

Revisión sistemática de la literatura

Suplementación con vitamina C, E y D: ¿Método de prevención para preeclampsia en mujeres nulíparas?

Supplementation with vitamin C, E and D: Prevention method for preeclampsia in nulliparous women?

Paula Andrea Solano^{1,a}, María Natalia Benavides^{1,a}, Juan José Ocampo^{1,a}, Luz Adriana Soto^{2,a}

1. Estudiante de Medicina.
2. Médica, Especialista en Medicina Familiar, Profesora Departamento de Clínicas Médicas.

a. Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia)

CORRESPONDENCIA

Paula Andrea Solano
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-9557-6621>
Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia)
E-mail: psolanodazzarola18@gmail.com

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 14 de junio de 2023.
ACEPTADO: 10 de diciembre de 2023.

RESUMEN

Objetivo: Analizar la relación entre la suplementación con vitamina C, E y D y la prevención de preeclampsia en mujeres nulíparas gestantes. **Materiales y métodos:** Revisión de la literatura con búsqueda sistemática en bases de datos como: PubMed, Elsevier, UptoDate, SciELO y ScienceDirect. Se utilizaron los buscadores de Scopus y Web Of Science. Se encontraron 34 artículos, se excluyeron 9 por ser en mujeres múltiples, entre 14-20 semanas de gestación y en edades de 18 a 35 años que no se enfocaron en la suplementación con vitamina C, E o D y su relación con la prevención de preeclampsia o el estrés oxidativo. La búsqueda finalizó en el año 2020, cada artículo fue clasificado bajo metodología PRISMA y siguiendo el rigor metodológico para validez externa se evaluó su calidad según el tipo de estudio (STROBE, CARE, CONSORT, PRISMA). **Resultados:** La suplementación de vitamina E en combinación con otros suplementos para la prevención de muerte fetal, parto prematuro, o preeclampsia está contraindicada. Sin embargo, la suplementación con vitamina E y C contribuye a reducir el estrés oxidativo; la vitamina D parece prevenir la preeclampsia pero no tiene evidencia suficiente para argumentar su administración. **Conclusión:** Se contraindica la suplementación con vitamina E en combinación con otros suplementos. La vitamina C y D contribuyen a la prevención, pero se requiere estudiar sus efectos adversos con la administración de otros suplementos. Aún no se debe recomendar la suplementación de vitaminas E, C o D, como método para prevenir la preeclampsia en mujeres nulíparas.

Palabras clave: Preeclampsia, Ácido ascórbico, vitamina E, vitamina D, mujeres embarazadas, placebo, riesgo, complicaciones del embarazo, estrés oxidativo.

ABSTRACT

Objective: To analyze the relationship between supplementation with vitamin C, E, D and the prevention of preeclampsia in pregnant nulliparous women. **Materials and methods:** Review of the literature with systematic searches in databases such as: PubMed, Elsevier, UptoDate, SciELO and ScienceDirect. Scopus and Web Of Science search engines were used. 34 articles were found, 9 were excluded because they were in multiparous women, between 14-20 weeks of gestation and aged 18 to 35 years that did not focus on supplementation with vitamin C, E or D and its relationship with the prevention of preeclampsia or oxidative stress. The search ended in 2020, each article was classified under the PRISMA methodology and following the methodological rigor for external validity, its quality was evaluated according to the type of study (STROBE, CARE, CONSORT, PRISMA). **Results:** Vitamin E supplementation in combination with other supplements for the prevention of stillbirth, premature labor, or preeclampsia is contraindicated. However, supplementation with vitamin E and C contributes to reduce oxidative stress; vitamin D appears to prevent preeclampsia but there is insufficient evidence to support its use. **Conclusion:** Vitamin E supplementation in combination with other supplements is contraindicated. Vitamin C and D contribute to prevention, but it is necessary to study their adverse effects with the administration of other supplements. Vitamin E, C, or D supplementation should not yet be recommended as a method to prevent preeclampsia in nulliparous women.

Key words: Preeclampsia, ascorbic acid, vitamin E, vitamin D, pregnant women, placebo, risk, pregnancy complications, oxidative stress.

Solano PA, Benavides MN, Ocampo JJ, Soto LA. Suplementación con vitamina C, E y D: ¿Método de prevención para preeclampsia en mujeres nulíparas? *Salutem Scientia Spiritus* 2023; 9(4):30-39.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia está clasificada como un trastorno hipertensivo durante el embarazo que repercute en la madre y el feto en desarrollo. La patología puede desarrollarse después de las 20 semanas hasta las seis semanas del puerperio.¹ Su prevalencia oscila entre el 2% al 10% del total de los embarazos a nivel mundial según la OMS.¹ Siendo alrededor de siete veces mayor en países en vía de desarrollo, como lo es Colombia. De acuerdo con datos del Instituto Nacional de Salud (INS), en el año 2019 los trastornos hipertensivos del embarazo constituyeron la segunda causa de muerte materna directa en el país (17,6%), cifra que solo es superada por la hemorragia obstétrica (21,1%).²

En la última década se han dado aproximaciones a posibles conductas de prevención para las mujeres gestantes, con el fin de disminuir el riesgo de desarrollar preeclampsia y, por consecuencia, un embarazo de alto riesgo. En algún momento, dentro de las múltiples teorías sobre la prevención de la preeclampsia, se contempló la suplementación con vitaminas antioxidantes como la vitamina C (ácido ascórbico) y E. Si bien estas vitaminas son elementos nutricionales que pueden conseguirse fácilmente en el mercado, la OMS no recomienda la administración de suplementos de vitamina D, vitamina C y vitamina E, como monoterapia o combinados durante el embarazo para prevenir el desarrollo de preeclampsia y sus complicaciones.³ Dadas estas recomendaciones, es importante estudiar el alcance y los efectos en la prevención y/o disminución del riesgo de preeclampsia, para así educar a la población gestante sobre el uso de dichos suplementos, de esta forma; concientizar sobre el uso racional de las vitaminas C, E y D, dado el fácil acceso comercial a las mismas, el riesgo de la automedicación y el desconocimiento sobre los efectos de estas dentro de la fisiología humana. Lo que toma relevancia; al revisar la literatura sobre los posibles beneficios, riesgos y efectos adversos de estas vitaminas dentro del desarrollo fetal y la salud de la madre gestante. Se pretende entonces analizar la relación entre la suplementación con vitamina C, E y D y la prevención de preeclampsia en mujeres nulíparas gestantes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática de la literatura para lograr responder la siguiente pregunta de investigación: ¿Es la administración de vitamina C, E y D en mujeres gestantes nulíparas un método que se relaciona con la prevención de preeclampsia?

