



**UNIVERSIDAD DE VALLADOLID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Trabajo Fin de Grado en Nutrición Humana y Dietética**

**DÉFICIT DE MICRONUTRIENTES DURANTE EL EMBARAZO Y**

**EFFECTOS EN EL RECIÉN NACIDO.**

**PAPEL DEL DIETISTA-NUTRICIONISTA.**

**Año Académico 2019/20**

**Autora: Sofía Giaquinta Arranz**

**Tutoras: Dra. Sonia Caserío Carbonero y Dra. Sara Isabel Marín Uruña**

## ÍNDICE

<b>1. RESUMEN</b> .....	<b>4</b>
<b>2. PALABRAS CLAVE</b> .....	<b>5</b>
<b>3. ABREVIATURAS</b> .....	<b>5</b>
<b>4. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>6</b>
4.1. Antecedentes teóricos y teorías existentes .....	6
4.2. Situación actual del ámbito investigado.....	6
4.3. Resultados teóricos de la revisión bibliográfica y documental que sustentan la investigación realizada.....	6
4.4. Justificación .....	7
<b>5. OBJETIVOS</b> .....	<b>7</b>
5.1. General.....	7
5.2. Específico .....	7
<b>6. METODOLOGÍA</b> .....	<b>7</b>
6.1. Criterios de selección .....	8
6.2. Procedimiento de recuperación de la información y fuentes documentales.....	8
6.3. Resultados de la búsqueda y selección de documentos. <i>Ilustración 1.</i> .....	8
<b>7. MARCO TEÓRICO, PUESTA AL DÍA, BASES DE LA NUTRICIÓN Y LA ALIMENTACIÓN EN EL EMBARAZO</b> .....	<b>9</b>
7.1. Fisiología .....	9
7.1.1. Cambios fisiológicos a nivel cardiovascular.....	9
7.1.2. Cambios fisiológicos a nivel hematológico .....	10
7.1.3. Cambios fisiológicos del aparato urinario .....	10
7.1.4. Cambios fisiológicos del aparato respiratorio .....	10
7.1.5. Cambios fisiológicos del aparato digestivo y hepatobiliar.....	10
7.1.6. Cambios fisiológicos del sistema endocrino. <i>Tabla 1</i> .....	11
7.2. Metabolismo .....	11
7.3. Los requerimientos energéticos y de macronutrientes durante el embarazo. <i>Tabla 2.</i> .....	13
7.4. Los micronutrientes más importantes durante el período de gestación. <i>Tabla 3.</i> .....	16
<b>8. RESULTADOS</b> .....	<b>21</b>
8.1. Vitamina D.....	21
8.1.1. Vitamina D y ácidos grasos de cadena larga vs. Placebo (1 ECA).....	21
8.1.2. Vitamina D vs. Placebo .....	22
8.1.3. Vitamina D y suplemento multivitamínico vs. Placebo .....	23
8.1.4. Adherencia al tratamiento de suplementación con vitamina D .....	24
8.2. Calcio.....	24
8.2.1. Calcio vs. Placebo .....	24
8.3. Yodo .....	25
8.3.1. Yodo vs Placebo .....	25
8.4. Vitamina B12.....	25
8.4.1. Vitamina B12 vs. Placebo .....	25
8.5. Ácido fólico .....	26

8.5.1. Ácido fólico vs. Placebo.....	26
<b>8.6. Hierro.....</b>	<b>26</b>
8.6.1. Hierro (40-80 mg/d) vs. Hierro (20-40 mg/d).....	26
<b>8.7. Suplementación múltiple.....</b>	<b>27</b>
8.7.1. Hierro y ácido fólico vs. Suplementos lipídicos vs. Suplemento de micronutrientes .....	27
8.7.2. Diferentes dosis de hierro y ácido fólico o un suplemento múltiple de micronutrientes y alimentación temprana vs. Diferentes dosis de hierro y ácido fólico o un suplemento múltiple de micronutrientes y alimentación tradicional .....	27
8.7.3. Suplementación rica en micronutrientes vs. Suplementación pobre en micronutrientes ....	28
8.7.4. Hierro y ácido fólico vs. Suplementación múltiple de micronutrientes vs. Suplementación energético proteica vs. Suplementación energético proteica y suplementación múltiple de micronutrientes .....	28
<b>9. DISCUSIÓN – PAPEL DEL DIETISTA NUTRICIONISTA SEGÚN EL MICRONUTRIENTE.....</b>	<b>29</b>
9.1. Vitamina B9 o folato y embarazo .....	29
9.2. Omega 3 y embarazo .....	31
9.3. Vitamina D y embarazo.....	33
9.4. Calcio.....	35
9.5. Yodo .....	35
9.6. Vitamina B12.....	35
9.7. Hierro.....	35
9.8. Suplemento múltiple .....	36
<b>10. CONCLUSIONES.....</b>	<b>36</b>
<b>11. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>37</b>

## 1. RESUMEN

Introducción: La etapa gestacional comprende grandes cambios fisiológicos y metabólicos caracterizados por el aumento de los requerimientos nutricionales, tanto energéticos como no energéticos (vitaminas y minerales).

Justificación: La incapacidad de cubrir esos requerimientos a través de la dieta durante el embarazo conlleva una serie de patologías asociadas como la preeclampsia, el retraso del crecimiento intrauterino, el aborto y ciertas anomalías congénitas que se han relacionado con déficit de dichos micronutrientes (ácido fólico, hierro, calcio...).

Objetivo: Analizar la evidencia actual sobre la suplementación de micronutrientes durante el embarazo desde el punto de vista del dietista nutricionista.

Metodología: Revisión bibliográfica de 14 estudios que incluyen a más de 12350 mujeres.

Resultados: Son muchos los micronutrientes evaluados, objetivándose resultados concluyentes sólo en algunos de ellos. Destacan un posible efecto modulador de la vitamina D en la respuesta inflamatoria a través del sistema inmunitario, la utilidad del calcio en la recuperación ósea materna y el efecto protector del hierro en mujeres con déficit del mismo frente a la anemia.

Conclusión: No hay evidencia científica suficiente que respalde la utilización de suplementos de vitamina B12, o de cualquier otro micronutriente cuando su estatus es adecuado, salvo el ácido fólico que ha demostrado su eficacia en la prevención de los defectos del tubo neural.

### ABSTRACT

Introduction: The gestational stage is a period of great physiological and metabolic changes characterized by increased nutritional requirements, both energy and non-energy (vitamins and minerals).

Justification: The inability to meet these requirements through diet during pregnancy involves a series of associated pathologies such as pre-eclampsia, intrauterine growth retardation, abortion and certain congenital anomalies that have been related to deficiency of said micronutrients (folic acid, iron, calcium ...).

Objective: To analyze the current evidence on micronutrient supplementation during pregnancy from the point of view of the dietitian nutritionist.

Methodology: Bibliographic review of 14 studies that include more than 12350 women.

Results: A possible modulating effect of the inflammatory response through the immune system has been observed on the effectiveness of vitamin D. As well as the usefulness of calcium in maternal bone recovery and the protective effect of iron in women with iron deficiency against anemia.

Conclusion: There is not enough evidence to support the use of vitamin B12 supplements, or any other micronutrient when its status is adequate, except for folic acid, which has been shown to be effective in preventing neural tube defects.

## 2. PALABRAS CLAVE

Embarazo, requerimientos, deficiencia, suplementación, micronutrientes.

Pregnancy, requirements, deficiency, supplementation, micronutrients.

