

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONOR ORREGO**  
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
PROGRAMA DE ESTUDIOS DE MEDICINA HUMANA



**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

---

“EFECTIVIDAD DE LA SUPLEMENTACIÓN VITAMÍNICA EN LA  
PREVENCIÓN DE LA PREECLAMPSIA: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y  
METAANÁLISIS”

---

**Área de investigación:**  
Ginecología y Obstetricia

**Autor:**  
Br. Mancilla Silva, Deda Bárbara

**Jurado evaluador:**  
**Presidente:** Vasquez Alvarado, Javier Ernesto  
**Secretario:** Urteaga Vargas, Patricia  
**Vocal:** Castañeda Cuba, Luis Enrique

**Asesor:**  
Hashimoto Pacheco, Humberto Victor  
**Código Orcid:** <https://orcid.org/0000-0003-0445-0503>

**Trujillo – Perú**  
**2022**

**Fecha de sustentación:** 2022/10/25

## DEDICATORIA

*Dedicado a mis padres, por haber fomentado en mí el deseo de superación  
y triunfo en la vida, por su apoyo y por creer siempre en mí.*

*A todos mis amigos quienes me guiaron durante  
la realización de esta investigación.*

## **AGRADECIMIENTOS**

*Gracias a Dios, por haberme acompañado durante todo este camino y haberme permitido llegar tan lejos.*

*A mis padres, por guiarme en cada paso, sin ustedes no lo hubiera logrado.*

*A mis hermanas, por haber estado a mi lado en cada momento.*

*A mi familia, quienes siempre se preocuparon por mí.*

*A mis amigos, por su apoyo en cada etapa de la carrera, ustedes hicieron que todo este camino sea más llevadero.*

*A todos los doctores que me inspiraron a querer ser mejor cada día.*

*A mi asesor por haber sido parte de este proceso y brindarme su apoyo.*

## ÍNDICE

RESUMEN.....	5
ABSTRACT.....	6
I. INTRODUCCIÓN.....	7
1.1. ENUNCIADO DEL PROBLEMA.....	10
1.2. OBJETIVOS.....	10
1.3. HIPÓTESIS.....	10
II. MATERIAL Y MÉTODOS.....	11
2.1. Diseño del estudio: Revisión sistemática.....	11
2.2. Procedimientos y técnicas:.....	14
2.3. Plan de análisis de datos.....	14
III. RESULTADOS.....	16
IV. DISCUSIÓN.....	21
V. LIMITACIONES.....	24
VI. CONCLUSIONES.....	25
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
VIII. ANEXOS (TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS).....	30

## RESUMEN

**Introducción:** En la prevención de la preeclampsia se han intentado diferentes medidas, como es la suplementación con diferentes vitaminas, entre ellas la vitamina D, C y E y los complejos multivitamínicos, sin embargo, hasta la actualidad su uso es controversial.

**Objetivo:** Determinar si la suplementación vitamínica es efectiva en la prevención de preeclampsia.

**Material y métodos:** Se realizó una revisión sistemática identificando y extrayendo datos de cinco ensayos clínicos aleatorizados y dos estudios observacionales comparando la suplementación vitamínica versus placebo o solo medicamentos de la atención prenatal de rutina.

**Resultados:** En la prevención de preeclampsia: el análisis de ensayos clínicos: RR de 0.59 con IC de 0.37 – 0.94,  $I^2$  de 44% y  $p = 0.02$ . En el análisis de estudios observacionales: RR de 0.31 con IC de 0.17 – 0.56,  $I^2$  de 61% y  $p = 0.0001$ . En la incidencia de parto pretérmino: el análisis de ensayos clínicos: RR de 0.75 con IC de 0.45 – 1.25,  $I^2$  de 39% y  $p = 0.27$ . En el análisis de estudios observacionales: RR de 0.37 con IC de 0.18 – 0.75,  $I^2$  de 0% y  $p = 0.006$ . En la incidencia de bajo peso al nacer: el análisis de ensayos clínicos: RR de 0.72 con IC de 0.46 – 1.12,  $I^2$  de 39% y  $p = 0.14$ . En el análisis de estudios observacionales: RR de 0.57 con IC de 0.25 – 1.30, heterogeneidad no aplicable y  $p = 0.18$ .

**Conclusiones:** La suplementación vitamínica con Vitamina D, o Vitamina C y E previene la preeclampsia.

**Palabras clave:** Vitamina D, Vitamina C y E, multivitamínicos, preeclampsia.

## **ABSTRACT**

**Background:** In the prevention of preeclampsia, different measures have been tried, such as supplementation with different vitamins, including vitamin D, C and E and multivitamin complexes, however, until now, its use is controversial.

**Aim:** To determine if vitamin supplementation is effective to prevent preeclampsia.

**Methods:** A systematic review was conducted identifying and extracting data from five randomized clinical trials and two observational studies comparing vitamin supplementation versus placebo or only medication from routine antenatal care.

**Results:** In the prevention of preeclampsia: analysis of clinical trials: RR of 0.59 with CI of 0.37 - 0.94,  $I^2$  of 44% and  $p = 0.02$ . In the analysis of observational studies: RR of 0.31 with CI of 0.17 - 0.56,  $I^2$  of 61% and  $p = 0.0001$ . In the incidence of preterm birth: analysis of clinical trials: RR of 0.75 with CI of 0.45 - 1.25,  $I^2$  of 39% and  $p = 0.27$ . In the analysis of observational studies: RR of 0.37 with CI of 0.18 - 0.75,  $I^2$  of 0% and  $p = 0.006$ . In the incidence of low birth weight: analysis of clinical trials: RR of 0.72 with CI of 0.46 – 1.12,  $I^2$  of 39% and  $p = 0.14$ . In the analysis of observational studies: RR of 0.57 with CI of 0.25 – 1.30, heterogeneity not applicable and  $p = 0.18$ .

**Conclusions:** Vitamin supplementation with Vitamin D, or Vitamin C and E prevents preeclampsia.

**Keywords:** Vitamin D, Vitamin C and E, multivitamins, preeclampsia.

## I. INTRODUCCIÓN

La preeclampsia (PE) es la principal causalidad de muerte materna y perinatal, particularmente en países pobres y en desarrollo. Es una patología propia de la gestación que se da por disfunción del endotelio de la circulación materna (1), expresada como hipertensión arterial que se presenta después de las 20 semanas de gestación, usualmente junto a una proteinuria(2).

La PE afecta aproximadamente al 3 y 5% de las gestantes a nivel mundial (3), ocasionando cerca de un 12% de muertes maternas (4). En América Latina, el 25.7% de las muertes maternas es debido a PE, lo que la coloca como el principal factor causal de mortalidad materna (5). En Perú la incidencia de PE varía entre el 10 y 15% siendo así la segunda causalidad de mortalidad materna, y representa al 23% de la totalidad de muertes maternas (6).

En cuanto a su fisiopatología, diversos autores han aceptado que se da debido a una incorrecta implantación del blastocito, ocasionando una invasión trofoblástica deficiente y con ello alteración de la vasculatura y microvasculatura lo que conlleva a la hipertensión (7, 8). Esta invasión trofoblástica parcial que se da en la pared de las arteriolas espirales ocasiona que dichos vasos sean de menor diámetro y tengan una alta resistencia, lo que afecta al flujo placentario y disminuye la perfusión, conllevando a una respuesta inflamatoria sistémica, que de continuar puede ocasionar hipoperfusión multiorgánica y falla multiorgánica (9).

El diagnóstico incluye a la hipertensión (Presión arterial con un valor de más de 140/90 mmHg), que se debe dar en dos ocasiones y entre ellas un tiempo mínimo de 4 horas junto a una aparición reciente de proteinuria en pacientes embarazadas con más de 20 semanas que anteriormente hayan tenido presión arterial normal. Se considera proteinuria a una excreción de proteínas de más de 300 mg en orina de 24 horas. Sin embargo, si no hay proteinuria,

la hipertensión puede ser asociada a un criterio o más de los que se mencionan a continuación: alteración a nivel hepático (más del doble del valor de las transaminasas), daño a nivel del riñón (creatinina sérica de más de 1.1 mg/dl o aumento del doble a los anteriores valores), trombocitopenia (valor de menos de 100 mil plaquetas), edema pulmonar, cefalea intensa o trastornos visuales (10).