Para esto se revisaron tipos de estudios como: estudios de casos y controles, estudios de cohorte, ensayos clínicos, revisiones y metanálisis; que encuentran relación entre la suplementación de vitaminas C, E y D, y la prevención de la preeclampsia. Los artículos para esta revisión se recolectaron de diferentes bases de datos, en las que destacan PubMed, Elsevier, UptoDate, SciELO,

y ScienceDirect; además, se incluyó literatura en dos idiomas: inglés y español.

Con el fin de garantizar información verídica acerca del papel preventivo de las vitaminas durante la gestación para evitar el proceso de preeclampsia, tres de los autores (PAS, MNB, JJO) desarrollaron el ejercicio de investigación de forma independiente, seleccionando los artículos con base al título, autor, diseño metodológico y el resumen, empleando plataformas como Scopus, Web Of Science y Scimago Journal & Country Rank. En los casos de discrepancia en la selección de los artículos, el consenso de los autores determinó su inclusión. Para evaluar el nivel de calidad de las publicaciones, otro de los autores (LAS) y un evaluador externo (DA) incluyeron listas de chequeo según el diseño metodológico (STROBE, CARE, CONSORT, PRISMA) evidenciando porcentaje de cumplimiento de la misma para todo artículo mencionado en la revisión en el periodo comprendido entre el año 1994 y 2021 (Tabla 1). No se evaluó la calidad de los artículos de revisión de la literatura, ni se registró el protocolo de búsqueda de la presente revisión sistemática. Los resultados se presentan de manera descriptiva.

Aunque existe un número reducido de estudios certificados en su totalidad, se logró recolectar información de fuentes reconocidas en el campo de la ginecología y obstetricia, la nutrición y la medicina. Adicionalmente, se utilizaron palabras clave como método rápido de especificidad del contenido literario relacionado con la temática, estas palabras clave se corroboraron con la plataforma DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud). Se utilizaron las siguientes, en español e inglés: Preeclampsia (*preeclampsia*), Ácido Ascórbico (*ascorbic acid*), Vitamina E (*vitamin E*), Vitamina D (*vitamin D*), Mujeres embarazadas (*pregnant women*), Placebo (*placebo*), Riesgo (*risk*), Complicaciones del embarazo (*Pregnancy complications*) y Estrés oxidativo (*oxidative stress*).

Se establecieron los siguiente criterios de inclusión:

- Que el estudio tuviera como población objetivo a mujeres embarazadas nulíparas entre 14 y 20 semanas de gestación en rango de edad de 18 a 35 años
- Estudios enfocados en la suplementación con vitamina C, E y D y su relación con la prevención de preeclampsia o el estrés oxidativo.
- Por la escasez de documentos sobre el tema, se incluyó artículos desarrollados hace 27 años.
- En dichos estudios las gestantes debieron recibir suplementación con vitamina C, E y D y su relación con la prevención de preeclampsia y con el estrés oxidativo.

Se excluyeron estudios:

- Con mujeres múltiparas o mujeres que se encuentren fuera

del rango gestacional y de edad establecido.

- Al igual que revisiones que no se enfoquen en la suplementación con vitamina C, E y D y su relación con la prevención de preeclampsia, o con el estrés oxidativo (Figura 1).

En esta revisión sistemática se decide incluir artículos de revisión dado que aborda las bases de la suplementación y alimentación materna durante el embarazo a la luz de la evidencia, reconociendo las limitaciones de esta y recalando la importancia de cada uno de los suplementos en el contexto de la prevención de la morbilidad materno-fetal; además, discute cómo algunos parámetros fisiológicos pueden ser regulados a partir de la alimentación adecuada durante el embarazo. A lo largo de este artículo también se habla de las indicaciones actuales para la prescripción de vitamina C y la poca evidencia que soporta a la vitamina E como suplemento durante el embarazo, por lo tanto, abre paso a nuevas investigaciones que busquen identificar los beneficios de dicha suplementación, lo cual se relaciona directamente con los objetivos de este trabajo investigativo.

El presente artículo según la Resolución 8430, se clasifica como una investigación sin riesgo. No requirió la aprobación de un comité de ética, está exento de intervención o investigación en humanos o animales y por tanto sin efecto sobre su dignidad o repercusiones en el contexto medioambiental.

RESULTADOS

Inicialmente se encontraron un total de 34 artículos, cuyas fechas de publicación oscilan entre el año 1994 y 2021, búsqueda realizada por medio de los algoritmos mencionados previamente en bases de datos como PubMed Scopus, Web Of Science y Scimago Journal & Country Rank, validación externa de la calidad de cada artículo por metodología PRISMA.