## 3. ABREVIATURAS

- ACTH – Hormona adrenocorticotropa
- ADA – American Dietetic Association
- ADN – Ácido desoxirribonucleico
- AESAN – Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición
- AGPI-CL n-3 - Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega 3
- ALA – Ácido alfa-linolénico
- ALRI – Infecciones agudas de las vías respiratorias inferiores
- ANIBES – Antropometría, Ingesta y Balance Energético en España
- ATP – Adenosín trifosfato
- BSID III – Escala de Bayley de Desarrollo Infantil, 3ª edición
- CIR – Crecimiento intrauterino
- CpG – Dinucleótidos de citosina-guanina
- DHA – Ácido docosahexaenoico
- DHF – Dihidrofolato reductasa
- DMO – Densidad mineral ósea
- DTN – Defectos del tubo neural
- ECA – Ensayo clínico aleatorizado
- EFSA – European Food Safety Authority
- EPA – Ácido eicosapentaenoico
- FeFol – Hierro y ácido fólico
- Gen HFE – Literalmente “High Fe”. En español, proteína reguladora de hierro homeostática humana.
- IC – Intervalo de confianza
- IL -Interleucina
- IMC – Índice de masa corporal
- MMN – Múltiples micronutrientes
- MSH - Hormona melanocito estimulante
- n-3 PUFA – Omega 3 Poliunsaturated fatty acids
- OMS – Organización Mundial de la Salud
- OR – Odds Ratio
- PE – suplementación energético proteica
- PICO – Paciente, intervención, control o comparación y outcome o resultado.
- PTH – Parathormona
- RPM – Rotura prematura de membranas
- SENC – Sociedad Española de Nutrición Comunitaria
- T3 – Triyodotironina
- T4 – Tiroxina
- TFG – Trabajo de fin de grado
- TSH – Tirotropina
- UI – unidades internacionales
- VLDL – Very low density lipoproteins = lipoproteínas de muy baja densidad
- WPPSI – III – Escala De Inteligencia De Wechsler Para Pre-Escolar Y Primaria

## **4. INTRODUCCIÓN**

### **4.1. Antecedentes teóricos y teorías existentes**

La OMS hace referencia al embarazo, como los nueve meses durante los cuales el feto se desarrolla en el útero de la mujer (1). La gestación, cursa con diferentes cambios fisiológicos que se ven condicionados por factores ambientales, como la nutrición. Estudios recientes (2) muestran la evidencia sobre la programación fetal, teoría conocida como “Hipótesis de Barker”. Esta teoría sugiere que muchas de las patologías no hereditarias que sufre la población en la actualidad, podrían estar ya condicionadas desde la etapa gestacional. Sin embargo, esta teoría no es en absoluto reciente, David Barker publica en 1994 “Mothers, babies and disease in later life” (3,4).

### **4.2. Situación actual del ámbito investigado.**

Lo que las mujeres comen durante el periodo gestacional afecta al desarrollo del feto (5). Es por esto que el papel de la nutrición durante el embarazo ha tomado especial relevancia a lo largo de los años. La preocupación general por lo que comemos (6) se ha trasladado a las consultas médicas y en busca de una respuesta a estas necesidades, se han desarrollado guías de práctica clínica (7), que recogen la evidencia más actualizada y la transforman en recomendaciones generales que las mujeres embarazadas pueden seguir. Desde el punto de vista de la profesión del dietista nutricionista, resulta de especial interés la evidencia existente en torno a los requerimientos nutricionales, no sólo durante el embarazo, sino también en la etapa preconcepcional (8).

### **4.3. Resultados teóricos de la revisión bibliográfica y documental que sustentan la investigación realizada.**

Las bases sobre la alimentación en esta etapa de la vida, en cuanto a los requerimientos de macronutrientes, parecen estar claras (9). Sin embargo, son muchos los ensayos clínicos realizados sobre la suplementación en el embarazo. Cabe destacar la revisión sistemática de la biblioteca Cochrane sobre los requerimientos de micronutrientes durante el embarazo (10), actualizada en el año 2019, y las últimas recomendaciones publicadas en la revista de Nutrición Hospitalaria sobre los suplementos en gestación (11). Patologías como la preeclampsia, el retraso del crecimiento intrauterino, el aborto y ciertas anomalías congénitas se han relacionado con déficit de dichos micronutrientes (ácido fólico, hierro, calcio...) (12).

#### **4.4. Justificación**

La incapacidad de cubrir esos requerimientos a través de la dieta durante el embarazo conlleva una serie de patologías asociadas como la preeclampsia, el retraso del crecimiento intrauterino, el aborto y ciertas anomalías congénitas que se han relacionado con déficit de dichos micronutrientes (ácido fólico, hierro, calcio...). La pregunta que se plantea en este TFG está relacionada con el papel del dietista nutricionista en el período de la gestación. Las guías de práctica clínica están dirigidas a profesionales sanitarios que tienen contacto directo en los hospitales con las madres, como ginecólogos y pediatras. Sin embargo, actualmente los dietistas nutricionistas no contamos con presencia suficiente en la sanidad pública, por lo que la visita de las madres embarazadas a un dietista nutricionista no es algo rutinario.

Esto no significa que nuestra figura sea prescindible, sino todo lo contrario. La alimentación durante el embarazo es una pieza clave y sabemos que puede mejorar la salud materno - fetal. Las madres embarazadas acuden a la consulta del dietista nutricionista de forma voluntaria y consciente, asumiendo un gasto extra, por lo que la calidad de la atención debe estar a la altura de las expectativas. Es por esto que el objetivo del presente trabajo se centra en el papel del dietista nutricionista como guía en la alimentación durante el embarazo, prestando especial atención al papel de los micronutrientes en la dieta de la madre gestante, transformando las recomendaciones numéricas en alimentos reales, en menús plausibles y en la promoción de educación nutricional durante las 40 semanas del embarazo. Debemos llegar donde las controversias en torno a la suplementación no llegan, a cubrir esos requerimientos que no cuentan con suficiente evidencia, a través de la dieta.

### **5. OBJETIVOS**

#### **5.1. General**

Analizar la evidencia actual sobre la suplementación de micronutrientes durante el embarazo.

#### **5.2. Específico**

Definir el papel del dietista nutricionista en la alimentación durante el embarazo.

### **6. METODOLOGÍA**

El planteamiento del presente trabajo se basa en la realización de una revisión bibliográfica sobre la suplementación de micronutrientes durante el embarazo.

### **6.1. Criterios de selección**

Los criterios de inclusión utilizados se han limitado a la búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados realizados en humanos, con una antigüedad inferior a los 3 años. Para la construcción de la pregunta de investigación se ha utilizado la estrategia PICO (Paciente o problema, intervención, control o comparación y outcome o resultado).

(P) Mujeres embarazadas (I) cuyos requerimientos de micronutrientes han aumentado durante el estado de gestación (C que han recibido o no suplementación de micronutrientes y (O) los beneficios o perjuicios que esto ha supuesto para la salud materno-fetal.

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

- Distintas poblaciones a la de mujeres embarazadas sanas con o sin déficit de micronutrientes.
- El tema tratado si no guarda relación con la suplementación de micronutrientes o las consecuencias causadas por un déficit.
- Los períodos de intervención distintos al prenatal.
- Factores externos como el tabaquismo.
- La obtención de resultados ajenos a la salud materno-fetal.

### **6.2. Procedimiento de recuperación de la información y fuentes documentales.**

La búsqueda de estudios científicos se ha realizado con el motor de búsqueda bibliográfica de libre acceso PubMed.

Secuencia de búsqueda - ("dietary supplements") AND "micronutrients" AND "prenatal"

### **6.3. Resultados de la búsqueda y selección de documentos. *Ilustración 1.***

Con estos criterios de búsqueda obtenemos 35 resultados, de los cuales se descartan 20 estudios por cumplir los diferentes criterios de exclusión.



