



Suplementación con micronutrientes en el embarazo.

Supplementation with micronutrients in pregnancy.

Autor: Marta Isabel Giménez Campos.

Director: Sonia Santander Ballestin.



Trabajo Fin de Grado Medicina.

Curso 2016 – 2017.



1542

**Universidad
Zaragoza**



ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. VITAMINAS.....	4
2.1. Vitamina A.....	4
2.2. Vitamina C.....	6
2.3. Vitamina E.....	7
2.4. Vitamina D.....	8
2.5. Vitamina K.....	9
2.6. Vitamina B ₆	10
2.7. Vitamina B ₅	11
2.8. Vitaminas B ₁ y B ₂	11
3. ÁCIDO FÓLICO Y VITAMINA B ₁₂	12
4. MINERALES.....	14
4.1. Calcio, fósforo y magnesio.....	14
4.2. Yodo.....	16
4.3. Hierro.....	18
4.4. Zinc.....	20
4.5. Selenio.....	21
5. ÁCIDOS GRASOS ω_3	21
6. PAPEL DE LA NUTRICIÓN EN LA PREVENCIÓN Y CONTROL DE PATOLOGÍAS ASOCIADAS AL EMBARAZO.....	23
6.1. Preeclampsia y eclampsia.....	23
6.2. Diabetes gestacional.....	26
6.3. Náuseas y vómitos.....	27
7. CONCLUSIÓN.....	28
8. MATERIAL Y MÉTODOS.....	31
9. BIBLIOGRAFÍA.....	32



Resumen

El embarazo supone todo un reto desde el punto de vista nutricional, ya que las necesidades de energía, proteínas, vitaminas y minerales aumentan, y una alteración en su ingesta puede afectar a la salud materno-fetal.

Por este motivo la adecuada nutrición de las mujeres debe plantearse como objetivo para prevenir desequilibrios nutricionales que interfieran en los resultados del embarazo, especialmente durante el primer trimestre de embarazo y en el periodo previo a la concepción. Si la dieta no logra cubrir estos requerimientos será necesario acudir a la suplementación.

La deficiencia o el exceso de algunos nutrientes en las mujeres embarazadas, se asocia a problemas en el crecimiento y desarrollo fetal (retraso en el crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer o malformaciones congénitas), a complicaciones durante el embarazo (preeclampsia y diabetes gestacional), e incluso a alteraciones en el desarrollo posterior de los niños.

Actualmente se dispone de evidencias sobre el beneficio que aporta la suplementación con micronutrientes en los resultados perinatales, aunque su utilización indiscriminada puede ser controvertida al no conocerse bien los posibles efectos secundarios de dosis excesivas.

Como intervenciones más importantes y aceptadas durante el embarazo destacan:

- La suplementación con ácido fólico para la prevención de los defectos congénitos del tubo neural.
- La suplementación con yodo durante todo el embarazo y lactancia.
- La suplementación con hierro oral durante la segunda mitad del embarazo en las mujeres sin riesgo de ferropenia.

En general, serían necesarios más estudios experimentales con el fin de demostrar de forma clara los beneficios de la suplementación con los diferentes micronutrientes y de ajustar las dosis diarias recomendadas y, en consecuencia, la nutrición periconcepcional recomendada para la madre.

Palabras clave: embarazo, vitaminas, minerales, suplementación, requerimientos, salud materno-fetal.



Abstract

Pregnancy supposes a challenge from a nutritional perspective, due to the fact that energy, protein, vitamin and mineral needs increase during the pregnancy period, and it can affect maternal-fetal health.

That is the reason why correct nutrition of pregnant women must be an objective to prevent nutritional imbalances that interfere in pregnancy results, especially during the first trimester or pregnancy and the previous period of conception. If diet cannot provide all the nutritional requirements, it will be necessary to use nutritional supplementation.

Deficiency or excess of nutrients in pregnancy women can have negative effects on fetal growth (intrauterine growth retardation, low birth weight or congenital malformations) and pregnancy development (pre-eclampsia, gestational diabetes). It could also increase the risk of disease in adult life.

Nowadays, there is evidence of the benefits of micronutrient supplementation in perinatal results, indiscriminate use may be controversial due to the fact that the side effects of excessive doses are not known.

The most important and accepted interventions during pregnancy are:

- Folic acid supplementation to prevent congenital neural tube defects.
- Iodine supplementation during pregnancy and lactation.
- Oral iron supplementation during the second half of pregnancy in women without iron deficiency.

In general, it would be necessary experimental studies to demonstrate benefits of supplementation with different micronutrients and to adjust the recommended daily doses and the recommended periconceptional nutrition for mothers.

Keywords: Pregnancy, vitamins, minerals, supplementation, requirements, maternal-fetal health.



1. INTRODUCCIÓN.

Entre la población es frecuente la creencia de que una dieta equilibrada y variada es suficiente para cubrir las necesidades de energía y nutrientes en las diferentes etapas de la vida y estados fisiológicos diversos.

Durante el **embarazo** la mujer va a sufrir una serie de cambios fisiológicos en su organismo, principalmente a nivel de su sistema endocrino, digestivo, cardiovascular, hematológico, respiratorio y renal²¹.

Esta nueva situación conlleva un aumento de las demandas de energía, proteínas, vitaminas y minerales. Por lo tanto, los requerimientos serán mayores en comparación con los de una mujer sana no gestante^{10, 17}.

Investigaciones recientes proponen que las deficiencias o excesos de algunos nutrientes se asocian a problemas en el crecimiento y desarrollo fetal, a complicaciones durante el embarazo y alteraciones en el desarrollo posterior de los niños^{10, 17, 18}. Se habla incluso de enfermedades del adulto con origen fetal, así como de posibles alteraciones de salud que sufren mujeres que tuvieron deficiencias durante el embarazo.

Enfermedades cardiovasculares como las coronariopatías, la hipertensión y la diabetes mellitus tipo 2 pueden tener parte de su origen en un crecimiento y desarrollo intrauterino mermado. Se cree por tanto que las condiciones que se establecen durante este periodo temprano en la vida pueden tener efectos permanentes sobre la fisiología estructural y el metabolismo^{21, 22}.

Las deficiencias durante la gestación se han relacionado también con una peor calidad nutricional de la leche materna, lo que afectaría la situación nutricional del neonato en sus primeras etapas de la vida. De hecho, cuanto peor sea la condición nutricional de la madre al inicio de la gestación, mayor valor tiene la mejora de la dieta prenatal, de los suplementos nutricionales, o de ambos, sobre el curso y resultado del proceso^{21, 22}.

Tengamos en cuenta que el feto depende completamente de la madre para su crecimiento y desarrollo, por lo que, el estado físico general de la madre va a afectar directamente a su salud y posibilidades de sobrevivir^{10, 17, 18}.

En el caso de la mujer embarazada y en periodo de lactancia, las ingestas recomendadas son prácticamente imposibles de cubrir solo con la dieta y en muchos casos se encuentran deficiencias subclínicas, principalmente para vitaminas y minerales^{18, 22}.



Aún más difícil va a resultar si se considera el nuevo reto de conseguir los aportes de nutrientes no sólo para evitar las deficiencias, sino para conseguir una salud óptima²¹.

Los **micronutrientes** son aquellas sustancias químicas que, ingeridas en pequeñas cantidades, permiten regular los procesos metabólicos y bioquímicos de nuestro organismo¹.

En función de su naturaleza podemos hablar de micronutrientes orgánicos (vitaminas) e inorgánicos (los minerales).

A diferencia de los macronutrientes, los necesitamos en cantidades muy pequeñas, del orden de miligramos e incluso microgramos.

Estas sustancias cumplen una función esencial en nuestros procesos nutritivos y aunque no aportan energía, su ingesta es fundamental para el buen funcionamiento del cuerpo humano. El déficit o carencia de alguno de ellos puede acarrear:

- Deficiencias en el crecimiento.
- Problemas para el desarrollo de las funciones cognitivas y fisiológicas.
- Inmunodeficiencias.

Pero es importante señalar que un exceso de los mismos también afectará de forma negativa a nuestra salud, lo que pone de manifiesto la importancia de establecer la dosis adecuada para cada situación concreta²².

En ocasiones su demanda es tan pequeña que no necesitamos ingerirlos diariamente, como es el caso de la vitamina A, la vitamina D o la vitamina B₁₂.

Destacan por su enorme importancia las vitaminas y minerales³:

Vitaminas:

La mayoría de las vitaminas son nutrientes esenciales, así que deben ser ingeridas de fuentes externas. En función de su solubilidad, se clasifican en dos grupos:

- Hidrosolubles (se disuelven en agua): complejo vitamínico B y vitamina C.
- Liposolubles (se disuelven en ácidos grasos): vitaminas A, D, E y K.

Minerales:

En cuanto a los minerales, todos ellos nutrientes esenciales, suelen clasificarse en tres grupos, en función de su demanda:



- Macroelementos: sodio, potasio, calcio, fósforo, magnesio, cloro y azufre. Aquellos que nuestro cuerpo demanda en mayor cantidad (se miden en gramos).
- Microelementos: hierro, flúor, yodo, manganeso, cobalto, cobre y zinc. Se necesitan en menor cantidad (se miden en miligramos).
- Oligoelementos o elementos traza: silicio, níquel, cromo, litio, molibdeno y selenio. Aquellos que nuestro organismo requiere en muy pequeñas cantidades (del orden de microgramos).

Estos minerales se encuentran en los alimentos de diversas formas, mezclados o combinados con los distintos macronutrientes.