Las complicaciones de la PE y las patologías asociadas constituyen causas importantes de muerte materna y fetal (11), otras complicaciones son restricción del crecimiento intrauterino, parto prematuro (12), síndrome de HELLP (hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia), eclampsia, edema pulmonar, desprendimiento prematuro de placenta, y demás (13). Existen diversos factores de riesgo, tales son edad mayor a 35 años durante la primera gestación, nuliparidad (14), historial de preeclampsia, gestaciones multifetales (15), alteraciones del tejido conjuntivo, diabetes mellitus, tabaquismo, obesidad y raza afroamericana (16).

Dadas las complicaciones y frecuencia de esta patología, los avances han apuntado a su tratamiento, pero más aún hacia la prevención. Ya que en la literatura existen reportes de estrés sistémico, vinculado a estrés oxidativo, este ha sido un punto a tratar en numerosas entregas científicas, indicando que, ante la falta de antioxidantes en el organismo materno, la suplementación con ellos podría disminuir la incidencia de PE (17,18). Así, la vitamina C y E como antioxidantes han sido probadas previamente. Específicamente la función de la vitamina C estaría en relación con la inhibición de la constricción arteriolar existente en la PE, mejorando así el flujo placentario (19). De forma similar la vitamina E, conocido ya por ser el antioxidante de mayor potencia entre las vitaminas, se encargaría de inhibición de la peroxidación lipídica, además de añadir respuesta antiinflamatoria y con ello mejoraría el perfil inflamatorio y vascular, previniendo la PE (20).

Otros estudios mostraron que el déficit de vitamina D es un factor de riesgo para desarrollar preeclampsia. Bomba D, et al informaron de un beneficio de disminución de la prematuridad y preeclampsia en mujeres que consumían vitamina D en la dieta durante el primer trimestre de embarazo (21), por su parte Abedi P, et al midieron la concentración de vitamina D en el suero de mujeres embarazadas con y sin preeclampsia, observando que las primeras presentaban mejores cantidades de vitamina D (22). Recientemente, Azami M (23), analizaron el efecto de un suplemento de vitamina D en la prevención de la preeclampsia, concluyendo que la vitamina D podría ser un suplemento para las mujeres con alto riesgo de preeclampsia.

Como se expone, la preeclampsia no es solo una de las patologías más comunes durante el embarazo, es además la primera o segunda causalidad de muerte a nivel mundial, por ello poder prevenirla es de suma importancia. En la prevención se han intentado diferentes medidas desde tratar de controlar los factores de riesgo, hasta el uso de medicamentos, sin embargo un método variadamente empleado es la suplementación con diferentes vitaminas, entre ellas la vitamina D, vitaminas C y E y los complejos multivitamínicos, generando diferentes estudios a lo largo de casi dos décadas, sin embargo, hasta la actualidad aún existe nueva información ya que su uso es controversial y variable, ante ello se plantea la siguiente pregunta ¿cuál es la efectividad de la suplementación vitamínica en la prevención de la preeclampsia?, para así poder unir de forma metódica los hallazgos actuales sobre la prevención de la preeclampsia, para luego poder ser considerado dentro de los protocolos de atención o si los resultados no muestran una efectividad significativa, poder afirmar que se debe discontinuar su uso.

## 1.1. ENUNCIADO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la efectividad de la suplementación vitamínica en la prevención de la preeclampsia?

## 1.2. OBJETIVOS

### **General:**

Determinar si existe evidencia acerca de la efectividad de la suplementación vitamínica en la prevención de la preeclampsia.

### **Específicos:**

Determinar si la vitamina D es eficaz para la prevención de la preeclampsia.

Precisar si la vitamina C y E son eficaces para la prevención de la preeclampsia.

Establecer si la suplementación con multivitamínicos es eficaz en la prevención de la preeclampsia.

## 1.3. HIPÓTESIS

- Nula ( $H_0$ ): La suplementación vitamínica no es efectiva en la prevención de la preeclampsia.
- Alterna ( $H_1$ ): La suplementación vitamínica es efectiva en la prevención de la preeclampsia.

## II. MATERIAL Y MÉTODOS

### 1.4. Diseño del estudio: Revisión sistemática y metaanálisis.

#### **Población**

- **Población objetivo:** ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales disponibles que analizaron la validez de los suplementos vitamínicos en la prevención de la preeclampsia.
- **Población accesible:** ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales disponibles que analizaron la validez de los suplementos vitamínicos en la prevención de la preeclampsia, publicados desde 2014 hasta 2020, que cumplieron los criterios de selección.

#### **Muestra**

- **Unidad de análisis:** Cada ensayo clínico aleatorizado y estudio observacional disponible que analizaron la validez de los suplementos vitamínicos en la prevención de la preeclampsia, publicado desde 2014 hasta 2020.
- **Unidad de muestreo:** Es equivalente a la unidad de análisis
- **Tamaño de la muestra:** Todos los ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales que respetaron los criterios de selección.

### **Criterios de inclusión**

- **Población/participantes:** Pacientes gestantes entre 18 y 45 años de edad, que tuvieron una edad gestacional mayor a 20 semanas.
- **Intervención:** Suplementación con vitamina D, antioxidantes (vitamina C y E) o multivitamínicos (complejo B más vitaminas A, D, C y/o E), diariamente desde la semana 20 hasta antes de la semana 37 de gestación.
- **Control:** placebo o sulfato ferroso diario.
- **Desenlace:** Preeclampsia definida como una presión arterial de más de 140/90 mmHg con una proteinuria superior a 300 mg en 24 horas.

### **Criterios de exclusión**

- Estudios de pruebas diagnósticas, reportes o series de casos, artículos de revisión, cartas al editor o revisiones sistemáticas y metaanálisis.
- Ensayos clínicos no controlados o no aleatorizados o en donde se haya realizado investigación in vitro o en animales.
- Gestantes con hipertensión crónica antes del embarazo, preeclampsia severa, enfermedades concomitantes renales, pulmonares y cardíacas, enfermedades inmunológicas como el lupus.

## Definición operacional de variables

Variable	Definición operacional	Tipo y Escala	Indicador
<b>INDEPENDIENTE</b>			
<b>Suplemento vitamínico</b>	Administración oral de vitamina D, diariamente entre la semana 20 hasta antes de la semana 37 de gestación.	Cualitativa nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si</li> <li>• No</li> </ul>
	Administración oral de vitamina C y E, diariamente entre la semana 20 hasta antes de la semana 37 de gestación.	Cualitativa nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si</li> <li>• No</li> </ul>
	Administración oral de multivitamínicos (complejo B más vitaminas A, D, C y/o E), diariamente entre la semana 20 hasta antes de la semana 37 de gestación.	Cualitativa nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si</li> <li>• No</li> </ul>
<b>DEPENDIENTE</b>			
<b>Preeclampsia</b>	Presión arterial superior a 140/90 mmHg con proteinuria de más de 300 mg en 24 horas, edad gestacional mayor de 20 semanas (9).	Cualitativa nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si</li> <li>• No</li> </ul>

### **1.5. Procedimientos y técnicas:**

- A. Métodos de búsqueda: Se realizó la búsqueda electrónica de artículos relacionados a la pregunta de investigación en base de datos de literatura médica tales como Medline-Pubmed, Medline-Ovid, Web of Science y SCOPUS. Los autores revisaron de forma independiente el título, resumen y contenido de cada estudio.  
  
Los estudios relevantes a esta investigación fueron seleccionados y buscados como texto completo.
- B. Almacenamiento: Los artículos seleccionados han sido almacenados en Rayyan, utilizado para formar una base de datos, eliminación de duplicados y la citación de referencias bibliográficas.