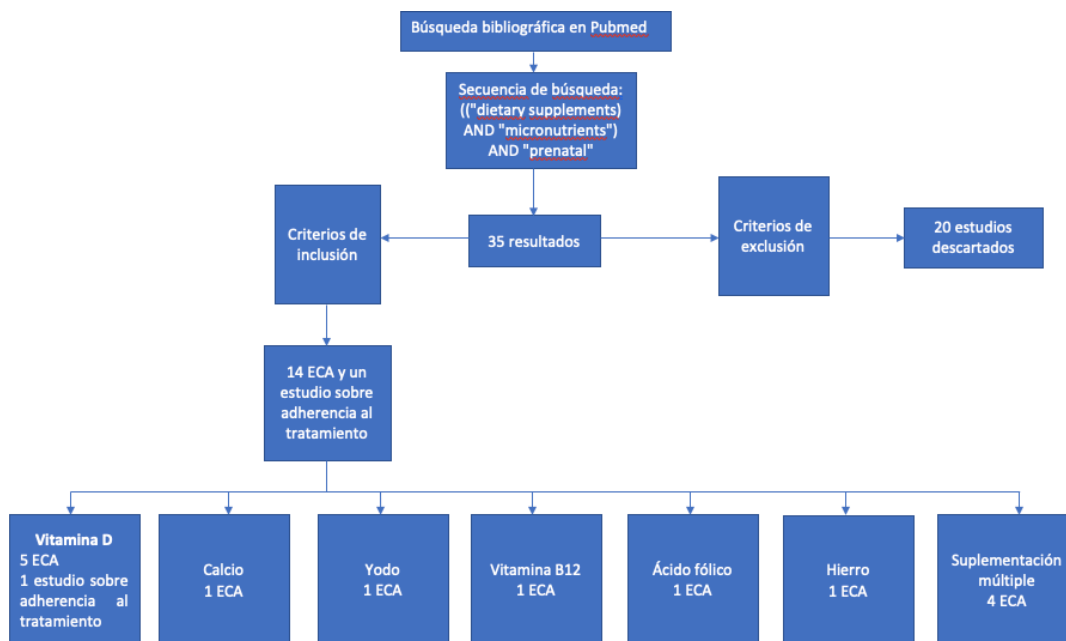


Ilustración 1. Elaboración propia, resultados de la búsqueda bibliográfica. ECA: Ensayo clínico aleatorizado.

## 7. MARCO TEÓRICO, PUESTA AL DÍA, BASES DE LA NUTRICIÓN Y LA ALIMENTACIÓN EN EL EMBARAZO

### 7.1. Fisiología

La alimentación materna durante el embarazo representa un papel fundamental en el desarrollo del feto. Madre y embrión están unidos por el cordón umbilical durante los nueve meses de gestación y es a través de la placenta de donde el feto obtiene los nutrientes esenciales para su correcto desarrollo (13). Para comprender las necesidades nutricionales que se dan durante el embarazo, es necesario conocer la fisiología del mismo (13).

#### 7.1.1. Cambios fisiológicos a nivel cardiovascular

Durante el período de gestación el gasto cardíaco se ve aumentado en un 30 – 50% desde la sexta semana de gestación hasta la semana 24 o 26. Se mantiene elevado hasta la semana 30 y tras esta, fluctúa dependiendo de la posición. Ciertas posiciones favorecen el agrandamiento del útero, obstruyendo la vena cava. El gasto cardíaco aumenta de nuevo llegada la hora del parto. Finalmente, disminuye rápidamente hasta un 15 – 25% por encima de la normalidad, alcanzando esta tras 6 semanas posparto. Este aumento del gasto cardíaco está causado por el aumento en los requerimientos de la circulación del útero y la placenta (14).

### **7.1.2. Cambios fisiológicos a nivel hematológico**

Es lógico deducir entonces que, acompañado del aumento del gasto cardíaco, aumenta proporcionalmente el volumen sanguíneo total. Sin embargo no lo hace de forma pareja, sino que el incremento del volumen plasmático es mayor que el de los glóbulos rojos. Nos encontramos ante una hemoglobina disminuida por dilución. Es por esto que los requerimientos de hierro se ven aumentados durante el embarazo. El feto y la placenta utilizan alrededor de 300 mg de hierro diarios y el incremento eritrocitario materno supone otros 500 mg. Teniendo en cuenta que la excreción diaria se encuentra en torno a los 200 mg, se deben asegurar los aportes suficientes que cubran las necesidades de hierro durante el embarazo, prestando especial atención a la tasa de absorción y las reservas del organismo (14).

### **7.1.3. Cambios fisiológicos del aparato urinario**

La tasa de filtración glomerular aumenta durante el segundo trimestre del embarazo y se mantiene en la recta final del mismo, pudiendo disminuir en el parto. El flujo plasmático renal aumenta también junto con la tasa de filtración glomerular, de forma que el nitrógeno ureico plasmático y los niveles de creatinina disminuyen de manera proporcional.

Igual que la postura condiciona la circulación, los uréteres sufren un proceso de dilatación durante el embarazo, debido principalmente al aumento de los niveles de progesterona y por la presión que ejerce el útero sobre los mismos cuando aumenta su tamaño. La recuperación posparto de este sistema requiere unas 12 semanas para volver a la normalidad (14).

### **7.1.4. Cambios fisiológicos del aparato respiratorio**

De nuevo los niveles de progesterona y el aumento del tamaño del útero son los principales responsables de los cambios que se producen en el aparato respiratorio.

En este caso, el cerebro recibe la señal del aumento de progesterona como un estimulante para disminuir los niveles de dióxido de carbono, aumentando la frecuencia respiratoria y por consiguiente, el pH plasmático. La necesidad de oxígeno se ve incrementada y se aumenta un 20% para cubrir las necesidades del feto a nivel metabólico (14).

### **7.1.5. Cambios fisiológicos del aparato digestivo y hepatobiliar**

El estreñimiento es una patología muy frecuente durante el período gestacional. El agrandamiento del útero provoca un aumento de presión en la zona del colon y la

progesterona actúa sobre el músculo liso desencadenando una disminución de la motilidad gastrointestinal. También se dan fenómenos como el retraso del vaciamiento gástrico, el reflujo gastroesofágico y la disminución en la secreción de ácido clorhídrico. La función hepática se ve afectada de forma anecdótica durante el tercer trimestre del embarazo a causa del incremento de los niveles de fosfatasa alcalina, no por una disfunción hepática propiamente dicha, sino por el aumento de la producción placentaria (14).

#### 7.1.6. Cambios fisiológicos del sistema endocrino. Tabla 1

<b>Órgano</b>	<b>Hormona</b>	<b>Función</b>
<b>Placenta</b>	<i>Beta-hCG</i>	<i>Evita la ovulación manteniendo el cuerpo lúteo, de forma similar a las hormonas foliculoestimulante y luteinizante. Estimula la producción de progesterona y estrógeno en los ovarios al inicio del embarazo, hasta que la placenta puede producir grandes cantidades de estas hormonas de forma autónoma.</i>
	<i>Hormona tiroestimulante</i>	<i>Provoca hiperplasia y aumento de la vascularización de la tiroides.</i>
	<i>Estrógenos</i>	<i>Estimulan a los hepatocitos y aumenta los niveles de globulinas de unión de las hormonas tiroideas.</i>
	<i>Hormona liberadora de corticotropina</i>	<i>Estimula la producción materna de ACTH, aumentando los niveles de hormonas suprarrenales (aldosterona y cortisol), favoreciendo la aparición de edemas.</i>
	<i>Progesterona</i>	<i>Junto con el aumento de corticoesteroides, el incremento de progesterona, producen resistencia a la insulina.</i>
	<i>Insulinasa</i>	<i>Aumenta los requerimientos de insulina, produciendo diabetes gestacional y Diabetes Mellitus tras el parto.</i>
	<i>Hormona melanocito estimulante (MSH)</i>	<i>Aumenta la pigmentación cutánea tardía en el embarazo.</i>
<b>Glándula tiroides</b>	<i>Hormonas tiroideas (tiroxina, T4 y triyodotironina, T3)</i>	<i>Aumentan los niveles de hormonas tiroideas durante el embarazo imitando un hipertiroidismo que cursa con taquicardia, palpitaciones y sudoración excesiva.</i>
<b>Hipófisis</b>	<i>Prolactina</i>	<i>Estimula la producción de leche en las glándulas mamarias.</i>

Tabla 1. Elaboración propia a partir de Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology (15)

#### 7.2. Metabolismo

Los cambios producidos en los procesos metabólicos maternos durante el embarazo se pueden dividir en dos etapas (16).

