

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA HUMANA**



**MODALIDAD: RESIDENTADO MEDICO
PARA OBTENER EL TITULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD
PROFESIONAL DE MEDICO ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y
OBSTETRICIA**

**Suplementación materna con vitamina D y riesgo de preeclampsia en
gestantes con antecedentes de preeclampsia previa**

Área de Investigación:

Medicina Humana

Autor:

M.C. YAN LUIS FELIPE CÁCERES SAM

Asesor:

Rojas Ruiz, Juan Carlos

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-6336-1493>

TRUJILLO – PERU

2023

I. DATOS GENERALES

1. TITULO Y NOMBRE DEL PROYECTO

Suplementación materna con vitamina D y riesgo de preeclampsia en gestantes con antecedentes de preeclampsia previa.

2. LINEA DE INVESTIGACION

Salud Materna

3. TIPO DE INVESTIGACION

3.1. De acuerdo a la orientación o finalidad: Aplicada.

3.2. De acuerdo a la técnica de contrastación: Analítica.

4. ESCUELA PROFESIONAL Y DEPARTAMENTO ACADEMICO

Unidad de Segunda Especialidad de la Facultad de Medicina Humana.

5. EQUIPO INVESTIGADOR

5.1. Autor: Yan Luis Felipe Cáceres Sam

5.2. Asesor: Dr. Juan Carlos Rojas Ruiz

6. INSTITUCION Y/O LUGAR DONDE SE EJECUTA EL PROYECTO

Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Regional Docente de Trujillo; Trujillo, Perú.

7. DURACION

7.1. Fecha de Comienzo: 01 de enero del 2023

7.2. Fecha de Finalización: 31 de diciembre del 2023

II. PLAN DE INVESTIGACION

1. RESUMEN EJECUTIVO DEL PROYECTO DE TESIS

La presente propuesta de investigación se propone determinar si en pacientes gestantes con antecedentes de preeclampsia previa, las administraciones de suplementos como vitamina D tiene los efectos de disminuir los riesgos a desarrollar preeclampsia en el Hospital Regional Docente de Trujillo en la fase comprendida entre enero y diciembre del 2023.

Para los efectos planteados se realizará un estudio de cohortes ambispectivos, la población se conformará por mujeres en gestación con antecedentes previos de preeclampsia. El tamaño muestral será de 98 gestantes para el grupo de suplemento de vitamina D y 98 gestantes para el grupo sin suplemento de vitamina D. El desenlace principal lo constituye la incidencia de preeclampsia. Se realizará el llenado de las hojas de recojo de información diseñado con la variable de interés de forma directa, previamente con el consentimiento informado. El registro que se obtenga será procesado con el software estadístico SPSS en su versión 26. Se empleará el Chi Cuadrado para el análisis estadístico

de las comparaciones de proporción entre variable categórica y t de student para comparar el promedio de la variable cuantitativa, con las verificaciones de distribuciones normales, con diferencias estadísticas menores al 5% ($p < 0.05$), se contará con la aprobación del Comité investigador y Ética del Hospital Regional Docente de Trujillo.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La preeclampsia es una de las complicaciones con mayor frecuencia y peligrosas que suceden durante el embarazo, es un trastorno multisistémico que viene afectando entre el 3% y 8% de las gestaciones en Estados Unidos y al 1,5% y 16,7% a nivel mundial, provoca cada año 60.000 decesos maternos y mayor a 500.000 partos con prematuridad.

La segunda causa de decesos maternos en el mundo es la preeclampsia, se estima que de ellos el 16% sucede en naciones con ingresos bajos y medios, y en algunos países de América Latina en más del 25% (1).

La preeclampsia es caracterizada por presentar hipertensiones arteriales de Novo, se producen posterior a la semana 20 de embarazo, cursa con disfunción de órganos. Las disfunciones orgánicas resultantes de preeclampsia son variadas e incluyen proteinuria, lesiones renales agudas, disfunciones hepáticas, trombocitopenias, hemólisis, con incidencias menores roturas hepáticas, ictus, convulsión (eclampsia) y fallecimiento, pero también hay efectos dañinos en el feto, observándose restricción del crecimiento intrauterino.