### **1.6. Plan de análisis de datos**

- A. Colección y análisis de datos:
  - a. Selección de los estudios:  
  
Trabajando desde Rayyan se elaboró el diagrama de flujo de PRISMA 2020. Primero se analizaron los estudios seleccionados de forma independiente y posteriormente se compararon entre los miembros del equipo, discutiéndose y resolviendo los conflictos, llegando finalmente a un acuerdo.
  - b. Extracción y manejo de datos: Se utilizó el programa Microsoft Excel 2019 para registrar datos relevantes para el estudio, incluyendo las variables. La información seleccionada cumplió con los criterios de selección, con el objetivo de obtener estudios con características

similares. Con lo descrito previamente es que se realizaron la tabla cualitativa y la tabla de extracción de datos.

- 1.1.1. Evaluación del riesgo de sesgo: Se evaluó el riesgo de sesgo de los ensayos incluidos al clasificar cada ítem por separado como bajo, incierto o con alto riesgo de sesgo según los criterios sugeridos por el Manual Cochrane para Revisiones sistemáticas de Intervenciones. Con respecto a la evaluación de la calidad de estudios observacionales se valoró el riesgo de sesgo de cada estudio utilizando la escala Newcastle-Ottawa (NOS). Se empleó la plataforma Review manager 5.4 para generar las gráficas presentadas más adelante.
- c. Medidas del efecto: Se utilizó un modelo de efectos fijos mediante el método de Mantel-Haenzel para el análisis.
- d. Evaluación de heterogeneidad: La heterogeneidad entre los estudios se investigó mediante la estadística  $I^2$ .
- e. Evaluación del reporte de sesgos: Se utilizó la plataforma Review manager 5.4, con la herramienta de evaluación de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane y los criterios de la Newcastle-Ottawa Scale.
- f. Síntesis de datos: Se realizó a través de efectos aleatorios y fijos detectando la heterogeneidad de los estudios a través de la prueba  $Chi^2$  y el estadístico  $I^2$ .

### III.RESULTADOS

#### A) Selección de artículos

El total de artículos identificados fue 23 534, de los cuales 9 471 fueron eliminados por ser inelegibles por las herramientas de automatización, 2 242 fueron eliminados por duplicación. En la fase de chequeo se obtuvo un total de 11 821 registros filtrados, de los cuales 11 793 fueron excluidos después de compararse los resultados entre los miembros del equipo, discutir, resolver los conflictos y llegar a un acuerdo, quedando así 28 artículos incluidos. De estos 28 artículos, 3 fueron excluidos por tener un diseño de estudio incorrecto, 6 por tipo de estudio incorrecto, 2 por población incorrecta y 10 por intervención incorrecta, quedando así 8 artículos aptos para la síntesis cualitativa, y 7 aptos para la síntesis cuantitativa. **(Anexo 1).**

#### B) Características de los artículos incluidos

Para la tabla cualitativa se consideró: Autor, año, país, tipo de estudio, número de participantes, edad promedio, tipo de suplemento vitamínico, frecuencia de consumo de suplementos, semana de gestación en la que se inició la intervención, medicamento del grupo de control y cuantas pacientes desarrollaron preeclampsia. **(Anexo 2).**

Para la tabla de extracción de datos se consideró: El autor, año y dentro de cada estudio incluía las variables dicotómicas (preeclampsia, parto pretérmino, bajo peso al nacer: <2.5kg), que se consideraron variables de interés relacionadas a el presente estudio.

### **C) Estudios excluidos**

El estudio de Asemi et al. evalúa la variación de presión arterial sistólica y diastólica con la suplementación vitamínica: Vitamina D3: 200 UI + Carbonato de Calcio 500mg, sin embargo no evalúa preeclampsia.

### **D) Riesgo de sesgo de artículos incluidos**

Para los ensayos clínicos los dominios más afectados fueron: el cegamiento de los participantes y del personal, y el cegamiento del asesoramiento del desenlace. **(Anexo 3).**

Para los estudios observacionales el dominio más afectado fue el de exposición/desenlace. **(Anexo 4).**

### **E) Síntesis de datos**

#### Preeclampsia:

#### - Ensayos clínicos aleatorizados:

Se subdividió en subgrupos según el tipo de vitamina:

en el subgrupo de Vitamina D se incluyeron 3 estudios, en el cual se obtuvo un subtotal de RR de 0.79 con IC al 95% de 0.46 – 1.36, heterogeneidad con  $I^2$  de 53% y  $p = 0.40$ .

En el subgrupo de Vitamina D + Carbonato de Calcio se incluyó 1 estudio, en el cual se obtuvo un subtotal de RR de 0.33 con IC al 95% de 0.04 – 3.03, heterogeneidad no aplicable y  $p = 0.33$ .

En el subgrupo de vitamina C + E se incluyó 1 estudio, en el cual se obtuvo un subtotal de RR de 0.29 con IC al 95% de 0.10 – 0.83, heterogeneidad no aplicable y  $p = 0.02$ .

El resultado total de los 3 subgrupos: RR de 0.59 con IC al 95% de 0.37 – 0.94, heterogeneidad con  $I^2$  de 44% y  $p = 0.02$ . **(Anexo 5)**

- Observacionales:

Se subdividió en subgrupos según el tipo de vitamina:

en el subgrupo de Vitamina D se incluyó 1 estudio, en el cual se obtuvo un subtotal de RR de 0.20 con IC al 95% de 0.09 – 0.47, heterogeneidad no aplicable y  $p = 0.0002$ .

En el subgrupo de vitamina C + E se incluyó 1 estudio, en el cual se obtuvo un subtotal de RR de 0.54 con IC al 95% de 0.22 – 1.29, heterogeneidad no aplicable y  $p = 0.17$ .

El resultado total de los 2 subgrupos: RR de 0.31 con IC al 95% de 0.17 – 0.56, heterogeneidad con  $I^2$  de 61% y  $p = 0.0001$ . **(Anexo 6)**

Parto pretérmino:

- Ensayos clínicos aleatorizados:

Se subdividió en subgrupos según el tipo de vitamina:

en el subgrupo de Vitamina D se incluyeron 3 estudios, en el cual se obtuvo un subtotal de RR de 0.70 con IC al 95% de 0.41 – 1.19, heterogeneidad con  $I^2$  de 52% y  $p = 0.19$ .

En el subgrupo de Vitamina D + Carbonato de Calcio se incluyó 1 estudio, en el cual se obtuvo un subtotal de RR de 2.00 con IC al 95% de 0.19 – 20.90, heterogeneidad no aplicable y  $p = 0.56$ .

El resultado total de los 2 subgrupos: RR de 0.75 con IC al 95% de 0.45 – 1.25, heterogeneidad con  $I^2$  de 39% y  $p = 0.27$ . **(Anexo 7)**

- Observacionales:

Se subdividió en subgrupos según el tipo de vitamina:

en el subgrupo de Vitamina D se incluyó 1 estudio, en el cual se obtuvo un subtotal de RR de 0.38 con IC al 95% de 0.18 – 0.79, heterogeneidad no aplicable y  $p = 0.01$ .

En el subgrupo de vitamina C + E se incluyó 1 estudio, en el cual se obtuvo un subtotal de RR de 0.33 con IC al 95% de 0.04 – 3.15, heterogeneidad no aplicable y  $p = 0.34$ .

El resultado total de los 2 subgrupos: RR de 0.37 con IC al 95% de 0.18 – 0.75, heterogeneidad con  $I^2$  de 0% y  $p = 0.006$ . **(Anexo 8)**

Bajo peso al nacer:

- Ensayos clínicos aleatorizados:

Se subdividió en subgrupos según el tipo de vitamina:

en el subgrupo de Vitamina D se incluyeron 3 estudios, en el cual se obtuvo un subtotal de RR de 0.75 con IC al 95% de 0.48 – 1.18, heterogeneidad con  $I^2$  de 52% y  $p = 0.22$ .

En el subgrupo de Vitamina D + Carbonato de Calcio se incluyó 1 estudio, en el cual se obtuvo un subtotal de RR de 0.20 con IC al 95% de 0.01 – 4.00, heterogeneidad no aplicable y  $p = 0.29$ .