En primer lugar, la etapa que comprende el primer y segundo trimestre del embarazo en la que se inicia el crecimiento de la placenta y el feto. Durante esta primera etapa, el

metabolismo se caracteriza por permanecer en un estado anabólico de hiperfagia. El aumento de la producción de estrógenos y progesterona al comienzo de la gestación favorece el fenómeno de hiperplasia en las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans del páncreas y como consecuencia, se da un aumento en la producción de insulina. Este estado de hiperfagia acompañado de la hiperinsulinemia permite al organismo materno aprovechar de forma eficiente todos los nutrientes ingeridos. También se altera la composición del tejido adiposo, aumentando la lipogénesis y la glicerolgénesis, creando así un depósito lipídico responsable del aumento del tejido adiposo que se observa en la primera mitad del embarazo.

La insulina es responsable además de la captación de glucosa y aminoácidos por parte de las células, y de la síntesis de glucógeno, proteínas y triglicéridos. Por consiguiente, inhibe la degradación de glucógeno, de proteínas y la lipólisis.

En segundo lugar, la etapa que comprende el tercer trimestre del embarazo se caracteriza por permanecer en un estado catabólico dominado por la gluconeogénesis. Esto se debe a que el feto utiliza como sustrato principal la glucosa y se da un aumento en los requerimientos de la misma. Si a esto unimos que durante este período es característica la hiperinsulinemia posprandial por resistencia a la insulina debido a los efectos contrainsulínicos de las hormonas placentarias, la madre ve aumentado el riesgo de sufrir una hipoglucemia. La hipoglucemia provoca la estimulación de la vía lipolítica, con lo que los lípidos ingeridos a través de los alimentos son transportados en forma de triglicéridos y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Son estos ácidos grasos que se encuentran libres en el torrente sanguíneo los que utiliza la madre como sustrato energético, salvando el caso del ayuno, en el que se produce la cetosis y de la misma forma que el cerebro utiliza los cuerpos cetónicos como sustrato en lugar de la glucosa, lo hace el feto obteniendo las cetonas a través de la placenta.

En este período, los niveles de triglicéridos en sangre aumentan dando lugar a una hipertrigliceridemia necesaria y fundamental para el correcto desarrollo del feto. En la placenta se produce la hidrólisis de estos triglicéridos y de las VLDL mediante la acción de las lipasas, pasando los ácidos grasos esenciales a la circulación fetal. Estos niveles aumentados de triglicéridos, dotan a la madre de reservas necesarias durante el ayuno.

La hipertrigliceridemia es también responsable de la lactancia. En los momentos previos al parto, se induce la lipólisis en las glándulas mamarias, formando ácidos grasos esenciales

precursores del calostro y que reportan un gran beneficio para el desarrollo inmunitario del lactante. Durante este período final del embarazo se produce una alta resistencia a la insulina, lo que facilita toda la actividad lipolítica descrita.

### 7.3. Los requerimientos energéticos y de macronutrientes durante el embarazo.

*Tabla 2.*

El aporte energético a través de los alimentos es un determinante de la ganancia ponderal. Durante el embarazo, la dieta materna debe proveer una adecuada fuente de energía y nutrientes, no sólo para alcanzar sus requerimientos personales sino también los del feto. Los cambios fisiológicos de esta etapa conllevan la síntesis de nuevos tejidos. Para ello es necesario un requerimiento extra de energía a lo largo del embarazo, pero no es el mismo para todas las madres, ya que cada una parte de un Índice de Masa Corporal (IMC) y un estilo de vida diferente (17).

La *American Dietetic Association* (ADA) (18) plantea este aumento en 340 kcal al día durante el segundo trimestre y 452 kcal al día durante el tercer trimestre. Por otro lado, la *Sociedad Española de Nutrición Comunitaria* (SENC) (19) recomienda realizar un aporte extra de unas 250 o 300 kcal en la segunda mitad del embarazo. Es por ello que, como dietista nutricionista, reconozco la necesidad de individualizar un plan dietético especialmente diseñado para la mujer embarazada entendiendo como punto de partida su ingesta calórica habitual y su índice de masa corporal al inicio del embarazo, evitando recomendar incrementos diarios de calorías que en algunos casos supondrían comer por encima de sus requerimientos y que se traducirían en una ganancia ponderal excesiva e innecesaria, que podría ser perjudicial para la salud materno-fetal durante el embarazo.

Actualmente no se recomienda la restricción de energía durante el embarazo y cualquier recomendación para la ingesta de energía debe individualizarse en función del IMC antes del embarazo y los objetivos de aumento de peso gestacional (20).

La guía de la ADA hace 5 distinciones del IMC materno y a estos supuestos enlaza las siguientes cifras de ganancia de peso recomendable respectivamente:

• <i>IMC &lt; 18.8 kg/m<sup>2</sup></i>	• <i>12,5 a 18 kg</i>
• <i>IMC entre 19,8 y 26 kg/m<sup>2</sup></i>	• <i>11,5 a 16 kg</i>
• <i>IMC entre &gt; 26 y 29 kg/m<sup>2</sup></i>	• <i>7 a 11,5 kg</i>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>IMC &gt; 29 kg/m<sup>2</sup></i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Al menos 6 kg</i></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Embarazo múltiple</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>16 a 20,5 kg</i></li> </ul>
<p><i>Las adolescentes y las mujeres de raza negra deben esforzarse por obtener ganancias en el extremo superior del rango recomendado. Las mujeres de baja estatura (&lt;157 cm) deben apuntar a ganancias en el extremo inferior del rango.</i></p>	
<p><i>Tabla 2. Elaboración propia a partir de Nutrition During Pregnancy. Part I: Weight Gain (21)</i></p>	

El aumento de peso adecuado se debe utilizar como indicador de una ingesta de energía suficiente, con necesidades que pueden variar de 2743 kcal (en el segundo trimestre para mujeres sanas de 19 a 50 años) a 2855 kcal (en el tercer trimestre para mujeres sanas de 19 a 50 años) o de 3.000 kcal en mujeres obesas a 4.000 kcal en mujeres con bajo peso que gestan más de un feto (22).

Las recomendaciones de la SENC para población general están descritas en la Revista española de nutrición comunitaria como objetivos nutricionales para la población española (23). Estas recomendaciones encajan perfectamente con el estilo de vida de la Dieta Mediterránea (24) :

- Hidratos de carbono 50-55% del valor calórico total (VCT)
- Lípidos 30-35% del VCT
- Proteínas 15-20% de VCT

Coinciden también estos valores con el modelo del plato saludable de Harvard (25) o con MyPyramid (26), recomendadas por la ADA. Estas guías tienen en común que la pauta nutricional se basa eminentemente en alimentos de origen vegetal.

Las fuentes de hidratos de carbono deben ser de preferencia integrales, debido al papel fundamental de la fibra durante el embarazo y al efecto que tiene la misma sobre el cómputo global del índice glucémico de las comidas y su importancia en el vaciamiento gástrico y la motilidad intestinal. Las recomendaciones nutricionales de la SENC y la European Food Safety Authority (EFSA) (27) para la fibra coinciden y son de 25g/día para mujeres. Sin embargo, encontramos diferentes recomendaciones en diferentes países. La OMS recomienda la ingesta de fibra a través de un consumo superior a 400g/día de frutas y verduras, Estados Unidos recomienda una ingesta de fibra diaria de entre 20 y 30 gramos, los Países Nórdicos

aumentan esa cifra y la fijan entre 25 y 35 g/día y a la cola de estas recomendaciones encontramos a Reino Unido, cuya recomendación es de un mínimo de 18 g/día de fibra dietética (27).