La preeclampsia, si no se trata puede provocar la muerte, en ese sentido actualmente, la única forma de tratar definitivamente la preeclampsia es interrumpir el embarazo y dar a luz al neonato. Para las mujeres con preeclampsia leve en la fase pretérmino del embarazo, suele estar indicado el tratamiento expectante para mejorar la madurez fetal, que a menudo requiere tratamiento médico materno.

En relación a la prevención, las sociedades profesionales recomiendan la utilización a bajas dosis de aspirina para la prevención de preeclampsia en mujeres de alto riesgo. Sin embargo, el interés por la prevención de esta enfermedad y la mejor comprensión de su fisiopatología han llevado a una creciente investigación sobre otras estrategias como anticuerpos antidigoxina, antitrombina, relaxina, inhibidor de la bomba de protones, uso de aféresis, las estatinas, la metformina, el esomeprazol y los suplementos de la vitamina D (2).

En el Hospital Regional Docente de Trujillo, se atienden más de 600 partos al mes y cerca de 50 de ellas corresponden a gestantes que cursan con preeclampsia, en ellas diferentes estrategias de prevención se han implementado, una de ellas es la suplementación con vitamina D, es esta la razón por la que deseamos realizar la presente investigación con la finalidad de evaluar su efectividad.

PROBLEMA

¿En pacientes gestantes con antecedentes de preeclampsia previa, la administración de suplementos de vitamina D es efectiva en reducir el

riesgo de desarrollar preeclampsia en el Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo comprendido entre enero y diciembre del 2023?

3. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

Dahma G et al, en Rumanía, se propusieron establecer el efecto de los suplementos de vitamina D en la disminución de la probabilidad de preeclampsia recurrente, para ello estudiaron a 59 pacientes para el grupo de control sin suplemento de vitamina D en el proceso de gestación, mientras que se incluyeron 139 pacientes en el grupo de casos de mujeres embarazadas con antecedentes de preeclampsia que confirmaron tomar suplementos diarios de vitamina D en 2000 UI o 4000 UI hasta la semana 36 de embarazo. Se encontró que el 20,3% eran hipertensas en el grupo que no tomaba suplementos, frente a sólo el 11,1% y el 6,6% en las que tomaban vitamina D durante el embarazo (valor $p = 0,049$) con dosis de 2000 y 4000 UI de vitamina D respectivamente. La proteinuria se identificó con mayor frecuencia en el grupo con riesgo de preeclampsia que no tomaba suplementos de vitamina D, mientras que la PAS (valor de $p = 0,036$), así como la PAD (valor de $p = 0,012$), presentaron valores de significancia alto en pacientes embarazadas con antecedentes de preeclampsia que no tomaron vitamina D durante el embarazo actual (3).

Ali A et al, en Arabia Saudita, determinaron el efecto del suplemento prenatal de vitamina D3 en el riesgo de preeclampsia y explorar el efecto de la dosis para alcanzar el nivel normal de vitamina D3; para ello realizaron un estudio controlado aleatorizado en 179 gestantes. Las pacientes con deficiencia de vitamina D3 (niveles séricos <25 nmol/L) se incluyeron en el estudio y se asignaron aleatoriamente para recibir suplementos de vitamina D3 400 UI (Grupo 1) frente a 4000 UI (Grupo 2). Se comparó la prevalencia de preeclampsia en ambos grupos y el efecto de la dosis sobre el nivel de vitamina D, 164 completaron el ensayo. La media de 25[OH]D materna aumentó significativamente en el grupo 2 de $16,2 \pm 5$ nmol/ mL a $72,3 \pm 30,8$ nmol/ mL en comparación con el grupo 1 de $17,4 \pm 6,8$ nmol/ mL a $35,4 \pm 20,8$ nmol/ mL ($p > 0,0001$). La reducción del riesgo relativo (RRR) de alcanzar ≥ 75 nmol/L antes del parto fue significativamente mayor (RRR

93,2 [IC 79-98] cuando se trató con 4000 UI. La incidencia total de preeclampsia en la población del estudio fue del 4,3%. En comparación con el grupo 1, el grupo 2 notificó menos casos de preeclampsia durante el periodo de estudio (8,6% frente a 1,2%; $p < 0,05$). El número total de RCIU fue menor en el grupo 2 (9,6%) frente al grupo 1 (22,2%); $p = 0,027$. Sin embargo, otros resultados obstétricos fueron comparables entre ambos grupos (4).

