



**Universidad**  
Zaragoza

## Trabajo Fin de Grado

Efecto del déficit de micronutrientes durante el embarazo en gestantes y recién nacidos. Revisión bibliográfica

*Effect of Micronutrients Deficiency During Pregnancy in Pregnant Women and Newborns. Bibliographic review*

Autor:

Laura Gascón Soler

Tutor:

David Pacheu Grau. Área Bioquímica y Biología Molecular

Grado en Nutrición Humana y Dietética

Facultad de Ciencias de la Salud y del Deporte

Curso 2021-2022



## RESUMEN

La etapa gestacional conlleva varios cambios fisiológicos y metabólicos en la madre caracterizados principalmente por el aumento de los requerimientos nutricionales. La anemia en el embarazo, además de ser factor de riesgo para la morbilidad fetal-materna, es un problema de salud que afecta al 50% de las mujeres embarazadas. La deficiencia de hierro es la más frecuente, por ello su suplementación, junto a la de ácido fólico, es esencial para prevenir malformaciones y complicaciones en el feto. También cabe destacar la deficiencia de vitamina B12, debido a su relación con un desarrollo y crecimiento deficiente, que mayormente se debe a la alimentación por lactancia por parte de madres deficientes. Igual de importante es determinar qué requerimientos se deben cubrir, como aquellas situaciones que no requieren suplementación, como es el caso del calcio, yodo y vitamina D. El objetivo de este trabajo de fin de grado será ahondar en cómo los déficits de micronutrientes influyen o qué procesos se alteran durante el embarazo, realizando una revisión bibliográfica que incide en las distintas estrategias de suplementación en este grupo de población.

## ABSTRACT

The gestational stage entails several physiological and metabolic changes in the mother characterised mainly by increased nutritional requirements. Anaemia in pregnancy, in addition to being a risk factor for foetal-maternal morbidity, is a health problem that affects 50% of pregnant women. Iron deficiency is the most common, so its supplementation, together with folic acid, is essential to prevent malformations and complications in the foetus. Vitamin B12 deficiency is also noteworthy, due to its relationship with poor growth and development, which is mostly due to breastfeeding by deficient mothers. It is equally important to determine which requirements should be covered, such as those situations that do not require supplementation, as in the case of calcium, iodine and vitamin D. The aim of this final degree project is to delve into how micronutrient deficiencies influence or which processes are altered during pregnancy, carrying out a literature review that focuses on the different supplementation strategies in this population group.



## ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN .....	1
1.1.	Antecedentes teóricos .....	1
1.2.	Situación actual .....	1
1.3.	Definiciones básicas .....	1
1.4.	Justificación .....	2
1.5.	Marco conceptual: Nutrición en el embarazo .....	2
1.5.1.	Cambios fisiológicos .....	2
1.5.1.1.	A nivel CV .....	3
1.5.1.2.	A nivel hemodinámico .....	5
1.5.1.3.	A nivel respiratorio .....	5
1.5.1.4.	A nivel renal .....	6
1.5.1.5.	A nivel gastrointestinal y hepático .....	7
1.5.2.	Metabolismo .....	7
1.5.3.	Requerimientos .....	8
1.5.4.	Déficits y estrategias de suplementación .....	10
2.	MATERIAL Y MÉTODOS .....	14
3.	RESULTADOS .....	15
3.1.	Ácido fólico o B9 .....	15
3.2.	Vitamina B12 .....	17
3.3.	Calcio .....	18
3.4.	Vitamina D .....	20
3.5.	Yodo .....	21
3.6.	Hierro .....	23
3.7.	Múltiple .....	24
4.	DISCUSIÓN .....	26
5.	CONCLUSIONES .....	27
6.	BIBLIOGRAFÍA .....	28

**PALABRAS CLAVE.** Embarazo, cambios, crecimiento fetal, estado deficitario, suplementación, micronutrientes.

## 1.- INTRODUCCIÓN.

### 1.1. Antecedentes teóricos

La OMS hace referencia al embarazo (1), como los nueve meses durante los cuales el feto se desarrolla en el útero de la mujer. La gestación, cursa con diferentes cambios fisiológicos que se ven condicionados por factores ambientales, como la nutrición. Hay múltiples estudios, como los mostrados en la revisión “Suplementos en embarazadas: controversias, evidencias y recomendaciones” de L.Rodríguez y otros autores, que han demostrado durante estos años, el efecto que ejerce la dieta materna en los resultados.

### 1.2. Situación actual

La alimentación de las gestantes influye directamente en el desarrollo del feto. Es por esto que el papel de la nutrición ha tomado especial relevancia en situaciones como es la gestación. Desde el punto de vista de la profesión del dietista nutricionista, resulta de especial interés la evidencia existente en torno a los requerimientos nutricionales, no sólo durante el embarazo, sino también en la etapa preconcepcional.

### 1.3. Definiciones básicas

- Micronutrientes: Sustancias químicas que, ingeridas en pequeñas cantidades, permiten regular los procesos metabólicos y bioquímicos de nuestro organismo (2).
- Preeclampsia: Una condición que se desarrolla en mujeres embarazadas a partir de las 20 semanas de gestación, caracterizada por presión arterial alta y presencia de proteínas en la orina (2).
- DTN (Defectos del tubo neural): Defectos congénitos en el cerebro, columna vertebral y médula espinal, que tienen lugar en el primer mes de embarazo (2).
- Volumen latido (VL): cantidad de sangre expulsada en cada latido, engloba la precarga, postcarga y la fuerza de contracción cardíaca.
- Anemia microcítica hipocrómica: tipo de anemia caracterizada por la aparición de glóbulos rojos de tamaño anormalmente pequeño con poca capacidad de transporte de oxígeno ya que tiene una baja concentración de hemoglobina. La anemia microcítica hipocrómica es causada principalmente por la alteración de la hemoglobina y la producción de glóbulos rojos en la médula ósea (3).
- Útero grávido: concepto que se refiere al desarrollo del mismo durante el embarazo.
- Homocisteína: tipo de aminoácido, una sustancia química que el cuerpo utiliza para producir proteínas, y asociada al desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

- Raquitismo: ablandamiento y debilitamiento de los huesos en los niños, generalmente debido a una deficiencia extrema y prolongada de vitamina D.
- Tetania: término genérico que designa una contracción involuntaria de ciertos músculos. Puede ser debida a un trastorno orgánico y la encontramos a veces asociada con enfermedades infecciosas o con hipocalcemia neonatal (calcio  $<8$  mg/dl) (4).
- Anemia perniciosa: Afección en la que no se producen suficientes glóbulos rojos debido a una deficiencia de vitamina B12 en el cuerpo.
- Anemia ferropénica: Causada por el déficit de hierro y la más frecuente en países occidentales (4).
- Gasto Cardíaco (GC): volumen de sangre que bombea el corazón durante un período determinado.
- Frecuencia cardíaca (FC): número de latidos del corazón por minuto.

#### **1.4. Justificación**

El estado deficitario de una madre gestante, ya sea por malos hábitos alimentarios o cualquier morbilidad, impide cubrir las necesidades mínimas nutricionales, dando lugar a varias complicaciones como la preeclampsia, retraso del crecimiento intrauterino, aborto espontáneo o ciertas anomalías congénitas características de algunos micronutrientes.

Este trabajo plantea las alteraciones a nivel fisiológico y metabólico que se dan a lo largo del embarazo, analizando de qué manera influyen en la salud materna-fetal, y en consecuencia, en las siguientes generaciones.

#### **1.5. Nutrición en el embarazo**

El estado deficitario de una madre gestante, ya sea por malos hábitos alimentarios o cualquier morbilidad, impide cubrir las necesidades mínimas nutricionales, dando lugar a varias complicaciones como la preeclampsia, retraso del crecimiento intrauterino, aborto espontáneo o ciertas anomalías congénitas características de algunos micronutrientes.

Este trabajo plantea las alteraciones a nivel fisiológico y metabólico que se dan en el periodo periconcepcional y durante el embarazo, analizando de qué manera influyen en la salud materna-fetal, y en consecuencia, en las siguientes generaciones. Por lo tanto, para poder entender cómo afectan los déficits y las suplementaciones correspondientes a la fisiología metabólica de las embarazadas debemos entender cuáles son los requerimientos extraordinarios o los cambios producidos en las gestantes.

### 1.5.1. Cambios fisiológicos:

El organismo de la mujer experimenta una serie de cambios fisiológicos, a todos niveles, que tienen la finalidad de adaptarse y dar respuesta a la gran demanda que representan las 40 semanas de gestación que durará la formación de un nuevo ser humano en su interior. Dichos cambios ocurren de manera gradual, pero continua, a lo largo de todo el embarazo y van desde cambios cardiovasculares, digestivos, pulmonares, hematológicos y endocrinos.

Los cambios se asocian o conllevan el desarrollo de muchos síntomas, signos y alteraciones, sobre todo en el estado nutricional de la madre, que determinan el crecimiento y evolución del embarazo.

La alternativa sería la administración de un preparado múltiple.

#### *1.5.1.1 Cambios en el sistema Cardiovascular*

El sistema cardiovascular (CV) materno se adapta a las demandas del feto, al mismo tiempo que mantiene su correcto funcionamiento. En las 8 primeras semanas, el GC aumenta y por lo tanto, la FC, fracción de eyección (EF) o el volumen diastólico suben. Además, el diafragma se eleva y va desplazando la colocación del corazón, así como se incrementa el volumen plasmático y disminuyen los niveles de proteínas séricas.

El corazón y la circulación sufren adaptaciones muy importantes durante el embarazo. Uno de los cambios más significativos es el aumento del volumen sanguíneo, que se inicia a partir de la semana 6 y que puede alcanzar un nivel de 5200 ml hasta la semana 32. Junto a este incremento, se da la redistribución de flujo (25%) al útero y placenta, así como a la piel, riñones y glándulas mamarias. El aumento del volumen se asocia al aumento de la actividad del eje renina-angiotensina-aldosterona, la cual es una hormona relacionada con la reabsorción del sodio a nivel renal (5).

El gasto cardíaco (GC) se ve aumentado en un 50% en las semanas 16-20, en parte debido al volumen que aumenta la precarga (retorno venoso), y por lo tanto el volumen de eyección del ventrículo izquierdo. Esto además se ve aunado por incremento en la frecuencia cardíaca y a la reducción de las resistencias vasculares periféricas. Estos factores favorecen la circulación en la madre y la perfusión placentaria (6). El gasto cardíaco está también atribuido a una mayor frecuencia materna, que aumenta un 5-25% en las primeras etapas de gestación, y empieza a descender en el tercer trimestre.