El 20% de los lípidos deben ser monoinsaturados, el 5% poliinsaturados y entre un 7 y un 8% saturados. Es importante asegurar la ingesta de un 2% de omega 6 en forma de ácido linoleico y entre un 1 y 2 % de ácidos grasos omega 3 en forma de ácido alfa-linolénico (ALA) y ácido docosahexaenoico (DHA). Se debe prestar especial atención al equilibrio entre estos dos ácidos grasos esenciales, ya que el ácido graso omega 6, en concreto el ácido araquidónico, tiene un efecto proinflamatorio sobre nuestras células, que el ácido graso omega 3 es capaz de revertir actuando como antiinflamatorio (28).

Respecto a las proteínas se debe tener en cuenta el alto valor biológico de las proteínas de origen animal por un lado, y el aporte de fibra y micronutrientes de las fuentes de origen vegetal por otro. Durante el embarazo se recomienda un aumento de 15g de proteína/día en las recomendaciones españolas (29) y de 25g/día sobre la cantidad recomendada para una mujer no gestante según las Dietary Reference Intake de Estados Unidos (20) Al día, la ingesta total sería de unos 71g/día (20). Pero de nuevo, resalta la importancia de individualizar cada caso ya que, en general, la ingesta real de proteínas en la alimentación cotidiana supera siempre las ingestas recomendadas, lo que hace que los problemas de desnutrición proteica tengan una baja incidencia en la población general.

**7.4. Los micronutrientes más importantes durante el período de gestación. Tabla 3.**

<i>Suplemento</i>	<i>Función</i>	<i>Repercusión de su deficiencia</i>	<i>Recomendaciones</i>
<b>Ácido fólico</b> <i>(Vitamina B9)</i>	Es una vitamina hidrosoluble que interviene en procesos fundamentales como la síntesis proteica y del ADN. Son nutrientes esenciales, es decir, el cuerpo humano no puede sintetizarlo por sí mismo, por lo que se obtiene a través de la dieta. Está presente en una gran variedad de alimentos de forma natural como en las verduras, las hortalizas, las legumbres, la yema de huevo o el hígado entre otros.	La embriogénesis es un período de gran actividad metabólica y las células son susceptibles al déficit de folatos en la época gestacional.  El déficit de ácido fólico está relacionado con defectos del tubo neural (DTN). Los DTN se producen como consecuencia de un fallo en la fusión del tubo neural durante la embriogénesis precoz y tienen un amplio abanico de expresión (anencefalia, encefalocele o síndrome de espina bífida, meningocele y mielomeningocele).	<u>A nivel Europeo:</u>  Aumentar la ingesta diaria de ácido fólico a través de la dieta y suplementarla con ácido fólico antes de la concepción.  Introducir alimentos reforzados con ácido fólico dirigidos a la población diana, debidamente identificados.  <u>Recomendaciones en España:</u>  Suplementar con 0,4 mg diarios de ácido fólico a toda mujer que esté planeando un embarazo, de forma ininterrumpida un mes antes de la concepción y hasta el final del embarazo.
<b>Zinc</b>	Es un oligoelemento esencial que participa en las funciones del sistema inmunitario, en la división y crecimiento celular, en la cicatrización de heridas y en el metabolismo de los hidratos de carbono.	El déficit severo de zinc afecta a la embriogénesis y al desarrollo fetal, provocando malformaciones congénitas, como defectos del paladar, cardíacos, urológicos, esqueléticos y cerebrales. Si la deficiencia es moderada se aprecia mayor riesgo de rotura prematura de membranas (RPM) y parto prematuro.	No se conocen resultados concluyentes de ningún estudio sobre el efecto beneficioso con la suplementación de zinc, por lo que no se recomienda su suplementación rutinaria.
<i>Suplemento</i>	<i>Función</i>	<i>Repercusión de su deficiencia</i>	<i>Recomendaciones</i>



<b>Hierro</b>	Forma parte de la hemoglobina y su función principal es participar en el transporte de oxígeno.	Su déficit produce anemia ferropénica en la gestante, lo que se asocia con bajo peso al nacer, prematuridad y aumento de la mortalidad perinatal. Además, el déficit de hierro perjudica el rendimiento cognitivo y el desarrollo físico de los recién nacidos. Por otro lado, los niveles de hemoglobina elevados se han asociado a hemoconcentración, hiperviscosidad sanguínea, con disminución de la perfusión placentaria, preeclampsia eclampsia y crecimiento intrauterino retardado.	Se sugiere no ofrecer de forma rutinaria la suplementación con hierro en mujeres gestantes, a excepción de aquellas mujeres que presenten anemia ferropénica.
<b>Yodo</b>	Es un nutriente esencial, imprescindible para la síntesis de las hormonas tiroideas. El nivel de tiroxina (T4) circulante en sangre materna es fundamental para el óptimo desarrollo de la corteza cerebral fetal, sobre todo en la primera mitad de la gestación	Su déficit provoca distintas enfermedades que se engloban bajo el término de “trastornos por deficiencia de yodo”. Entre ellas destacan el bocio endémico, abortos de repetición, retraso en el crecimiento en niños y adolescentes, retraso mental y cretinismo. La consecuencia más grave es el retraso en el desarrollo cerebral y neurológico, ya que es irreversible desde el nacimiento.	Actualmente, la Guía de Práctica Clínica “Atención en el Embarazo y Puerperio”, sugiere (con grado de recomendación débil) la suplementación durante la gestación con yoduro potásico (200 µg/día) en aquellas mujeres que no alcanzan las cantidades diarias recomendadas (3 raciones de leche y derivados lácteos + 2 g de sal iodada).
<b>Suplemento</b>	<b>Función</b>	<b>Repercusión de su deficiencia</b>	<b>Recomendaciones</b>

<b><i>Cobre</i></b>	Interviene en el normal funcionamiento de numerosas enzimas.	Su déficit altera la producción de adenosín trifosfato (ATP), la peroxidación lipídica, la activación hormonal, la angiogénesis y provoca alteraciones pulmonares y esqueléticas. Si existe déficit durante el embarazo se aprecia mayor riesgo de RPM y parto prematuro.	No se dispone de estudios que evalúen el efecto de la suplementación de cobre durante la gestación.
<b><i>Calcio</i></b>	Esencial para el mantenimiento de la estructura ósea, la transmisión del impulso nervioso, la excitabilidad neuromuscular, la coagulación de la sangre, la permeabilidad celular y la activación enzimática.	El calcio se ha relacionado con la aparición de preeclampsia y es causa frecuente de prematuridad. Se ha postulado que el calcio afecta a la contractilidad del músculo liso, bien directamente o a través de la liberación de otros agentes vasoactivos, como el óxido nítrico, prostaciclina o angiotensina.	El calcio no se aconseja de forma rutinaria salvo en grupos de riesgo. La dieta debe incluir al menos 3 raciones de alimentos ricos en calcio para alcanzar los requerimientos de 1000mg/día.
<b><i>Fósforo</i></b>	Interviene en el transporte y producción de energía (ATP), componente de los fosfolípidos de las membranas celulares, forma parte de los ácidos nucleicos, estimula la mineralización ósea y activa vías metabólicas.	Su metabolismo está ligado al del calcio y su deficiencia dietética es muy rara.	No se recomienda la suplementación sistemática durante el embarazo.
<b><i>Vitamina D</i></b>	Mantener los niveles séricos de calcio y fósforo en el rango normal.	Durante la gestación la deficiencia grave se asocia a retraso del crecimiento intrauterino, raquitismo e hipocalcemia neonatal y tetania.	No se recomienda la suplementación sistemática de Vitamina D durante el embarazo salvo en caso de deficiencia.
<b><i>Suplemento</i></b>	<b><i>Función</i></b>	<b><i>Repercusión de su deficiencia</i></b>	<b><i>Recomendaciones</i></b>

