en las características de algunos estudios que mostraron mayor mortalidad, por ejemplo, que fueron realizados en contextos rurales de alta pobreza, de bajos niveles educativos y bajo acceso a la atención médica de calidad.

La evidencia más reciente y de calidad muestra un beneficio adicional de la suplementación con múltiples micronutrientes en el riesgo de bajo peso al nacimiento, pequeño para la edad gestacional y, en algunos casos, parto pretérmino, comparado con la suplementación con solo hierro o ácido fólico. También parece reducir el riesgo de óbito. Este efecto es particularmente observado en países de medio y bajos ingresos. En cuanto a la anemia, la suplementación con múltiples micronutrientes no proporciona beneficios, comparado con la suplementación exclusiva de hierro o ácido fólico.

Las recomendaciones deben ser contexto-específicas, en donde se considere la prevalencia de desnutrición y prevalencia de deficiencias nutrimentales al inicio del embarazo. En algunas regiones la suplementación con múltiples

https://doi.org/10.24245/gom.v90i12.8010

micronutrientes no será suficiente hasta mejorar los cuidados obstétricos y posnatales, además de las condiciones de pobreza, acceso al agua y seguridad alimentaria, atención a la salud, entre otros factores.

Es importante considerar la alta heterogeneidad respecto a los componentes que se incluyen en la suplementación con múltiples micronutrientes. En algunas revisiones, la administración con 3 componentes (incluidos el ácido fólico y el hierro) se considera suplementación con múltiples micronutrientes, mientras que otras sugieren la suplementación con 8, incluso 14 micronutrientes, sobre todo en estudios que utilizan la fórmula recomendada por la OMS/UNICEF para investigación y zonas de emergencia.

Algunos expertos en la materia señalan que los resultados de estas revisiones pueden ser una base para guiar el reemplazo de la suplementación solo con hierro y ácido fólico, con la suplementación con múltiples micronutrientes, que también contenga hierro y ácido fólico, en países de bajo y mediano ingreso, donde las deficiencias de micronutrientes y la baja calidad de los alimentos son comunes en mujeres en edad reproductiva.

CONCLUSIONES

Las recomendaciones de suplementación con micronutrientes durante el embarazo de la OMS se basan en factores específicos y contextos individuales. Es importante generar estrategias para garantizar que las recomendaciones se adapten e implementen con éxito en cada país. La evidencia de los estudios de suplementación con micronutrientes suele ser heterogénea. Los estudios muestran variaciones importantes en la muestra poblacional (país o situación clínica), estado basal de las mujeres, dosis y tipo de suplementos administrados, tiempo de inicio y periodo del tratamiento. Además, la mayor parte de los estudios se han llevado a cabo en países de bajo y medio nivel socioeconómico, en donde existe elevada prevalencia de deficiencias de micronutrientes. Por esto es relevante revisar la evidencia científica de manera crítica, para traducir los conocimientos generados hasta la fecha y tomar decisiones en la práctica clínica centradas en la mujer y basadas en la evidencia actual.

Queda claro que la suplementación se recomienda en todas las mujeres con deficiencias de micronutrientes; sin embargo, muchas veces éstas no se evalúan ni se documentan. La suplementación con vitaminas y minerales puede ser importante en casos vulnerables: inseguridad alimentaria, alcoholismo, tabaquismo u otras adicciones; anemia, dietas vegetarianas (veganismo), o malos hábitos alimenticios; incluso en mujeres con enfermedades, alto riesgo metabólico y factores que aumentan las complicaciones perinatales. No existe un protocolo de suplementación con micronutrientes general y efectivo para todas las mujeres. Los esquemas deben individualizarse respecto al tipo de nutrimento y dosis, según las características específicas de cada mujer, contexto, riesgos individuales, consumo de nutrimentos a través de la dieta, deficiencias, entre otros. Esto permitirá intervenciones con desenlaces perinatales más positivos y disminuirá la carga de enfermedad en nuestro México, e influirá positivamente en la salud de generaciones futuras.