Del total de artículos se descartaron 9, debido al no cumplimiento de los criterios de inclusión o por duplicidad. Se incluyeron 25 dentro de los cuales se encuentran 8 ensayos clínicos aleatorizados, dentro de los cuales se encuentran 1 ensayo clínico multicéntrico; 3 ensayos clínicos multicéntrico a doble ciego; 2 ensayos clínicos doble ciego controlado por placebo y 1 ensayo clínico controlado por placebo; adicionalmente, se seleccionaron 2 estudios de cohortes, 1 estudio de casos y controles, 1 estudio de casos, 1 estudio cuantitativo transversal, 5 artículos de revisión, 4 revisiones sistemáticas y, finalmente, 3 revisiones sistemáticas y metanálisis.

A partir de los cuales se realizó el análisis de las fuentes bibliográficas para la realización del artículo. (Figura 1). Se logró obtener todos los artículos escogidos para lectura completa. La calidad general de las publicaciones cumple con los criterios especificados en la lista de chequeo con un rango de 54-95% (Tabla 1)

Contexto y prevención

La preeclampsia es un síndrome caracterizado por el aumento de la presión arterial de novo y la afectación a otros órganos y sistemas del cuerpo, o la agravación de una hipertensión arterial preexistente, que se presenta después de la semana 20 de gestación.⁴ Existe controversia con la definición de este término, debido a que ciertos autores la contemplan como la aparición simultánea de hipertensión arterial y proteinuria, así como otros argumentan que estos hallazgos no son claros y específicos de esta enfermedad.⁵ En cuanto a su fisiopatología, se basa en disfunción endotelial generalizada causada por alteraciones en el lecho vascular placentario, provocando disminución del flujo sanguíneo y por lo tanto isquemia, desencadenando hipoxia y principalmente hipertensión en la madre gestante. Es posible que al exponerse ante el trofoblasto placentario, éste último sea responsable de la respuesta inflamatoria sistémica en la madre, caracterizada por liberación y concomitante aumento de los niveles del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), que influye en la producción de radicales libres estimulando el estrés oxidativo.⁵

Estrés oxidativo

El microambiente que desencadena el estrés oxidativo materno se estimula por diferentes factores de riesgo, entre ellos los de tipo metabólico como hiperlipidemia, obesidad y la resistencia a la insulina. Sin embargo; esta rama fisiopatológica continúa en estudio, con el fin de comprender claramente su papel en el desarrollo de la preeclampsia.⁶ De hecho, un hallazgo relevante es el aumento de nitrotirosina en la vasculatura placentaria durante la preeclampsia, ya que sugiere la existencia de un incremento del anión superóxido, llevando a una menor disponibilidad del óxido nítrico que en grandes concentraciones es un poderoso oxidante de lípidos y proteínas generado en éstas, condiciones de implantación placentaria anormal.⁷

Suplementación vitamínica: En muchos casos esta se hace vital para evitar desenlaces desfavorables, sin embargo para esta revisión se debe considerar los efectos adversos de la ingesta de vitaminas. Las cantidades diarias recomendadas de vitamina C son 85 mg, vitamina E 15 mg y vitamina D 15 mcg,⁸ pero estos micronutrientes no sólo se adquieren por suplementación sino también a través de la dieta. El requerimiento de suplementación vitamínica se asocia principalmente a la edad avanzada o a trastornos enzimáticos o malabsortivos raros de origen genético, es entonces relevante indagar acerca de la dieta antes de considerar otros medios para la obtención de dichas moléculas.⁹

Teniendo en cuenta que durante la gestación los dos principales protagonistas son la madre y el feto, es necesario recalcar que la desnutrición o la sobrenutrición con estas vitaminas pueden provocar cambios de corto a largo plazo en múltiples vías metabólicas

Tabla 1. Calidad de la evidencia por listas de chequeo para artículos científicos según metodología PRISMA para revisiones sistemáticas.

No.	Autor y año	Título del artículo	Tipo de estudio y metodología	Lista de chequeo	Calidad de evidencia (% de cumplimiento de la lista de chequeo empleada para su evaluación)
1	Rumbold AR, Crowther CA, Haslam RR, Dekker GA, Robinson JS. 2006	Vitamins C and E and the Risks of Preeclampsia and Perinatal Complications	Multicéntrico y randomizado	CONSORT 2010 Statement	27/37 (72,9%)
2	Beazley D, Ahokas R, Livingston J, Griggs M, Sibai BM. 2005	Vitamin C and E supplementation in women at high risk for preeclampsia: A double-blind, placebo-controlled trial	Ensayo clínico aleatorizado a doble ciego controlado con placebo	CONSORT 2010 Statement	20/37 (54,05%)
3	Chappell LC, Seed PT, Briley AL, Kelly FJ, Lee R, Hunt BJ, <i>et al.</i> 1999	Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk: A randomised trial	Ensayo prospectivo de cohortes controlado aleatorizado	STROBE	29/36 (80,55%)
4	Klemmensen ÅK, Tabor A, Østerdal ML, Knudsen VK, Halldorsson TI, Mikkelsen TB, <i>et al.</i> 2009	Intake of vitamin C and e in pregnancy and risk of pre-eclampsia: Prospective study among 57 346 women.	Estudio de cohortes (prospectivo)	STROBE	32/36 (88,88%)
5	Wang Z, Wang C, Qiu J, Ni Y, Chai S, Zhou L, <i>et al.</i> 2018	The Association between Dietary Vitamin C/E and Gestational Hypertensive Disorder: A Case-Control Study	Estudio de casos y controles	CARE	23/30 (76,6%)
6	Weissgerber TL, Gandley RE, McGee PL, Spong CY, Myatt L, Leveno KJ, <i>et al.</i> 2013	Haptoglobin phenotype, preeclampsia risk and the efficacy of vitamin C and E supplementation to prevent preeclampsia in a racially diverse population	Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico doble ciego	CONSORT 2010 Statement	31/37 (83,7%)
7	Mikhail MS, Anyaegbum A, Garfinkel D, Palian PR, Basu J, Romney SL. 1994	Preeclampsia and antioxidant nutrients: decreased plasma levels of reduced ascorbic acid, alpha-tocopherol, and beta-carotene in women with preeclampsia	Estudio de casos	CARE	24/30 (80%)
8	Menezes de Oliveira AC, Albuquerque Santos A, Rodrigues Bezerra A, Machado Tavares MC, Rocha de Barros AM, Costa Ferreira R. 2016	Ingestão e coeficiente de variabilidade de nutrientes antioxidantes por gestantes com pré-eclâmpsia	Estudio cuantitativo transversal	STROBE	30/36 (83,33%)
9	Rumbold A, Ota E, Nagata C, Shahrook S, Crowther CA. 2015	Vitamin C supplementation in pregnancy	Revisión sistemática	PRISMA 2020	35/42 (83,33%)
10	Balogun OO, Silva Lopes K, Ota E, Takemoto Y, Rumbold A, Takegata M, Mori R. 2016	Vitamin supplementation for preventing miscarriage	Revisión sistemática	PRISMA 2020	33/42 (78,57%)
11	Lowensohn RI, Stadler DD, Naze C. 2016	Current Concepts of Maternal Nutrition	Artículo de revisión	NA	NA