Mirzakhani H et al, en Canadá, determinaron el efecto del suplemento con vitamina D (4.400 frente a 400 UI/día), iniciada al principio del embarazo (10-18 semanas), sobre el desarrollo de preeclampsia. De 881 mujeres aleatorizadas, se dispuso de datos de resultados para 816, con 67 (8,2%) que desarrollaron preeclampsia. No existió diferencias significativas entre el grupo con tratamientos (N=408) o controles (N=408) en relación a las incidencias de preeclampsia (8.08% frente a 8.34%, riesgo relativo: 0,98; IC 95%, 0.62 – 1.53). No obstante, en un análisis de cohortes y tras el ajuste por factores de confusión, se observó un efecto significativo del estado suficiente de vitamina D (25OHD ≥ 30 ng/ml) tanto al comienzo como en la parte última de la gestación en comparación con niveles insuficientes (25OHD < 30 ng/ml) (ORa, 0,28; IC 95%, 0,10-0,96) (5).

4. JUSTIFICACION DEL PROYECTO

La preeclampsia forma parte de las complicaciones más frecuentes en el proceso de la gestación, es una complicación relativamente frecuente durante el embarazo, llegando a estar presente en 8 de cada 100 gestantes; tiene un impacto negativo tanto la madre como para el feto, incrementando los índices de mortalidad y morbilidad materno perinatales. Diferentes estrategias se han implementado para prevenir su aparición, una de ellas es la suplementación de vitamina D, un suplemento muy accesible, que en relación a su uso hay controversias como se ha documentado con los antecedentes, en ese sentido es conveniente seguir investigando este suplemento en estudios con gestantes. Dilucidar su efecto en la prevención de esta complicación es muy importante no solo para el binomio madre niño sino para los profesionales de la salud y obviamente para la familia.

5. OBJETIVOS

General:

Determinar si en pacientes gestantes con antecedentes de preeclampsia previa, la administración de suplementos de vitamina D es efectiva en reducir el riesgo de desarrollar preeclampsia en el Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo comprendido entre enero y diciembre del 2023.

Específicos:

- Identificar la incidencia de preeclampsia en pacientes gestantes con antecedentes de preeclampsia previa que reciben suplementos de vitamina D entre las semanas 12 y 19 durante el embarazo.
- Conocer la incidencia de preeclampsia en pacientes gestantes con antecedentes de preeclampsia previa que no reciben suplementos de vitamina D entre las semanas 12 y 19 durante el embarazo.
- Comparar la incidencia de preeclampsia en pacientes gestantes con antecedentes de preeclampsia previa que reciben suplementos de vitamina D y que no lo reciben entre las semanas 12 y 19 durante el embarazo.

6. MARCO TEORICO

La preeclampsia (PE) es específica del embarazo y contribuye significativamente a los índices de morbilidad y mortalidad materna perinatal a nivel mundial (6). Afecta al 2%-5% de las mujeres embarazadas y tiene un impacto muy negativo, especialmente cuando la afección es de aparición temprana. En todo el mundo, 76000 féminas y 50000 neonatos fallecen anualmente a causa de este trastorno (7). Incluso son las mujeres de naciones con escasos recursos que tienen mayores riesgos al desarrollo de PE que las de países con recursos elevados.

La PE, es definida como hipertensión de nueva aparición acompañada de proteinuria que se producen a las 20 semanas de embarazo o más tarde (8). Los puntos de cortes clásicos citados para conceptualizar la proteinuria en la gestación son valoraciones >300 mg /día o cocientes proteínas/ creatinina en orina de 0.3 en muestras de orina aleatorias, o una cantidad

constante de proteínas en muestras de orina aleatorias, aunque la guía actual recomienda que la proteinuria es suficiente, pero no es necesario para ser diagnosticada (9,10).