El resultado total de los 2 subgrupos: RR de 0.72 con IC al 95% de 0.46 – 1.12, heterogeneidad con  $I^2$  de 39% y  $p = 0.14$ . **(Anexo 9)**

- Observacionales:

Se incluyó 1 estudio (Vitamina C + E), en el cual se obtuvo un total de RR de 0.57 con IC al 95% de 0.25 – 1.30, heterogeneidad no aplicable y  $p = 0.18$ . **(Anexo 10)**

#### IV. DISCUSIÓN

La suplementación nutricional durante el embarazo puede prevenir complicaciones mediante dos mecanismos, mostrando efectos farmacológicos en mujeres con niveles adecuados de vitaminas, o logrando beneficios corrigiendo la deficiencia de estas (28). El principal mecanismo fisiopatológico de la preeclampsia es el estrés oxidativo, debido al aumento del nivel de especies reactivas de oxígeno o falta de antioxidantes, por lo que se plantea a las vitaminas antioxidantes como factor preventivo, ya que contribuyen a estabilizar a las especies reactivas de oxígeno, que se comportan como la primera línea de defensa contra los radicales libres y la peroxidación lipídica.

La vitamina E es un importante antioxidante soluble en lípidos, responsable de proteger a las células contra la respuesta inflamatoria y la peroxidación lipídica, mostrando así efectos reguladores sobre la presión arterial. La vitamina C podría inhibir la respuesta constrictora de las arterias resistentes a diversos estímulos. (28)

En relación con la vitamina D, influye en el desarrollo prematuro de la placenta a través de su papel en la regulación y expresión de genes, además de la angiogénesis. Por ello, es importante mantener los niveles séricos dentro de los rangos normales. (30)

Es por ello que se han utilizado distintos suplementos vitamínicos tanto en ensayos clínicos, estudios observacionales como en revisiones sistemáticas para analizar la prevención de preeclampsia,

los cuales han tenido resultados controversiales, sugiriendo estudios actualizados. Por tal motivo, en este metaanálisis se analiza la efectividad de la vitamina D, Vitamina D + Carbonato de Calcio y Vitamina C + E, como factor preventivo en la preeclampsia, incluyendo estudios desde 2014 hasta el 2020.

Con respecto a preeclampsia, se analizó los ensayos clínicos, dentro de los cuales en el subgrupo de Vitamina D se incluyeron 3 estudios, los cuales no mostraron una diferencia estadísticamente significativa. A diferencia de Fu et al (28), en donde encontraron que la suplementación con Vitamina D redujo significativamente el riesgo de preeclampsia.

En el subgrupo de Vitamina D + Carbonato de Calcio se incluyó 1 estudio, el cual no mostró una diferencia estadísticamente significativa. En el subgrupo de vitamina C + E se incluyó 1 estudio, el cual si mostró una diferencia estadísticamente significativa a favor de la suplementación vitamínica con vitamina C + E.

Al analizar el resultado total, es estadísticamente significativo y favoreció a la suplementación vitamínica en un 41%, sin embargo, mostró una heterogeneidad moderada.

Posteriormente se analizaron los estudios observacionales, de los cuales en el subgrupo de Vitamina D se incluyó 1 estudio, el cual mostró una diferencia estadísticamente significativa en un 80%.

En el subgrupo de vitamina C + E se incluyó 1 estudio, el cual no mostró una diferencia estadísticamente significativa.

Mostrando un resultado total estadísticamente significativo y favoreciendo a la suplementación vitamínica en un 69%, sin embargo, mostró una heterogeneidad alta.

Por ello, se concluye que la suplementación vitamínica favorece la prevención de la preeclampsia, sin embargo se debe considerar la heterogeneidad moderada y alta. Teniendo en cuenta que en el estudio de Fu et al (28) también se encontró la misma conclusión, al ser un estudio que, al igual que el presente trabajo, incluyó estudios observacionales como cohortes y ensayos clínicos. Tenorio et al (29) no encontraron un resultado a favor de la intervención, sin embargo dicho estudio es solo de ensayos clínicos.

Además de analizar la prevención de la preeclampsia, se encontraron dos desenlaces relacionados, parto pretérmino y bajo peso al nacer, por lo que se consideró importante evaluarlos.

Con respecto a la incidencia de parto pretérmino, primero se analizaron los ensayos clínicos, dentro de los cuales, en el subgrupo de Vitamina D se incluyeron 3 estudios, los cuales no mostraron una diferencia estadísticamente significativa. En el subgrupo de Vitamina D + Carbonato de Calcio se incluyó 1 estudio, el cual no mostró una diferencia estadísticamente significativa. En el resultado total se encontró que no hay una diferencia estadísticamente significativa.

Luego de analizaron los estudios observacionales, de los cuales en el subgrupo de Vitamina D se incluyó 1 estudio, el cual mostró una diferencia estadísticamente significativa a favor en 62%. En el subgrupo de vitamina C + E se incluyó 1 estudio, el cual no mostró

una diferencia estadísticamente significativa. Mostrándonos un resultado total con diferencia estadísticamente significativa a favor en 63%.

Por lo que se puede sugerir que la suplementación vitamínica previene el parto pretérmino, sin embargo se deben de realizar más estudios.

Con respecto a la incidencia de bajo peso al nacer se analizaron los ensayos clínicos aleatorizados, en el subgrupo de Vitamina D se incluyeron 3 estudios, los cuales no mostraron una diferencia estadísticamente significativa. En el subgrupo de Vitamina D + Carbonato de Calcio se incluyó 1 estudio, el cual no mostró una diferencia estadísticamente significativa.

Por lo que el resultado total no mostró una diferencia estadísticamente significativa.

Luego se analizaron los estudios observacionales, siendo incluido solo 1 estudio de Vitamina C + E, el cual no mostró una diferencia estadísticamente significativa. Concluyendo así que la suplementación vitamínica no ejerce un factor preventivo en el bajo peso al nacer.

## **V. RECOMENDACIONES**

- Se sugiere emplear una dosis y frecuencia exacta de cada vitamina, para disminuir la heterogeneidad.

## **VI. CONCLUSIONES**

- La suplementación vitamínica es efectiva en la prevención de la preeclampsia.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rana S, Lemoine E, Granger J, Karumanchi S. Preeclampsia. *Circ Res.* 2019;124(7):1094-112.
2. Al N, Aziz F, Fareed M, Tabassuma H. A Brief Overview of Preeclampsia. *J Clin Med Res.* 2014; 6(1): 1–7.
3. Saleem S, McClure E, Goudar S, Patel A, Esamai F, Garces A, et al. A prospective study of maternal, fetal and neonatal deaths in low and middle income countries. *Bull. World Health Organ.* 2014; 92: 605-612.
4. Szpilbarg N, Damiano A. Expression of aquaporin-3 (AQP3) in placentas from pregnancies complicated by preeclampsia. *Placenta.* 2017; 59: 57-60.
5. La Rosa M, Ludmir J. Manejo de la preeclampsia con elementos de severidad antes de las 34 semanas de gestación: nuevos conceptos. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia.* 2014; 60(4): 1-7.
6. Sánchez S. Análisis de la mortalidad materna en la Disa V Lima Ciudad. Periodo 2000-2004. Dirección de Epidemiología. Disa V Lima Ciudad. 2005.
7. Tomimatsu T, Mimura K, Endo M, Kumasawa K, Kimura T. Pathophysiology of preeclampsia: an angiogenic imbalance and long-lasting systemic vascular dysfunction. *Hypertens Res.* 2017.40(4):305-310.