Como ejemplos de todo lo indicado señalar que una deficiencia de β caroteno, magnesio, zinc y calcio entre otros, podría aumentar el riesgo de padecer una preeclampsia. Quedaría por estudiar si el dar suplementos a las mujeres embarazadas evitaría esta situación. De igual forma, el déficit de hierro podría disminuir el peso del recién nacido, aumentar la posibilidad de parto prematuro y aumentar las complicaciones durante el parto. En este caso, la administración de hierro durante el embarazo es una estrategia que está ampliamente aceptada, pero para la que no se han desarrollado estudios controlados^{21, 22}.

Ninguna estrategia aislada dará lugar por sí sola a grandes mejoras, lo que hace necesario buscar estrategias para mejorar el estado nutricional de las mujeres embarazadas en general^{10, 17, 21}.

La mortalidad materna sigue siendo alta en muchos países en vías de desarrollo y los embarazos están rodeados de una alta incidencia de abortos naturales, partos prematuros, bajo peso al nacer y traumas en el parto^{17, 21}.

Se va a tratar de analizar los efectos de las carencias nutricionales sobre la morbilidad y la mortalidad maternas y el recién nacido.



2. VITAMINAS.

En general, dadas las características fisiológicas de la gestación, hay un aumento generalizado de las demandas de vitaminas, en mayor o menor grado.

2.1. Vitamina A.

También conocida como **retinol** cuando se obtiene de alimentos animales o **β caroteno** si procede de frutas y verduras⁸.

Juega un papel importante en la reproducción, diferenciación y proliferación celular, así como en el desarrollo y maduración de los órganos. En consecuencia, su deficiencia podría asociarse con partos prematuros, retraso del crecimiento intrauterino y bajo peso al nacer, así como un incremento de la mortalidad materna²¹.

En un amplio estudio realizado en Nepal sobre la administración de vitamina A, se siguió a 22.189 mujeres embarazadas que recibieron una dosis semanal de placebo, vitamina A o β caroteno⁸.

Se registraron las muertes durante el embarazo y hasta 12 semanas después del parto. Si se excluyen las muertes por accidente y enfermedades crónicas la mortalidad fue¹⁴:

- 43 en el grupo que no tomo nada.
- 33 en el grupo que recibió vitamina A.
- 23 en el que recibió β caroteno.

Sólo el grupo que recibió β caroteno mostró diferencias significativas.

Si solamente se tiene en cuenta la definición habitual de muertes relacionadas con el embarazo, los resultados dejan de ser significativos, ya que el periodo de seguimiento fue mayor a las 6 semanas posparto normalmente aceptadas.

En términos generales, la evidencia no es concluyente como para recetar suplementos de vitamina A durante el embarazo.

El déficit de vitamina A parece facilitar el desprendimiento prematuro de la placenta y la preeclampsia. Las últimas teorías sobre el papel que desempeña el estrés oxidativo en la fisiopatología de la preeclampsia han generado un gran interés en el efecto del β caroteno durante el embarazo.

Se cree que los radicales libres son los elementos tóxicos que afectan de forma negativa a la función vascular materna. Un estudio aleatorio reciente parece confirmar esta teoría del estrés oxidativo como una causa de preeclampsia, demostrando que los bajos niveles de vitaminas E, C y β caroteno (todas ellas vitaminas antioxidantes) están



asociados a un mayor riesgo de preeclampsia. Debe destacarse que las mujeres participantes en este estudio se reclutaron debido a un Doppler arterial uterino anormal, por lo que los efectos de una suplementación con una base poblacional serían mucho menores¹⁴.

Otros estudios documentan una asociación entre los niveles de vitamina A en el suero de las madres y el riesgo de transmitir el VIH de madre a hijo en mujeres infectadas^{14, 21}.

Estudios controlados sobre la suplementación en Tanzania y Sudáfrica¹⁴:

- En Tanzania, 728 mujeres embarazadas VIH positivas recibieron un suplemento diario de β caroteno o un placebo. No hubo ninguna diferencia entre los dos grupos en cuanto al riesgo de infección de VIH a los 3 meses de edad, ni hubo diferencias en las tasas de mortalidad fetal. Sin embargo, la vitamina A parecía protegerlas contra un parto prematuro, y los niños que nacieron prematuros presentaban un menor riesgo de estar infectados por el VIH.
- En Sudáfrica, 1.075 mujeres embarazadas seropositivas fueron asignadas a cuatro grupos que recibieron vitamina A, multivitaminas, multivitaminas con vitamina A o un placebo. Los multivitamínicos, pero no la vitamina A, dieron lugar a un aumento significativo de los valores de CD4, CD8 y CD3 y a una disminución de muertes fetales, parto prematuro y bajo peso al nacer.

Debe tenerse en cuenta que el aporte excesivo de esta vitamina puede ser potencialmente teratogénico produciendo alteraciones cardiovasculares, renales, faciales y neurológicas en el bebé²¹.

Por ahora no se han realizado estudios que demuestren de manera incuestionable que un programa de suplementación con vitamina A beneficie la mortalidad materna, el peso neonatal o los partos prematuros.

En las mujeres deficitarias o con riesgo de preeclampsia sí se recomienda la suplementación¹⁴.

La dosis óptima aceptada es de **770 equivalentes de retinol**²¹.



2.2. Vitamina C.

Se le conoce como **ácido ascórbico**, y junto con las vitaminas E y A compone el grupo de **antioxidantes**⁸.

La deficiencia de ácido ascórbico se ha asociado con un mayor riesgo de sufrir infecciones, rotura prematura de membranas y preeclampsia²¹.

Estudios aleatorios, a doble ciego y controlados con placebo, muestran que la vitamina C, al igual que el resto de vitaminas antioxidantes, contribuye a reducir el estrés oxidativo y en consecuencia a mejorar el curso de la preeclampsia. Las vitaminas E y C actúan de forma complementaria y sinérgica: la vitamina C ayuda a transformar de nuevo la vitamina E oxidada en su forma útil y así colabora restableciendo las reservas de vitamina E⁴.

En dichos estudios, la proporción de partos prematuros fue mayor en el grupo que recibió placebo que en el que recibió antioxidante, lo que apoya la hipótesis de que el estrés oxidativo es responsable de la disfunción endotelial típica de la preeclampsia. Sin embargo, antes de introducir el ácido ascórbico como procedimiento rutinario del manejo clínico de la preeclampsia o la rotura prematura de membranas, sería necesario llevar a cabo un estudio multicéntrico con mayor número de pacientes.

En fumadoras sí se ha comprobado que es necesario aumentar las ingestas recomendadas para la vitamina C, dado que su dieta suele ser más incorrecta, con menor contenido en frutas y verduras e incluso a igualdad de ingesta, los niveles séricos de esta vitamina son más bajos. El consumo de tabaco puede suponer una situación de estrés oxidante para la mujer embarazada y para su hijo²¹.

En relación con las ingestas dietéticas de referencia, se han marcado en **85 miligramos al día**, 10 miligramos al día más comparativamente a las de la mujer adulta. En el caso de las fumadoras y otros grupos de alto riesgo, se estima necesario un aumento en la ingesta de 50 miligramos al día respecto a la mujer adulta no fumadora²¹.

Algunos estudios señalan un incremento moderado en el riesgo de parto prematuro en gestantes con suplementos y el exceso podría provocar en el recién nacido un escorbuto “de rebote”.



2.3. Vitamina E.

La vitamina E o **tocoferol** es un antioxidante importante para el éxito del embarazo. Aunque la deficiencia de vitamina E es poco frecuente en los adultos sanos, en las mujeres embarazadas la ingesta dietética insuficiente de vitamina E puede provocar complicaciones como la preeclampsia o el desprendimiento prematuro de la placenta^{4, 21}.

Parece que las mujeres con un peor estado en vitamina E tienen con mayor frecuencia niños prematuros, con bajo peso al nacer y con mayor riesgo de sufrir anemia hemolítica. En los recién nacidos prematuros se ha vinculado a displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, retinopatía del prematuro, y enterocolitis necrotizante.

Por otra parte, al aumentar la edad de la embarazada se encuentra un descenso en los niveles de vitamina E en suero y posteriormente en leche. Por tanto, sería recomendable controlar la situación nutricional y utilizar suplementos en las gestantes de mayor edad²¹.

Las ingestas dietéticas de referencia en el embarazo no difieren de la mujer adulta: **15 miligramos de tocoferol al día**²¹.

Sobre la suplementación con vitamina E, se realizó una revisión de 21 ensayos que incluyeron a más de 21.000 mujeres. En general, los ensayos eran de calidad variable y hubo solo tres estudios sobre la administración de suplementos de vitamina E, pero ninguno de estos estudios contribuyó con datos⁴.

El resto de estudios incluían vitamina C y suplementos adicionales.

Hubo una reducción en el número de desprendimientos placentarios prematuros en las mujeres que recibieron suplementos de vitamina E en combinación con otros agentes. Sin embargo, no está claro si este resultado se debió a la vitamina E o a los otros agentes utilizados en el suplemento⁴.

La revisión encontró que puede haber efectos perjudiciales asociados con los suplementos de vitamina E en el embarazo, ya que hubo un aumento en el riesgo de dolor abdominal y rotura prematura de las membranas fetales a término en las mujeres que recibieron suplementos de vitamina E en combinación con otros suplementos⁴.