La PE representa uno de los "grandes síndromes obstétricos" en el que múltiples procesos patológicos, a veces superpuestos, activan una vía común consistente en la activación de las células endoteliales, la inflamación intravascular y el estrés sincitiotrofoblástico. Diferentes roles etiológicos han sido propuestos como la isquemia uteroplacentaria, el papel causal de los microorganismos, dado que la enfermedad periodontal y la disbiosis intestinal materna están relacionadas con la aterosclerosis, la ruptura de la tolerancia inmunológica materno-fetal, el envejecimiento placentario, las enfermedades fetales, los trastornos endocrinos, así como el componente genético de por medio, entre otros (11–13). Conocer toda la fisiopatología es muy relevante para saber que tratamiento o prevención pueden ayudar a controlarla o evitarla.

Se ha postulado que la PE está asociado al déficit de vitamina D en la gestación, estos hallazgos implican que la vitamina D tiene un papel esencial en la preservación de las funciones placentarias y, por tanto, en la prevención del desarrollo de preeclampsia tardía (14). La vitamina D tiene un rol esencial en la decidualización y la implantación de la placenta. Investigaciones recientes han demostrado que un nivel bajo de vitamina D3 "25-hidroxivitamina D (25[OH]D)" en suero son factores de riesgos de preeclampsia (15,16), sin embargo, se sabe que la vitamina D tiene propiedades antiinflamatorias y existen pruebas de relaciones inversas entre las ingestas de calcio en la dieta y las incidencias de la PE (17).

Las pruebas más recientes apoyan el papel de los tratamientos del déficit de vitamina D3 en la reducción del riesgo de preeclampsia, por ello, la suplementación con vitamina D y la consecución de niveles óptimos reducen las complicaciones materno-fetales y neonatales (18). Como se ha revisado, las gestantes que suplementaron su dieta con vitamina D estaban

protegidas contra la recurrencia de la preeclampsia, aunque hay limitada información al respecto y todavía hay hallazgos controversiales.

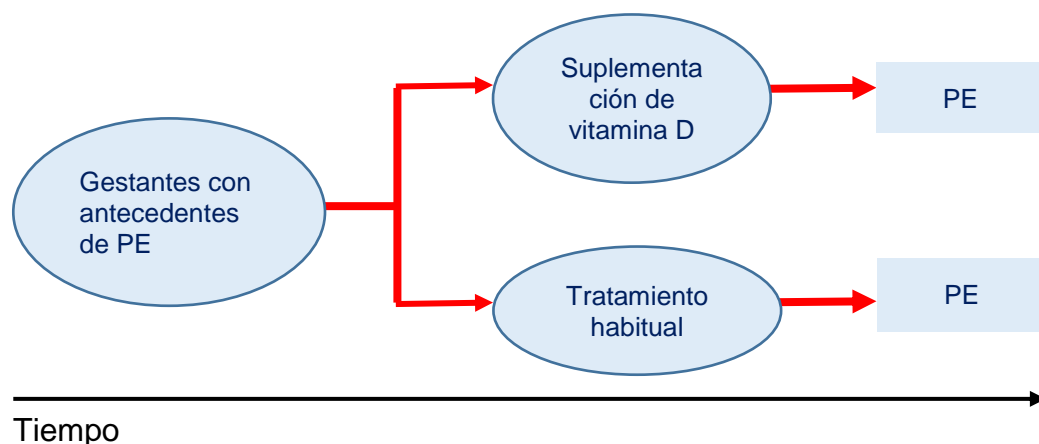
7. HIPOTESIS

En pacientes gestantes con antecedentes de preeclampsia previa, la administración de suplementos de vitamina D si es efectiva en reducir el riesgo de desarrollar preeclampsia en el Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo comprendido entre enero y diciembre del 2023.