8. Amel A. Preeclampsia: A review of the pathogenesis and possible management strategies based on its pathophysiological derangements. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2017; 56: 593-8.
9. Kazemi E, Jannesari R. Level of High Sensitive C-reactive Protein and Procalcitonin in Pregnant Women with Mild and Severe Preeclampsia. *Adv Biomed Res*. 2017; 6: 140.
10. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' task force on hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013; 122(5): 1122-31.
11. Peracoli J, Medeiros V, Lopes J, Cavalli R, De-Almeida S, De-Oliveira L, et al. Pre-eclampsia/Eclampsia. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet*. 2019; 41(5): 318-32.
12. Nisa S, Shaikh A, Kumar R. Maternal and Fetal Outcomes of Pregnancy-related Hypertensive Disorders in a Tertiary Care Hospital in Sukkur, Pakistan. *Cureus*. 2019; 11(8): e5507.
13. Hariharan N, Shoemaker A, Wagner S. Pathophysiology of hypertension in preeclampsia. *Microvasc Res*. 2016; 109(1): 34.
14. Mayrink J, Souza R, Feitosa F, Rocha E, Leite D, Vettorazzi J, et al. Incidence and risk factors for Preeclampsia in a cohort of healthy nulliparous pregnant women: a nested case-control study. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 9517.

15. Quan L, Xu Q, Zhang G, Wu L, Xu H. An analysis of the risk factors of preeclampsia and prediction based on combined biochemical indexes. *Kaohsiung J Med Sci.* 2018;34(2):109-112..
16. Giannakou K, Evangelou E, Papatheodorou S. Genetic and non-genetic risk factors for pre-eclampsia: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018; 51(6):720-730.
17. Tavarati A, Tohidi F. Comprehensive Analysis of Oxidative Stress Markers and Antioxidants Status in Preeclampsia. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2018; 57(6): 779-90.
18. Guerby P, Swiader A, Auge N, Parant O, Vayssiere C, Uchida K, et al. High Glutathionylation of Placental Endothelial Nitric Oxide Synthase in Preeclampsia. *Redox Biol.* 2019; 22: 101126.
19. Wang Z, Wang C, Qiu J, Ni Y, Chai S, Zhou L, et al. The Association Between Dietary Vitamin C/E and Gestational Hypertensive Disorder: A Case-Control Study. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2018; 64(6): 454-65.
20. Cardoso P, Surve S. The Effect of Vitamin E and Vitamin C on the Prevention of Preeclampsia and Newborn Outcome: A Case-Control Study. *J Obstet Gynaecol India.* 2016; 66(Suppl 1): 271-8.
21. Bomba DA, Brawura R, Kozlowski S, Kosinski P, Bartoszewicz Z, Bednarczuk T, et al. First trimester maternal serum vitamin D and markers of preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27: 1078-9.

22. Abedi P, Mohaghegh Z, Afshary P, Latifi M. The relationship of serum vitamin D with pre-eclampsia in the Iranian women. *Matern Child Nutr.* 2014;10:206-12.
23. Azami M, Azadi T, Farhang S, Rahmati S. The effects of multi mineral-vitamin D and vitamins (C+E) supplementation in the prevention of preeclampsia: An RCT. *Int J Reprod BioMed.* 2017; 15(5): 273-8.
24. Clark J. Improving the translation of search strategies using the Polyglot Search Translator: a randomized controlled trial. *J Med Libr Assoc.* 2020; 108(2): 195-207.
25. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, Hong Kong, 2013.
26. Ley general de salud. N° 26842. Concordancias: D.S.N° 007-98-SA. Perú: 2013.
27. Código de Ética y Deontología. Colegio Médico del Perú 2007.
28. Fu, Zhu-mei; Ma, Zhen-zhi; Liu, Guo-jie; Wang, Lan-ling; Guo, Yong (2017). Vitamins supplementation affects the onset of preeclampsia. *Journal of the Formosan Medical Association*, (2017), doi:10.1016/j.jfma.2017.08.005.
29. Tenório MB, et al., Oral antioxidant therapy for prevention and treatment of preeclampsia: Metaanalysis of randomized controlled trials, *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* (2018), doi.org/10.1016/j.numecd.2018.06.002.

30. Palacios, Cristina; Kostiuk, Lia K; Peña-Rosas, Juan Pablo.

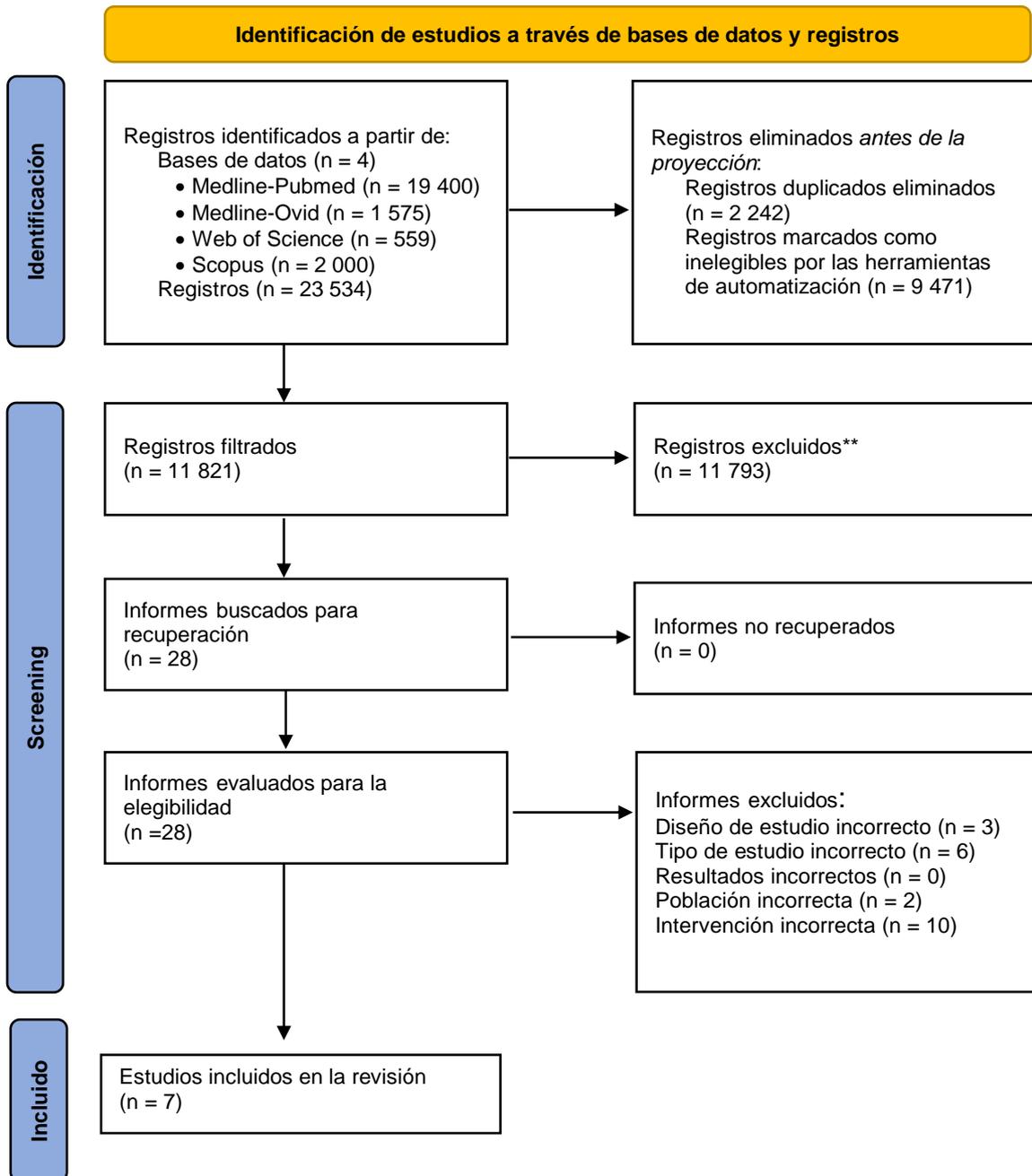
Vitamin D supplementation for women during pregnancy. Cochrane

Database of Systematic Reviews, (2019).