Suplementación con vitaminas y preeclampsia en mujeres nulíparas

Tabla 1. Continuación.

No.	Autor y año	Título del artículo	Tipo de estudio y metodología	Lista de chequeo	Calidad de evidencia (% de cumplimiento de la lista de chequeo empleada para su evaluación)
12	Rumbold A, Ota E, Hori H, Miyazaki C, Crowther CA. 2015	Vitamin E supplementation in pregnancy	Revisión sistemática	PRISMA 2020	34/42 (80,95%)
13	Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP, Hassan SS. 2011	Supplementation with vitamins C and E during pregnancy for the prevention of preeclampsia and other adverse maternal and perinatal outcomes: a systematic review and metaanalysis	Revisión sistemática y metanálisis de ensayos controlados aleatorios	PRISMA 2020	32/42 (76,19%)
14	Achamrah N, Ditisheim A. 2018	Nutritional approach to preeclampsia prevention	Revisión sistemática	PRISMA 2020	NA
15	Garner C. 2021	Nutrition in pregnancy	Artículo de revisión de la literatura	NA	NA
16	Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O'Beirne M, Rabi DM. 2013	Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies	Revisión sistemática y metanálisis	PRISMA 2020	34/42 (80,95%)
17	Martínez García RM, Jiménez Ortega AI, Navia Lombán B. 2016	Suplementos en gestación: últimas recomendaciones	Artículo de revisión	NA	NA
18	De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. 2016	Vitamin D supplementation for women during pregnancy	Revisión sistemática	PRISMA 2020	34/42 (80,95%)
19	Wei SQ, Qi HP, Luo ZC, Fraser WD. 2013	Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis	Revisión sistemática y un metanálisis de estudios observacionales	PRISMA 2020	36/42 (85,71%)
20	Villar J, Purwar M, Meriardi M, Zavaleta N, Thi Nhu Ngoc N, Anthony J, et al. 2009	World Health Organisation multicentre randomised trial of supplementation with vitamins C and E among pregnant women at high risk for pre-eclampsia in populations of low nutritional status from developing countries	Ensayo multicéntrico, aleatorizado, controlado, doble ciego	CONSORT 2010 Statement	33/37 (89,1%)
21	Spinnato JA, Freire S, Pinto E Silva JL, Cunha Rudge MV, Martins-Costa S, Koch MA, et al. 2007	Antioxidant therapy to prevent preeclampsia: a randomized controlled trial	Ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego	CONSORT 2010 Statement	31/37 (83,7%)
22	Roberts JM, Myatt L, Spong CY, Thom EA, Hauth JC, Leveno KJ, et al. 2010	Vitamins C and E to prevent complications of pregnancy-associated hypertension	Ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego	CONSORT 2010 Statement	35/37 (94,5%)
23	Xu H, Perez-Cuevas R, Xiong X, Reyes H, Roy C, Julien P, et al. 2010	An international trial of antioxidants in the prevention of preeclampsia (INTAPP)	Ensayo controlado aleatorio multicéntrico	CONSORT 2010 Statement	32/37 (86,4%)

Tabla 1. Continuación.

No.	Autor y año	Título del artículo	Tipo de estudio y metodología	Lista de chequeo	Calidad de evidencia (% de cumplimiento de la lista de chequeo empleada para su evaluación)
24	Poston L, Briley AL, Seed PT, Kelly FJ, Shennan AH. 2006	Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for preeclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial	Ensayo clínico aleatorio controlado con placebo	CONSORT 2010 Statement	35/37 (94.5%)
25	Sarmiento A, Pinzón W. 1999	Prevención de preeclampsia y eclampsia: mitos y realidades.	Artículo de revisión de los conceptos actuales en la prevención de preeclampsia y tratamiento de la Eclampsia.	NA	NA

Fuente: Elaboración propia basada en la metodología PRISMA.

fetales. Los cuidados preventivos nutricionales de la madre frente a la preeclampsia y enfermedades metabólicas fetales que también involucran a las vitaminas; son fundamentales para garantizar el completo desarrollo fetal con un buen estado de salud materno, ya que la nutrición materna es un proceso donde interactúa la genética con funciones estructurales, energéticas, de control y de regulación metabólica, aspecto que posibilita la expresión génica y la formación de complejos de tipo bioquímico que posibilitan la mejor funcionalidad de los mismos.^{10,11}