8. MATERIAL Y METODOLOGIA

a. Diseño de estudio

De acuerdo a la finalidad de la investigación es analítica. Longitudinal por las secuencias temporales, por los controles de asignaciones del factor de investigación es observacional y por el inicio del estudio relacionado con los aspectos cronológicos de los sucesos es ambispectivo.



b. Población, muestra y muestreo

Población

Se conformará por gestantes entre las 12 y 19 semanas de embarazo, que hayan tenido antecedentes de preeclampsia previa, cumpliendo con los requerimientos selectivos:

Criterios de selección:**Criterios de Inclusión:**

Embarazadas entre las 12 y 19 semanas de embarazo, que hayan tenido antecedentes de preeclampsia previa.

Criterios de Exclusión

Se excluirán a pacientes cuyas historias clínicas carezcan de información con relevancia para la investigación.

Muestra**Unidad de Análisis:**

Gestante entre las 12 y 19 semanas de embarazo, con antecedentes de preeclampsia previa.

Unidad de Muestreo:

Similar a lo explicado en la unidad de análisis.

Tamaño muestral:

Para su hallazgo de empleó la fórmula sobre investigaciones de cohorte, la información de P1 y P2 fueron obtenidas de la investigación realizada por Dhma, et al, en las que refieren tasas de preeclampsia recurrente en sus grupos con y sin suplementación de vitamina D del 20,3% y 6,6% respectivamente

$$n_1 = \frac{[Z_{1-\frac{\alpha}{2}} - \frac{\alpha}{2} \sqrt{(1+\phi)p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{\phi p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{\phi(p_1-p_2)^2}$$

$$n_2 = \phi n_1$$

- $Z_{\alpha/2} = 1.96$, valor de Z tipificados para unos niveles de significancia determinada de confianza al 95%.
- $Z_{\beta} = 0.84$ con probabilidad al 80%
- $p_1 = 0.203$, preeclampsia de recurrencia en aquellas sin suplementación de vitamina D.

- $p2 = 0.066$, preeclampsia de recurrencia en aquellas con suplementación de vitamina D.
- $\Phi = 1$

Sustituyendo la información obtenida, se obtuvo un $n=98$, donde el tamaño de cohortes a estudiar son las siguientes:

Cohorte 1: 98 gestantes con antecedentes de preeclampsia que reciben suplementación de vitamina D.

Cohorte 2: 98 gestantes con antecedentes de preeclampsia que no suplementación de vitamina D.

c. Definición operacional de variables

Operacionalización de variables

VARIABLE	TIPO	ESCALA DE MEDICION	INDICADOR	INDICE
Resultado				
Preeclampsia	Cualitativa	Nominal	HC	Si/No Si/No
Exposición				
Suplementación de Vitamina D	Cualitativa	Nominal	HC	Si/No
Intervinientes				
Edad	Cuantitativa	De razón	FN	años
Edad gestacional Parto.	Cuantitativa	De razón	FUR	semana
Paridad	Cuantitativa	De razón	hijos	número
Nivel de educación	Cualitativa	Nominal	Analf. Prim Sec.	Si/No Si/No Si/No

			Super	Si/No
Peso	Cuantitativa	De razón		Kg
Talla	Cuantitativa	De razón		cm

Definiciones operacionales

Suplementación materna con vitamina D

Esta suplementación se considera aquella en la que la gestante a partir de la semana 12 inicia la toma de una dosis diaria de 4.000 UI de vitamina D.

Preeclampsia (19)

Para considerar la presencia de Preeclampsia se utilizará la definición utilizada en las guías del Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG), que dice que todas las mujeres embarazadas que se identifiquen después de las 20 semanas de embarazo con una presión arterial sistólica ≥ 140 mm Hg o una presión arterial diastólica ≥ 90 mm Hg, en dos momentos separados que son por lo menos cuatro horas de diferencia o en un menor período de tiempo de la presión arterial sistólica ≥ 160 mm Hg, o una presión arterial diastólica ≥ 110 mm Hg, adicionalmente otro criterio es la presencia de proteinuria u otros signos de daño orgánico no relacionados con otras afecciones preexistentes.

d. Procedimientos y Técnicas

Procedimiento de recolección de datos

En primer lugar, se gestionará el permiso al director del Hospital, posterior a ello y antes de dar inicio al estudio, se socializará la propuesta de investigación al personal de Obstetricia, con el propósito que tomen conocimiento de la investigación y puedan participar adecuadamente. Ingresarán en el estudio las gestantes de 12 semanas de embarazo con antecedente de preeclampsia previa y serán seguidas hasta la semana 20 en relación a la exposición de la toma de vitamina D o no; posteriormente se hará un seguimiento hasta el parto con la finalidad de ver cuantas de las gestantes desarrollan PE en cada una de las cohortes.