A nivel hemodinámico, el GC también se ve influenciado por: el volumen latido (VL) el cual se eleva hasta en un 25 % a 30% al final de la gestación, y por último un descenso en la resistencia vascular

sistémica de un 20% (disminuyendo la postcarga), así como la disminución en la presión coloido-osmótica completan las modificaciones hemodinámicas más resaltantes. Otros parámetros como la fracción de eyección (EF) y el volumen diastólico final del ventrículo izquierdo (LVEDV) muestran también incrementos.

En base a los incrementos anteriores, la TA por tanto debería aumentarse también, sin embargo, hasta la semana 16-20 se mantiene en unos valores muy bajos, que luego recupera en el tercer trimestre. En la exploración física de las mujeres gestantes, es frecuente encontrar edemas periféricos inferiores, taquicardia o el desplazamiento lateral del ápex (6).

Por el contrario, en etapas avanzadas puede darse una compresión de la vena cava inferior (reduciendo el retorno venoso y GC) debido al útero grávido en posición supina, que provoca náuseas o síncope. Este proceso se da entre el 5-12% de la población.

La elevación del diafragma por otro lado, desplaza el corazón hacia arriba a la izquierda, lo que en las radiografías se ve como un aumento de su tamaño. Otros cambios electrocardiográficos son: desviación del eje cardíaco hacia la izquierda, depresión del segmento ST, así como alteraciones en la onda T.

Tienen mayor disposición, además, a las arritmias supraventriculares, por incremento de las cuatro cámaras cardíacas así como efecto de la progesterona. En la ecocardiografía puede encontrarse una hipertrofia del ventrículo izquierdo hasta de un 50 % (6).

El primero de los puntos en importancia sobre estas variaciones fisiológicas, consideraría al aumento del volumen plasmático (aumento de la precarga) y gasto cardíaco, los cuales incrementan el volumen de distribución de las drogas, sobre todo las de tipo hidrosoluble.

Otra situación interesante, es la referente a los niveles de proteínas séricas, aunque se produce un ligero incremento de ellas durante la gestación, el estado de hemodilución que presenta la embarazada cambia las proporciones de la albúmina y alfa-1- glicoproteína ácida (AAG), siendo éstas menores en comparación a la no embarazada (6).

#### *1.5.1.2. Cambios a nivel hematológico:*

Es lógico deducir que, junto al aumento del gasto cardíaco, aumenta proporcionalmente el volumen sanguíneo total. Sin embargo, el incremento del volumen plasmático es mayor que el de los glóbulos rojos.

Debido a la ausencia de menstruación, los requerimientos de hierro disminuyen inicialmente, y empiezan a aumentar a partir del segundo trimestre como respuesta al crecimiento fetal. Se da además una disminución fisiológica de los niveles de hemoglobina por dilución, como consecuencia el aumento del volumen plasmático. Es por esto por lo que los requerimientos de hierro se ven aumentados durante el embarazo. El feto y la placenta utilizan alrededor de 300 mg de hierro diarios y el incremento eritrocitario materno supone otros 500 mg. Teniendo en cuenta que la excreción diaria se encuentra en torno a los 200 mg, se deben asegurar los aportes suficientes que cubran las necesidades de hierro durante el embarazo, prestando especial atención a la tasa de absorción y las reservas del organismo (5).

La anemia por deficiencia de hierro puede llegar a presentarse en el embarazo debido a la gran demanda de hierro que implica, en especial si existen deficiencias previas o falta de suplementación adecuada durante el embarazo; la manera en que se puede diferenciar un estado de deficiencia de hierro de la anemia fisiológica es que los volúmenes eritrocitarios relacionados al contenido de hemoglobina no se modifican en el embarazo normal, mientras que en la deficiencia de hierro todos los volúmenes eritrocitarios se ven disminuidos (anemia microcítica hipocrómica) (5).

#### *1.5.1.3. Cambios a nivel respiratorio:*

A partir de la octava semana de gestación, la capacidad pulmonar de la madre se ve afectada a nivel anatómico, mecánico y hormonal. Ciertos parámetros como el volumen de reserva, capacidad inspiratoria, espacio muerto o ventilación alveolar se ven aumentados, mientras otros como el volumen espiratorio o la capacidad total, disminuyen.

Algunos de estos cambios pueden aparecer desde la 4 semana de gestación, como una dilatación de los capilares de la mucosa nasal, orofaríngea y laríngea, que puede conllevar una epistaxis o sangrado de nariz. Al inicio del embarazo, el volumen de reserva inspiratoria (volumen adicional que se inspire por encima del corriente) disminuye, pero en el tercer trimestre va aumentando progresivamente por la disminución funcional.

En los casos más especiales en los que se desarrolle el útero grávido, se puede dar un importante ascenso del diafragma, lo que afecta a la capacidad funcional general pero no a la vital, lo que beneficia a aquellas gestantes que presenten asma. A nivel hormonal, la capacidad funcional disminuye hasta un 50% debido al aumento de los niveles de progesterona, una de los principales responsables de los cambios producidos a nivel respiratorio (5).

La frecuencia respiratoria por otro lado, también sube 1 o 2 ventilaciones por minuto, no resulta muy

significativo en comparación con el incremento del volumen alveolar o el consumo de oxígeno. Este último es directamente proporcional a la tasa metabólica de la gestante, el cual aumenta al igual que el volumen respiratorio (hiperventilación). Se concluye por tanto, que las mujeres gestantes sufren alcalosis respiratorias leves compensadas (6).

#### *1.5.1.4. Cambios el sistema nivel renal:*

Numerosos cambios se observan en el sistema urinario durante el embarazo. La menor resistencia vascular periférica hormonal es una de las principales adaptaciones del cuerpo de la mujer al embarazo. El tamaño del riñón aumenta ligeramente hasta un 30% (longitud de 1 a 1,5 cm) debido al volumen vascular o por hidronefrosis fisiológica, que se presenta en el 80% de las mujeres gestantes. (6). Existe además dilatación de pelvis, cálices y uréteres.

Durante la gravidez, el flujo sanguíneo renal (FSR) y la tasa de filtración glomerular (TFG) se incrementan en un 50-60%, la reabsorción de agua y electrolitos también están elevados, consecuentemente el balance hídrico y electrolítico se mantienen normales (5).

La osmorregulación se altera, disminuyen los umbrales osmóticos para la secreción de hormona arginina vasopresina, aumentan las tasas de desecho hormonal por lo tanto disminuye la osmolaridad sérica (10 mOsm/mL) pudiendo producirse diabetes insípida transitoria durante el embarazo. Se pierden aminoácidos y vitaminas hidrosolubles en la orina de las embarazadas en mucha mayor cantidad. Debido a todos estos cambios, la interpretación de las pruebas de funcionalismo renal también varían, la creatinina y el nitrógeno ureico séricos disminuyen, igualmente la depuración de creatinina es 30 % mayor a valores fuera del embarazo y cualquier valor inferior a 137 mL/min debe ser cuidadosamente investigado. Durante la gestación la glucosuria no es necesariamente anormal, mientras que la proteinuria no es evidente y sus valores oscilan entre 115 y 260 mg/día (6).

Otro cambio a destacar es la compresión del útero sobre la vejiga, que deteriora su capacidad funcional.

#### *1.5.1.5. Cambios a nivel gastrointestinal y hepático:*

Se puede presentar un retraso en el vaciamiento gástrico, sobre todo durante el parto, al que le acompaña un dolor agravado característico del crecimiento del útero grávido.

Durante el primer trimestre de embarazo, aparecen las náuseas y vómitos, dos de los primeros síntomas más frecuentes que aparecen en el 50-90% de las gestantes.

El estreñimiento es otra patología muy frecuente durante el período gestacional. El agrandamiento del útero provoca un desplazamiento del estómago hacia arriba, lo que aumenta la presión en la zona del colon, y que se ve favorecido por la acción de la progesterona sobre el músculo liso, desencadenando una disminución de la motilidad gastrointestinal. También se dan fenómenos como el retraso del vaciamiento gástrico (gastroparesia), el reflujo gastroesofágico y la disminución en la secreción de ácido clorhídrico (5).

Durante el trabajo de parto, el tiempo de vaciamiento gástrico puede prolongarse mucho. La embarazada presenta presiones extraesofágicas menores y gástricas mayores, así como un menor tono tanto del esfínter esofágico inferior como superior. No obstante, en la última década se ha dado mucha controversia respecto al tiempo de vaciado gástrico. (6) La evidencia actual (5, 6) sugiere que los sólidos y semisólidos deben evitarse una vez la embarazada entra en parto.

Durante el embarazo, se evalúa la función hepática comprobando los niveles aumentados de fosfatasa alcalina y los disminuidos de albúmina, aminotransferasas y bilirrubina. Su capacidad funcional se ve afectada de forma anecdótica durante el tercer trimestre del embarazo a causa del incremento de los niveles de fosfatasa alcalina, no por una disfunción hepática propiamente dicha, sino por el aumento de la producción placentaria (6).

### **1.5.2. Metabolismo**

Durante el embarazo, los cambios dados en la homeostasis energética son de vital importancia en el desarrollo fetal, futuro metabolismo y salud materna. Dichos cambios producidos en los procesos metabólicos maternos se pueden dividir en dos etapas.

En primer lugar, el periodo que comprende el primer y segundo trimestre del embarazo, se caracteriza por el inicio del crecimiento de la placenta y el feto. En esta fase, el metabolismo se caracteriza por permanecer en un estado anabólico de hiperfagia (7). Tanto el aumento de estrógenos como de progesterona, favorece inicialmente el fenómeno de hiperplasia en las células  $\beta$  (islotos de Langerhans) del páncreas y como consecuencia, se da un aumento en la producción de insulina. Este estado de hiperfagia acompañado de la hiperinsulinemia permite que el metabolismo materno aproveche cada uno de los nutrientes ingeridos.

También se altera la composición del tejido adiposo, aumentando la lipogénesis y la gliceroneogénesis, que puede verse a lo largo de esta primera etapa. La insulina es responsable además de la captación de glucosa y aminoácidos por parte de las células, y de la síntesis de glucógeno, proteínas y triglicéridos. En consecuencia, inhibe la degradación de glucógeno, de

proteínas y la lipólisis (7).

En segundo lugar, la siguiente etapa comprende el tercer trimestre exclusivamente, durante el cual se mantiene un estado anabólico influenciado por la gluconeogénesis. Esto se debe a que el feto utiliza como sustrato principal la glucosa y provoca un aumento de requerimientos de la misma (7).