<b><i>Vitamina A</i></b>	La vitamina A es un importante componente de la púrpura visual de la retina, y si hay carencia de vitamina A, la capacidad de ver con luz tenue se reduce. Esta condición se denomina ceguera nocturna.	Su deficiencia da lugar a ceguera nocturna, parto prematuro, retraso del crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer y desprendimiento placentario así como un incremento de la mortalidad materna.	Se sugiere informar a las mujeres embarazadas que deben evitar la ingesta de suplementos de vitamina A en dosis superiores a 2.500 UI o 750 µg por su teratogenicidad.
<b><i>Vitamina E</i></b>	Es el nombre genérico que se le da a ocho compuestos liposolubles y derivados de las plantas. Es un antioxidante liposoluble que ayuda a prevenir el estrés oxidativo, paso clave en la aparición y progresión de las enfermedades cardiovasculares, cáncer, inflamación crónica y trastornos neurológicos.	Su carencia está relacionada con la preeclampsia, a través de una alteración en el metabolismo lipídico. También se ha asociado su déficit con el retraso de crecimiento intrauterino (CIR) y RPM. En los recién nacidos prematuros se ha vinculado a la displasia broncopulmonar, la hemorragia intraventricular, la leucomalacia periventricular, la retinopatía del prematuro, y la enterocolitis necrotizante.	No hay evidencia de que disminuya la incidencia de preeclampsia, bajo peso al nacer o prematuridad. Por lo tanto, no se puede apoyar su uso habitual, sola o asociada a otros micronutrientes.
<b><i>Vitamina C o ácido ascórbico</i></b>	Principal antioxidante soluble en plasma. En su forma reducida actúa en la primera línea de defensa contra los radicales libres. Contribuye a prevenir el estrés oxidativo.	Su carencia provoca escorbuto, una enfermedad caracterizada por el daño en el tejido conectivo, con sangrado gingival, cicatrización deficiente de las heridas, lesiones cutáneas y debilidad.	No se puede apoyar el suplemento habitual de vitamina C durante la gestación, solo ni asociado.
<b><i>Vitamina K</i></b>	Interviene en la síntesis de protrombina y en la de algunos factores de coagulación.	Su déficit se asocia a trastornos de la coagulación.	No se considera necesaria la suplementación con vitamina K durante el embarazo.
<b><i>Suplemento</i></b>	<b><i>Función</i></b>	<b><i>Repercusión de su deficiencia</i></b>	<b><i>Recomendaciones</i></b>

<b><i>Vitamina B1 o tiamina</i></b>	La tiamina es esencial en el metabolismo del piruvato. También juega un papel en la contracción muscular y la conducción de las señales nerviosas.	Su déficit se relaciona con la aparición de beriberi y encefalopatía de Wernicke-Korsakoff, casi siempre asociado a alcoholismo y malnutrición.	No está indicada la suplementación rutinaria en mujeres con nutrición normal durante el embarazo.
<b><i>Vitamina B2 o riboflavina</i></b>	Ayuda en la producción de glóbulos rojos y en la liberación de energía de las proteínas.	Su carencia provoca un síndrome clínico caracterizado por queilosis, estomatitis, glositis, queratitis, alteraciones oculares y dermatitis seborreica.	No se aconseja la suplementación sistemática durante la gestación.
<b><i>Vitamina B6 o piridoxina</i></b>	Interviene en la formación de neurotransmisores, en la síntesis del grupo hemo y en la formación de mielina. También disminuye el nivel de homocisteína, por lo que reduce el riesgo cardiovascular.	El déficit de vitamina B6 se presenta con síntomas neurológicos como irritabilidad, depresión, confusión, neuropatía periférica y crisis epilépticas; con lesiones cutáneas como dermatitis seborreica, queilosis o glositis; o como anemia microcítica.	No se recomienda la suplementación sistemática con vitamina B6 durante el embarazo y la lactancia.
<b><i>Ácidos grasos omega-3</i></b>	Los lípidos son elementos estructurales importantes de las membranas celulares, cumplen funciones energéticas y de reserva metabólica, y forman parte de la estructura básica de algunas hormonas y de las sales biliares. En el caso de los ácidos grasos omega-3, son de carácter esencial.	Su déficit provoca alteraciones en el desarrollo del sistema nervioso.	Sus requerimientos se pueden cubrir a través de la dieta aunque algunos grupos de trabajo aconsejan suministrar un suplemento de AGPI-CL n-3 durante el embarazo, la lactancia y las primeras etapas del desarrollo infantil(30).

Tabla 3. Elaboración propia a partir de “Suplementos en gestación: Últimas recomendaciones, Nutrición Hospitalaria 2016”.(12)

## 8. RESULTADOS

A continuación se detallan los resultados de la revisión bibliográfica realizada. Se incluyen 5 Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA) sobre la suplementación con vitamina D, 1 ECA sobre la suplementación con calcio, 1 ECA preliminar sobre la suplementación con yodo, 1 ECA sobre la suplementación con vitamina B12, 1 ECA sobre la suplementación con ácido fólico, 1 ECA sobre la suplementación con hierro y 5 ECA sobre la suplementación múltiple durante el embarazo. Los ensayos clínicos incluidos fueron llevados a cabo en poblaciones procedentes de países con diversos niveles de desarrollo socioeconómico. Todos los estudios incluyen mujeres sanas y en diversas etapas de la gestación.

### 8.1. Vitamina D

Sobre la vitamina D se incluyen 5 ECA y un estudio que analiza la adherencia al tratamiento de suplementación con vitamina D. Los 5 ECA componen una muestra total de 2640 mujeres y 2685 niños/as. Evalúan la eficacia del tratamiento prenatal con suplementos de vitamina D en los siguientes supuestos.

#### 8.1.1. Vitamina D y ácidos grasos de cadena larga vs. Placebo (1 ECA)

- *Prenatal dietary supplements influence the infant airway microbiota in a randomized factorial clinical trial* (31)
  - Muestra : 1273 mujeres y 1276 niños/as.
  - Copenhague, Dinamarca
  - Fecha de publicación : 22 de enero del 2020

La suplementación con ácidos grasos n-3 de cadena larga y vitamina D durante el tercer trimestre del embarazo han demostrado efectos significativos sobre la microbiota de las vías aéreas en el primer mes de vida de los recién nacidos. Los efectos de la intervención afectan a la abundancia relativa de diversos géneros bacterianos relacionados con la inflamación, las sibilancias y el asma.

A pesar de que la intervención ha demostrado la producción de alteraciones en la microbiota de las vías aéreas infantiles de bacterias relacionadas con enfermedades inflamatorias, los resultados del estudio sugieren que solo una pequeña parte del efecto protector frente al asma y las sibilancias tienen como causa fundamental la suplementación durante el embarazo de n-3 PUFA y altas dosis de vitamina D, y estos efectos son también inciertos ya que ninguno de los efectos estudiados han alcanzado relevancia estadística.

### 8.1.2. Vitamina D vs. Placebo

- *Vitamin D Supplementation in Pregnancy and Lactation and Infant Growth (32)*
  - Muestra : 1300 mujeres y 1164 niños
  - Dhaka, Bangladesh
  - Fecha de publicación : 9 de agosto del 2018

La suplementación prenatal o posparto de vitamina D materna no aumentó ni disminuyó la longitud del lactante u otros resultados antropométricos al año de vida. El grupo suplementado durante el período prenatal y posparto con 28000 UI semanales, continuó reduciendo significativamente las concentraciones de parathormona (iPTH) a los 6 meses después del parto en comparación con los otros grupos.

En una población con deficiencia prenatal generalizada de vitamina D y restricción del crecimiento fetal / infantil, la suplementación materna de vitamina D desde mediados del embarazo hasta el nacimiento o 6 meses después del parto no influye en el crecimiento fetal o infantil, y no tiene efectos beneficiosos o perjudiciales en muchos otros nacimientos y desenlaces infantiles. Hasta el momento, la OMS no recomienda la suplementación rutinaria de Vitamina D durante el embarazo, y los resultados de este estudio apoyan esta premisa, incluso en comunidades en las que la deficiencia de vitamina D y la restricción en el crecimiento fetal e infantil son endémicos.