La información se colocará en la ficha de recojo de información por paciente completando el tamaño muestral de los grupos de la investigación (Anexo N.º 01). Luego de obtener el llenado de la ficha de recojo de informaciones se procede a la elaboración de la base de información con el propósito de llevar a cabo el análisis de los resultados.

e. Plan de análisis de datos

Procesamiento y análisis de datos

El registro de los datos que se obtenga de la ficha de recojo de información facilitará la elaboración de la base de dato para ser procesada empleando el software SPSS en su versión 28.

El resultado se presentará en tablas agrupados por columnas de acuerdo a la presencia o no de preeclampsia, y en las filas se colocarán las variables intervinientes y la variable exposición (suplemento o no de la vitamina D). Se obtendrán distribuciones de frecuencia de variable cualitativa y promedio, medianas para la variable cuantitativa dependiendo de si tienen una distribución normal o no.

El registro que se obtenga será procesado con el software estadístico SPSS en su versión 28. Para la comparación de proporciones se empleará la prueba de Chi Cuadro y para la comparación de promedios se utilizará la prueba de t de student. La Prueba de Man -Whitney se empleará para la comparación de variable continua que no se distribuya normalmente. Los valores de significancia estadística son fijados en valores de P menores a 0.05. Asimismo, se valorará el RRR como medidas de asociaciones con sus respectivos limites superiores al 95%.

f. Aspectos éticos

El presente estudio se someterá a la normativa de la Declaración Helnsinki II. En la misma línea se obtendrá la aprobación del Comité Investigador y Ética de la Universidad Privada Antenor Orrego. Las informaciones obtenidas en el estudio serán de utilización exclusiva de los investigadores, concretándose una estricta confidencialidad de la

información que se obtenga y cuando se evidencia los resultados hallados. Asimismo, debido a que la investigación es observacional no requerirá de consentimiento informado por cuanto la confidencialidad será respetada de acuerdo a la Pauta ética internacional para el estudio biomédico en seres humanos (20,21).

9. CRONOGRAMA DE TRABAJO

A continuación, se presenta el tiempo empleado para cada fase.

DIAGRAMA DE GANTT

FASES	2023							RESPONSABLE
	ENE - FEB	MAR - ABR	MAY - JUN	JUL - AGO	SE P - OCT	NO V	DI C	
Revisión bibliográfica								Investigador
Desarrollo del proyecto								Investigador , Asesor
Captación de la información								Investigador
Proceso y análisis de la información								Investigador , estadístico
								Investigador , Asesor

10. PRESUPUESTO DETALLADO

Naturaleza del Gasto	Descripción	Cantidad	Precio Unitario	Precio Total
2.3.1 Bienes				Nuevos Soles
5.12	Bolígrafo	6	7.00	42.00
5.12	Hoja A4	3 millares	18	54.00
5.12	Liquid Paper	4	3.50	14.00
5.12	Memoria USB	5	45.00	225.00
5.12	Perforador	1	25.00	25.00
5.12	Grapa	1 caja	7.00	7.00
5.12	Resaltador	3	8.00	24.00
5.12	Archivador	6	15.00	90.00
2.3.2 Servicios				
1.11	Transporte	130	7.00	910.00
2.23	Internet	6 mes	80.00	240.00
2.44	Fotocopiado	500	0.15	75.00
7.12	Asesor estadístico	2	500	1000.00
			TOTAL	2,706.00