Esta segunda fase además, se caracteriza la hiperinsulinemia posprandial por resistencia a la insulina debido a la acción de las hormonas placentarias. La hipoglucemia provoca la estimulación de la vía lipolítica, con lo que los lípidos ingeridos a través de los alimentos son transportados en forma de triglicéridos y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Son estos ácidos grasos que se encuentran libres en el torrente sanguíneo los que utiliza la madre como sustrato energético, salvando el caso del ayuno, en el que se produce la cetosis y de la misma forma que el cerebro utiliza los cuerpos cetónicos como sustrato en lugar de la glucosa, lo hace el feto obteniendo las cetonas a través de la placenta (7).

En este período, también aumentan los triglicéridos en sangre, lo cual es necesario para el correcto desarrollo del feto. La hipertrigliceridemia proporciona además, las reservas necesarias durante el ayuno.

### 1.5.3 Requerimientos

Existen otros cambios a nivel fisiológico y metabólico que también preparan a la madre y al recién nacido al parto. El primero observado en el embarazo es el aumento de peso. En este apartado se comentará la función y las IDR de los micronutrientes más importantes.

El embarazo representa un desafío desde el punto de vista nutricional, debido a que las necesidades de nutrientes están aumentadas y una alteración en su ingesta puede afectar la salud materno-fetal. Los estados deficitarios en micronutrientes están relacionados con preeclampsia, retraso del crecimiento intrauterino, aborto y anomalías congénitas (7).

El aporte energético a través de los alimentos es un determinante de la ganancia ponderal. Durante el embarazo, la dieta materna debe proveer una adecuada fuente de energía y nutrientes, no sólo para alcanzar sus requerimientos personales sino también los del feto. Los cambios fisiológicos de esta etapa, conlleva la síntesis de nuevos tejidos. Para ello es necesario un requerimiento extra de energía a lo largo del embarazo, pero no es el mismo para todas las madres, ya que cada una parte de un Índice de Masa Corporal (IMC) y un estilo de vida diferente (7).

La creciente evidencia sugiere que los efectos de la nutrición fetal pueden persistir hasta bien entrada la edad adulta, con posibles efectos intergeneracionales. Aunque una dieta saludable y variada sigue siendo el medio preferido para satisfacer los requisitos nutricionales, algunas necesidades

nutricionales en el embarazo son difíciles de satisfacer sólo con la dieta. Como tal, se puede prescribir el uso de suplementos y alimentos enriquecidos como la yodación de sal o la leche fortificada con vitamina D. Los datos actuales muestran que alrededor de un 20-30% de las gestantes sufren algún déficit de micronutrientes (8).

El ácido fólico o vitamina B9, es una vitamina hidrosoluble que interviene en procesos fundamentales como la síntesis proteica y del ADN. Son nutrientes esenciales, es decir, el cuerpo humano no puede sintetizarlos por sí mismo, por lo que se obtienen a través de la dieta. Está presente en una gran variedad de alimentos de forma natural como en las verduras, las hortalizas, las legumbres, la yema de huevo o el hígado entre otros. Su déficit da lugar a defectos del tubo neural del feto (DTN), acumulación de homocisteína, cardiopatía congénita, aborto espontáneo o desprendimiento prematuro de la placenta (8). La dosis recomendada de folato en mujeres gestantes es de 200 microgramos, sin embargo, se ha demostrado que su suplementación durante el embarazo puede prevenir el 40-80% de los DTN, como por ejemplo la espina bífida. La recomendación general es pautar una alimentación que aumente los niveles de folato, e introducir suplementación y alimentos fortificados (8).

Los DTN también están relacionados con el déficit de cianocobalamina o vitamina B12, la cual aumenta las concentraciones de homocisteína y puede ocasionar al igual que el folato, partos prematuros entre otras complicaciones. La ingesta diaria establecida en gestantes de la vitamina es de 2,6 microgramos (9).

En cuanto al calcio, se trata de un micronutriente esencial para el mantenimiento de la estructura ósea, la transmisión del impulso nervioso, la excitabilidad neuromuscular, la coagulación de la sangre, la permeabilidad celular y la activación enzimática. Los requerimientos nutricionales del mineral en gestantes son de 1000 mg/día y su suplementación no está indicada, al menos de que se trate de un grupo de riesgo (menores de 18, riesgo de preeclampsia) (9).

La vitamina D por otro lado, es la encargada de mantener los niveles séricos de calcio y fósforo en el rango normal. Está disponible en dos formas: D2 (ergocalciferol, en fuentes vegetales) y D3 (colecalfiferol, en fuentes animales y piel). Durante la gestación la deficiencia grave se asocia a retraso del crecimiento intrauterino, raquitismo e hipocalcemia neonatal y tetania. Durante la gestación la deficiencia grave se asocia a retraso del crecimiento intrauterino e hipocalcemia neonatal entre otras. El requerimiento nutricional, por tanto, en gestantes es de 5 microgramos (9).

El hierro juega un papel importante en la producción de hemoglobina y para el transporte de oxígeno. En el embarazo, la demanda de hierro aumenta de 0,8 a hasta 7,5 mg/día de ferritina absorbida (9), aunque a partir del tercer trimestre, los requerimientos aumentan, y la capacidad de absorción intestinal del mineral pasa del 10 al 40% (8). Su déficit produce anemia ferropénica y la suplementación no estaría indicada. La dosis recomendada de hierro durante el embarazo es de 150 miligramos de sulfato ferroso o 300 mg de gluconato.

Finalmente, el yodo es un nutriente imprescindible para la síntesis de las hormonas tiroideas. La concentración de tiroxina (T4) en sangre materna es fundamental para el óptimo desarrollo de la corteza cerebral fetal, sobre todo en la primera mitad de la gestación. En la segunda mitad, el tiroides fetal comienza a secretar sus propias hormonas tiroideas pero en cantidad insuficiente por lo que la contribución materna sigue siendo fundamental (9).

#### **1.5.4. Déficits y estrategias de suplementación en gestantes**

##### **Suplementación con ácido fólico y B12:**

La embriogénesis es un período de mucha actividad metabólica y las células son susceptibles al déficit de folatos en la época gestacional. El déficit de ácido fólico está relacionado con defectos del tubo neural (DTN) los cuales son consecuencia de un fallo en la fusión del tubo neural durante la embriogénesis precoz (días 21 y 27) y tienen un amplio abanico de expresión (anencefalia, encefalocele o síndrome de espina bífida, meningocele y mielomeningocele) (8).

Son muchos los estudios epidemiológicos que han corroborado la eficacia de la suplementación de folato en gestantes. Los primeros en investigarlo fueron Smithells y cols en 1976, y años más tarde, Lawrence demostró que la suplementación con 0,4 mg lograba reducir la incidencia de los DTN.

El déficit de ácido fólico y B12, da lugar a un aumento de los niveles de homocisteína en sangre, aminoácido no esencial que en niveles excesivos puede resultar neurotóxico, vasculotóxico y por tanto teratógenos. Se cree que éste podría ser el mecanismo por el que se producen los DTN y otras patologías mediadas por vasculopatía placentaria como el aborto espontáneo, el desprendimiento prematuro de placenta y la preeclampsia. Se ha demostrado además, que su suplementación puede prevenir las anteriores patologías, además de una reducción favorable de leucemia linfoblástica aguda infantil (8).

Debido a que el tubo neural se desarrolla en las primeras cuatro semanas de embarazo, los efectos protectores de los suplementos de ácido fólico disminuyen después de que se establece el embarazo.

A nivel europeo, las recomendaciones son aumentar la ingesta de folato a través de la dieta, suplementando en la fase periconcepcional e incluyendo alimentos enriquecidos en los grupos de riesgo. A nivel nacional en cambio, además de consumir una dieta rica en folato, se recomienda una ingesta de 400 µg/día de ácido fólico de forma continua, un mes antes de la concepción y hasta al menos 12 semanas de gestación (9). En aquellos casos de madres gestantes con diabetes mellitus o que puedan presentar otros riesgos (antecedentes DTN, medicamentos), se les recomienda una dosis diaria de 5mg (7).

Por otro lado, el estatus materno deficitario de B12 da lugar a la anemia megaloblástica y neuropatía con desmielinización progresiva. Al estar relacionada con el aumento de homocisteína, también favorece la aparición de DTN, así como de cardiopatías como es la arteriosclerosis. Las recomendaciones de vitamina B12 se estiman en 2 microgramos al día. No debe emplearse en cuadros mieloproliferativos, especialmente en el caso de leucemia (7).

### **Suplementación con vitamina D:**

Durante la gestación la deficiencia grave se asocia a retraso del crecimiento intrauterino, raquitismo e hipocalcemia neonatal y tetania. La deficiencia se puede atribuir a la baja ingesta de alimentos fortificados, la piel altamente pigmentada y la falta de exposición a la luz solar debido a los estilos de vida sedentarios en interiores y el uso de protector solar. Está asociada además con varios efectos adversos como son la preeclampsia, parto prematuro o retraso en el crecimiento intrauterino (9). La vitamina D puede influir, además, en el crecimiento fetal y postnatal a través de efectos sobre la absorción de calcio, expresión de hormona paratiroidea (PTH), metabolismo del fosfato, función de placa de crecimiento y posible regulación del eje del factor de crecimiento similar a la insulina (10).

La OMS no recomienda la administración de suplementos de vitamina D para mujeres embarazadas para mejorar los resultados maternos y perinatales del embarazo. Se ha demostrado que la suplementación desde mitad de embarazo hasta los 6 meses después del parto es segura, pero no influye favorablemente en el crecimiento fetal. El requerimiento nutricional final es por tanto alcanzar un mínimo nivel sérico de 25-OH--D de 20 ng/ml, para cubrir un cuidado básico del estado de la madre (10).

### **Suplementación con hierro:**

Su déficit produce anemia ferropénica en la gestante, lo que se asocia con bajo peso al nacer, riesgo

alto de prematuridad y aumento de la mortalidad perinatal. Además, su déficit afecta directamente al rendimiento cognitivo y desarrollo físico de los recién nacidos. Por otro lado, los niveles de hemoglobina elevados se han asociado a hemoconcentración, hiperviscosidad sanguínea, con disminución de la perfusión placentaria, preeclampsia, eclampsia y crecimiento intrauterino retardado. Se considera anemia moderada y grave cuando los niveles de hemoglobina (Hb) están entre 7 y 9 g/dL y menos de 7 g/dL, respectivamente (8). Se puede hacer un diagnóstico de anemia por deficiencia de hierro cuando los valores umbral son:

- Nivel de Hb <11 g/dL en el primer y tercer trimestre
- Nivel de Hb <10,5 g/dL en el segundo trimestre
- Nivel de ferritina <30 g/L: reserva de hierro insuficiente

Se sugiere no ofrecer de forma rutinaria la suplementación con hierro en mujeres gestantes, a excepción de aquellas mujeres que presenten anemia ferropénica. Aquellas mujeres gestantes sin antecedentes de riesgo de ferropenia y con reservas adecuadas, se recomiendan los suplementos de dosis bajas de hierro oral preferiblemente únicamente en la segunda mitad del embarazo (9).