Vitamina C y E: En la mayoría de los estudios se agrupa el análisis de la vitamina C junto con la vitamina E. Desde la década de los 90 's se han encontrado estudios que hablan sobre la relación entre agentes antioxidantes (vitaminas C y E) y la disminución del riesgo de preeclampsia. En un estudio de casos y controles, desarrollado en 1994 por Mikhail *et al*, se estudió un grupo de 74 mujeres en estado gestacional, 44 eran controles, es decir, mujeres sin complicaciones durante su gestación, y las 30 mujeres restantes habían presentado preeclampsia. Encontraron que los niveles de ácido ascórbico estaban disminuidos drásticamente en mujeres que habían presentado preeclampsia leve y severa. No obstante, el autor del artículo no logró definir con claridad los mecanismos moleculares de la reducción en dichos metabolitos y si esta tiene una relación directa con el aumento del riesgo de preeclampsia en mujeres embarazadas.¹²

Un ensayo clínico multicéntrico llevado a cabo por la Organización Mundial de la Salud que utilizó dosis de 1000 mg de vitamina C y 400 UI de vitamina E en mujeres gestantes de alto riesgo con características socioeconómicas, clínicas y demográficas similares para determinar si había algún efecto protector, no mostró diferencias estadísticamente significativas en la población intervenida, por lo que se concluyó que la suplementación de estos micronutrientes a tales dosis, no prevenía la patología en mujeres

de alto riesgo obstétrico. Por otro lado, tampoco hubo diferencia significativa de otros desenlaces adversos como el bajo peso al nacer o las muertes perinatales.¹³

En términos generales, múltiples estudios no tienen evidencia sólida sobre la reducción del riesgo o prevención de la preeclampsia con la administración de vitamina C y E, sin embargo, se realizaron estudios en 1999 liderado por especialistas en ginecología y obstetricia, hematología y cardiología en Reino Unido, enfocados en el efecto de los antioxidantes sobre la aparición de preeclampsia en mujeres de mayor riesgo. Se estudió a 283 mujeres con mayor riesgo de preeclampsia y se asignó al azar Vitamina C y Vitamina E o placebo a las 16-22 semanas de gestación, se midieron los niveles del marcador placentario PAI-1 (Inhibidor del activador de plasminógeno 1) y PAI-2 (Inhibidor del activador de plasminógeno 2), los cuales se mantienen elevados en la preeclampsia debido a la activación de las células endoteliales y la insuficiencia placentaria. Se evidenció que la suplementación con vitaminas se asoció con una reducción del 21% en el PAI-1/PAI-2 durante las gestación en comparación con el grupo placebo, por lo tanto, se demostró que la suplementación con Vitamina C y E puede ser beneficiosa para la prevención de la preeclampsia en mujeres con mayor riesgo de padecer la enfermedad.¹⁴ Resultados que siguen dejando la puerta abierta a nuestra interrogante de base.

Por otra parte; múltiples estudios y revisiones aportan evidencia clara en contra de la suplementación; como un metaanálisis publicado en 2011 que pretendía recoger diferentes estudios previos acerca de la suplementación con vitamina C y E para la prevención del desarrollo de preeclampsia en mujeres gestantes. Los resultados de esta revisión exhaustiva no arrojaron resultados positivos frente a la prevención de la preeclampsia a través del consumo de vitamina C y E combinadas durante el embarazo, ya que se asoció con efectos negativos como la ruptura prematura

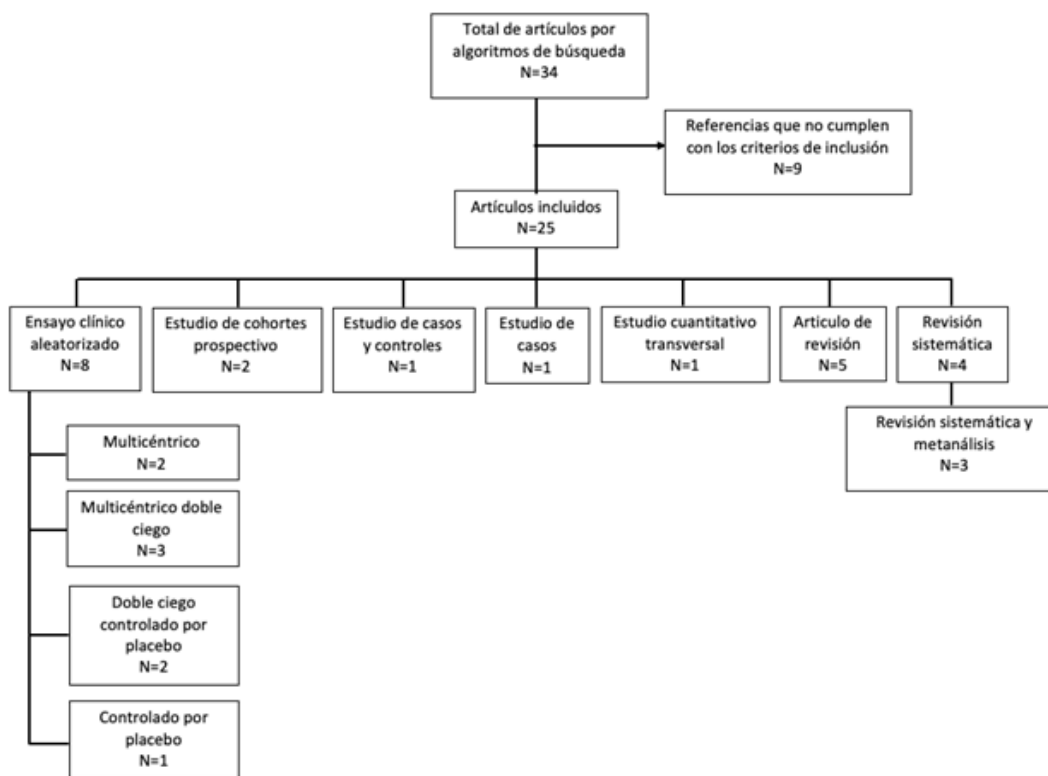


Figura 1. Diagrama de flujo de búsqueda sistemática para la selección de artículos según metodología PRISMA. Fuente: Elaboración propia basada en la metodología PRISMA.