- *Effects of Maternal Vitamin D Supplementation on the Maternal and Infant Epigenome(33)*
  - Muestra : 16 mujeres
  - Estados Unidos
  - Fecha de publicación : 21 de mayo del 2018

Este estudio proporciona evidencia novedosa sobre la suplementación materna con vitamina D durante el embarazo y la lactancia humana y la alteración en la metilación del ADN en madres y lactantes. El grupo de intervención mostró un aumento significativo en los niveles de Vitamina D (25(OH)D sérica) tanto en las madres como en los lactantes que participaron en el estudio, mientras que los niveles de calcio y la concentración sérica de parathormona se mantuvieron en niveles normales, lo que evidencia la eficacia y a la vez la seguridad del estudio. En el parto, las madres del grupo de intervención mostraron una ganancia y pérdida de metilación del ADN en los dinucleótidos citosina-guanina (CpG) 76 y 89, respectivamente, en comparación con el grupo placebo.

Después del parto, la ganancia de metilación se observó en 200 CpG y la pérdida en 102 CpG. Los grupos de genes asociados mostraron una mayor relevancia biológica para la migración / motilidad celular y la función de la membrana celular al nacer y la señalización de cadherina y la función inmune en el posparto. Los lactantes de 4 a 6 semanas de edad de las madres del grupo de intervención mostraron aumento y pérdida de metilación del ADN en 217 y 213 CpG, respectivamente, en comparación con el grupo placebo. Los genes que muestran metilación diferencial están más fuertemente asociados a los procesos metabólicos del colágeno y la regulación de la apoptosis.

- *Vitamin D supplementation during pregnancy : Effect on the neonatal immune system in a randomized controlled trial (34)*
  - Muestra : 51 mujeres
  - Londres, Reino Unido y Boston, Massachussets
  - Fecha de publicación : 26 de mayo del 2017

La programación del sistema inmune durante el desarrollo fetal puede influir en los factores de riesgo y los resultados relacionados con el asma en la edad adulta. Este estudio determina los efectos de la suplementación materna con vitamina D y la capacidad de respuesta del sistema inmune temprano en la estimulación innata y de células T mediante un ensayo clínico aleatorizado. Los recién nacidos de madres suplementadas con 4400 UI / día de vitamina D3 tuvieron mayores respuestas de citocinas innatas, mayor producción de IL-17A en respuesta a la estimulación de células T y mayor producción de IL-10 inducida por dexametasona. Dada la evidencia de que las respuestas inmunes neonatales en la vida temprana se asocian con un menor desarrollo de asma, este efecto probablemente conducirá a una mejor salud respiratoria en la vida temprana.

### **8.1.3. Vitamina D y suplemento multivitamínico vs. Placebo**

- *Vitamin D prenatal programming of childhood metabolomics profiles at age 3 years (35)*
  - Muestra : 245 niños/as
  - Copenhague, Dinamarca
  - Fecha de publicación : 23 de agosto del 2017

Este estudio divide a los niños en 3 grupos distintos biológicamente significativos para estudiar sus perfiles metabólicos en plasma. La pertenencia al grupo se determinó por la exposición a la vitamina D en el útero y en la infancia, predominantemente por ácidos grasos y aminos con diferentes patrones y concentraciones. Los hallazgos sugieren que las concentraciones de vitamina D influyen en el metaboloma a través de metabolitos clave

relacionados con las vías inflamatorias y aluden a una función de programación prenatal de la vitamina D en el metabolismo del niño a los 3 años, lo que puede ser importante para la susceptibilidad a la inflamación y enfermedades complejas más adelante.

#### **8.1.4. Adherencia al tratamiento de suplementación con vitamina D**

- *The relationship between maternal self-efficacy, compliance and outcome in a trial of vitamin D supplementation in pregnancy (36)*
  - Muestra : 1207 mujeres
  - Reino Unido
  - Fecha de publicación : 22 de agosto del 2016

En la mayoría de ensayos los suplementos son proporcionados a las madres en pastilleros que deben devolver al finalizar el período estimado en cada caso. La adherencia al tratamiento se mide contando las dosis de suplemento que quedan en el pastillero, es decir, las que la madre ha olvidado tomar. En algunos casos las madres se olvidaban de devolver los pastilleros o las que los devolvían demostraban poca adherencia al tratamiento. Es por ello que dentro de este grupo de revisión con suplementos de vitamina D se incluye este estudio que pone de manifiesto las diferencias en la autoeficacia y su influencia en los resultados. Por otro lado, los efectos secundarios y las posibles molestias derivadas de la suplementación son también un factor determinante en el cumplimiento del tratamiento.

## **8.2. Calcio**

### **8.2.1. Calcio vs. Placebo**

- *Effect of prenatal calcium supplementation on bone during pregnancy and 1 year postpartum (37)*
  - Muestra : 30 mujeres
  - Oakland, San Francisco, California
  - Fecha de publicación : 1 de enero del 2019

Este ensayo muestra el efecto de la suplementación prenatal de calcio en la recuperación ósea posparto en mujeres que consumen una dieta típica de los Estados Unidos.

Después de controlar el valor óseo basal, las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D, la duración de la lactancia materna y el índice de masa corporal, el grupo suplementado con calcio tuvo aumentos significativamente mayores en la densidad mineral ósea (DMO) total radial ( $p = 0.02$ ) y la DMO cortical tibial ( $p = 0.03$ ) a los 12 meses posparto que el



grupo placebo. La DMO trabecular y total en la tibia tendió hacia valores más altos ( $p < 0.06$ ) en el grupo suplementado con calcio que en el grupo suplementado con placebo.

### **8.3. Yodo**

#### **8.3.1. Yodo vs Placebo**

- *Role of iodine-containing multivitamins during pregnancy for children's brain function : protocol of an ongoing randomised controlled trial : the SWIDDICH study* (38)
  - No se detalla la muestra ya que es un estudio preliminar que todavía no se ha llevado a cabo.
  - Suecia
  - Fecha de publicación: 10 de abril del 2018

El objetivo de este estudio es conocer si la suplementación diaria con 150 µg de yodo en mujeres embarazadas que presentan deficiencia de yodo moderada y siguen una dieta normal es necesaria para conseguir un desarrollo cognitivo normal del feto, o si por el contrario, la deficiencia de yodo moderada no influye en el desarrollo cognitivo del feto. Para responder a esta pregunta, los investigadores planearon un ensayo aleatorizado, controlado con grupo placebo, de suplementos de yodo durante el embarazo en Suecia (SWIDDICH) con el seguimiento del desarrollo cognitivo de los niños a los 18 meses, 3.5, 7 y 14 años.

### **8.4. Vitamina B12**

#### **8.4.1. Vitamina B12 vs. Placebo**

- *Effects of maternal vitamin B12 supplementation on early infant neurocognitive outcomes : a randomized controlled clinical trial* (39)
  - Muestra : 366 mujeres y 178 niños/as
  - Bangalore, India.
  - Fecha de publicación: 29 de junio del 2016

La suplementación materna con 50 µg de vitamina B12 oral durante el embarazo y la lactancia temprana no influyó en los resultados cognitivos en niños a los 9 meses de edad. Sin embargo, en toda la muestra de niños, los niveles elevados de homocisteína total (tHcy) materna en los tres trimestres se relacionaron de manera significativa y negativa con varios apartados de la Escala de Bayley de Desarrollo Infantil, 3ª (BSID III).