Por el contrario, en mujeres con déficit previo la administración de hierro debería iniciarse cuanto antes, teniendo en cuenta la intolerancia a los mismos suplementos en el primer trimestre de la gestación (9).

La dosis recomendada de hierro elemental al día durante el embarazo (30 mg), se encuentra en 150 mg de sulfato ferroso, o 300 mg de gluconato ferroso (7).

### **Suplementación con calcio:**

Los bajos niveles de calcio se han relacionado con la aparición de preeclampsia, que es una enfermedad microangiopática generalizada y caracterizada por la presencia de hipertensión y proteinuria después de las 20 semanas de gestación en una mujer previamente normotensa. Su déficit está relacionado con la prematuridad y contractibilidad del músculo liso.

La suplementación con calcio solo es recomendada por la OMS en situaciones de baja ingesta materna, donde se contribuye a la osteopenia, parestesia, calambres musculares, tétanos y retraso en el crecimiento. El calcio no se aconseja de forma rutinaria salvo en grupos de riesgo, que llevan una suplementación de 1,5-2g/día (8). La dieta debe incluir al menos 3 raciones de alimentos ricos en calcio para alcanzar los requerimientos de 1000mg/día (9).

### **Suplementación con yodo:**

La homeostasis tiroidea, especialmente en mujeres embarazadas y fetos, es esencial para el desarrollo del tejido cerebral, la adquisición de inteligencia y el aprendizaje. Las principales fuentes dietéticas de yodo provienen de alimentos con alto contenido (pescado, mariscos y productos lácteos), y ciertos aditivos fortificados. Los expertos recomiendan que las mujeres embarazadas eviten ciertos tipos de pescados y mariscos durante el embarazo porque tienen un alto riesgo de contaminación con parásitos, gérmenes o toxinas (8).

Además, durante el embarazo, las necesidades de yodo aumentan aproximadamente en 50% debido a la estimulación tiroidea materna, un aumento en el aclaramiento renal de yodo y la transferencia de yodo al feto para la síntesis de hormonas tiroideas fetales a partir del segundo trimestre (9).

El déficit de yodo es responsable de múltiples patologías que se engloban bajo el término “trastornos por deficiencia de yodo”: bocio endémico, abortos de repetición, retraso en el crecimiento en niños y adolescentes, retraso mental y cretinismo. Su consecuencia más grave es la alteración en el desarrollo cerebral y neurológico del feto, que ya es irreversible al nacimiento. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido el déficit de yodo como la primera causa, tras la inanición extrema, de retraso mental y parálisis cerebral evitable en el mundo (9).

La recomendación de la OMS para la ingesta de yodo durante el embarazo es de 220 a 250  $\mu\text{g}/\text{día}$ . Debe indicarse como complemento a la alimentación, sobre todo en aquellos casos que no se alcancen las cantidades mínimas recomendadas (7).

### **Suplementación múltiple:**

En determinadas zonas más desfavorables, muchas gestantes siguen dietas deficientes en nutrientes necesarios, lo que provoca anemia, hipertensión, y peores resultados perinatales entre otras complicaciones. Incluso en aquellas madres con una dieta equilibrada, aparecen cantidades insuficientes de varios micronutrientes como el folato, hierro o B12. Por ello, debido a que resulta difícil evaluar los efectos de todos y cada uno de estos micronutrientes, sería necesaria una mayor evidencia científica.



## **2.- MATERIALES Y MÉTODOS.**

Para poder analizar los efectos reales de los distintos tipos de suplementos sobre la salud y parámetros fisiológicos de las madres gestantes y neonatos se ha planteado la realización de una revisión bibliográfica sobre este tema tan crucial para la nutrición de las gestantes.

### **2.1 Criterios de selección:**

Los criterios utilizados se han limitado a buscar ensayos clínicos aleatorios (ECA) principalmente, además de revisiones, con una antigüedad inferior a los últimos 5 años, y con disponibilidad de texto completo gratuito.

Los criterios de exclusión utilizados en la revisión de la bibliografía han sido:

- Distinta muestra de población a la de mujeres embarazadas con o sin déficit de micronutrientes.
- Un tema que no tenga relación con el desarrollo fetal, complicaciones o suplementación en las madres.
- Ensayos fuera del periodo de gestación
- Factores externos como el tabaquismo y el alcohol.

### **2.2. Fuentes bibliográficas**

Los artículos expuestos en el trabajo se han localizado a través de dos fuentes bibliográficas: Pubmed y el Portal Regional de la BVS principalmente.

En el caso de Pubmed, se ha utilizado un patrón de búsqueda para localizar artículos más específicos del tema a tratar. Un ejemplo sería: “folic acid AND supplementation AND pregnancy”, en el caso del ácido fólico, con lo cual salieron 167 artículos.

Para localizar los artículos en el portal de la BVS, se han utilizado otros criterios o filtros, como el tipo de base de datos (Medline), asunto a tratar (desarrollo fetal, suplementos, complicaciones del embarazo), tipo de estudio y rango de publicación (5 años).

### 3. RESULTADOS

La alimentación de la madre durante el embarazo es uno de los factores extrínsecos más importantes que influyen en el desarrollo del feto. Este depende exclusivamente del estatus nutricional de la madre puesto que los nutrientes ingeridos son directamente enviados al bebé a través de la placenta.

Existen múltiples estudios que sustentan la base científica de las recomendaciones nutricionales a las madres gestantes. En este trabajo, se va a tratar aquellos micronutrientes más importantes y con mayor avance científico hasta ahora.

#### 3.1.- Ácido fólico o vitamina B9 y embarazo

El folato funciona como una coenzima en las transferencias de un carbono durante los ciclos de metilación y, por lo tanto, es integral para la síntesis de ADN y neurotransmisores, así como también en el metabolismo de aminoácidos, síntesis de proteínas (8). Por ello es fundamental en aquellas etapas con alta actividad metabólica, como el embarazo.

Los bajos niveles de folato conforme transcurre el embarazo, pueden provocar en consecuencia partos prematuros, bajo peso o defectos en el tubo neural (DTN). Existe una base científica de 1976, por Smithells y cols (10), que demuestra la relación entre los DTN y el déficit del micronutriente. Mediante el análisis de estudios epidemiológicos como el estudio de ANIBES (11), se observó que una alimentación insuficiente, sobre todo de verduras y frutas, favorecía el desarrollo de estos defectos.

Un ensayo clínico aleatorizado publicado por la Sociedad Americana de Nutrición en 2019 (12), investigó la implicación del estatus materno fólico sobre la prevención de los defectos del tubo neural del recién nacido. Mediante una muestra de alrededor de 1100 gestantes, observaron que los casos de neonatos con DTN disminuían cuando el folato en glóbulos rojos de las mujeres gestantes se encontraba en los niveles óptimos establecidos (por encima del umbral de 906 nmol/l). Comparando los niveles de folato eritrocitario con las recomendaciones de la OMS (<226,5 nmol/l), se concluyó que estos últimos se encontraban muy por debajo de lo óptimo (12).

Por otro lado, el folato presente en el neonato es en mayor parte, el que se transfiere a través del cordón umbilical hasta el feto. El nivel óptimo establecido de folato plasmático para la prevención de hiperhomocisteinemia, es de 6,8 nmol/l en mujeres gestantes. Por lo tanto, se puede afirmar la inadecuación del micronutriente en este grupo de población, lo que demuestra la necesaria suplementación periconcepcional. Un estudio proporcionado por The Child Health Foundation, mostró el efecto de la suplementación en función de la dosis pautaada, de hecho un aporte de 800 µg al día aumenta la concentración de folato eritrocitario más rápido que la de 400 µg (13).

La suplementación perigestacional y durante el primer trimestre, es actualmente la más eficaz. En un estudio de casos y controles (14) sobre el impacto de la suplementación materna de ácido fólico (SAF) en la evolución de las cardiopatías congénitas (CHD), se asoció sustancialmente un menor riesgo de CHD y especialmente en aquellas más graves. Se realizaron alrededor de 7000 controles de individuos con CHD, procedentes de China, y con un SAF definido en base a la toma o no de 0,4mg de AF. Se ha demostrado, además, la reducción de la tasa de labio leporino.

Se ha demostrado, además, que la suplementación continua de ácido fólico (FA) más allá del embarazo, durante el segundo y el tercer trimestre más concretamente, puede influir en el rendimiento cognitivo de los pequeños. A través de un seguimiento de 11 años a 68 niños de las 119 parejas que participaron en el ensayo FASSTT (15), se observó que aquellas gestantes que recibieron suplementación de AF, obtuvieron un mayor resultado cognitivo, más específicamente en varias pruebas de símbolos y vocabulario, en comparación de aquellas que tomaron placebo.

El déficit de ácido fólico, junto a los bajos niveles de B12 y B6, pueden dar lugar a un aumento de la homocisteína en sangre. Se trata de un aminoácido no esencial, que en grandes concentraciones provoca reacciones neurotóxicas, enfermedades vasculares, y por tanto teratógenos. Esta podría ser uno de los mecanismos por los que aparecen los DTN y otras patologías como el aborto espontáneo, el desprendimiento prematuro de placenta, diabetes gestacional y la preeclampsia (16).

Se realizó un estudio auxiliar (17) dentro del Ensayo Clínico de Ácido Fólico (FACT), aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, para evaluar la eficacia de la FA en dosis altas en la prevención de preeclampsia. Proporcionan información sobre el efecto de dosis más altas (4mg FA) que las recomendadas de suplementos de FA sobre el estado de salud en el embarazo. El folato de las 50 mujeres participantes estuvo por encima del límite de la OMS para la reducción del riesgo de ETD, independientemente del grupo de tratamiento. Aquellas que consumieron dosis más altas de FA tuvieron una UMFA (no metabolizado sérico) más alta que las que tomaron dosis más bajas. Dado que el ensayo FACT no mostró ningún efecto de la AF en dosis altas sobre el riesgo de preeclampsia, al menos a nivel metabólico, no estaría justificado su recomendación para este grupo de población.