de membranas e hipertensión gestacional. En contraste, sí se encontró una asociación con un menor riesgo de desprendimiento placentario prematuro.^{15,16}

Siguiendo con el tema; es bien sabido que las vitaminas y algunos otros micronutrientes pueden tener efectos indeseados durante la gestación. Algunos estudios concluyen que tomar estas conductas pueden impactar negativamente en la salud del binomio madre-hijo. Tal y como se demostró en un ensayo controlado aleatorio multicéntrico, el cual involucró a 2647 mujeres gestantes. La suplementación con 1 gramo de vitamina C y 400 UI de vitamina E se asoció con un aumento del riesgo de pérdida fetal o muerte perinatal y rotura prematura de membranas antes del trabajo de parto, lo que refuta los resultados de otros estudios y pone en duda la seguridad de la suplementación con estos micronutrientes.^{17,18}

Vitamina E: Al estudiarse la suplementación de vitamina E por medio de una revisión en 2015, donde clasificaron 21 ensayos con 22129 mujeres, en este se evidenció que las mujeres que recibieron suplementos de vitamina E en combinada con otros suplementos tuvieron menos riesgo de desprendimiento placenta-

rio en comparación con placebo, mientras que la suplementación con vitamina E se asoció con dolor abdominal. Por lo tanto, los datos no apoyan la suplementación rutinaria de vitamina E en combinación con otros suplementos para la prevención del parto prematuro, la muerte fetal intrauterina y neonatal, la preeclampsia, rompimiento prematuro de membranas o crecimiento fetal deficiente.¹⁹⁻²¹

Vitamina D: Sustentando el patrón de resultado en los estudios anteriores de la vitamina D, se encuentran revisiones que soportan su administración pero por otro lado, no hay evidencia suficiente para respaldarla. Este es el caso de un metaanálisis realizado en 2013 que deja claro cómo la insuficiencia de vitamina D se asocia con un mayor riesgo de diabetes gestacional, preeclampsia y bebés pequeños para la edad gestacional. Las mujeres embarazadas con niveles bajos de 25- hidroxicolecalciferol, hidroxivitamina D o calcidiol (25OHD) tenían un mayor riesgo de vaginosis bacteriana y bebés con bajo peso al nacer. Sin embargo; la ausencia de una relación dosis-respuesta entre la 25 (OH) D sérica y las complicaciones informadas junto con la inclusión de estudios que midieron los niveles de 25 (OH) D con precisión variable,

plantean dudas significativas sobre los efectos de la deficiencia de vitamina D en los resultados informados.²²

Así mismo, la revisión realizada por Martínez *et al* en 2016, para la revista *Nutrición Hospitalaria*, aporta un contexto teórico preciso sobre la suplementación durante la gestación, aclarando que la vitamina D puede ser tóxica para la madre y el feto, por esta razón, sólo está indicada en casos de deficiencia. Por lo tanto, actualmente no hay suficiente información para evaluar los posibles beneficios o efectos perjudiciales de la suplementación de esta vitamina en el embarazo.^{23,24}

La revisión con un argumento distinto a los anteriores sobre la suplementación con vitamina D y riesgo de preeclampsia, es el metaanálisis realizado por Wei *et al* en 2013, al analizar 25 estudios concluyeron que los niveles bajos de vitamina D materna durante el embarazo pueden estar asociados con un mayor riesgo de preeclampsia, DMG, parto prematuro y PEG. Además, las pacientes con un nivel circulante de 25-hidroxivitamina D [25 (OH) D] inferior a 50 nmol/l durante el embarazo presentaron un mayor riesgo de preeclampsia.^{25,26}

Otros nutrientes: A modo de complemento es relevante indagar que el ácido fólico, el yodo y el calcio en todas las mujeres embarazadas, incluida la vitamina C, en los fumadores son los únicos suplementos que hasta ahora han demostrado ser valiosos para el uso rutinario,²⁷ la evidencia mostró que las mujeres que recibieron multivitaminas más hierro y ácido fólico tenían un riesgo reducido de muerte fetal.²⁸⁻³⁰

En resumen, se han realizado investigaciones que permiten identificar algún beneficio de la terapia antioxidante en mujeres gestantes que presentan preeclampsia y/o hipertensión crónica, de tal manera que se puedan asociar a la posibilidad de reducir la aparición de trastornos hipertensivos durante la gestación. Sin embargo, no se ha logrado demostrar un beneficio de la terapia antioxidante para la reducción de la tasa de preeclampsia en pacientes de alto riesgo. La terapia antioxidante no redujo el riesgo de desenlaces adversos materno-perinatales asociados a la hipertensión durante el embarazo.³¹⁻³⁴

DISCUSION

En torno al uso preventivo de vitaminas contra la preeclampsia, y según los artículos revisados, se sabe que el estrés oxidativo juega un papel importante en la fisiopatología de la preeclampsia, dado que ocasiona mayor sensibilidad del endotelio a la vasoconstricción y deteriora la vasodilatación dependiente del mismo. Sin embargo, la evidencia muestra que la terapia antioxidante con vitamina C, E y D como método preventivo contra la preeclampsia no tiene beneficio en este síndrome en mujeres gestantes de cualquier riesgo incluyendo mujeres nulíparas.

Asimismo, la deficiencia de vitamina D se ha asociado a mayor riesgo de preeclampsia, pero su suplementación no parece tener beneficio alguno y se recomienda solo en casos de deficiencias severas, puesto que una alta ingesta puede llegar a producir efectos teratogénicos. Adicionalmente, se encontró un mayor riesgo de desenlaces desfavorables en los grupos que recibieron suplementación con vitaminas C, E y D, incluyendo bajo peso al nacer y ruptura prematura de membranas, sin embargo, todavía existen limitaciones para establecer la suplementación como la causa directa de estos eventos. Aun así pero dado que no se encontró beneficio sino un efecto potencialmente nocivo, no se puede sustentar el uso de estos micronutrientes durante el embarazo.