Los datos no apoyan la administración de suplementos de vitamina E en combinación con otros suplementos para la prevención la mortalidad materna y neonatal, el parto prematuro, la preeclampsia, la rotura prematura de membrana, ni el crecimiento fetal deficiente⁴.



En definitiva, no hubo pruebas convincentes de que la administración de suplementos de vitamina E en combinación con otros suplementos dé lugar a efectos beneficiosos o perjudiciales importantes en el embarazo^{8, 21}.

2.4. Vitamina D.

Se le denomina **calciferol**, **ergocalciferol** (D2) o **colecalfiferol** (D3). El organismo puede sintetizarla mediante la exposición solar o adquirirla a través de la dieta. Es esencial para el mantenimiento de la mineralización ósea a través de la regulación de la homeostasis del calcio y del fósforo. También posee efectos a nivel del sistema inmune, endocrino, y cardiovascular³.

La forma biológicamente activa de vitamina D (1,25-dihidroxicolecalciferol) circula en plasma en concentraciones elevadas durante la gestación, y es imprescindible para la deposición efectiva del calcio en el feto^{8, 21}.

La deficiencia de vitamina D puede producir alteraciones en el metabolismo del calcio, tanto en la madre como en el feto, siendo las más frecuentes la hipocalcemia neonatal y tetania, la hipoplasia infantil del esmalte dental y la osteomalacia materna. En el caso de la hipocalcemia neonatal se podría reducir su incidencia mediante la suplementación de 10 microgramos al día^{6, 21}.

Una revisión sistemática y metaanálisis recientes de 31 estudios basados en la observación del estado de la vitamina D materno y los resultados del embarazo indicaron que la insuficiencia de vitamina D puede estar asociada con diabetes mellitus gestacional, preeclampsia, y vaginosis bacteriana en mujeres embarazadas.

El papel de la vitamina D en la regulación de la glucosa durante el embarazo fue recientemente reportado en un ensayo aleatorio, doble ciego, controlado con placebo en 54 mujeres embarazadas diagnosticadas con diabetes mellitus gestacional. La suplementación con 50.000 unidades de colecalfiferol dos veces durante un periodo de seis semanas, dio como resultado un descenso significativo de la glucosa del plasma y la concentración de insulina del suero en ayunas, en una resistencia a la insulina reducida, y una sensibilidad a la insulina mejorada en comparación al placebo. Esto sugiere que la deficiencia de vitamina D puede afectar adversamente en la tolerancia a la glucosa durante el embarazo y contribuir a la aparición de la diabetes mellitus gestacional. No obstante, los beneficios potenciales de la suplementación con vitamina D para su prevención no han sido evaluados³.

También podría aumentar el riesgo de fetos pequeños para su edad gestacional y de bajo peso al nacer. En este caso, aunque el número de ensayos de intervención es



demasiado limitado para establecer conclusiones, algunos expertos defienden que la suplementación con una dosis de 25 miligramos al día podría aumentar la ganancia de peso y estatura durante la vida postnatal⁸.

Estudios recientes sobre la vitamina D materna durante el embarazo y la incidencia de patologías respiratorias y alergias en niños, evidenció que la suplementación de 108 mujeres embarazadas en el tercer trimestre con colecalciferol no disminuyó el riesgo de sibilancias, rinitis alérgica, infecciones del tracto respiratorio y eczema a los tres años de edad, en comparación al placebo. Incluso se han reportado casos de alergias alimentarias en niños cuya madre presentó niveles elevados de esta vitamina en suero³.

Dada la relación entre la insuficiencia de vitamina D y la autoinmunidad se ha propuesto la posibilidad de que los niños con carencia de esta vitamina durante el embarazo pudieran desarrollar posteriormente una diabetes tipo 1 o autoinmune. No obstante, estudios realizados en niños con alto riesgo genético de contraer diabetes tipo 1 no han evidenciado ninguna asociación³.

La deficiencia es más frecuente durante el invierno, en mujeres que viven en países o zonas con escasa exposición solar y en aquellas que siguen regímenes vegetarianos o con un bajo consumo de productos lácteos. Por lo que en estos casos habría que prestar mayor atención e intentar asegurar la correcta ingesta de vitamina D a través de la dieta (leche, productos lácteos fortificados y pescados grasos) o a través de suplementos nutricionales en caso necesario^{6, 21}.

2.5. Vitamina K.

La vitamina K es un cofactor esencial para la carboxilación de residuos de ácido glutámico en muchas proteínas dependientes de la vitamina K que están involucradas en la coagulación sanguínea, el metabolismo óseo, la prevención de la mineralización de vasos, y la regulación de varias funciones celulares⁵.

La deficiencia de vitamina K incrementa el riesgo de hemorragias por lo que se recomienda una inyección de vitamina K para proteger a todos los recién nacidos de sangrados intracraneales potencialmente mortales³.

El nivel de ingesta adecuada para la vitamina K está establecido en **90 microgramos al día** para las mujeres. No hay datos suficientes para establecer unas ingestas recomendadas diferenciadas en la gestación^{3, 21}.

Las dietas habituales contienen un elevado aporte de esta vitamina en relación a las ingestas recomendadas de la mujer no gestante, por lo que no hay necesidad de recomendaciones específicas^{3, 21}.

La American Cancer Society propone la suplementación con vitamina K en mujeres embarazadas que toman medicamentos anticonvulsivos o en aquellas que han sufrido colestasis.

1.1. Vitamina B₆

La vitamina B₆ o **piridoxina** interviene en la formación de neurotransmisores, en la síntesis del grupo hemo y en la formación de mielina. Resulta fundamental para el desarrollo sistema nervioso y cognitivo, y su déficit normalmente se manifiesta en forma de síntomas neurológicos, lesiones cutáneas o anemia. Además, disminuye los niveles de homocisteína en sangre, por lo que reduce el riesgo cardiovascular^{8, 21}.

Estudios sobre la suplementación con piridoxina durante el embarazo han mostrado que puede ser eficaz para disminuir las náuseas y vómitos maternos y el riesgo de hendiduras orofaciales (labio leporino, paladar hendido) y malformaciones cardíacas en el recién nacido. También se han observado mejores puntuaciones Apgar al primer minuto y mayor peso en neonatos.

Ronnenberg y col en 2007 proponen que una baja concentración materna de vitamina B₆ antes del embarazo puede tener efectos sobre las primeras etapas de la gestación. Teniendo en cuenta la asociación entre la deficiencia de vitamina B₆ y la alteración de las enzimas que afectan la integridad estructural de las paredes arteriales, podría suponerse que tal deficiencia afecta la implantación y el desarrollo placentario temprano. Por lo tanto, evaluar los niveles hematológicos de esta vitamina antes de la concepción podría ser de gran utilidad, ya que probablemente afecten el período periconcepcional²².

Puesto que las concentraciones plasmáticas de piridoxal fosfato, metabolito activo de la vitamina B₆, son más bajas en las gestantes (no así en el feto, cuyos niveles son elevados), se necesitan ingestas elevadas (más de 10 miligramos al día) para prevenir dicho descenso plasmático. Esta dosis no es posible de alcanzar a través de la dieta, por lo que se necesitaría una ingesta adicional de 0,6 miligramos de vitamina B₆ hasta lograr una ingesta de **1,9 miligramos al día**²¹.

Sin embargo, en la última revisión de Cochrane sólo se observó una disminución estadísticamente significativa del riesgo de caries dentales en las gestantes que



recibieron suplemento, por lo tanto, no queda clara la recomendación sistemática de suplementar con vitamina B₆⁸.

1.2. Vitamina B₅.

El déficit de vitamina B₅ o **niacina** causa pelagra, cuya tríada clásica es dermatitis, diarrea y demencia.

Durante la gestación hay una mayor capacidad de conversión de triptófano en niacina, que se relaciona con la mayor tasa de estrógeno. El aumento de los requerimientos energéticos durante el embarazo supone unas ingestas dietéticas de referencia de 18 miligramos al día de equivalentes de niacina, respecto a los 14 miligramos al día que se marcan en la mujer adulta. Sin embargo, no se recomienda su suplementación ya que no existen pruebas de que su déficit o exceso tengan efectos adversos durante el embarazo⁸.

2.6. Vitaminas B₁ y B₂.

Las vitaminas B₁ y B₂ son fundamentales para el crecimiento fetal y sus niveles durante el embarazo se han relacionado con el peso al nacer.

El déficit de **vitamina B₁ o tiamina** se relaciona con la aparición de beriberi y encefalopatía de Wernicke-Korsakoff, casi siempre asociado a alcoholismo y malnutrición⁸.

La tiamina es vital para el desarrollo muscular, nervioso y óseo de los bebés. Su carencia durante la gestación puede producir neuritis periférica y beriberi congénito, caracterizado por distensión abdominal, vómitos, convulsiones e insuficiencia cardíaca.

En mujeres gestantes con nutrición normal no está indicada la suplementación rutinaria.

La **vitamina B₂ o riboflavina** actúa como coenzima en la utilización de energía y como cofactor de la glutatión reductasa, por lo que puede considerarse como un antioxidante indirecto.

Su carencia provoca un síndrome clínico caracterizado por queilosis, estomatitis, glositis, queratitis, alteraciones oculares y dermatitis seborreica⁸.

No se han demostrado complicaciones maternas ni fetales asociados a niveles bajos, por lo que no se aconseja la suplementación sistemática durante la gestación.

No obstante, la dosis recomendada para ambas vitaminas durante el embarazo es de **1,4 miligramos por día**²¹.