A la hora de pautar una suplementación de FA, se debe tener en cuenta que la B9 puede presentarse en dos formas: ácido fólico o bien en forma de L-5-metil tetrahidrofolato (L-5-MTHF), más conocido como folato. El ácido fólico se usa para prevenir y tratar los niveles sanguíneos bajos de folato (deficiencia de folato) y los niveles sanguíneos altos de homocisteína (hiperhomocisteinemia). Las mujeres embarazadas o que podrían quedar embarazadas toman ácido fólico para prevenir defectos de

nacimiento graves como la espina bífida. El ácido fólico también se usa para muchas otras afecciones, como depresión, accidente cerebrovascular, deterioro de la memoria y las habilidades de pensamiento (10). Se recomienda una dosis de alrededor de 300-400µg/día en mujeres gestantes, para prevenir defectos en el recién nacido (17). Respecto al folato o L-5-MTHF, se ha demostrado que la conversión a partir del ácido fólico, conlleva varias alteraciones como aborto espontáneo o hiperhomocisteinemia, por lo que la suplementación con folato resulta ser más efectiva (18).

Dentro del ámbito de la nutrición, se ha visto que muchos alimentos como cereales, harinas, panes o pastas, han sido enriquecidos con la forma artificial de FA, con el fin de reducir las tasas de DTN. Cabe destacar el aumento de riesgo de estos defectos en mujeres que presentan obesidad durante el embarazo (19), puesto que requieren una dosis mayor debido al déficit de folato y su relación con el metabolismo de un carbonos. Además, las mujeres que no cubren los requerimientos, pueden estar utilizando una dosis de suplementación inadecuada, llevar una alimentación insuficiente por factores ambientales como los socioeconómicos.

### **3.2.- Vitamina B12 o Cobalamina y embarazo**

Se trata de una vitamina hidrosoluble esencial para el funcionamiento normal del cerebro, del sistema nervioso, y para la biogénesis de la sangre y proteínas principalmente.

El déficit de vitamina B12 provoca principalmente anemia perniciosa, pero existe una base científica que demuestra su efecto en el desarrollo neurológico y retraso en la primera infancia. La mayoría de estos casos ocurren en bebés alimentados exclusivamente con leche materna de madres que presentan una deficiencia de esta vitamina (20).

Bioquímicamente este déficit se caracteriza por elevadas concentraciones urinarias de ácido metilmalónico y homocisteína, así como por hiperglicinuria en menor medida. Estaría por tanto relacionado con malformaciones congénitas como DTN u otras afecciones del sistema cardiovascular como la arteriosclerosis.

Mediante un ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), se estudiaron los niveles de folato, vitamina B12 y homocisteína en sangre en mujeres tras su embarazo (21). Fue un estudio de control con 100 casos y 167 controles de post-partos afectados por los DTN. Por una parte, debido a que un 54,5% de las madres no informaron de haber utilizado suplementación previa al embarazo. De manera significativa, se vió que el 43% de los casos tenían los niveles de B12 por debajo de las recomendaciones (200 pg/ml) lo que indicaría un factor de riesgo para la aparición de DTN. La

revisión que proporciona de otros estudios demuestra que analizando la relación entre los niveles maternos de B12 y la presencia de DTN, afecta directamente en el estado de la vitamina del embrión. Además, el riesgo parece ser independientemente del nivel materno de folato.

Un ensayo clínico del 2017, demostró la relación directa entre el estatus materno-fetal ( Parte de las mujeres que participaron en el ensayo, recibieron suplementación con B12 y el resto de placebo de forma diaria hasta las 6 semanas postparto). Ambos grupos mantuvieron unos niveles mínimos de hierro y ácido fólico. Incluso después de ajustar la suplementación, vieron que cuanto menor es la concentración de la vitamina en la madre, mayor es el riesgo de déficit infantil (21).

El déficit de folato y vitamina B12 puede afectar al metabolismo de la homocisteína, interrumpiendo la síntesis de ADN y la transcripción, particularmente en la diferenciación celular durante la embriogénesis, desarrollando consecuencias severas a nivel cognitivo en la infancia temprana. Esta relación está evidenciada por un ensayo del 2017 en la India (22). A través de 366 mujeres y 178 niños, pudieron relacionar los niveles altos de homocisteína total materna con un peor rendimiento en la expresión de lenguaje a través de la escala de Bayley (BSID III) en la que participaron,

### **3.3.- Calcio:**

Además de ser el mineral más abundante, es esencial para el mantenimiento correcto de los huesos, la transmisión nerviosa, la excitabilidad neuromuscular, la contracción del músculo liso, la coagulación sanguínea y la activación enzimática. Durante el embarazo, el metabolismo del calcio sufre una serie de cambios, con el objeto de mantener los niveles plasmáticos y óseos maternos y cubrir los requerimientos del feto.

Durante el segundo y tercer trimestre especialmente, las necesidades de calcio aumentan y con ellas, su absorción, lo cual puede llevar a sufrir una hipercalcemia. Una de las consecuencias más importantes derivadas de esta deficiencia es el recambio óseo materno, que disminuye progresivamente.

Un ensayo aprobado por Children's Hospital and Research Center en Oakland y el Instituto de Ciencias Clínicas y Traslacionales de la Universidad de California, evaluó el efecto de la suplementación con 1000 mg de Calcio y placebo en 64 mujeres durante el resto de embarazo (23). Los resultados demuestran un efecto beneficioso respecto a la pérdida ósea cortical y trabecular periférica durante el embarazo y la ganancia ósea posparto. La Densidad Masa Ósea (DMO) trabecular y total en la tibia tendió a valores más altos ( $P < 0,06$ ) en el grupo de suplementación con

calcio que en el grupo de placebo en los mismos modelos. Se concluye por tanto que la suplementación de calcio en embarazadas podría favorecer la recuperación rápida ósea post-parto.

Por otro lado, existen estudios (24) que asocian el déficit de calcio con la preeclampsia, caracterizada por la aparición de hipertensión arterial y proteinuria a partir de las 20 semanas de gestación.

Por lo tanto, un ensayo clínico trató de comprobar la eficacia de 500mg de calcio o placebo durante las primeras 20 semanas de gestación, para evitar complicaciones como la eclampsia y favorecer nuevos embarazos. En este estudio, 2563 mujeres fueron examinadas, 1355 fueron reclutadas y asignadas al azar (678 de calcio, 677 de placebo) y 651 mujeres de las reclutadas, quedaron embarazadas.

La OMS recomienda la suplementación con calcio a partir de las 20 semanas de embarazo a dosis de 1,5-2,0 g por día (25). En general, la dieta y farmacología de las pacientes cubrirán los requerimientos de calcio aumentados en este periodo. Sin embargo, debido a la falta de evidencia científica, no estaría indicada una suplementación adicional, excepto de aquellas gestantes de alto riesgo, que sean menores de 18 años o presenten riesgo de preeclampsia, por ejemplo.

También hay que destacar la tendencia actual de enriquecimiento con nutrientes en los alimentos de nuestra dieta. Es una estrategia de salud pública muy eficaz para principalmente combatir cualquier déficit, malnutrición o malabsorción de micronutrientes, en este caso. Esta medida es promovida sobre todo por la OMS para mujeres en pleno embarazo, sin embargo, debido a la falta de avance y evidencias existentes, no se conoce la pauta adecuada o al menos la ingesta recomendada para muchos de ellos.

### **3.4.- Vitamina D**

Al igual que el calcio, todavía no se ha establecido una pauta concreta de suplementación, pero no por ello se debe olvidar el mayor requerimiento de la vitamina durante este periodo. El déficit de la vitamina en mujeres gestantes provoca principalmente retraso en el crecimiento intrauterino (CIR), raquitismo, hipocalcemia en el embrión y alteraciones dentales.

Dada la evidencia actual, no se recomienda la suplementación de esta vitamina durante el embarazo, excepto en aquellos casos que la requieran como la obesidad, dietas estrictas, síndrome de malabsorción o enfermedad de Crohn.

Para lograr una mejora en el estatus materno y fetal de la vitamina, se deben tener en cuenta aquellos estudios que hayan planteado distintas pautas de suplementación.

La vitamina D es un modulador inmunológico muy utilizado, por ello, se investigó el efecto sobre la inmunidad neonatal de la administración de suplementos maternos con 4400 UI/día de vitamina D3 durante el segundo y tercer trimestre del embarazo de 51 mujeres, mediante el uso de un subconjunto de muestras de sangre del cordón umbilical de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (26). Demostraron que la suplementación combatía y reducía las comorbilidades del embarazo.

Además, según los resultados, los recién nacidos de madres suplementadas con vitamina D3, tuvieron mayor respuesta innata de citoquinas, mayor estimulación de PHA, y niveles más altos de expresión génica. Dada la evidencia de que las respuestas inmunes neonatales fuertes en la vida temprana se asocia con una disminución del desarrollo de asma, este efecto probablemente conducirá a una mejor salud respiratoria en la vida temprana.

Otro estudio (27), investigó por otra parte la posibilidad del efecto beneficioso de la suplementación de vitamina D en el correcto desarrollo fetal y del recién nacido. Este ensayo tuvo lugar en Bangladesh y abarcó 5 grupos de mujeres gestantes, a los cuales les alternaron distintas pautas de suplementos según el momento del embarazo. Aquellas que tomaron la suplementación, observaron un mejor estatus en sus niveles de vitamina. Sin embargo, no lograron obtener resultados significativos en relación al crecimiento del niño durante el embarazo ni 6 meses después del parto. Ninguna de las conclusiones muestra una evidencia clara o una base estadística de calidad.

A corto plazo, pueden establecerse asociaciones entre los niveles maternos e infantiles de vitamina D, debido a la transferencia de la misma a través de la placenta o durante la lactancia. Dada la estrecha relación entre el estado nutricional materno y el correcto desarrollo del neonato, sería interesante conocer los factores epigenéticos que influyen en la relación durante el embarazo y post-parto (28).

Un estudio publicado en 2018 (28), proporcionó evidencia novedosa sobre cómo la suplementación con vitamina D en madres gestantes producía una alteración en la metilación del ADN en las mismas y en consecuencia, en sus hijos. El grupo examinado mostró un aumento significativo en los niveles de Vitamina D (25(OH)D), mientras que los niveles de calcio y la concentración sérica de parathormona se mantuvieron en niveles normales, lo que evidencia la eficacia y a la vez la seguridad del estudio. En el parto, las madres del grupo de intervención mostraron una ganancia y pérdida de metilación del ADN en los dinucleótidos citosina-guanina (CpG) 76 y 89, respectivamente, en comparación con el grupo placebo. Finalmente, recomiendan que las mujeres embarazadas y que dan el pecho reciban 600 unidades internacionales (UI) diarias de vitamina D y a su vez los bebés reciban

400 UI diarias. Definen un nivel suficiente de 25-hidroxivitamina D [25 (OH) D] como  $>30$  ng / ml en sangre.

### 3.5.- Yodo

El déficit de yodo puede derivar a un bocio endémico, abortos de repetición, retraso en el crecimiento o cretinismo. Si nos referimos a las afecciones relacionadas con la maternidad. Dentro del embarazo, la consecuencia más grave e irreversible es la alteración en el desarrollo cerebral y neurológico del feto.