La suplementación con micronutrientes durante el embarazo es una estrategia fundamental de salud, que solo puede ser efectiva hasta complementarse con programas y políticas enfocadas a ofrecer cuidados nutrimentales, obstétricos, psicológicos, de estilo de vida, y garantizar la seguridad alimentaria y mejores condiciones de salud pública.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. WHO Recommendations on Antenatal Care for a Positive Pregnancy Experience. WHO Press; 2016.
2. Bourges H, Casanueva E, Rosado J. Recomendaciones de Ingestión de Nutrimentos Para La Población Mexicana. Bases Fisiológicas. Tomo 2; 2008.
3. Institute of Medicine Subcommittee on Interpretation and Uses of Dietary Reference Intakes; Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Dietary Reference Intakes. National Academies Press; 2000. doi: 10.17226/9956
4. Shamah-Levy T, Vielma-Orozco E, Heredia-Hernández O, Gaona-Pineda EB, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19: Resultados Nacionales. Instituto Nacional de Salud Pública; 2020. chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_informe_final.pdf
5. Contreras-Manzano A, Villalpando S, Robledo-Pérez R. Vitamin D status by sociodemographic factors and body mass index in Mexican women at reproductive age. Salud Pública Mex 2017; 59 (5): 518-525. doi: 10.21149/8080
6. Perichart-Perera O, González-Leyva CP, González-Ludlow I, Tolentino-Dolores M, et al. Vitamin D Deficiency in Mexican Pregnant Women: Is Supplementation with ≤400 IU/day Enough? Nutrients 2020; 12 (9): 2517. doi: 10.3390/nu12092517
7. López-Rodríguez G, Galván-García M, Galván-Valencia O. Prevalencias de estado de nutrición en recién nacidos mexicanos por peso y longitud al nacimiento: un análisis de los certificados de nacimiento del Sinac. Salud Pública Méx 2022; 64 (3): 259-266. doi: 10.21149/13232
8. Gutiérrez J, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Oropeza C, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales; 2012. chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2012/doctos/informes/ENSANUT2012ResultadosNacionales.pdf
9. Procter SB, Campbell CG. Position of the academy of nutrition and dietetics: Nutrition and lifestyle for a healthy pregnancy outcome. J Acad Nutr Diet 2014; 114 (7): 1099-1103. doi: 10.1016/j.jand.2014.05.005
10. Kinshella MLW, Omar S, Scherbinsky K, Vidler M, 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). doi: 10.3390/nu13020472
11. Rogne T, Tielemans MJ, Chong MFF, Yajnik CS, et al. Associations of Maternal Vitamin B12 Concentration in Pregnancy With the Risks of Preterm Birth and Low Birth Weight: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Participant Data. Am J Epidemiol 2017; 185 (3): 212-223. doi: 10.1093/aje/kww212