DOSIS DIARIA DE NUTRIENTES RECOMENDADA EN MUJERES		
VITAMINA	NO GESTANTES	GESTANTES
B ₁ tiamina	1,1	1,4
B ₂ Riboflavina (mg)	1,1	1,4
B ₅ Niacina (mg)	14	18
B ₆ Pirodaxina (mg)	1,3	2
Acido fólico o B ₉ (µg)	400	200
B ₁₂ (µg)	2,4	2,6
Vitamina A (µg RE**)	700	770
Vitamina C (mg)	75	85
Vitamina D (µg)	2	5
Vitamina E (mg)	15	15
Vitamina k (µg)	60-65	65

Tabla 1. Dosis diaria de nutrientes recomendada en mujeres.

2. ÁCIDO FÓLICO Y VITAMINA B₁₂.

El **ácido fólico** pertenece al grupo de los folatos, un conjunto de nutrientes esenciales que participan en la síntesis de ADN y proteínas. Por ello va a ser fundamental en periodos de gran actividad metabólica, como es el embarazo, donde existe un alto índice de replicación celular¹⁴.

Se sabe que existe una estrecha relación entre el déficit de ácido fólico y los defectos del tubo neural (DTN), producidos como consecuencia de un fallo en la fusión del tubo neural durante los días 21 y 27 de la vida embrionaria. Pueden manifestarse en el cerebro en forma de *anencefalia* o *encefalocele* (incompatibles con la vida) o en la columna vertebral con el *síndrome de espina bífida*^{11, 17, 21}.

Numerosos estudios epidemiológicos han demostrado dicha relación. Smithells y cols en 1976 fueron los primeros en documentarla. Posteriormente, Lawrence y cols demostraron que la suplementación con 0,4 miligramos de ácido fólico al día en mujeres gestantes lograba reducir la incidencia de los DTN^{8, 11}.

El ensayo clínico más significativo fue realizado por el Consejo de Investigaciones Médicas del Reino Unido. Este estudio demostró que la suplementación con 4 miligramos de ácido fólico al día en gestantes de alto riesgo con un hijo previo afectado de DTN, disminuía la recurrencia del defecto en un 72%. Los niveles debían estar elevados durante el período de la concepción y hasta 30 días posteriores, que es cuando finaliza el cierre del tubo neural^{8, 21}.

Además, hay estudios que proponen que la toma conjunta de ácido fólico y vitamina B₁₂ (relacionados metabólicamente) contribuye a reducir el riesgo de malformaciones congénitas de tipo no genético, incluidos los DTN²¹.

El déficit de ácido fólico (y también de vitamina B₆ y B₁₂) da lugar a un aumento de homocisteína en sangre, un aminoácido no esencial que en concentraciones elevadas tiene efectos neurotóxicos, vasculotóxicos, 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^{8, 11, 21}.

También se ha demostrado que la ingesta de ácido fólico disminuye la tasa de labio leporino y cardiopatías congénitas (al igual que la vitamina B₆).

Un estudio reciente sugiere que la suplementación con ácido fólico durante el embarazo reduce un 60% el riesgo de sufrir leucemia linfoblástica aguda infantil.

El European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) ha desarrollado un informe en el que se analizan las recomendaciones oficiales de 17 países y las estrategias utilizadas para reducir la incidencia de los DTN sacando las siguientes conclusiones⁸:

- Existe evidencia de que la mayoría de los DTN son evitables con un aumento en la ingesta de folatos, y probablemente el beneficio también alcance a otras anomalías congénitas.
- Es importante el desarrollo de programas informativos y educativos para la población.
- Se debe aumentar la ingesta diaria de folatos en la dieta y suplementarla con ácido fólico antes de la concepción.
- Se deberían introducir alimentos reforzados con ácido fólico, debidamente identificados y dirigidos a la población diana.

El Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad recomienda la ingesta de un suplemento de **0,4 miligramos** de ácido fólico al día a toda mujer que esté planeando un embarazo y **4 miligramos** al día para aquellas con antecedentes de DTN^{8, 11}.

Se deberá empezar al menos un mes antes de la concepción, y mantenerse como mínimo hasta el final del primer trimestre.

Dosis superiores a 1 miligramo al día podrían enmascarar las alteraciones neurológicas de una anemia perniciosa, sin embargo, al tratarse de una enfermedad poco frecuente en la población, los beneficios en el caso de mujeres con antecedentes de DTN superan a los riesgos.

Por otro lado, la **vitamina B₁₂** o **cobalamina** es una vitamina hidrosoluble esencial para el funcionamiento normal del cerebro, del sistema nervioso, y para la formación de la sangre y de varias proteínas.

Su déficit produce fundamentalmente anemia megaloblástica y neuropatía con desmielinización difusa y progresiva¹⁴.

La afectación neurológica se relaciona con la carencia de grupos metilo como consecuencia de la imposibilidad de sintetizar metionina y S-adenosilmetionina, o de eliminar la homocisteína tóxica para el encéfalo. Recordemos que la deficiencia de vitamina B₁₂ también produce un aumento de los niveles de homocisteína (aminoácido neurotóxico, vasculotóxico y teratogénico) por lo que también se relaciona con malformaciones congénitas como los defectos del tubo neural e incluso con arterioesclerosis^{14, 21}.

Las recomendaciones de vitamina B₁₂ se estiman en **2 microgramos al día**²¹. No debe emplearse en cuadros mieloproliferativos, especialmente en el caso de leucemia. En cualquier caso, no se han descrito casos de toxicidad por sobredosificación, hasta ingestas de 1.000 microgramos⁹.

3. MINERALES.

3.1. Calcio, fósforo y magnesio.

El **calcio** es el mineral más abundante en nuestro organismo. Es esencial para el mantenimiento de los huesos, la transmisión nerviosa, la excitabilidad neuromuscular, la contracción del músculo liso, la coagulación sanguínea y la activación enzimática⁸.

Durante el embarazo el metabolismo del calcio sufre una serie de cambios, con el fin de mantener los niveles plasmáticos y óseos maternos para facilitar su aporte materno-fetal²⁰:

- Su *absorción* aumenta fundamentalmente en el segundo y tercer trimestres y es mayor cuando el aporte de calcio es menor. La hormona responsable es un péptido similar a la paratohormona (PTH), reconocido por sus mismos

receptores y sintetizada por el feto. Por otro lado, la vitamina D duplica sus niveles, permitiendo también aumentar la absorción de calcio.

- El *recambio óseo* materno parece estar disminuido en estudios realizados mediante el seguimiento de marcadores de formación y resorción ósea.
- Se produce una *hipercalciuria* fisiológica derivada del aumento de la absorción.

Múltiples estudios han relacionado el déficit de calcio con el desarrollo de preeclampsia^{8, 14, 20}: microangiopatía generalizada caracterizada por la aparición hipertensión arterial y proteinuria a partir de la semana 20 de gestación en una mujer previamente sana. Además esta patología es causa frecuente de prematuridad.

Un metaanálisis realizado sobre 33 estudios aleatorizados, estudiando la población general de bajo riesgo, mostró una disminución de las cifras de presión arterial sistólica con la ingesta de 1.000 a 2.000 miligramos de calcio.

En la última revisión Cochrane, la suplementación con calcio mostró una reducción a casi la mitad de la incidencia de preeclampsia en comparación con el grupo placebo (*se desarrolla en el apartado de preeclampsia*). Aunque esta disminución en la incidencia no se tradujo en una disminución de la mortalidad perinatal, ya que no se consiguió reducir los casos de preeclampsia grave. Además, tampoco se observó un claro beneficio con respecto a la prematuridad y el bajo peso^{8, 14, 20}.

Por este motivo, no se aconseja la suplementación universal con calcio durante el embarazo y la dosis recomendada es igual a la de una mujer en edad reproductiva no gestante: **1.000 miligramos al día** de calcio. Sin embargo, sí se aconseja la suplementación mujeres de alto riesgo⁸:

- Gestantes de países en vías de desarrollo.
- Embarazadas menores de 18 años: **1.300 miligramos al día**.
- Subgrupos con ingesta pobre en calcio (menor a 600 miligramos al día).
- Alto riesgo de preeclampsia.

En todo caso, la dieta y la suplementación farmacológica no deben aportar más de 2.500 miligramos diarios de calcio, ya que el exceso puede provocar hipercalcemia, cálculos renales, alcalosis e insuficiencia renal²¹.

El **fósforo** es un componente fundamental de los ácidos nucleicos y de las membranas celulares. Interviene en el transporte y producción de energía en forma de ATP, en el equilibrio ácido-base, estimula la mineralización ósea y activa múltiples vías metabólicas como la glucólisis y gluconeogénesis. Su metabolismo está muy relacionado con el del calcio.



Puede adquirirse mediante una gran cantidad de alimentos, por lo que su deficiencia dietética es rara y no se recomienda la suplementación sistemática durante el embarazo⁸.

El **magnesio** es un mineral esencial necesario para la regulación de la temperatura corporal, la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos y para el mantenimiento de los potenciales eléctricos de las células nerviosas y musculares.

Hay estudios que proponen que la administración de suplementos de magnesio durante el embarazo podría reducir la preeclampsia y aumentar el peso al nacer.