A pesar de la intención de prevenir y eliminar la deficiencia de yodo, varias estimaciones demuestran que un 26% de la población a nivel mundial, continúan con ingestas insuficientes de este mineral. Los niveles de yodo en las madres gestantes son particularmente importantes durante el primer trimestre del embarazo, ya que el embrión depende únicamente de la ingesta materna y la función tiroidea para su desarrollo (29). Se ha encontrado que una disminución de la función de las hormonas tiroideas en la madre puede ocasionar efectos perjudiciales sobre la migración neuronal, laminación cortical y en la atención visual de los neonatos.

Son pocos los estudios que han analizado la suplementación de yodo en el periodo periconcepcional. Sin embargo, en base a un ensayo primario de nutrición en el 2014, se realizó un análisis (29) respecto al impacto de una pauta de suplementación temprana. Según este estudio, el estado de yodo materno al final del primer trimestre mejoró con la suplementación iniciada en el periodo previo a la concepción, y el estado de yodo se asoció nominalmente con una mayor longitud al nacer y circunferencia de la cabeza. En dos de los tres grupos de estudio ( $n=300$ , India-Guatemala-Pakistán), más de un tercio de las mujeres que recibieron suplementos antes de la concepción tenían una relación yodo-creatinina urinaria  $\geq 250$   $\mu\text{g/g}$ , pero sin evidencia de efectos adversos. Las investigaciones sobre los resultados del crecimiento y el desarrollo neurológico en los hijos de madres en los grupos más bajos en yodo versus grupos más altos serán importantes para evaluar la persistencia de estos efectos gestacionales tempranos (29).

El yodo es un nutriente esencial para la síntesis de las hormonas de la tiroides, triyodotironina (T3) y tiroxina (T4). La hormona tiroestimulante (TSH) que regula la producción de T3 y T4 en la tiroides no ve su función alterada por los niveles de yodo materno, pero en cambio, resulta ser un biomarcador efectivo de la función tiroidea. Se sabe que los niveles de T4 circulante en sangre materna determinan el óptimo desarrollo de la corteza cerebral fetal, sobre todo en la primera mitad de la gestación. En el

primer trimestre se produce un aumento fisiológico de la concentración de T4 circulante, disminuyendo posteriormente. En la segunda mitad, el tiroides fetal comienza a secretar sus propias hormonas tiroideas pero en cantidad insuficiente por lo que la contribución materna sigue siendo fundamental. En un estudio reciente (30) se evidenció una correlación significativa entre la ingesta diaria de yodo y la función de la tiroides de las madres gestantes. En este ensayo piloto, aleatorizado, doble ciego, se reclutaron 200 gestantes sanas y se les asignó un multivitamínico con o sin 150 µg de yodo. Además, recogieron varias muestras de orina y suero para recoger datos como el TSH fetal. El grupo de intervención aumentó sus niveles de yodo entre el segundo y tercer trimestre, mientras que las hormonas tiroideas y la TSH neonatal fueron similares. La suplementación diaria de 150 µg a un grupo de mujeres embarazadas con deficiencia leve de yodo, mejoró su estatus significativamente alcanzando una concentración suficiente. Esta mejora parece haber tenido un impacto positivo en la tiroglobulina materna.

Otro estudio en relación con la función tiroidea (31), examinó además la relación entre el efecto de la suplementación y los niveles del yodo, creatina y volumen. Parte de las mujeres habían recibido suplementación con yodo y otras un placebo. Para medir y valorar la ingesta de yodo se midieron los niveles de tiroglobulina. Según los resultados, no hubo ninguna complicación consecuente a la suplementación. Sin embargo y por desgracia no se pudo demostrar que alguna pauta de suplementación evite los efectos perjudiciales en el desarrollo cognitivo del niño.

Al igual que con los folatos, se recomienda empezar con la suplementación antes del embarazo y mantenerla durante la lactancia, ya que la leche materna es la única fuente de yodo para el niño, en una época de su vida en la que el desarrollo cerebral sigue necesitando las hormonas tiroideas. El consumo excesivo de yodo produce un mayor riesgo de tiroiditis autoinmune o hipertiroidismo en la madre e hipertiroidismo neonatal. Pero la utilización de estos suplementos no supone ningún riesgo porque las cantidades empleadas, aun sumando el consumo habitual de sal yodada y pescado marino, son muy inferiores a las que podrían causar problemas.

### **3.6.- Hierro**

A lo largo de la gestación, como consecuencia a la deficiencia de hierro, la mayoría de las gestantes van a sufrir cambios hematológicos. La anemia ferropénica característica, se considera una de las deficiencias más frecuentes del embarazo, la cual provoca una disminución de los niveles de hemoglobina y de hierro sérico, mientras que la capacidad total de transporte de hierro aumenta (32). Aunque los cambios de hemoglobina durante el embarazo dificultan el diagnóstico de la anemia, se

considera anemia cuando la concentración de hemoglobina es menor de 11.0 g/dL durante el primer y tercer trimestre, o menor de 10.5 g/dL durante el segundo trimestre. En el caso que los niveles de hemoglobina sean menores a 9,5 g/dL se asocian con bajo peso del bebe al nacer, prematuridad y aumento de la mortalidad perinatal. Además, el déficit de hierro también perjudica el rendimiento cognitivo y el desarrollo físico de los recién nacidos. El volumen de plasma aumenta durante el embarazo, lo que reduce la viscosidad de la sangre y mejora su fluidez en el espacio intervilloso de la placenta. El exceso de hierro también se ha asociado a efectos nocivos, si los niveles de hemoglobina están por encima de 13.5 g/L, podría ocasionar hiperviscosidad sanguínea, con disminución de la perfusión placentaria, preeclampsia, eclampsia y crecimiento intrauterino retardado (CIR). Las evidencias más recientes no tienen todavía claro el beneficio de la toma del suplemento sobre el neurodesarrollo del feto (32).

El estudio ECLIPSES en cambio (33), evidenció la importancia de diagnosticar y detectar la deficiencia de hierro desde el principio del embarazo mediante el seguimiento de la ferritina sérica y hemoglobina (Hb) durante las revisiones prenatales. Además, en aquellas mujeres con una concentración elevada de Hb al inicio de su embarazo, recomienda evaluar las mutaciones en el gen HFE (proteína reguladora de hierro homeostática), causante de la mayoría de hemocromatosis. Este estudio incluyó a 791 mujeres, quienes recibieron de forma aleatorizada una pauta distinta de hierro (80 mg/día el primer grupo, 40mg/día el segundo). Concluyeron que es necesario adaptar la dosis pautada en función del contexto y requerimientos nutricionales de cada una de ellas. Dados los resultados, no recomiendan la suplementación diaria.

Existen otras revisiones antiguas que asocian la aparición de anemia con un mayor riesgo de mortalidad materna según la concentración de hemoglobina, aunque es importante identificar la anemia como factor de riesgo y no única causa de mortalidad. La relación existente entre la anemia materna y el bajo peso neonatal, por otra parte, sí tiene una base científica previa. La homocisteína vuelve a estar involucrada y favorece dicho riesgo. La anemia, además, también se ha relacionado con un riesgo de prematuridad.

Respecto a la suplementación, la OMS recomienda que todas las mujeres tomen un suplemento con 30-60 mg diario de hierro elemental para disminuir el riesgo de anemia, BPN (bajo peso nacimiento) o parto pretérmino. En zonas donde la anemia durante el embarazo es particularmente prevalente (> 40% de las mujeres embarazadas con una hemoglobina < 110 g/L) se debe preferir suplementar con 60 mg/d de hierro. (34). En general, se recomiendan los suplementos de dosis bajas de hierro oral durante la segunda mitad del embarazo, mientras que en mujeres con déficit previo la administración de hierro debería iniciarse cuanto antes, como con folato o vitamina D. Para combatir la anemia,

existen otras alternativas a la suplementación de hierro oral, puesto se ha discutido su eficacia a partir del segundo trimestre de embarazo (35). Un estudio pudo comparar dos preparaciones intravenosas como son la carboximaltosa férrica intravenosa. (FCM) y el complejo de sacarosa de hierro (ISC). Observaron que la FCM además de corregir la anemia materna, provocaba un aumento de los niveles de hemoglobina en la madre. Se puede inferir que, aunque la FCM causa un rápido aumento en las reservas de hierro, a largo plazo el ISC es igualmente capaz de dar una suplementación comparable para la reposición de las reservas de hierro. La ventaja de la FCM es su administración en dosis grandes, lo que beneficia y resulta más cómodo a los pacientes. Puede que, por ello, tiendan más a la pauta intravenosa, ya que proporcionan una rápida depleción de hierro con menos efectos adversos que la terapia oral (36). Independientemente de estos datos, se debe valorar al paciente de forma individual y adaptar el tratamiento según sus requerimientos.

### **3.7.- Suplementación Múltiple o Compleja**

Dada la importancia individual de todos los micronutrientes de los que se ha hablado anteriormente resulta de especial interés evaluar los efectos de todos los micronutrientes en cada embarazo de manera conjunta. Por ello, una herramienta o alternativa útil es pautar y recomendar distintos suplementos multivitamínicos. La mayoría de los ensayos revisados y actuales tuvieron lugar en contextos con una población con bajo nivel socioeconómico (Irak, India, Bangladesh), lo que les predispone a un mayor riesgo de déficit micronutrientes múltiples (MMN) debido a la dieta, que carece de diversidad, y a la pobre accesibilidad a los alimentos. Todos los autores concuerdan que la desnutrición materna afecta en el desarrollo a corto y largo plazo de la descendencia. Un ensayo realizado en Malawi (37) se centró en observar los efectos resultantes de tres suplementos múltiples que contenían hierro, de los cuales cabe destacar el formado por ácido fólico y hierro (IFA) y la cápsula de micronutrientes múltiples (MMN). Utilizaron de primeras una dosis de 110 g /L, con el fin de determinar su efecto sobre la anemia y déficit de hierro, sin embargo, no lograron resultados significativos. En cambio, los grupos de control (que no presentaban los déficits antes mencionados) que recibieron MMN, obtuvieron resultados significativamente más altos que el grupo con suplementación IFA.