12. Nagpal J, Mathur MR, Rawat S, Negrath D, et al. Efficacy of maternal B 12 supplementation in vegetarian women for improving infant neurodevelopment: Protocol for the MATCOBIND multicentre, double-blind, randomised controlled trial. BMJ Open 2020; 10 (5): e034987. doi: 10.1136/bmjopen-2019-034987
13. Behere RV, Deshmukh AS, Otiv S, Gupte MD, Yajnil CS. Maternal Vitamin B12 Status During Pregnancy and Its Association With Outcomes of Pregnancy and Health of the Offspring: A Systematic Review and Implications for Policy in India. Front Endocrinol 2021; 12: 619176. doi: 10.3389/fendo.2021.619176
14. Dror DK, Allen LH. Interventions with Vitamins B6, B12 and C in pregnancy. Paediatr Perinat Epidemiol 2012; 26 (Suppl 1):55-74. doi: 10.1111/j.1365-3016.2012.01277.x
15. Srinivasan K, Thomas T, Kapanee ARM, Ramthal A, et al. Effects of maternal vitamin B12 supplementation on early infant neurocognitive outcomes: a randomized controlled clinical trial. Matern Child Nutr 2017; 13 (2): e12325. doi: 10.1111/mcn.12325
16. Siddiqua TJ, Ahmad SM, Ahsan KB, Rashid M, et al. Vitamin B12 supplementation during pregnancy and postpartum improves B12 status of both mothers and infants but vaccine response in mothers only: a randomized clinical trial in Bangladesh. Eur J Nutr 2016; 55 (1): 281-93. doi: 10.1007/s00394-015-0845-x
17. Duggan C, Srinivasan K, Thomas T, Samuel T, et al. Vitamin B-12 supplementation during pregnancy and early lactation increases maternal, breast milk, and infant measures of vitamin B-12 status. J Nutr 2014; 144 (5):758-64. doi: 10.3945/jn.113.187278
18. Thomas S, Thomas T, Bosch RJ, Ramtha A, et al. Effect of Maternal Vitamin B12 Supplementation on Cognitive Outcomes in South Indian Children: A Randomized Controlled Clinical Trial. Matern Child Health J 2019; 23 (2): 155-163. doi: 10.1007/s10995-018-2605-z
19. Jones G. Vitamin D. In: Ross A, Caballero B, Cousins R, Tucker K, Ziegler T, eds. Modern Nutrition in Health and Disease. 11th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. doi: 10.1097/01.ccm.0000236502.51400.9f
20. Chang SW, Lee HC. Vitamin D and health - The missing vitamin in humans. Pediatr Neonatol 2019; 60 (3): 237-244. doi: https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2019.04.007
21. Miliku K, Vinkhuyzen A, Blanken LM, McGrath JJ, et al. Maternal Vitamin D concentrations during pregnancy, fetal growth patterns, and risks of adverse birth outcomes. Am J Clin Nutr 2016; 103 (6): 1514-22. doi: 10.3945/ajcn.115.123752
22. Wang M, Chen Z, Hu Y, et al. The effects of vitamin D supplementation on glycemic control and maternal-neonatal outcomes in women with established gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. Clin Nutr 2021; 40 (5). doi: 10.1016/j.clnu.2020.12.016
23. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, et al. Estimation of optimal serum concentrations of