Sin embargo, en una revisión del registro de Cochrane de Embarazo y Parto que analizó diez ensayos aleatorios que incluyeron 9.090 mujeres y sus neonatos, no se encontraron diferencias significativas en el riesgo de mortalidad perinatal, cuando se comparó el grupo de neonatos de madres que recibieron magnesio durante el embarazo y el grupo de neonatos de madres que no recibieron magnesio. Además, la administración de suplementos de magnesio no redujo el riesgo de que los neonatos fueran pequeños para la edad gestacional ni redujo el riesgo de preeclampsia en las madres. Por lo tanto, no se encontraron pruebas convincentes de que la administración de suplementos de magnesio durante el embarazo tenga efectos beneficiosos^{12, 14}.

3.2. Yodo.

El **yodo** es un nutriente esencial que debe ingerirse diariamente ya que nuestro organismo no puede almacenarlo.

Es necesario para la síntesis de las hormonas tiroideas, fundamentales en el metabolismo celular y en el proceso de desarrollo y funcionamiento de todos los órganos, especialmente del cerebro⁸.

El déficit de yodo es responsable de múltiples patologías: 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 nacimiento²¹.

Se sabe que los niveles de tiroxina (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 fundamental⁸.



En un estudio reciente se evidenció una correlación significativa entre el cociente intelectual de los hijos y la concentración de T₄ libre en plasma materno durante el primer trimestre del embarazo, pero no en épocas posteriores. Entre los hijos de mujeres con niveles bajos de tiroxina también había un número elevado de casos de déficit de atención e hiperactividad, así como problemas de desarrollo psicomotor y valores inferiores de coeficiente intelectual^{8, 21}.

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. Por este motivo⁸:

- La utilización de **sal yodada** resulta una medida imprescindible y urgente para la corrección del estado deficitario en yodo en la *población general*. Se trata de una prioridad mundial en salud pública.
- En las *gestantes* esta medida resulta insuficiente, ya que se necesitan dosis diarias de yodo más elevadas (200 microgramos más) que no se pueden conseguir únicamente a través de la ingesta de sal. Por lo tanto es necesario, además del consumo de sal yodada, la utilización de suplementos en forma de **yoduro potásico**.

A pesar de estas medidas los datos de diversos estudios epidemiológicos demuestran que la mayor parte de las mujeres en Europa presentan déficit de yodo durante el embarazo y sólo del 13 al 50% recibe suplementos del mineral en la gestación²¹.

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 de las hormonas tiroideas²¹.

El consumo excesivo de yodo produce un mayor riesgo de tiroiditis autoinmune o hipertiroidismo en la madre e hipotiroidismo neonatal. Pero la utilización de estos suplementos no supone ningún riesgo porque las cantidades empleadas, aún sumando el consumo habitual de sal yodada y pescado marino, son muy inferiores a las que podrían causar problemas²¹.



2.7. Hierro.

El **hierro** es un oligoelemento esencial que forma parte de la hemoglobina y por tanto participa en el transporte de oxígeno.

Las necesidades de hierro aumentan en la mujer embarazada, de hecho, la anemia ferropénica es la deficiencia nutricional más frecuente entre las embarazadas (su prevalencia aumenta entre el 15% y el 20%). Como mecanismo compensatorio, parece aumenar la eficiencia en su absorción, aunque es difícil determinar si esto es suficiente para cubrir las necesidades durante el embarazo¹⁶.

El hierro es necesario para la placenta, el aumento de tamaño del útero, el aumento de síntesis de glóbulos rojos y el crecimiento fetal. Se calcula que se requieren **6,7 miligramos** diarios de hierro durante la segunda mitad del embarazo, y hasta **12 miligramos** durante el último mes.

Aunque los cambios de hemoglobina durante el embarazo dificultan el diagnóstico de la anemia, se considera anemia en el embarazo 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. Niveles de hemoglobina *menores de 9,5 g/dL* antes o durante el segundo trimestre, o *inferiores a 11.0 g/dL* cerca del término se asocian con bajo peso 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 nacidos⁸.

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. Niveles de hemoglobina por *encima de 13.5 g/L* se han asociado a hiperviscosidad sanguínea, con disminución de la perfusión placentaria, preeclampsia, eclampsia y crecimiento intrauterino retardado (CIR)⁸.

La mayoría de los artículos que describen la relación entre la mortalidad materna y la anemia, se basan en estudios retrospectivos o en la asociación entre los niveles de hemoglobina y sus consecuencias, concluyendo que la mortalidad no se debía exclusivamente a la anemia, sino que ésta era un factor contribuyente¹⁴. Puesto que la suplementación con hierro durante el embarazo es una estrategia de salud pública ampliamente aceptada, la realización de estudios controlados con placebo no sería ética para el estudio de la mortalidad materna¹⁷. No existe evidencia definitiva sobre los beneficios de suplementos de hierro para reducir la mortalidad materna¹⁴.



La relación existente entre la anemia materna y el peso neonatal, sí ha sido estudiada y se ha demostrado una relación en forma de U con un riesgo de bajo peso al nacer. Los valores bajos y altos de hemoglobina están asociados con un mayor riesgo de bajo peso neonatal^{14,17}.

También hay una consistencia en el hallazgo de que la anemia debida a una deficiencia de hierro al principio del embarazo, aumenta el riesgo de parto prematuro y del bajo peso neonatal asociado. Esta asociación desaparece en el tercer trimestre del embarazo^{14, 17}.

Todas estas evidencias conducen a la idea de que la anemia por déficit de hierro afecta al resultado del embarazo. Contar con valores normales de hemoglobina y corregir el déficit de hierro mejorarán la salud del neonato y justifican la corrección de la deficiencia durante el embarazo¹⁷.

El US Centre for Disease Control and Prevention (CDC) recomienda la suplementación universal con hierro para cumplir con los requerimientos en el embarazo, excepto en caso de enfermedades genéticas como la hemocromatosis⁸.

En general, en las mujeres sin antecedentes de riesgo de ferropenia con reservas adecuadas, 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 (no siendo necesario doblar la dosis en estas mujeres, como queda demostrado en un estudio controlado aleatorizado llevado a cabo en mujeres con bajas cifras de hemoglobina)¹⁶.

La dosis recomendada de hierro elemental al día durante el embarazo se encuentra en **150 miligramos de sulfato ferroso**, o **300 miligramos de gluconato ferroso**. La adición de ácido fólico a la profilaxis con hierro no parece que mejore los resultados hematológicos⁸.

En la última década, se han evaluado otras formas de suplementación, basándose en dos aspectos:

- La administración **diaria** mantiene un entorno rico en hierro en la luz intestinal y produce estrés oxidativo en las células de la mucosa intestinal, con lo que se reduce la absorción a largo plazo y tiende a aumentar la gravedad y la frecuencia de efectos secundarios.
- La exposición de las células intestinales al hierro **con menor frecuencia**, de acuerdo con el proceso de recambio de la mucosa que sucede cada 5-6 días, puede mejorar la capacidad de absorción y disminuyen los efectos secundarios.



3.3. Zinc.

El **zinc** es un nutriente esencial que permite la actividad de una gran variedad de enzimas en distintas rutas metabólicas, estando así implicado en funciones vitales para las células, como son la mitosis, la síntesis de ADN, la síntesis proteica y la expresión y activación genética²¹.

Dadas sus funciones, es lógico que durante la gestación se incrementen sus requerimientos, siendo necesaria la ingesta de al menos **11 miligramos por día**²¹.

Se considera que en torno al 82% de las mujeres embarazadas en todo el mundo no ingiere zinc en cantidades suficientes, lo que puede tener consecuencias para la salud del feto^{8, 14, 21}:

- Cuando el *déficit de zinc es moderado* aumenta el riesgo de rotura prematura de membranas, parto prematuro y bajo peso al nacer. Además, pueden producirse alteraciones en el desarrollo inmunológico.
- Si el *déficit es grave* podrían producirse malformaciones congénitas: defectos palatinos, cardíacos, urológicos, esqueléticos y cerebrales.

Así, la suplementación con zinc se ha asociado a un incremento del peso al nacer y a una disminución de complicaciones perinatales, aunque estos hechos no han sido comprobados en ensayos randomizados.

Hay estudios que relacionan el déficit de zinc con la aparición de preeclampsia, hemorragia postparto e incluso con abortos espontáneos¹⁴. Sin embargo, en una revisión llevada a cabo sobre la base de datos Cochrane no se evidenció la asociación entre la suplementación con zinc y la disminución del riesgo de preeclampsia, parto pretérmino, retraso de crecimiento y otras complicaciones perinatales⁸.

La discordancia entre estudios podría ser consecuencia de las diferencias nutricionales entre las poblaciones objeto de la intervención. Los estudios que mostraron un efecto positivo se realizaron en poblaciones de bajo nivel socioeconómico^{14,21}.

La conclusión general es que los estudios aleatorizados no aportan pruebas concluyentes sobre el efecto beneficioso del suplemento de zinc en la salud materno-fetal¹⁴.

3.4. Selenio.

El **selenio** es un potente antioxidante que nuestro organismo utiliza en la defensa contra los radicales libres²¹.

La mujer gestante va a ser más susceptible al estrés oxidativo por los cambios fisiológicos que sufre y la actividad de la placenta. Por este motivo, el selenio aumenta de forma progresiva durante el embarazo, alcanzándose el máximo en el segundo trimestre.

Varios estudios demuestran que en determinadas complicaciones asociadas a la gestación, como la diabetes gestacional o la preeclampsia, existe un aumento del estrés oxidativo. Ante esta situación el organismo responde potenciando sus mecanismos antioxidantes, algunos de los cuales radican en la dieta²¹. El déficit de selenio también podría asociarse a un mayor riesgo de abortos espontáneos.