doi:10.1002/14651858.cd008873.pub4

## VIII. ANEXOS (TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS)

### ANEXO 1: FLUJOGRAMA PRISMA 2020



## ANEXO 2: TABLA CUALITATIVA

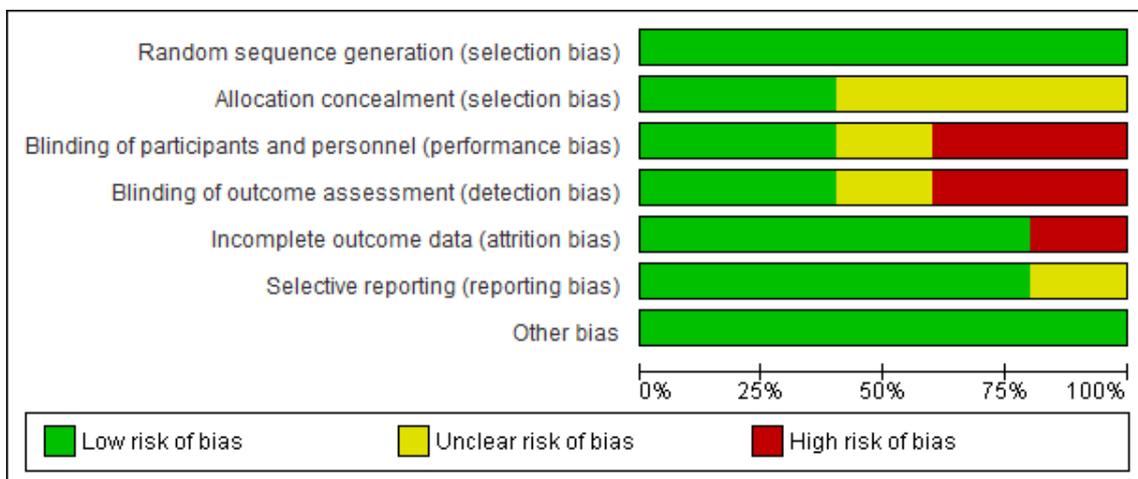
AUTOR (AÑO)	PAÍS	TIPO DE ESTUDIO	N° DE PARTICIPANTES	EDAD (promedio)	TIPO DE SUPLEMENTO VITAMÍNICO
Asemi, 2016	Irán	Ensayo Clínico Aleatorizado	Total: 40 Grupo control: 20 Grupo intervención: 20	Grupo control: 24.3±3.4 Grupo intervención: 25.7±4.2	Vitamina D3: 200 UI Carbonato de Calcio 500mg
Cardoso, 2016	India	Observacional: Casos y controles	Total: 200 Grupo control: 100 Grupo intervención: 100	18-40 años (no mencionan promedio)	Vitamina C: 500mg Vitamina E: 400 UI
Hossain, 2014	Pakistán	Ensayo Clínico Aleatorizado	Total: 200 Grupo control: 100 Grupo intervención: 100	Grupo control: 25.19±4.36 Grupo intervención: 25.96±3.13	Vitamina D3: 4000 UI
Karamali, 2015	Irán	Ensayo Clínico Aleatorizado	Total: 60 Grupo control: 30 Grupo intervención: 30	Total: 27.4±5.2	Vitamina D3: 50 000 UI
Lorzadeh, 2020	Irán	Ensayo Clínico Aleatorizado	Total: 160 Grupo control: 80 Grupo intervención: 80	Grupo control: 23.9±3.8 Grupo intervención: 22.9±3.8	Vitamina E: 400 UI Vitamina C: 1000mg
Sablok, 2015	India	Ensayo Clínico Aleatorizado	Total: 180 Grupo control: 60 Grupo intervención: 120	No menciona	Grupo 1 (deficiente): niveles séricos de Vit. D <25nmol/L: Vitamina D3 120 000 UI Grupo 2 (insuficiente): niveles séricos de Vit. D 25-50nmol/L: Vitamina D3: 120 000 UI Grupo 3 (suficiente): niveles séricos de Vit D >50nmol/L: Vitamina D3 60 000 UI
Samimi, 2016	Irán	Ensayo Clínico Aleatorizado	Total: 60 Grupo control: 30 Grupo intervención: 30	Grupo control: 27.1±5.2 Grupo intervención: 27.3±3.7	Vitamina D3: 50 000 UI Carbonato de Calcio 1000mg
Taneja, 2020	India	Observacional: Cohorte	Total: 189 Grupo control: 84 Grupo intervención: 105	No menciona	Vitamina D: 60 000 UI

## ANEXO 2: CONTINUACIÓN DE TABLA CUALITATIVA

FRECUENCIA DE CONSUMO DE SUPLEMENTOS	SEMANA DE GESTACIÓN EN LA QUE SE INICIÓ LA INTERVENCIÓN	MEDICAMENTO DEL GRUPO CONTROL	PREECLAMPSIA
1 Diaria	Semana 25	Placebo: Celulosa microcristalina	Variación de PAS (promedio): grupo control: 6.6±7.3 grupo intervención: 2.6±8.7 Variación de PAD (promedio): grupo control: 3.1±5.2 grupo intervención: -1.9±8.3
1 Diaria	Tercer trimestre	Solo atención prenatal de rutina (no específica)	Grupo control: 13 (preeclampsia moderada: 6, preeclampsia severa: 7) Grupo intervención: 7 (preeclampsia moderada: 5, preeclampsia severa: 2)
1 Diaria	Semana 20	Solo atención prenatal de rutina (Sulfato ferroso 200mg 2 diario, Lactato de Calcio 600mg 1 diario)	Grupo control: 6 Grupo intervención: 10
Cada 14 días por 12 semanas	Semana 20	Placebo: Parafina comestible	Grupo control: 3 Grupo intervención: 1
1 Diaria	Semana 20 - 24	Hierro (no específica)	Grupo control: 14 Grupo intervención: 4
Grupo 1: 1 toma en semana de gestación 20, 24, 28 y 32 Grupo 2: 1 toma en semana de gestación 20 y 24 Grupo 3: 1 toma en semana de gestación 20	Semana 20	Solo atención prenatal de rutina (no específica)	Grupo control: 12 Grupo intervención: 12
Vitamina D: cada 2 semanas Carbonato de Calcio: 1 diario	Semana 20	Placebo: Para Vitamina D: Parafina comestible                      Para Calcio: Almidón	Grupo control: 3 Grupo intervención: 1
1 vez por semana, luego 1 vez al mes	Semana 26-28	Solo atención prenatal de rutina (no específica)	Grupo control: 24 Grupo intervención: 6

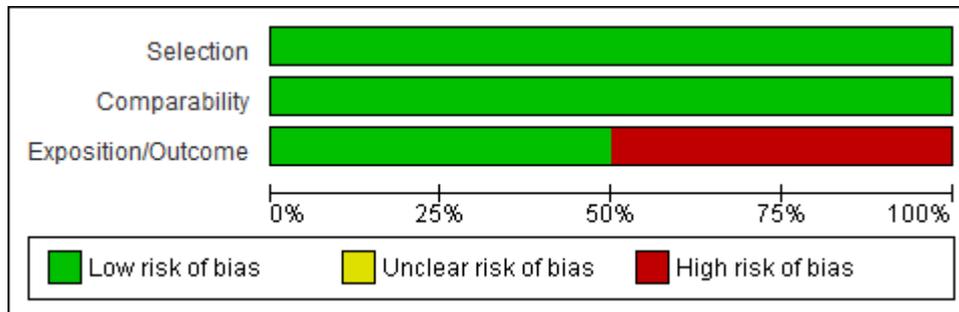
### ANEXO 3: ANÁLISIS DE SESGO DE ENSAYOS CLÍNICOS

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Hossain 2014	+	?	-	-	+	+	+
Karamali 2015	+	+	+	+	+	+	+
Lorzadeh 2020	+	?	-	-	+	?	+
Sablok 2015	+	?	?	?	-	+	+
Samimi 2016	+	+	+	+	+	+	+