Dentro de las limitaciones de los estudios incluidos en esta revisión sistemática podemos reconocer la heterogeneidad de los suplementos usados en los ensayos clínicos, pues las proporciones, dosis y combinaciones variaron significativamente y no todos aportan evidencia de las tres vitaminas, por lo que algunos resultados pueden ser discrepantes e incompletos a la hora de responder la pregunta de investigación, sin embargo, la robustez y fiabilidad de este estudio se encuentra soportada por la rigurosidad de la metodología utilizada para la concepción, planeación y desarrollo de esta revisión, además de la calidad y diversidad de los estudios aquí incluidos.

Por otro lado, este estudio recoge y analiza evidencia que permite guiar la práctica profesional, con el objetivo de educar a las pacientes gestantes sobre aquellas estrategias que resultan eficaces o perjudiciales en el contexto de la prevención de la preeclampsia, entendiendo esta entidad como un problema de salud pública. Dicho esto, es de vital importancia continuar en la investigación de la fisiopatología y prevención de la preeclampsia con el fin de identificar puntos de intervención que resulten en medidas efectivas que permitan reducir la morbimortalidad materna y fetal por preeclampsia en Colombia y el mundo.

CONCLUSIONES

La adecuada y oportuna educación nutricional de la madre es clave para prevenir enfermedades metabólicas propias del feto y complicaciones como la preeclampsia mediadas por la desnutrición o sobrenutrición de las vitaminas estudiadas. Las investigaciones contraindican la suplementación rutinaria de vitamina E en combinación con otros suplementos para la prevención de la preeclampsia u otros desenlaces adversos como el parto prematuro, la muerte fetal, muerte neonatal o el crecimiento fetal deficiente. Sin embargo, la suplementación con vitamina E podría contribuir a disminuir el riesgo de complicaciones relacionadas con el estrés oxidativo durante el embarazo.

La vitamina C podría ayudar a la prevención de la preeclampsia sin embargo se requiere estudiar sus efectos adversos con la

administración de otros suplementos. Los datos no apoyan la suplementación rutinaria de vitamina C sola o en combinación con otros suplementos para la prevención de la preeclampsia u otros desenlaces adversos como el parto prematuro, la muerte fetal, muerte neonatal o el crecimiento fetal deficiente. No se sabe el mecanismo mediante el cual la vitamina C podría disminuir el riesgo de preeclampsia o la ruptura de membranas. El uso de vitamina D como método de prevención para preeclampsia no logró ser sustentado en su totalidad para garantizar su uso seguro, por lo tanto, no hay evidencia suficiente para argumentar su administración para prevenir la preeclampsia.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Dra. Paula Margarita Hurtado y la Dra. Liliana Villegas Baldomero.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud. Día Mundial de la Preeclampsia 22 de mayo. OMS, OPS [Internet]. 2019 [citado el 2020 Nov 30]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/1-8-2019-dia-concientizacion-sobre-preeclampsia>
2. Saludos Observatorio de Bogotá. Razón de Mortalidad Materna Bogotá del 2007 al 2021. Bogotá, D. C. [Internet]. 2021 [citado el 28 de mayo de 2022]. ISSN:20856345. Disponible en: <https://datosabiertos.bogota.gov.co/dataset/razon-de-mortalidad-materna-en-bogota-d-c>
3. Organización Mundial de la Salud. Recomendaciones de la OMS para la prevención y el tratamiento de la preeclampsia y la eclampsia. OMS. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/138405>
4. Martín L, Carbajal G. Actualización en la fisiopatología de la preeclampsia. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia* 2014; 60(4):321-331.
5. Manual MSD versión para profesionales. Preeclampsia y eclampsia. MSD [Internet] 2020 [citado el 1 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://msdmnls.co/3oIgzN>.
6. Mora Agüero SD los Á, Zeledón Aguilera AS, Vargas Rubio T. Estrés oxidativo y antioxidantes: efectos en el embarazo. *Revista Médica Sinergia*. 2019; 4(5):89-100. DOI: <https://doi.org/10.31434/rms.v4i5.211>
7. Gutiérrez Maydata A. Estrés oxidativo en la gestación: ¿una nueva óptica en la atención a la embarazada?. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*. 2005; 31(1):1-14.
8. Dolin CD, Kominiarek MA. Nutrition in Pregnancy. *Queenan's Management of High-Risk Pregnancy*. Wiley; 2024. p. 2-16. DOI: 10.1002/9781119636540
9. Rumbold A, Ota E, Nagata C, Shahrook S, Crowther CA. Vitamin C supplementation in pregnancy (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. DOI: 10.1002/14651858.CD004072
10. Sánchez Muniz FJ, Gesteiro E, Espárrago Rodilla M, Rodríguez Bernal B, Bastida S. La alimentación de la madre durante el embarazo condiciona el desarrollo pancreático, el estatus hormonal del feto y la concentración de biomarcadores al nacimiento de diabetes mellitus y síndrome metabólico. DOI:10.3305/nh.2013.28.2.6307
11. Achamrah N, Ditisheim A. Nutritional approach to preeclampsia prevention. *Current Opinion Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2018; 21(3):168-73. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000462
12. Mikhail MS, Anyaegbunam A, Garfinkel D, Palan PR, Basu J, Romney SL. Preeclampsia and antioxidant nutrients: decreased plasma levels of reduced ascorbic acid, alpha-tocopherol, and beta-carotene in women with preeclampsia. *American Journal of Obstet Gynecol*. 1994; 171(1):150-7. DOI: 10.1016/0002-9378(94)90462-6
13. Villar J, Purwar M, Merialdi M, Zavaleta N, Thi Nhu Ngoc N, Anthony J, *et al*. World Health Organization multicentre randomized trial of supplementation with vitamins C and E among pregnant women at high risk for pre-eclampsia in populations of low nutritional status from developing countries. *An International Journal Obstetrics and Gynaecology*. 2009; 116(6):780-788. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2009.02158.x
14. Chappell LC, Seed PT, Briley AL, Kelly FJ, Lee R, Hunt BJ, *et al*. Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk: a randomized trial. *The Lancet* 1999; 354(9181): 810-816. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)80010-5
15. Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP, Hassan SS. Supplementation with vitamins C and e during pregnancy for the prevention of preeclampsia and other adverse maternal and perinatal outcomes: A systematic review and metaanalysis. *American Journal of Obstet Gynecol* 2011; 204(6): 503.e1-503.e12. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.02.020
16. Wang Z, Wang C, Qiu J, Ni Y, Chai S, Zhou L, Li J, Yan B, Yang J, Liu Q. The Association between Dietary Vitamin C/E and Gestational Hypertensive Disorder: A Case-Control Study. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*. 2018; 64(6): 454-65. DOI: 10.3177/jnsv.64.454
17. Xu H, Perez-Cuevas R, Xiong X, Reyes H, Roy C, Julien P, *et al*. An international trial of antioxidants in the prevention of preeclampsia (INTAPP). *American Journal of Obstet Gynecol*. 2010; 202(3): 239.e1-239.e10. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.01.050
18. Poston L, Briley AL, Seed PT, Kelly FJ, Shennan AH. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for preeclampsia (VIP trial): randomized placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2006; 367(9517): 1145-54. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68433-X
19. Klemmensen ÅK, Tabor A, Østerdal ML, Knudsen VK, Halldorsson TI, Mikkelsen TB, *et al*. Intake of vitamin C and e in pregnancy and risk of pre-eclampsia: Prospective study among 57 346 women. *An international Journal of Obstetrics and Gynaecology* [Internet]. 2009 [Citado el 25 de octubre de 2021]; 116(7): 964-974. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2009.02150.x> DOI: 10.1111/j.1471-0528.2009.02150.x