La ingesta de selenio recomendada para la mujer embarazada es de unos **60 miligramos al día**. Dicha cantidad puede adquirirse a través de una dieta equilibrada que contenga carnes y vísceras, alimentos de origen marino, y vegetales (en éste último caso el contenido en selenio va a depender del contenido del mineral en los suelos de cultivo)²¹.

4. ÁCIDOS GRASOS ω_3 .

Los **ácidos grasos** se clasifican en dos grandes grupos: saturados (sin dobles enlaces) e insaturados (con dobles enlaces). Estos a su vez pueden ser *monoinsaturados* (con un solo doble enlace) o *poliinsaturados* (con varios dobles enlaces). Según la posición del doble enlace en relación al último átomo de carbono se clasifican en: *ácidos grasos ω_9 , ω_6 y ω_3* .

Los **ácidos grasos esenciales** son los *ácidos grasos ω_6 y ω_3* , representados en la dieta por los ácidos grasos poliinsaturados: el *ácido linoleico* y el *ácido alfa-linolénico*. A partir de ellos se sintetizan los **ácidos grasos de cadena larga**, como el *ácido araquidónico*, de gran importancia para el desarrollo de la placenta y del feto.

Estos ácidos grasos son componentes fundamentales de las membranas celulares y precursores de prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos y otros eicosanoides fundamentales en la regulación de la coagulación sanguínea, la respuesta inmune y los procesos inflamatorios.

Durante la gestación, la concentración de fosfolípidos plasmáticos aumenta en más de un 50%, como consecuencia de la hiperlipidemia asociada al embarazo. Sin embargo, los niveles de ácidos grasos esenciales y ácidos grasos de cadena larga en



plasma materno disminuyen progresivamente. Se ha relacionado el aumento en la ingesta de *ácidos grasos de cadena larga* ω_3 durante el embarazo con²¹:

- Menor probabilidad de parto pretérmino.
- Mayor peso del recién nacido.
- Disminución del riesgo de desarrollar hipertensión.
- Mayor desarrollo del sistema nervioso y de la función visual.
- Optimización de las funciones posturales, motoras y sociales de los prematuros.

Resulta interesante el hecho de haber detectado niveles menores de algunos *ácidos grasos* ω_3 (como el *ácido docosahexaenoico*) en mujeres multíparas en comparación con primigestas, se deduce así que la gestación puede agotar los depósitos maternos de este ácido graso²¹.

Además, los niveles de *ácidos grasos de cadena larga* en los fosfolípidos de la arteria umbilical son menores en los neonatos procedentes de embarazos múltiples. El contenido de ácidos grasos de cadena larga de los fosfolípidos del plasma umbilical al nacimiento se correlaciona de manera muy significativa con el de los fosfolípidos del plasma materno²¹.

En la “Conferencia Europea del Consenso sobre la Recomendación de los Ácidos Grasos Polinsaturados para las madres gestantes y lactantes”, los expertos en nutrición, obstetras y neonatólogos, han concluido que la ingesta diaria debería ser de **200 miligramos al día**.

Esta cantidad puede conseguirse con el consumo de pescado graso 1 o 2 veces a la semana, sin embargo, hay quienes aconsejan la suplementación con ácidos grasos de cadena larga ω_3 durante el embarazo, la lactancia y las primeras etapas del desarrollo infantil²¹.

Por otra parte, no parece necesario aconsejar el suplemento de los ácidos grasos saturados, los monoinsaturados y el colesterol durante el embarazo o la lactancia, ya que son sintetizados por el organismo.

5. PAPEL DE LA NUTRICIÓN EN LA PREVENCIÓN Y CONTROL DE PATOLOGÍAS ASOCIADAS AL EMBARAZO.

5.1. Preemclampsia y eclampsia.

La **preeclampsia** es una enfermedad multisistémica, progresiva y de causa desconocida específica de la gestación, ya que debe existir embarazo para que se desarrolle y desaparece al finalizar la gestación⁷.

Criterios diagnósticos de preeclampsia	
Tensión arterial	<ul style="list-style-type: none">Sistólica ≥ 140 mm Hg o diastólica ≥ 90 mm Hg en dos ocasiones con un intervalo de al menos 4 horas después de la 20ª semana de gestación en una mujer con tensión arterial normal previamente.Sistólica ≥ 160 mm Hg o diastólica ≥ 110 mm Hg; la hipertensión puede ser confirmada tras un corto intervalo para no retrasar el tratamiento hipotensor.
y	
Proteinuria	<ul style="list-style-type: none">Proteinuria ≥ 300 mg / 24 horas (o equivalente al tiempo de recogida).Cociente proteína/creatinina (mg/dL) $\geq 0,3$.Tira reactiva de 1+ o superior (si otros métodos no están disponibles).
O en ausencia de proteinuria: hipertensión de nueva aparición con uno de los siguientes hechos (de novo):	
Trombocitopenia: recuento de plaquetas $< 100.000 \mu\text{L}$.	
Insuficiencia renal: creatinina sérica $> 1,1$ mg/dL o duplicando en ausencia de otra enfermedad renal.	
Alteración de la función hepática: \uparrow de los niveles en sangre de transaminasas hepáticas (duplicando).	
Edema pulmonar	
Síntomas cerebrales o visuales: cefalea frontal, escotomas, fosfenos, acúfenos.	

Figura 1. Criterios diagnósticos de la preeclampsia.

Muchos estudios relacionan la preeclampsia con una disminución en el flujo sanguíneo uterino, que conduciría a una nutrición fetal deteriorada y que además podría desencadenar un vasoespasmo generalizado que afectara al resto de órganos y acabara produciendo hipertensión arterial⁷.

Se han propuesto múltiples factores de riesgo para el desarrollo de preeclampsia. Podemos clasificar estos factores de riesgo en *maternos* y *ambientales*, siendo éstos últimos a los que prestaremos atención por tener la nutrición un papel clave^{7, 13}.

La influencia de la nutrición en la preeclampsia se ha estudiado desde varias perspectivas.

Parece que el **exceso de peso materno** aumenta el riesgo de preeclampsia. También se ha observado que las mujeres con este trastorno presentan escasas reservas de proteínas (probablemente por la proteinuria), por lo que se ha sugerido que el consumo de una cantidad apropiada de proteínas podría prevenir la preeclampsia¹³.

Para su prevención y tratamiento desde un punto de vista nutricional, se pensó que la restricción de sal podría ser beneficiosa, basándose en el aumento fisiológico del

eje renina angiotensina aldosterona en el embarazo y en la pérdida de la resistencia a los efectos presores de la angiotensina II que se produce en las embarazadas que van a desarrollar preeclampsia. Sin embargo, la restricción de sodio no ha logrado modificar de forma significativa la presión arterial, el aumento de peso o la proteinuria. Lo mismo puede decirse de los diuréticos (contraindicados en el embarazo) y la restricción energética en mujeres embarazadas con grandes aumentos de peso¹³.

Cada vez es mayor el interés sobre la suplementación materna con **ácidos grasos poliinsaturados (AGP)**. Se ha observado que la complementación con el *ácido graso poliinsaturado linoleico* reduce la presión sanguínea y prolonga el embarazo en pacientes con preeclampsia. También se ha descrito ausencia de preeclampsia en pacientes que reciben *ácido graso poliinsaturado ω_6 y ω_3* mediante hiperalimentación parenteral. De hecho, se ha postulado un posible efecto de los ácidos grasos poliinsaturados sobre la producción de tromboxano o prostaciclina, cuyas alteraciones también se encuentran involucradas en la patogenia de la enfermedad^{13, 21}.

También es frecuente la asociación entre **desnutrición** y preeclampsia. Generalmente la desnutrición se acompaña de anemia, que produce una disminución del aporte de oxígeno a los tejidos y por tanto al feto¹⁴. Por otro lado, en un estado de desnutrición también existe deficiencia de micronutrientes (vitaminas A, C, E, y D, calcio, magnesio, zinc, selenio y ácido fólico) que como ya hemos visto se han relacionado con la aparición de preeclampsia¹³.

En el apartado del **calcio** ya hemos visto que existe una asociación entre el déficit de calcio y el desarrollo de preeclampsia. Múltiples autores han estudiado esta relación desde diferentes puntos de vista²⁰:

- Dr. Sánchez Ramos propone la *excreción urinaria de calcio* como predictora de preeclampsia con un punto de corte de 12 mg/ dl.
- Dr. Suárez y Col realizan una revisión sistemática sobre test predictores de preeclampsia y plantean que el test más eficiente para predecir la preeclampsia es la *excreción urinaria de calcio en 24 horas ajustada por peso corporal*. Utiliza como punto de corte 3,4 mg/ kg/ 24h en primigestas jóvenes y con buen estado de salud. Esta categoría de estudios no logró ser evaluada en conjunto por la heterogeneidad en el punto de corte utilizado y la diferencia de parámetros utilizados.
- Dr. Suárez y otros médicos peruanos junto con investigadores de la Universidad de Loyola, estudiaron el efecto de la *administración de 1 gramo de carbonato de calcio en embarazadas con hipocalciuria y normales* utilizando como punto de corte de 3,4 mg/ kg/ 24h. Midieron la relación calcio/creatinina en orina y

obtuvieron 0,60 en gestantes con hipocalciuria y 3,09 en normales. A pesar de ser 5 veces mayor no hubo diferencia estadística significativa.