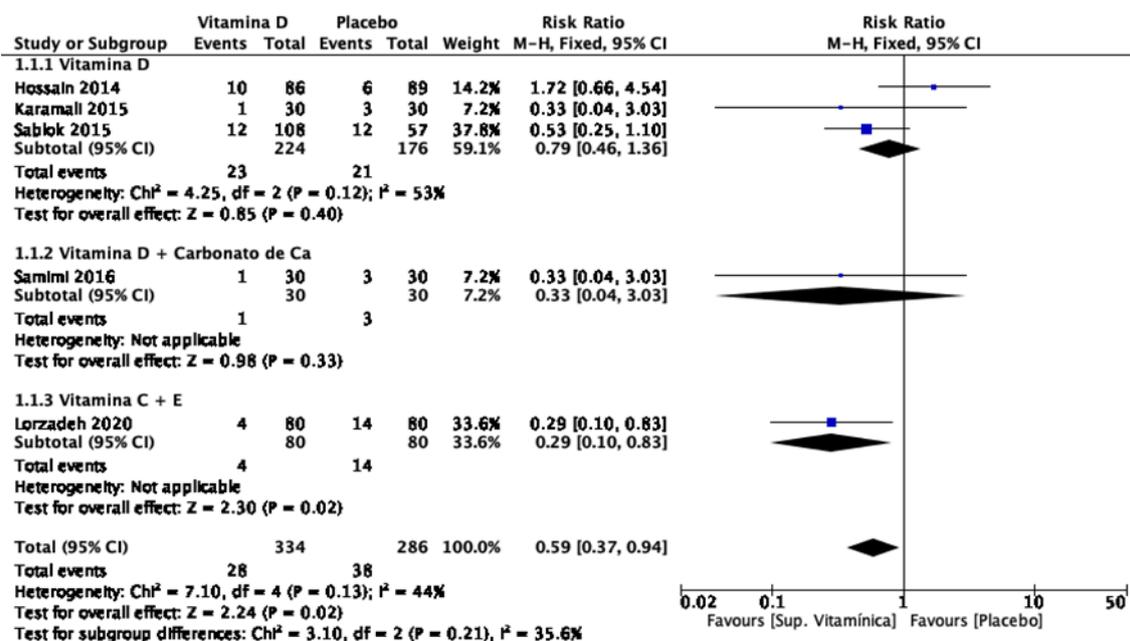


## ANEXO 4: ANÁLISIS DE SESGO DE ESTUDIOS OBSERVACIONALES

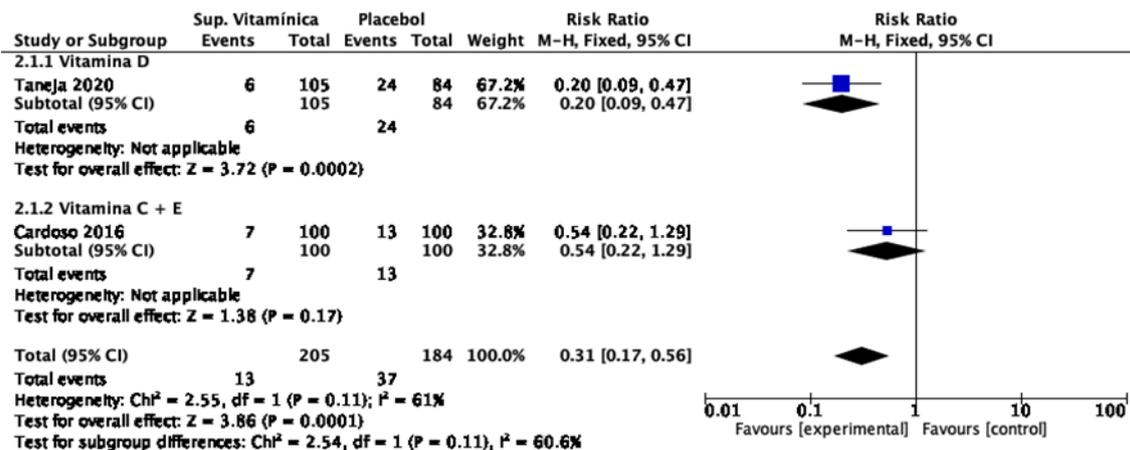
	Selection	Comparability	Exposition/Outcome
Cardoso 2016	+	+	+
Taneja 2020	+	+	-