11. BIBLIOGRAFIA

1. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol.* 2020;135(6):e237.
2. Ma'ayeh M, Costantine MM. Prevention of preeclampsia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020;25(5):101123.
3. Dahma G, Neamtu R, Nitu R, Gluhovschi A, Bratosin F, Grigoras ML, et al. The Influence of Maternal Vitamin D Supplementation in Pregnancies Associated with Preeclampsia: A Case-Control Study. *Nutrients.* 2022;14(15):3008.
4. Ali AM, Alobaid A, Malhis TN, Khattab AF. Effect of vitamin D3 supplementation in pregnancy on risk of pre-eclampsia - Randomized controlled trial. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2019;38(2):557–63.
5. Mirzakhani H, Litonjua AA, McElrath TF, O'Connor G, Lee-Parritz A, Iverson R, et al. Early pregnancy vitamin D status and risk of preeclampsia. *J Clin Invest.* 2016;126(12):4702–15.
6. MacDonald TM, Walker SP, Hannan NJ, Tong S, Kaitu'u-Lino TJ. Clinical tools and biomarkers to predict preeclampsia. *EBioMedicine.* 2022;75:103780.
7. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* 2019;145 Suppl 1(Suppl 1):1–33.
8. Miller D, Motomura K, Galaz J, Gershater M, Lee ED, Romero R, et al. Cellular immune responses in the pathophysiology of preeclampsia. *J Leukoc Biol.* 2022;111(1):237–60.
9. Fishel Bartal M, Lindheimer MD, Sibai BM. Proteinuria during pregnancy: definition, pathophysiology, methodology, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2S):S819–34.
10. Tanner MS, Davey MA, Mol BW, Rolnik DL. The evolution of the diagnostic criteria of preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2S):S835–43.
11. Jung E, Romero R, Yeo L, Gomez-Lopez N, Chaemsaitong P, Jaovisidha A, et al. The etiology of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.*

- 2022;226(2S):S844–66.
12. Miller EC, Wilczek A, Bello NA, Tom S, Wapner R, Suh Y. Pregnancy, preeclampsia and maternal aging: From epidemiology to functional genomics. *Ageing Res Rev.* 2022;73:101535.
 13. Johnson JD, Louis JM. Does race or ethnicity play a role in the origin, pathophysiology, and outcomes of preeclampsia? An expert review of the literature. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2S):S876–85.
 14. Hu KL, Zhang CX, Chen P, Zhang D, Hunt S. Vitamin D Levels in Early and Middle Pregnancy and Preeclampsia, a Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2022;14(5):999.
 15. Grant WB. Role of vitamin D in up-regulating VEGF and reducing the risk of pre-eclampsia. *Clin Sci Lond Engl* 1979. 2009;116(12):871.
 16. Abdelrahiem SK, Ahmed ABA, Sharif ME, Adam I. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk of pre-eclampsia in central Sudan: a case-control study. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2022;116(5):487–91.
 17. Purswani JM, Gala P, Dwarkanath P, Larkin HM, Kurpad A, Mehta S. The role of vitamin D in pre-eclampsia: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017;17(1):231.
 18. Mansur JL, Oliveri B, Giacoia E, Fusaro D, Costanzo PR. Vitamin D: Before, during and after Pregnancy: Effect on Neonates and Children. *Nutrients.* 2022;14(9):1900.
 19. Karrar SA, Hong PL. Preeclampsia. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado el 30 de diciembre de 2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570611/>
 20. WMA - The World Medical Association-WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects [Internet]. [citado el 10 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
 21. General Assembly of the World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *J Am Coll Dent.* 2014;81(3):14–8.

12. ANEXOS

ANEXO 1

Suplementación materna con vitamina D y riesgo de preeclampsia en gestantes con antecedentes de preeclampsia previa

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Cohorte Suplementación vitamina D ()

Cohorte sin Suplementación vitamina D ()

01. Edad: años

02. Nivel de educación: (Analfabeta) (Primaria) (Secundaria) (Superior)

03. Peso: kg

04. Talla:cm

05. IMC:

06. Paridad:

07. Edad gestacional al momento del Dx. de preeclampsia:

08. Edad gestacional al momento del parto..... semanas