- En 2006, se desarrolla un ensayo clínico de referencia: se *administró 1,5 gramos al día de calcio* frente a placebo en mujeres con baja ingesta de calcio (menos de 600 miligramos) desde las 20 semanas de embarazo. No hubo diferencia en la incidencia de preeclampsia en ambos grupos, pero sí disminuyó el riesgo relativo de presentar preeclampsia severa y eclampsia.
- Una revisión Cochrane, también en 2006, reuniendo a 15.206 pacientes provenientes de 12 estudios de muy buena calidad que *recibieron al menos 1 gramo de calcio*, encontró la reducción del riesgo de preeclampsia y el efecto fue mayor en pacientes de alto riesgo y en aquellas con baja ingesta de calcio. Estos hallazgos se repiten en el informe Cochrane de 2010.
- Un metaanálisis del año 2012, que incluye los ensayos clínicos registrados por PubMed, con 10.154 pacientes en el grupo de baja ingesta de calcio, encontró disminución en la incidencia de preeclampsia, siendo mayor en el grupo de alto riesgo.

Con todos estos estudios podemos deducir que el aporte adecuado de calcio parece disminuir la respuesta vasopresora generalizada que se produce en la preeclampsia y en consecuencia mejora la microcirculación. Así disminuye la posibilidad de padecer hipertensión arterial durante el embarazo. Los resultados son apreciables después de las 8 semanas de terapia suplementaria con **2 gramos de calcio al día**²⁰.

Como ya hemos visto, también se ha involucrado al **magnesio** en la preeclampsia. De hecho se postula, que la interacción entre calcio y magnesio tal vez sea el mecanismo real.

Dadas las funciones del magnesio (descritas en apartados anteriores: control del calcio intracelular, del tono vascular central y de la conductividad nerviosa), es lógico pensar en la hipomagnesemia como factor precipitante de la preeclampsia. El **sulfato de magnesio** ha sido ampliamente utilizado como fármaco no nutricional de elección, incluso frente a la fenitoína, en el tratamiento de las convulsiones en mujeres eclámpticas¹².

Sin embargo, los resultados obtenidos en múltiples estudios son contradictorios ya que también se ha observado asociación entre la hipermagnesemia y la preeclampsia por lo que se necesitan más investigaciones sobre el tema para poder resolver esta disyuntiva.



Otros micronutrientes que se han relacionado con la preeclampsia son las **vitaminas A, E, C y D**, el **selenio**, el **zinc** y el **ácido fólico** cuyas concentraciones plasmáticas son menores en las mujeres que la padecen²¹.

En resumen, parece claro que el estado nutricional materno influye en el desarrollo natural la preeclampsia. Sin embargo, la interacción entre los factores nutricionales y el desarrollo de este síndrome requiere mucha más investigación^{13, 21}.

5.2. Diabetes gestacional.

La diabetes gestacional es una forma de diabetes inducida por el embarazo que aparece generalmente a partir de la semana 20 y afecta a un 5-10% de las embarazadas¹⁵.

Su etiología no se conoce muy bien, pero se cree que las hormonas del embarazo disminuyen la capacidad del organismo para utilizar y responder a la acción de la insulina.

Durante el embarazo, fisiológicamente se produce un estado de hiperinsulinismo a expensas del **lactógeno placentario humano**, una hormona similar a la hormona de crecimiento placentario²¹.

Los estrógenos, la progesterona y el lactógeno placentario humano estimulan la secreción de insulina, por lo que aumentan la lipólisis y la concentración de ácidos grasos libres en plasma, favoreciendo así la resistencia a la acción de la insulina. Este es el mecanismo por el que la gestación puede inducir el desarrollo de una diabetes²¹.

La hiperglucemia materna estimula en el feto la síntesis de insulina, que es un importante factor de crecimiento. Por este motivo es frecuente la macrosomía en hijos de madres diabéticas. Además, como la hiperglucemia retrasa el proceso de maduración fetal, estos recién nacidos corren el riesgo de ser más débiles y presentar distrés respiratorio si nacen pretérmino.

Las mujeres que desarrollan diabetes gestacional tienen más riesgo de padecer una diabetes mellitus tipo 2 a lo largo de su vida^{15, 21}.

La diabetes gestacional se controla generalmente a través de la dieta y el ejercicio físico moderado, para lograr el control de peso. En raras ocasiones puede precisar tratamiento con insulina, pero nunca se utilizarán antidiabéticos orales.

Para el tratamiento de la diabetes gestacional algunas de las **recomendaciones dietéticas** que se han desarrollado son:

- Dieta saludable, variada y equilibrada con un 50 – 55% de hidratos de carbono, 30% de lípidos y 15 -20% de proteínas. Además se recomienda abundante ingesta de fibra²¹.
- Disminuir el intervalo de tiempo entre ingestas, tratando de evitar un ayuno nocturno de más de 8 horas (periodos más prolongados producen estados cetósicos)²¹.
- Como ya hemos visto anteriormente, la deficiencia de vitamina D puede afectar adversamente en la tolerancia a la glucosa durante el embarazo y contribuir a la aparición de la diabetes mellitus gestacional. Por tanto, se podría indicar la suplementación con 50.000 unidades de colecalciferol dos veces al día durante un periodo de seis semanas³.

5.3. Náuseas y vómitos.

Las **náuseas** y **vómitos** son frecuentes durante los primeros meses del embarazo. Aunque los vómitos suelen desaparecer en torno a la semana 16, las náuseas pueden mantenerse hasta el final de la gestación.

Su etiología es desconocida, pero es posible que se relacionen con el aumento de gonadotropina coriónica (β HCG) y estrógenos en sangre materna²¹.

Cuando los vómitos son cuantiosos y persistentes, puede producirse el **síndrome de hiperémesis gravídica**. Son pacientes que han ido empeorando clínicamente de forma progresiva hasta presentar vómitos persistentes con intolerancia parcial o total a la ingesta y con una pérdida ponderal superior al 5%. En estos casos suele estar indicada la hospitalización para realizar una reposición hidroelectrolítica adecuada e incluso puede ser necesaria la alimentación parenteral en mujeres con vómitos persistentes.

Desde el punto de vista nutricional, se han propuesto algunas estrategias para la **prevención** de las náuseas y los vómitos del embarazo²¹.

- La toma periconcepcional de **complejos multivitamínicos** ha demostrado disminuir la incidencia de náuseas y vómitos del embarazo. Por tanto, se aconseja su administración en aquellas mujeres que hayan presentado náuseas y vómitos en gestaciones anteriores.
- Basándose en los resultados de varios estudios, el Congreso Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) recomienda el

consumo de **vitamina B₆** bajo vigilancia médica para las náuseas y vómitos durante el embarazo.

- Fraccionar la dieta y realizar comidas frecuentes pero poco abundantes facilita la digestión y, en caso de vómito, las pérdidas de energía y nutrientes no son tan intensas. Además, se recomiendan los alimentos de poco volumen y elevada densidad de nutrientes, así como alimentos ricos en hidratos de carbono que se toleran mejor al digerirse fácilmente.

6. CONCLUSIÓN.

Como se ha desarrollado a lo largo del trabajo existen evidencias que apoyan la idea de que deficiencias de micronutrientes afectan negativamente en la salud materna y el resultado del embarazo.

Es importante destacar 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.

Hasta la fecha no se han publicado los resultados de ningún estudio controlado sobre la suplementación, y son muy pocos los estudios de este tipo que se llevan a cabo actualmente. Por ahora parece imposible predecir el posible efecto de un suplemento multivitamínico y mineral que cubriese todas las necesidades de las mujeres embarazadas. No obstante, disponemos de algunos preparados en el mercado que incluyen dosis adecuadas de ácido fólico, vitamina B₁₂, hierro, yodo, y pequeñas cantidades de otros micronutrientes que cubren las necesidades de la mayoría de las gestantes.

Hay que tener en cuenta que la mayoría de los efectos y resultados de la suplementación que se han descrito se refiere a sujetos con graves deficiencias, por lo que resulta difícil generalizarlos a la población general. Además, la mayoría de los estudios controlados sobre la suplementación se han realizado en países industrializados donde las deficiencias son menos frecuentes. Así, los efectos observados podrían representar una subestimación de lo que podría esperarse en los países en vías de desarrollo.

Además, deberían definirse correctamente y comprenderse las causas o, al menos, los mecanismos potenciales que explican la relación entre la ingesta de micronutrientes durante el período periconcepcional y el desarrollo del embarazo. Con todo esto, se deduce la necesidad realizar más estudios experimentales e intervencionales sobre

seres humanos, a fin de ajustar los valores diarios recomendados y, en consecuencia, la nutrición periconcepcional recomendada para la madre.

Es importante fomentar la suplementación, mediante la educación sanitaria y poner en marcha campañas de salud dirigidas a mujeres en edad reproductiva.