Una comorbilidad que puede surgir durante el embarazo, es la diabetes gestacional (DMG) que afecta tanto a la salud materna como a la fetal. En países menos desarrollados como Irán, la prevalencia de diabetes es de 18,6%, la cual se ve favorecida por factores como la edad, obesidad, origen étnico o antecedentes familiares. Hay evidencias (38) que sugieren que factores subyacentes como la obesidad imponen el estrés oxidativo en mujeres con DMG, lo que contribuye al inicio y progresión de la

patología. Por lo tanto, algunos estudios han tratado de analizar el efecto sobre el estrés oxidativo de distintos suplementos basados en micronutrientes. A través de un grupo de 60 mujeres iraníes con diabetes y sin receta de hipoglucemiantes orales, se llevó a cabo un estudio de control cuyo objeto fue determinar el impacto de una suplementación conjunta de magnesio-zinc-calcio-vitamina D sobre los parámetros anteriores. Los resultados mostraron una tendencia decreciente del peso de los recién nacidos y una reducción del estrés oxidativo e inflamación. Sin embargo, varias de las limitaciones del estudio fueron la duración del mismo, tamaño pequeño de muestra, y no tener del todo en cuenta los factores ambientales.

Otro estudio (39) comparativo entre suplementos ricos y pobres en micronutrientes, tuvo lugar en la India. Utilizaron medidas de ultrasonido para comprender si había o no efecto nutricional en el desarrollo del embrión. No vieron resultados significativos en el tamaño y crecimiento, aunque recomiendan la medición por ultrasonido como herramienta informativa.

Respecto al yodo, existe una evidencia de 2018 (40) que muestra el resultado de un ensayo controlado con multivitamínicos con y sin yodo (estudio SWIDDICH). Evaluaron el estado cognitivo de 200 niños cuyas madres habían tomado 150 µg de yodo por medio de un multivitamínico. En comparación con los estudios anteriores, realizaron un seguimiento a largo plazo (14 años) por lo que pudo lograr una diferencia significativa de 3 puntos en la insuficiencia de yodo de los niños.

Cabe destacar una intervención en Italia (2020) en relación al efecto de suplementación múltiple y la función del ácido docosahexaenoico (DHA) en el embarazo. El DHA es fundamental en el correcto desarrollo neuro/visual fetal y en la inmunomodulación (41). La suplementación múltiple con DHA durante el segundo y tercer trimestre del embarazo condujo a un aumento significativo en los niveles del mismo en los glóbulos rojos. En el lactante, se observó un grosor del pliegue cutáneo subescapular significativamente mayor en el grupo multivitamínico. Los resultados de seguridad fueron comparables entre los grupos y el suplemento fue bien tolerado. Las recomendaciones nutricionales actuales indican que las mujeres embarazadas y lactantes deben tratar de lograr una ingesta dietética promedio de al menos 200 mg de DHA / día.

Aún cabría la posibilidad de realizar muchas más investigaciones en el ámbito de la nutrición y la reproducción humana, para así adaptar y adecuar las ingestas de las mujeres no sólo a las recomendaciones estándar en función de la edad, sino a los valores de ingestas establecidos para las gestantes, formuladas adecuadamente, para que cualquier beneficio dado pudiera estar contrastado científicamente. Como conclusión, existen evidencias que demuestran una implicación de

determinados nutrientes, ácido fólico, yodo, hierro, calcio, tanto en la fertilidad de las mujeres como en el éxito de los resultados del embarazo. Asimismo, la adecuada ingesta de dichos nutrientes debería iniciarse en el periodo periconcepcional para al menos prevenir cualquier estado deficitario.

#### **4.- DISCUSIÓN.**

El asesoramiento nutricional es esencial para individualizar cada embarazo a los requerimientos de cada gestante. Tal y como se ha visto en este trabajo, debido a los cambios fisiológicos y metabólicos, los requerimientos maternos aumentan progresivamente. En general, estas necesidades nutricionales pueden cubrirse siguiendo una dieta equilibrada y variada, a excepción del ácido fólico, que requiere suplementación.

Es importante respaldar la evidencia científica de la suplementación, determinando qué nutrientes y/o situaciones la requieren y cuáles no. Se debe tener en cuenta además, que ningún micronutriente por sí solo es responsable de los efectos adversos. Por este motivo, la suplementación o la corrección de una deficiencia no será muy eficaz mientras existan otras deficiencias.

Los estudios y revisiones descritos en el trabajo, han abordado la intervención de forma aislada. La mayoría de los ensayos expuestos, refieren a sujetos con grandes deficiencias, por lo que dificulta generalizarlos a la población general.

Respecto a los últimos años, se han logrado implementar muchos más ensayos clínicos aleatorizados que demuestran realmente el efecto de la suplementación en las mujeres gestantes. Sin embargo, todavía parece imposible predecir el efecto de un multivitamínico o mineral, que cubra todos los requerimientos maternos y del feto.

En definitiva, es primordial individualizar cada embarazo y conocer los cambios producidos en el estado materno al menos, para adecuar los requerimientos y favorecer el desarrollo del feto.

#### **5. CONCLUSIONES:**

El dietista-nutricionista está capacitado para adecuar los requerimientos individualizando su tratamiento nutricional, teniendo en cuenta el contexto clínico del paciente, factores ambientales, y el papel de los micronutrientes en cada una de las fases de la gestación. En base a los artículos revisados se han obtenido las siguientes conclusiones:



- La alimentación es capaz de alcanzar las ingestas dietéticas recomendadas establecidas para las gestantes (7, 8).
- Sin embargo, la evidencia científica demuestra la necesidad de incluir suplementación con ácido fólico. Esta vitamina es característica por provocar anomalías congénitas (DTN) en el embrión, como por ejemplo el desarrollo de espina bífida (12, 17).
- El objetivo a largo plazo es determinar una guía nutricional que vaya más allá de las recomendaciones actuales y pueda asesorar a aquellas mujeres en pleno embarazo o con intención de ello, para prevenir las comorbilidades descritas causadas por el soporte nutricional (17, 24, 27, 31, 32, 33).

## 6.- BIBLIOGRAFÍA

1. Health topics. Who.Int. [portal en internet] [actualizado en 2022, citado 15 jun 2022].  
Disponibile en <https://www.who.int/health-topics/>
2. Sociedad Española de Nutrición. SEÑ - Sociedad Española de Nutrición. [portal en internet]  
[actualizado en 2022, citado 21 Jun 2022]. Disponible en:  
<https://www.sennutricion.org/es/inicio>
3. Aixalá, M. T. F. (2017). Microcytic and hypochromic anemia: iron deficiency anemia versus b  
thalassemia trait. *Área Bioquímica Clínica Latinoamericana*, 51(3).  
[http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0325-29572017000300004](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572017000300004)
4. Dysart, K., & MD. (2018). Manual MSD. Hipocalcemia Neonatal.  
<https://www.msmanuals.com/es/professional/pediatría/trastornos-metabólicos-electrolíticos-y-tóxicos-en-recién-nacidos/hipocalcemia-neonatal>
5. Carrillo-Mora, Paul, García-Franco, Alma, Soto-Lara, María, Rodríguez-Vásquez, Gonzalo,  
Pérez-Villalobos, Johendi, & Martínez-Torres, Daniela. (2021). Cambios fisiológicos durante  
el embarazo normal. *Revista de la Facultad de Medicina (México)*, 64(1), 39-48. Epub 06 de  
julio de 2021. <https://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2021.64.1.07>
6. Tejada Pérez, Paúl, Cohen, Aaron, Font Arreaza, Ingrid J, Bermúdez, Carlos, & Schuitemaker  
Requena, Juan B. (2007). Modificaciones fisiológicas del embarazo e implicaciones  
farmacológicas: maternas, fetales y neonatales. *Revista de Obstetricia y Ginecología de  
Venezuela*, 67(4), 246-267.  
[http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0048-77322007000400006&lng=es&lng=es](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322007000400006&lng=es&lng=es).
7. Martínez García, Rosa María, Jiménez Ortega, Ana Isabel, & Navia Lombán, Beatriz. (2016).  
Suplementos en gestación: últimas recomendaciones. *Nutrición Hospitalaria*, 33(Supl. 4),  
3-7. <https://dx.doi.org/10.20960/nh.336>

8. Mousa, A., Naqash, A., & Lim, S. (2019). Ingesta de macronutrientes y micronutrientes durante el embarazo: una visión general de la evidencia reciente. *Nutrientes*, 11(2), 443. <https://doi.org/10.3390/nu11020443>
9. Jouanne, Marie & Oddoux, Sarah & Noël, Antoine & voisin-chiret, anne sophie. (2021). Nutrient Requirements during Pregnancy and Lactation. *Nutrients*. 13. 692. 10.3390/nu13020692.
10. Smithells, R. W., Sheppard, S., & Schorah, C. J. (1976). Vitamin deficiencies and neural tube defects. *Archives of Disease in Childhood*, 51(12), 944–950. <https://doi.org/10.1136/adc.51.12.944>
11. Partearroyo, T., Samaniego-Vaesken, M. . de L., Ruiz, E., & Varela-Moreiras, G. (2018). Assessment of micronutrients intakes in the Spanish population: a review of the findings from the Anibes study. *Nutrición Hospitalaria*, 35(6). <https://doi.org/10.20960/nh.2282>
12. Chen, M., Rose, C. E., Qi, Y. P., Williams, J. L., Yeung, L. F., Berry, R. J., Hao, L., Cannon, M. J., & Crider, K. S. (2020). Acid Supplementation. 109(5), 1452–1461. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz027>.
13. C, B., H.K, B., R, G., A, L., K, P., L, P., C, R., B, K., & I, C. (2011). Micronutrients in pregnancy: Current knowledge and unresolved questions. *ELSEVIER*, 30(6), 689–701. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.clnu.2011.08.004>
14. Qu, Y., Lin, S., Zhuang, J., Bloom, M. S., Smith, M., Nie, Z., Mai, J., Ou, Y., Wu, Y., Gao, X., Tan, H., & Liu, X. (2020). First-trimester maternal folic acid supplementation reduced risks of severe and most congenital heart diseases in offspring: A large case-control study. *Journal of the American Heart Association*, 9(13). <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.015652>
15. Caffrey, A., McNulty, H., Rollins, M., Prasad, G., Gaur, P., Talcott, J. B., Witton, C., Cassidy, T., Marshall, B., Dornan, J., Moore, A. J., Ward, M., Strain, J. J., Molloy, A. M., McLaughlin, M., Lees-Murdock, D. J., Walsh, C. P., & Pentieva, K. (2021). Effects of maternal folic acid supplementation during the second and third trimesters of pregnancy on