https://doi.org/10.24245/gom.v90i12.8010

25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. Am J Clin Nutr 2006; 84 (1): 18-28. doi: 10.1093/ajcn/84.1.18

24. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96 (7): 1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385
25. Bi WG, Nuyt AM, Weiler H, Leduc L, Santamaria C, et al. Association between Vitamin D supplementation during pregnancy and offspring growth, morbidity, and mortality: A systematic review and meta-analysis. JAMA Pediatr 2018; 172 (7). doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.0302
26. Gallo S, McDermid JM, Al-Nimr RI, Hakeem R, et al. Vitamin D Supplementation during Pregnancy: An Evidence Analysis Center Systematic Review and Meta-Analysis. J Acad Nutr Diet 2020; 120 (5): 898-924.e4. doi: 10.1016/j.jand.2019.07.002
27. Roth DE, Leung M, Mesfin E, Qamar H, Watterworth J, et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: state of the evidence from a systematic review of randomised trials. BMJ 2017; 359: j5237. doi: 10.1136/bmj.j5237
28. Yang N, Wang L, Li Z, Chen S, et al. Effects of vitamin D supplementation during pregnancy on neonatal vitamin D and calcium concentrations: A systematic review and meta-analysis. Nutr Res 2015; 35 (7). doi: 10.1016/j.nutres.2015.04.010
29. Palacios C, Kostiuk LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2019; (7): CD008873. doi: 10.1002/14651858.CD008873.pub4
30. Palacios C, Trak-Fellermeier MA, Martinez RX, et al. Regimens of vitamin D supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2019; 10 (CD013446). doi: 10.1002/14651858.CD013446
31. Aguilar-Cordero MJ, Lasserrot-Cuadrado A, Mur-Villar N, León-Ríos XA, et al. Vitamin D, preeclampsia and prematurity: A systematic review and meta-analysis of observational and interventional studies. Midwifery 2020; 87: 102707. doi: 10.1016/j.midw.2020.102707
32. Pérez-López FR, Pasupuleti V, Mezones-Holguin E, Benites-Zapata VA, et al. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Fertil Steril 2015; 103 (5): 1278-84.e4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.02.019
33. Thorne-Lyman A, Fawzi WW. Vitamin D during pregnancy and maternal, neonatal and infant health outcomes: A systematic review and meta-analysis. Paediatr Perinat Epidemiol 2012; 26 (Suppl 1). doi: 10.1111/j.1365-3016.2012.01283.x
34. Maugeri A, Barchitta M, Blanco I, Agodi A. Effects of Vitamin D Supplementation During Pregnancy on Birth Size: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Nutrients 2019; 11 (2): 442. doi: 10.3390/nu11020442
35. Christesen HT, Elvander C, Lamont RF, Jorgensen JS. The impact of vitamin D in pregnancy on extraskeletal health in children: A systematic review. Acta Obstet Gynecol Scandinav 2012; 91 (12): 1368-80. doi: 10.1111/aogs.12006
36. Shen SY, Xiao WQ, Lu JH, Yuan MY, et al. Early life vitamin D status and asthma and wheeze: A systematic review and meta-analysis. BMC Pulm Med 2018; 18 (1): 120. doi: 10.1186/s12890-018-0679-4
37. Yepes-Nuñez JJ, Brożek JL, Fiocchi A, Pawankar R, et al. Vitamin D supplementation in primary allergy prevention: Systematic review of randomized and non-randomized studies. Allergy 2018; 73 (1): 37-49. doi: 10.1111/all.13241
38. Ojo O, Weldon SM, Thompson T, Vargo EJ. The effect of vitamin D supplementation on glycaemic control in women with gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Int J Environ Res Public Health 2019; 16 (10): 1716. doi: 10.3390/ijerph16101716
39. Jin S, Sha L, Dong J, Yi J, et al. Effects of Nutritional Strategies on Glucose Homeostasis in Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. J Diabetes Res 2020; 2020: 6062478. doi: 10.1155/2020/6062478
40. Rodrigues MRK, Lima SAM, da Silvia-Mazeto GMF, Paranhos-Calderon IM, et al. Efficacy of Vitamin D supplementation in gestational diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. PLoS One 2019; 14 (3): e0213006. doi: 10.1371/journal.pone.0213006
41. Keller A, Vazquez CV, Dangol R, Damm P, et al. The role of vitamin D in the development of diabetes post gestational diabetes mellitus: A systematic literature review. Nutrients 2020; 12 (6). doi: 10.3390/nu12061733
42. Buppasiri P, Lumbiganon P, Thinkhamrop J, Ngamjarus C, et al. Calcium supplementation (other than for preventing or treating hypertension) for improving pregnancy and infant outcomes. Cochrane Database Syst Rev 2015; (2): CD007079. doi: 10.1002/14651858.CD007079.pub2
43. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah ÁN, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. Cochrane Database Syst Rev 2018; (10). doi: 10.1002/14651858.CD001059.pub5
44. Patrelli TS, Dall'Asta A, Gizzo S, Pedrazzi G, et al. Calcium supplementation and prevention of preeclampsia: A meta-analysis. J Matern Fetal Neonatal Med 2012; 25 (12):2570-4. doi: 10.3109/14767058.2012.715220
45. Oh C, Keats CE, Bhutta AZ. 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). doi: 10.3390/nu12020491
46. Hofmeyr GJ, Belizán JM, von Dadelszen P. Low-dose calcium supplementation for preventing pre-eclampsia: A systematic review and commentary. BJOG 2014; 121 (8): 951-7. doi: 10.1111/1471-0528.12613