Recomendaciones generales:

- La adecuada nutrición de las mujeres debe ser plantearse como objetivo para prevenir desequilibrios nutricionales que interfieran en los resultados del embarazo. En particular, la dieta *durante el primer trimestre* puede ser más importante para el desarrollo y la diferenciación de diversos órganos. Además, la nutrición *previa a la concepción* también es fundamental para un óptimo inicio y desarrollo del embarazo. Puesto que la ingesta nutricional de las mujeres en edad fértil durante el período preconcepcional parece ser inadecuada principalmente en lo que respecta a los micronutrientes, deberían aumentarse los esfuerzos para fomentar una dieta y un estilo de vida saludables, no solamente durante el embarazo sino también antes, ya que muchas veces los embarazos no son planeados.
- Se recomienda la suplementación con **770 equivalentes de retinol**²¹ en mujeres deficitarias o con riesgo de preeclampsia¹⁴.
- La suplementación con **ácido fólico** supone la intervención más importante y efectiva para la disminución de los defectos congénitos del tubo neural. Se recomienda la ingesta de un suplemento con **0,4 miligramos** al día en el mes previo a la concepción y, al menos, durante el primer trimestre. En caso de antecedentes previos de malformaciones la dosis será de **4 miligramos** al día.
- En general, se recomiendan los suplementos de dosis bajas de **hierro** oral durante la segunda mitad del embarazo en las mujeres sin riesgo de ferropenia. En pacientes con anemia previa se debe iniciar al principio de la gestación.
- Se debe aumentar la ingesta de **yodo**, utilizando sal yodada y asociando un suplemento de **200 microgammas** al día, iniciándolo antes de la concepción, del mismo modo que se realiza con los folatos. Se debe mantener durante todo el embarazo y lactancia. Esta recomendación está avalada por la mayoría de las sociedades científicas.
- El **calcio** no se aconseja de forma rutinaria salvo en mujeres de alto riesgo⁸: embarazadas de países en vías de desarrollo, menores de 18 años, alto

riesgo de preeclampsia o ingesta deficiente. La dieta debe incluir al menos 3 raciones de alimentos ricos en calcio.

- Se debe procurar una ingesta diaria **200 miligramos de ácidos grasos poliinsaturados ω_3** .
- Se debe asegurar la correcta ingesta de **vitamina D** en aquellas pacientes con riesgo de desarrollar deficiencias (escasa exposición solar) a través de la dieta (leche, productos lácteos fortificados y pescados grasos) o a través de suplementos nutricionales en caso necesario^{6, 21}. Además, hay estudios que recomiendan su suplementación para la prevención de la diabetes gestacional, la hipocalcemia neonatal y el bajo peso al nacer.
- La American Cancer Society propone la suplementación con **vitamina K** en mujeres embarazadas que toman medicamentos anticonvulsivos o en aquellas que han sufrido colestasis.
- Podría plantearse la suplementación con **vitamina E** en mujeres de edad más avanzada y con **vitamina C** en las fumadoras.

PATOLOGÍA	DÉFICIT ASOCIADO
PREECLAMPSIA	Vitamina A, calcio. Vitaminas C, E, D, B ₆ , B ₁₂ , ácido fólico. Magnesio, zinc, hierro.
BAJO PESO AL NACER	Vitamina D. Vitaminas A, E, B ₆ . Magnesio, zinc, hierro.
MALFORMACIONES CONGÉNITAS	Ácido fólico. Vitaminas B ₆ , B ₁₂ .
DIABETES GESTACIONAL	Vitamina D.
NÁUSEAS Y VÓMITOS MATERNOS	Vitamina B₆.

Tabla 2. Principales patologías y déficit de micronutrientes asociados.



7. MATERIAL Y MÉTODOS.

Para el desarrollo de este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica desde diciembre de 2016 hasta mayo de 2017. Las fuentes de información que he consultado son:

- Artículos científicos publicados en bases de datos oficiales.
 - Base de datos de *PubMed*.
 - Base de datos *Cochrane*.
- Libros y revistas científicas.
 - *European Journal of Clinical Nutrition (EJCN)*.
 - *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*.
 - *Nutrientes en el embarazo*.
 - *Revista del Hospital Infantil Ramón Sardá*.
- Páginas web oficiales.
 - *Sociedad Española de Ginecología y Ostetricia (SEGO)*.
 - *The American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACO)*.
 - *Centro de Información de Micronutrientes (MIC)*.
 - *Sociedad Española de Nutrición (SEÑ)*.
 - *Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO)*.
 - *Organización Mundial de la Salud (OMS)*.
 - *Agencia Internacional de Energía Atómica (OIEA)*.
 - *National Institutes of Health (NIH)*.
 - *American Diabetes Association (ADA)*.



8. BIBLIOGRAFÍA

1. SEÑ: Sociedad Española de Nutrición [Internet]. Madrid: SEÑ; 2008 [actualizado mayo 2017, citado 10 marzo 2017]. Disponible en: <http://www.sennutricion.org/es/inicio>.
2. World Health Organization (WHO), Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). Vitamin and mineral requirements in human nutrition. 2nd ed. Bangkok: 1998. Disponible en: http://www.sennutricion.org/media/Docs_Consenso/Vitamin_and_mineral_requirements-FAO_2004.pdf
3. MIC: Centro de Información de Micronutrientes [Internet]. Oregon: State University; 2017. Disponible en: <http://ipi.oregonstate.edu/es/mic>
4. Rumbold A, Ota E, Hori H, Miyazaki C, Crowther CA. Suplementos de vitamina E durante el embarazo. Cochrane [Internet]. 2015 [citado 9 abril 2017]. Disponible en: <http://www.cochrane.org/es/CD004069/suplementos-de-vitamina-e-durante-el-embarazo>
5. GuiaInfantil.com [Internet]. Madrid: Guía Infantil; 2000 [citado 19 abril 2017]. Disponible en: <https://www.quiainfantil.com/articulos/alimentacion/importancia-de-la-vitamina-k-para-ninos-y-embarazadas/>
6. NIH: National Institutes of Health [Internet]. Bethesda: NIH; 2009 [citado 7 mayo 2017]. Disponible en: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-DatosEnEspanol/>
7. Hernández S, Gómez D, Bellart J, Domenech M, Peguero A. Protocolo hipertensión y gestación. Protocolos Medicina Materno- Fetal Hospital Clinic Barcelona. 2017; 1-21.
8. Domínguez MC, Martínez MC, Méndez JI, Rodríguez MJ. Suplementos en embarazadas: controversias, evidencias y recomendaciones. Sistema Nacional de Salud [Internet]. 2010 [citado 7 mayo 2017]; 34 (4): 1-12. Disponible en:



https://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/docs/vol34n4_Suplementos.pdf

9. Finkelstein JL, Kurpad AV, Thomas T, Srinivasan K, Duggan C. Vitamin B₁₂ status in pregnant women and their infants in South India. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2017 [citado 10 mayo 2017]. Disponible en: <https://www.nature.com/ejcn/journal/vaop/ncurrent/full/ejcn201729a.html>
10. Kawai K, Spiegelman D, Anuraj H, Shankar B. Maternal multiple micronutrient supplementation and pregnancy outcomes in developing countries: meta-analysis and meta-regression. *Bull World Health Organ* [Internet]. 2011 [citado 20 marzo 2017]; 89 (6). Disponible en: http://www.scielo.org/scielo.php?pid=S004296862011000600007&script=sci_arttext
11. Hernández EH, Orozco-Díaz JG. Administración de ácido fólico y otros micronutrientes en mujeres embarazadas de Colombia. *Rev Panam Salud Publica* [Internet]. 2013; 34 (2): 99–106. Disponible en: <http://www.scielo.org/pdf/rpsp/v34n2/04.pdf>
12. Makrides M, Crosby D, Bain E, Crowther C. Administración de suplementos de magnesio en el embarazo. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2014 [citado en 19 de abril 2017]. Disponible en: <http://www.biblioteca.cochrane.com/BCPMFrame.asp?DocumentID=CD000937&SessionID=0>
13. Hernández JC, García PH, Quesada MY, Valdés AI. Factores de riesgo de preeclampsia. *Rev Cubana Med Gen Integr* [Internet]. 2007 [citado 7 mayo 2017]; 23 (4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086421252007000400012
14. Kolsteren PW, Souza S. Los micronutrientes y el resultado del embarazo. Pensilvania: The College of Information Sciences and Technology; 2007.



15. ADA: American Diabetes Association [Internet]. Arlington: ADA; 1995 [citado 26 abril 2017]. Disponible en: <http://www.diabetes.org/?loc=logo>
16. Shinar S, Skornick-Rapaport A, Maslovitz S. Iron supplementation in singleton pregnancy: Is there a benefit to doubling the dose of elemental iron in iron-deficient pregnant women? a randomized controlled trial. PubMed Database of Systematic Reviews [Internet]. 2017 [citado en 3 mayo 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28383533>
17. Haider BA, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database System Rev [Internet]. 2006 [citado en 3 marzo 2017]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004905.pub2/full>
18. Wolf HT, Hegaard HK, Huusom LD, Pinborg AB. Multivitamin use and adverse birth outcomes in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2017 [citado en 28 marzo 2017]. Disponible en: [http://www.ajog.org/article/S0002-9378\(17\)30467-2/fulltext](http://www.ajog.org/article/S0002-9378(17)30467-2/fulltext)
19. Finkelstein JL, Kurpad AV, Thomas T, Srinivasan K, Duggan C. Vitamin B₁₂ status in pregnant women and their infants in South India. European Journal of Clinical Nutrition [Internet]. 2017 [citado en 2 mayo 2017]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/316078517_Vitamin_B12_status_in_pregnant_women_and_their_infants_in_South_India
20. Herrera JD. Calcio y embarazo. Rev Med Hered. 2013; 24:237-241.
21. Moreiras GV. Nutrientes en el embarazo. Madrid: Team Pharma S.L; 2006.
22. Cetin I, Berti C, Calabrese S. Función de los micronutrientes durante el período periconcepcional. Revista del Hospital Infantil Ramón Sardá [Internet]. 2010 [citado en 28 de marzo de 2017]; 29 (2): 67 – 88. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/912/91213730005.pdf>