- neurocognitive development in the child: an 11-year follow-up from a randomised controlled trial. *BMC Medicine*, 19(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s12916-021-01914-9>
16. Dai, C., Fei, Y., Li, J., Shi, Y., & Yang, X. (2021). A Novel Review of Homocysteine and Pregnancy Complications. *BioMed Research International*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/6652231>
17. Murphy, M. S. Q., Muldoon, K. A., Sheyholislami, H., Behan, N., Lamers, Y., Rybak, N., White, R. R., Harvey, A. L. J., Gaudet, L. M., Smith, G. N., Walker, M. C., Wen, S. W., & MacFarlane, A. J. (2021). Impact of high-dose folic acid supplementation in pregnancy on biomarkers of folate status and 1-carbon metabolism: An ancillary study of the Folic Acid Clinical Trial (FACT). *American Journal of Clinical Nutrition*, 113(5), 1361–1371. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa407>
18. National Library of Medicine. (2021). MedlinePlus. Ácido Fólico. <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/natural/1017.html>
19. Van der Windt, M., Schoenmakers, S., van Rijn, B., Galjaard, S., Steegers-Theunissen, R., & van Rossem, L. (2021). Epidemiology and (Patho)physiology of folic acid supplement use in obese women before and during pregnancy. *Nutrients*, 13(2), 1–16. <https://doi.org/10.3390/nu13020331>
20. Hasbaoui, B. El, Mebrouk, N., Saghir, S., Yajouri, A. El, Abilkassem, R., & Agadr, A. (2021). Vitamin b12 deficiency: Case report and review of literature. *Pan African Medical Journal*, 38, 2–7. <https://doi.org/10.11604/pamj.2021.38.237.2096>
21. Kucha, W., Seifu, D., Tirsit, A., Yigeremu, M., Abebe, M., Hailu, D., Tsehay, D., & Genet, S. (2022). Folate, Vitamin B12, and Homocysteine Levels in Women With Neural Tube Defect-Affected Pregnancy in Addis Ababa, Ethiopia. *Frontiers in Nutrition*, 9(April), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.873900>
22. Srinivasan, K., Thomas, T., Kapanee, A. R. M., Ramthal, A., Bellinger, D. C., Bosch, R. J., Kurpad, A. V., & Duggan, C. (2017). Effects of maternal vitamin B12 supplementation on

- early infant neurocognitive outcomes: a randomized controlled clinical trial. *Maternal and Child Nutrition*, 13(2), 1–11. <https://doi.org/10.1111/mcn.12325>
23. Cullers, A., King, J. C., Van Loan, M., Gildengorin, G., & Fung, E. B. (2019). Effect of prenatal calcium supplementation on bone during pregnancy and 1 y postpartum. *American Journal of Clinical Nutrition*, 109(1), 197–206. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy233>
24. Hofmeyr, G. J., Betrán, A. P., Singata-Madliki, M., Cormick, G., Munjanja, S. P., Fawcus, S., Mose, S., Hall, D., Ciganda, A., Seuc, A. H., Lawrie, heresa A., Bergel, E., Roberts, ames M., Dadelszen, P. von, & Belizán, J. M. (2019). Prepregnancy and early pregnancy calcium supplementation among women at high risk of pre-eclampsia: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *National Library of Medicine*, 393(10169), 330–339. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016%2FS0140-6736\(18\)31818-X](https://doi.org/https://doi.org/10.1016%2FS0140-6736(18)31818-X)
25. Efectos de la Salud, O. P. (2021). Síntesis de evidencia y recomendaciones para el manejo de la suplementación con calcio antes y durante el embarazo para la prevención de la preeclampsia y sus complicaciones. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 45, 1. <https://doi.org/10.26633/rpsp.2021.134>
26. Hornsby, E., Pfeffer, P. E., Laranjo, N., Cruikshank, W., Tuzova, M., Litonjua, A. A., Weiss, S. T., Carey, V. J., O'Connor, G., & Hawrylowicz, C. (2018). Vitamin D supplementation during pregnancy: Effect on the neonatal immune system in a randomized controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 141(1), 269-278.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.02.039>
27. Khatiwada, A., Wolf, B. J., Mulligan, J. K., Shary, J. R., Baatz, J. E., Newton, D. A., Hawrylowicz, C., Hollis, B. W., & Wagner, C. L. (2021). Effects of Vitamin D Supplementation on Circulating Concentrations of Growth Factors and Immune-mediators in Healthy Women during Pregnancy in Healthy Women during Pregnancy. 89(3), 554–562. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0885-7>

28. Anderson, C. M., Gillespie, S. L., Thiele, D. K., Ralph, J. L., & Ohm, J. E. (2018). Effects of Maternal Vitamin D Supplementation on the Maternal and Infant Epigenome. *Breastfeeding Medicine*, 13(5), 371–380. <https://doi.org/10.1089/bfm.2017.0231>
29. Young, A. E., Kemp, J. F., Uhlsøn, C., Westcott, J. L., Ali, S. A., Saleem, S., Garcès, A., Figueroa, L., Somannavar, M. S., Goudar, S. S., Hambidge, K. M., Hendricks, A. E., Krebs, N. F., Dhaded, S. M., Vernekar, S. S., Herekar, V. R., McClure, E. M., Das, A., Thorsten, V. R., ... Koso-Thomas, M. W. (2021). Improved first trimester maternal iodine status with preconception supplementation: The Women First Trial. *Maternal and Child Nutrition*, 17(4), 1–12. <https://doi.org/10.1111/mcn.13204>
30. Manousou, S., Eggertsen, R., Hulthén, L., & Filipsson Nyström, H. (2021). A randomized, double-blind study of iodine supplementation during pregnancy in Sweden: pilot evaluation of maternal iodine status and thyroid function. *European Journal of Nutrition*, 60(6), 3411–3422. <https://doi.org/10.1007/s00394-021-02515-1>
31. Censi, S., Watutantrige-Fernando, S., Groccia, G., Manso, J., Plebani, M., Faggian, D., Mion, M. M., Venturini, R., Andrisani, A., Casaro, A., Vita, P., Avogadro, A., Camilot, M., Scaroni, C., Bertazza, L., Barollo, S., & Mian, C. (2019). The effects of iodine supplementation in pregnancy on iodine status, thyroglobulin levels and thyroid function parameters: Results from a randomized controlled clinical trial in a mild-to-moderate iodine deficiency area. *Nutrients*, 11(11). <https://doi.org/10.3390/nu11112639>
32. Means, R. T. (2020). Iron deficiency and iron deficiency anemia: Implications and impact in pregnancy, fetal development, and early childhood parameters. *Nutrients*, 12(2). <https://doi.org/10.3390/nu12020447>
33. Vázquez, L. I., Arija, V., Aranda, N., Aparicio, E., Serrat, N., Fargas, F., Ruiz, F., Pallejà, M., Coronel, P., Gimeno, M., & Basora, J. (2019). The effectiveness of different doses of iron supplementation and the prenatal determinants of maternal iron status in pregnant spanish women: ECLIPSES study. *Nutrients*, 11(10). <https://doi.org/10.3390/nu11102418>

34. Perichart-Perera, O., Rodríguez-Cano, A. M., & Gutiérrez-Castrellón, P. (2020). Relevance of nutritional supplements during pregnancy: Role of iron, folic acid, vitamin d, calcium and multiple micronutrients. *Gaceta Medica de Mexico*, 156(Supl 3), S1–S26. <https://doi.org/10.24875/GMM.M20000434>
35. Jose, A., Mahey, R., Sharma, J.B., Bhatla, N., Saxena, R., Kalaivani, M., & Kriplani, A. (2019). Comparación de la carboximaltosa férrica y el complejo de sacarosa de hierro para el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en el ensayo controlado aleatorio durante el embarazo. *BMC embarazo y parto*, 19(1), 54. <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2200-3>
36. Elstrott, B., Khan, L., Olson, S., Raghunathan, V., DeLoughery, T., & Shatzel, J. J. (2020). El papel de la repleción de hierro en la anemia por deficiencia de hierro en adultos y otras enfermedades. *Revista europea de hematología*, 104(3), 153–161. <https://doi.org/10.1111/ejh.13345>
37. Jorgensen, J. M., Ashorn, P., Ashorn, U., Baldiviez, L. M., Gondwe, A., Maleta, K., Nkhoma, M., & Dewey, K. G. (2018). Effects of lipid-based nutrient supplements or multiple micronutrient supplements compared with iron and folic acid supplements during pregnancy on maternal haemoglobin and iron status. *Maternal and Child Nutrition*, 14(4), 1–11. <https://doi.org/10.1111/mcn.12640>
38. Jamilian, M., Mirhosseini, N., Eslahi, M., Bahmani, F., Shokrpour, M., Chamani, M., & Asemi, Z. (2019). The effects of magnesium-zinc-calcium-vitamin D co-supplementation on biomarkers of inflammation, oxidative stress and pregnancy outcomes in gestational diabetes. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 19(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2258-y>
39. Lawande, A., Di Gravio, C., Potdar, R. D., Sahariah, S. A., Gandhi, M., Chopra, H., Sane, H., Kehoe, S. H., Marley-Zagar, E., Margetts, B. M., Jackson, A. A., & Fall, C. H. D. (2018). Effect of a micronutrient-rich snack taken preconceptionally and throughout pregnancy on ultrasound measures of fetal growth: The Mumbai Maternal Nutrition Project (MMNP). *Maternal and Child Nutrition*, 14(1), 1–12. <https://doi.org/10.1111/mcn.12441>



40. Manousou, S., Johansson, B., Chmielewska, A., Eriksson, J., Gutefeldt, K., Tornhage, C. J., Eggertsen, R., Malmgren, H., Hulthen, L., Domellöf, M., & Nystrom Filipsson, H. (2018). Role of iodine-containing multivitamins during pregnancy for children's brain function: Protocol of an ongoing randomised controlled trial: The SWIDDICH study. *BMJ Open*, 8(4), 1–10. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019945>
41. Massari, M., Novielli, C., Mandò, C., Di Francesco, S., Porta, M. Della, Cazzola, R., Panteghini, M., Savasi, V., Maggini, S., Schaefer, E., & Cetin, I. (2020). Multiple micronutrients and docosahexaenoic acid supplementation during pregnancy: A randomized controlled study. *Nutrients*, 12(8), 1–16. <https://doi.org/10.3390/nu12082432>