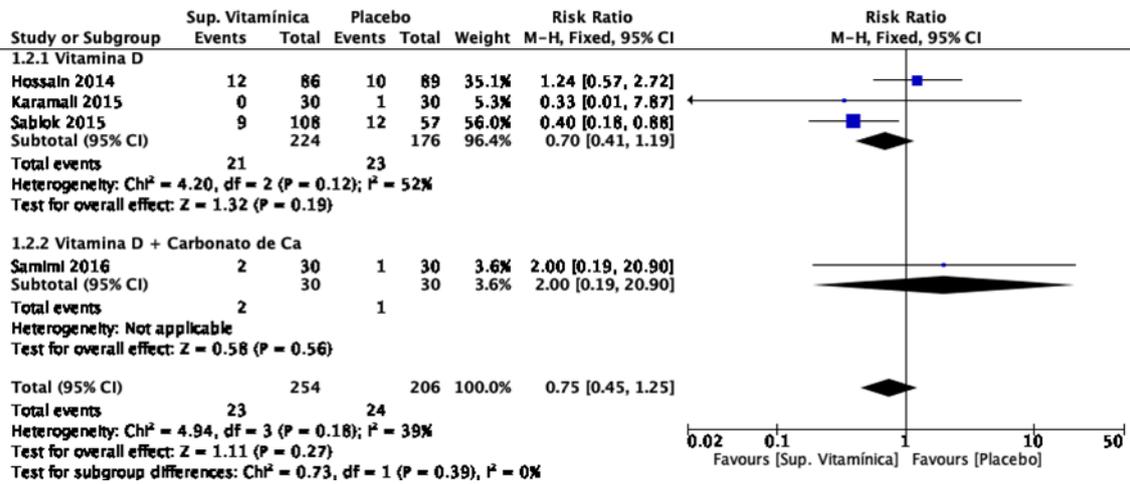
## ANEXO 5: FOREST PLOT PREECLAMPSIA: ENSAYOS CLÍNICOS



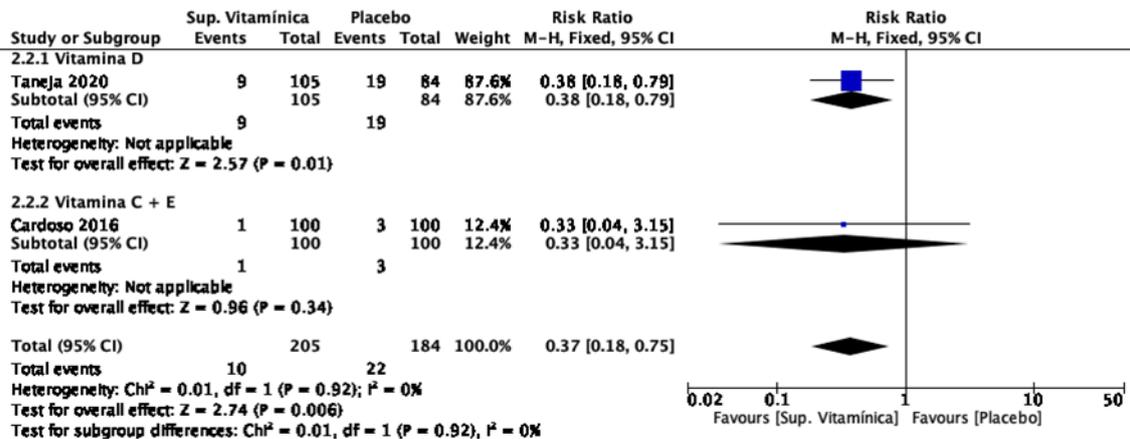
## ANEXO 6: FOREST PLOT PREECLAMPSIA: OBSERVACIONALES



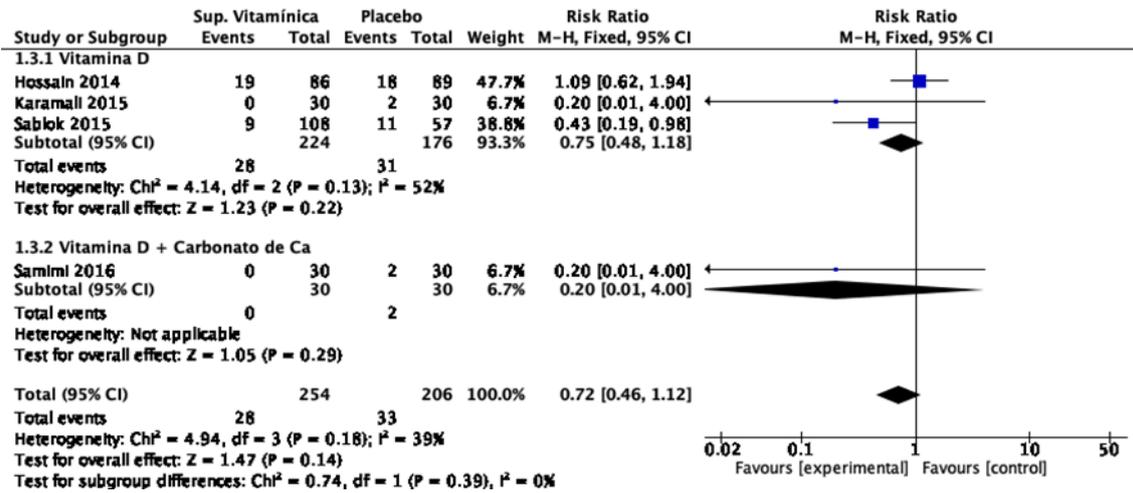
## ANEXO 7: FOREST PLOT PARTO PRETÉRMINO: ENSAYOS CLÍNICOS



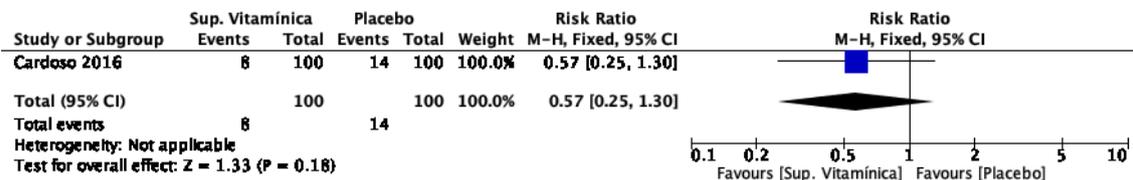
## ANEXO 8: FOREST PLOT PARTO PRETÉRMINO: OBSERVACIONALES



## ANEXO 9: FOREST PLOT BAJO PESO AL NACER: ENSAYOS CLÍNICOS



## ANEXO 10: FOREST PLOT BAJO PESO AL NACER: OBSERVACIONALES



## TABLA DE ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

BASE DE DATOS	ESTRATEGIA	RESULTADOS
Medline-pubmed	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. "vitamin d"[MeSH Terms] OR "vitamin d"[All Fields] OR "ergocalciferols"[MeSH Terms] OR "ergocalciferols"[All Fields]</li> <li>2. (("vitamin e"[MeSH Terms] OR "vitamin e"[All Fields]) AND (("ascorbic acid"[MeSH Terms] OR ("ascorbic"[All Fields] AND "acid"[All Fields])) OR "ascorbic acid"[All Fields]) OR "vitamin c"[All Fields])) OR (((((((("antioxidant s"[All Fields] OR "antioxidants"[Pharmacological Action]) OR "antioxidants"[MeSH Terms]) OR "antioxidants"[All Fields]) OR "antioxidant"[All Fields]) OR "antioxidating"[All Fields]) OR "antioxidation"[All Fields]) OR "antioxidative"[All Fields]) OR "antioxidatively"[All Fields]) OR "antioxidatives"[All Fields]) OR "antioxidizing"[All Fields])</li> <li>3. "multivitamin"[All Fields] OR "multivitamins"[All Fields]</li> <li>4. (((("pregnancy outcome"[MeSH Terms] OR ("pregnancy"[Title] AND "outcome"[Title])) OR "pregnancy outcome"[Title]) OR ("pregnancy"[Title] AND "outcomes"[Title])) OR "pregnancy outcomes"[Title]) OR ("pre-eclampsia"[MeSH Terms] OR "pre-eclampsia"[Title]) OR "preeclampsia"[Title])</li> <li>5. 1 AND 4</li> <li>6. 2 AND 4</li> <li>7. 3 AND 4</li> </ol>	19 400
Medline-Ovid	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. exp vitamin d/ OR vitamin d OR exp ergocalciferols/ OR ergocalciferols</li> <li>2. ((exp vitamin e/ OR vitamin e) AND (((exp ascorbic acid/ OR (ascorbic AND acid)) OR ascorbic acid) OR vitamin c)) OR (((((((((antioxidant s OR antioxidants[Pharmacological Action]) OR exp antioxidants/) OR antioxidants) OR antioxidant) OR antioxidating) OR antioxidation) OR antioxidative) OR antioxidatively) OR antioxidatives) OR antioxidizing)</li> <li>3. multivitamin OR multivitamins</li> <li>4. (((exp pregnancy outcome/ OR (pregnancy.ti. AND outcome.ti.)) OR pregnancy outcome.ti.) OR (pregnancy.ti. AND outcomes.ti.)) OR pregnancy outcomes.ti.) OR ((exp pre-eclampsia/ OR pre-eclampsia.ti.) OR preeclampsia.ti.)</li> <li>5. 1 AND 4</li> <li>6. 2 AND 4</li> <li>7. 3 AND 4</li> </ol>	1 575

Web of Science	<p>1. TS="vitamin d" OR "vitamin d" OR ergocalciferols OR ergocalciferols</p> <p>2. TS=((("vitamin e" OR "vitamin e") AND (((("ascorbic acid" OR (ascorbic AND acid)) OR "ascorbic acid") OR "vitamin c"))) OR (((((((("antioxidant s" OR "antioxidants[Pharmacological Action]") OR antioxidants) OR antioxidants) OR antioxidant) OR antioxidating) OR antioxidation) OR antioxidative) OR antioxidatively) OR antioxidatives) OR antioxidizing)</p> <p>3. TS=multivitamin OR multivitamins</p> <p>4. TS=(((("pregnancy outcome" OR (pregnancy AND outcome)) OR "pregnancy outcome") OR (pregnancy AND outcomes)) OR "pregnancy outcomes") OR ((pre-eclampsia OR pre-eclampsia) OR preeclampsia)</p> <p>5. 1 AND 4</p> <p>6. 2 AND 4</p> <p>7. 3 AND 4</p>	559
SCOPUS	<p>1. INDEXTERMS("vitamin d") OR "vitamin d" OR INDEXTERMS("ergocalciferols") OR "ergocalciferols"</p> <p>2. ((INDEXTERMS("vitamin e") OR "vitamin e") AND (((INDEXTERMS("ascorbic acid") OR ("ascorbic" AND "acid")) OR "ascorbic acid") OR "vitamin c")) OR (((((((("antioxidant s" OR "antioxidants[Pharmacological Action]") OR INDEXTERMS("antioxidants")) OR "antioxidants") OR "antioxidant") OR "antioxidating") OR "antioxidation") OR "antioxidative") OR "antioxidatively") OR "antioxidatives") OR "antioxidizing")</p> <p>3. multivitamin OR multivitamins</p> <p>4. (((INDEXTERMS("pregnancy outcome") OR (TITLE("pregnancy") AND TITLE("outcome")) OR TITLE("pregnancy outcome")) OR (TITLE("pregnancy") AND TITLE("outcomes")) OR TITLE("pregnancy outcomes")) OR ((INDEXTERMS("pre-eclampsia") OR TITLE("pre-eclampsia")) OR TITLE("preeclampsia"))</p> <p>5. 1 AND 4</p> <p>6. 2 AND 4</p> <p>7. 3 AND 4</p>	2 000