20. Rumbold A, Ota E, Hori H, Miyazaki C, Crowther CA. Vitamin E supplementation in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2015 [citado el 25 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://bit.ly/3ULXVrF>. DOI: 10.1002/14651858.CD004069.pub3.
21. Weissgerber TL, Gandley RE, McGee PL, Spong CY, Myatt L, Leveno KJ, *et al.* Haptoglobin Phenotype, Preeclampsia Risk and the Efficacy of Vitamin C and E Supplementation to Prevent Preeclampsia in a Racially Diverse Population. *Plos One*. 2013; 8(4):1-9. DOI: 10.1371/journal.pone.0060479
22. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O'Beirne M, Rabi DM. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *The BMJ*. 2013; 346(7902):1-14. DOI: 10.3390/nu14040891
23. Martínez García RM, Jiménez Ortega AI, Navia Lombán B. Suplementos en gestación: últimas recomendaciones. *Nutrición Hospitalaria* [Internet]. 2016; 33(4):3-7. DOI: <http://dx.dpi.org/10.20960/nh.336>
24. De Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Peña Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane database Systematic Reviews* [Internet]. 2016 [citado el 29 de agosto de 2021] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26765344/>. DOI: 10.1002/14651858.CD008873.pub3.
25. Wei SQ, Qi HP, Luo ZC, Fraser WD. Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2013; 26(9): 889-99. DOI: 10.3109/14767058.2013.765849
26. Menezes de Oliveira AC, Albuquerque Santos A, Rodrigues Bezerra A, Machado Tavares MC, Rocha de Barros AM, Costa Ferreira R. Ingestão e coeficiente de variabilidade de nutrientes antioxidantes por gestantes com pré-eclâmpsia. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2016; 35(9):469-476. DOI: 10.1016/j.repc.2016.03.005
27. Lowensohn RI, Stadler DD, Naze C. Current Concepts of Maternal Nutrition. *Obstet Gynecol Survey*. 2016; 71(7): 413-426. DOI: 10.1097/OGX.0000000000000329
28. Balogun O, Da Silva Lopez K, Ota E, Takemoto Y, Rumbold A, Takegata M y Mori R. Vitamin supplementation for preventing miscarriage. *Cochrane Database Systematic Reviews*. 2016. DOI: 10.1002/14651858.CD004073.pub4
29. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah ÁN, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Systematic Reviews*. 2018; (10):1465-1858. DOI: 10.1002/14651858.CD001059.pub5
30. Sarmiento A, Pinzón W. Prevención de preeclampsia y eclampsia: Mitos y realidades. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. 1999; 50(4):221-225. DOI: <https://doi.org/10.18597/rcog.1009>
31. Spinnato JA, Freire S, Pinto E Silva JL, Cunha Rudge MV, Martins-Costa S, Koch MA, *et al.* Antioxidant therapy to prevent preeclampsia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2007; 110(6):1311-8. DOI: 10.1097/01.AOG.0000289576.43441.1f
32. Roberts JM, Myatt L, Spong CY, Thom EA, Hauth JC, Leveno KJ, *et al.* Vitamins C and E to prevent complications of pregnancy-associated hypertension. *The New England Journal of Medicine*. 2010; 362(14):1282-91. DOI: 10.1056/NEJMoa0908056
33. Beazley D, Ahokas R, Livingston J, Griggs M, Sibai BM. Vitamin C and E supplementation in women at high risk for preeclampsia: a double-blind, placebo-controlled trial. *American Journal of Obstet Gynecol*. 2005; 192(2):520-1. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.09.005
34. Rumbold AR, Crowther CA, Haslam RR, Dekker GA, Robinson JS. Vitamins C and E and the Risks of Preeclampsia and Perinatal Complications. *The New England Journal Medicine*. 2006; 354(17):1796-806. DOI: 10.1056/NEJMoa054186