47. 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 2019; 9. doi: 10.1002/14651858.CD011192.pub3
48. Brown G, Allen L, Torkelson A. Direct patient interventions that can reduce maternal mortality in developing countries: A Systematic review. Fam Med 2013; 45 (8): 550-7.
49. Fanni D, Gerosa C, Nurchi VM, Manchia M, et al. The Role of Magnesium in Pregnancy and in Fetal Programming of Adult Diseases. Biol Trace Elem Res 2021; 199 (10): 3647-57. doi: 10.1007/s12011-020-02513-0
50. Makrides M, Crosby DD, Bain E, Crowther CA. Magnesium supplementation in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2014; (4): CD000937. doi: 10.1002/14651858.CD000937.pub2.
51. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. The National Academies Press; 1997. doi: 10.17226/5776
52. Liu J, Song G, Zhao G, Meng T. Effect of oral magnesium supplementation for relieving leg cramps during pregnancy: A meta-analysis of randomized controlled trials. Taiwan J Obstet Gynecol 2021; 60 (4): 609-614. doi: 10.1016/j.tjog.2021.05.006
53. Garrison SR, Korownyk CS, Kolber MR, Allan GM, et al. Magnesium for skeletal muscle cramps. Cochrane Database Syst Rev 2020; 9 (9): CD009402. doi: 10.1002/14651858.CD009402.pub3
54. Grzeszczak K, Kwiatkowski S, Kosik-Bogacka D. The role of fe, zn, and cu in pregnancy. Biomolecules 2020; 10 (8). doi: 10.3390/biom10081176
55. Chaffee BW, King JC. Effect of zinc supplementation on pregnancy and infant outcomes: A systematic review. Paediatr Perinat Epidemiol 2012; 26 (Suppl 1): 118-37. doi: 10.1111/j.1365-3016.2012.01289.x
56. Carducci B, Keats EC, Bhutta ZA. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. Cochrane Database Syst Rev 2021; 3 (3): CD000230. doi: 10.1002/14651858.CD000230.pub6
57. Goudet SM, Bogin BA, Madise NJ, Griffiths PL. Nutritional interventions for preventing stunting in children (Birth to 59 months) living in urban slums in low-and middle-income countries (LMIC). Cochrane Database Syst Rev 2019; 2019 (6). doi: 10.1002/14651858.CD011695.pub2
58. Keats EC, Haider BA, Tam E, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2019; 3 (3): CD004905. doi: 10.1002/14651858.CD004905.pub6
59. Bhutta ZA, Imdad A, Ramakrishnan U, Martorell R. Is it time to replace iron folate supplements in pregnancy with multiple micronutrients? Paediatr Perinat Epidemiol 2012; 26 (Suppl 1). doi: 10.1111/j.1365-3016.2012.01313.x
60. Balogun O, da Silva Lopes K, Ota E, Takemoto Y, et al. Vitamin supplementation for preventing miscarriage. Cochrane Database Syst Rev 2016; (5): CD004073. doi: 10.1002/14651858.CD004073.pub4.
61. Smith ER, Shankar AH, Wu LSF, Aboud S, et al. Modifiers of the effect of maternal multiple micronutrient supplementation on stillbirth, birth outcomes, and infant mortality: a meta-analysis of individual patient data from 17 randomised trials in low-income and middle-income countries. Lancet Glob Health 2017; 5 (11): e1090-e1100. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30371-6
62. Ramakrishnan U, Grant FK, Goldenberg T, Bui V, et al. Effect of multiple micronutrient supplementation on pregnancy and infant outcomes: A systematic review. Paediatr Perinat Epidemiol 2012; 26 (Suppl. 1): 153-67. doi: 10.1111/j.1365-3016.2012.01276.x
63. Devakumar D, Fall CH, Sachdev HS, Margetts BM, et al. Maternal antenatal multiple micronutrient supplementation for long-term health benefits in children: a systematic review and meta-analysis. BMC Medi 2016; 14 (1): 90. doi: 10.1186/s12916-016-0633-3
64. Suchdev PS, Peña-Rosas JP, De-Regil LM. Multiple micronutrient powders for home (point-of-use) fortification of foods in pregnant women. Cochrane Database Syst Rev 2015; 2015 (6): CD011158. doi: 10.1002/14651858.CD011158.pub2
65. Haider BA, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2015; 11: CD004905. doi: 10.1002/14651858.CD004905.pub4

https://doi.org/10.24245/gom.v90i12.8010