## 8.5. Ácido fólico

### 8.5.1. Ácido fólico vs. Placebo

- *Effect of continued folic acid supplementation beyond the first trimester of pregnancy on cognitive performance in the child : a follow-up study from a randomized controlled trial (FASSTT Offspring Trial)(40)*
  - Muestra : 119 mujeres y 70 niños/as.
  - Irlanda del Norte, Reino Unido
  - Fecha de publicación: 31 de octubre del 2019

Los hijos de las madres que recibieron suplementación con ácido fólico durante el 2º y 3er trimestre del embarazo solamente obtuvieron calificaciones notablemente superiores a los hijos de las madres suplementadas con placebo (95% IC) 13.3 (12.4-14.2) vs. 11.9 (11.0 – 12.8),  $p= 0.027$  en el apartado de razonamiento de palabras del test WPPSI-III. Por otro lado, estos resultados comparados con una muestra nacional representativa de niños británicos en el WPPSI-III, fueron superiores en el coeficiente intelectual verbal (107.7 vs. 99.1,  $p<0.001$ ), coeficiente intelectual de rendimiento (104.1 vs 98.7,  $p= 0.035$ ), lenguaje general (108.9 vs 101.8,  $p=0.002$ ) y la escala total de coeficiente intelectual (106.4 vs 98.3,  $p=0.001$ ). El seguimiento del ensayo FASSTT, ha demostrado que la suplementación puede influenciar el desarrollo cognitivo de los niños hasta los 7 años aunque los mecanismos biológicos por los que se produce este hecho todavía no se han esclarecido. Su definición podría suponer un gran avance científico en el campo de la degeneración cognitiva asociada a la edad ya que estos mecanismos biológicos estarían relacionados con el papel de los folatos en el metabolismo del carbono y alteraciones específicas mediadas por folatos en la metilación, lo que resultaría de la diferenciación en la expresión de las proteínas relacionadas con la producción de neurotransmisores, la mielinización, o la formación de sinapsis en el sistema nervioso central.

## 8.6. Hierro

### 8.6.1. Hierro (40-80 mg/d) vs. Hierro (20-40 mg/d)

- *The Effectiveness of Different Doses of Iron Supplementation and the Prenatal Determinants of Maternal Iron Status in Pregnant Spanish Women : ECLIPSES Study(41)*
  - Muestra : 534 mujeres
  - Tarragona, España

- Fecha de publicación : 10 de octubre del 2019

Se observó que en las mujeres que tomaban una dosis de 80 mg/día en comparación con las que tomaban 40 mg/d, mejoraban los niveles de ferritina sérica y se daba un efecto protector contra la deficiencia de hierro al final del embarazo. Las mujeres que tomaban una dosis superior (80 mg/d) tenían un menor riesgo de anemia y anemia ferropénica (OR:0.03 y p=0.021, en ambos casos) durante los últimos meses de embarazo en mujeres con deficiencia de hierro (Ferritina sérica < 15 µg/L, 14.2%) al principio del embarazo. Por el contrario, no se encontró ningún efecto en las mujeres cuyos niveles de hierro eran normales al principio del embarazo. Estos resultados concuerdan con el efecto fisiológico de regulación intestinal de la absorción del hierro cuando las reservas son suficientes.

## **8.7. Suplementación múltiple**

### **8.7.1. Hierro y ácido fólico vs. Suplementos lipídicos vs. Suplemento de micronutrientes**

- *Effects of lipid-based nutrient supplements or multiple micronutrient supplements compared with iron and folic acid supplements during pregnancy on maternal haemoglobin and iron status (42)*
  - Muestra :1307 mujeres
  - Mangochi, Malawi
  - Fecha de publicación : 26 de julio del 2018

Cuando se usó un límite de 110 g /L para definir anemia y déficit de hierro, no hubo diferencias en la prevalencia de anemia entre los grupos de intervención, pero los riesgos de déficit de hierro entre las mujeres en los grupos que recibieron suplementación lipídica y suplementación con múltiples micronutrientes fueron significativamente más altos que en el grupo que recibieron suplementación con hierro y ácido fólico.

### **8.7.2. Diferentes dosis de hierro y ácido fólico o un suplemento múltiple de micronutrientes y alimentación temprana vs. Diferentes dosis de hierro y ácido fólico o un suplemento múltiple de micronutrientes y alimentación tradicional**

- *Prenatal early food and multiple micronutrient supplementation trial reduced infant mortality in Bangladesh, but did not influence morbidity(43)*
  - Muestra : 3591 mujeres y 3516 niños/as
  - Matlab, Bangladesh

- Fecha de publicación: 29 de agosto del 2017

Se ha demostrado que en una población de Bangladesh donde la desnutrición era común, una invitación temprana para recibir suplementos alimenticios prenatales o de múltiples micronutrientes, o una combinación de estos, no tuvo asociación con la morbilidad del recién nacido y no redujo la incidencia de fiebre, diarrea o de infecciones agudas de las vías respiratorias inferiores (ALRI) en niños de 1 a 24 meses de edad. Esto fue a pesar de una reducción reportada previamente en la mortalidad neonatal e infantil en niños nacidos de madres asignadas a una invitación temprana a suplementos alimenticios combinados con suplementos múltiples de micronutrientes.

### **8.7.3. Suplementación rica en micronutrientes vs. Suplementación pobre en micronutrientes**

- *Effect of a micronutrient-rich snack taken preconceptionally and throughout pregnancy on ultrasound measures of fetal growth : The Mumbai Nutrition Project (MMNP) (44)*
  - Muestra : 1826 mujeres
  - Mumbai, India
  - Fecha de publicación : 2 de marzo del 2017

En un ECA basado en alimentos entre mujeres indias que vivían en barrios marginales de Mumbai, un snack rico en micronutrientes que se consumía antes de la concepción y durante todo el embarazo no tuvo efecto sobre las medidas antropométricas o el crecimiento fetal. La suplementación no aumentó el tamaño y el crecimiento fetal medido por las técnicas estándar de ultrasonido.

### **8.7.4. Hierro y ácido fólico vs. Suplementación múltiple de micronutrientes vs. Suplementación energético proteica vs. Suplementación energético proteica y suplementación múltiple de micronutrientes**

- *Association of prenatal lipid based nutritional supplementation with fetal growth in rural Gambia (45)*
  - Muestra : 620 mujeres
  - Kiang, Gambia
  - Fecha de publicación : 2 de octubre del 2016

Los análisis de cada grupo revelaron asociaciones positivas y significativas de todas las intervenciones (es decir, múltiples micronutrientes (MMN), suplementación energético proteica (PE) o MMN + PE vs. Hierro y ácido fólico (FeFol) con el peso al nacer y la

circunferencia cefálica de los bebés entre las mujeres que demostraron el mayor aumento de peso gestacional.

- *Prenatal and postnatal lipid-based nutrient supplementation and cognitive, social-emotional, and motor function in preschool-aged children in Ghana: a follow-up of a randomized controlled trial* (46)
  - Muestra :1320 mujeres y 966 niños/as.
  - Accra, Ghana
  - Fecha de publicación : 1 de febrero del 2019

La suplementación de base lipídica durante la ventana que comprenden los 1000 primeros días desde la concepción, disminuyen la aparición de problemas conductuales remitidos por los padres, madres y tutores de los niños en edad preescolar. Especialmente en niños que viven en un entorno de baja estimulación, pero no afecta la función cognitiva o al desarrollo de la función fina del sistema motor en la cohorte estudiada.

## **9. DISCUSIÓN – PAPEL DEL DIETISTA NUTRICIONISTA SEGÚN EL MICRONUTRIENTE**

### **9.1. Vitamina B9 o folato y embarazo**

La suplementación con folato previa al embarazo y durante el primer trimestre es actualmente la suplementación con mayor efectividad. La reducción del riesgo relativo de DTN supera el 70%, siendo un efecto muy marcado y comprobado, con grado de evidencia máxima (47). Según el estudio ANIBES (48) que analiza la ingesta de micronutrientes en la población española, su déficit es bastante común debido al bajo consumo de verduras y hortalizas.

En un estudio de casos y controles sobre las implicaciones de los niveles de folato en la prevención de los DTN (49) se vio que el número de casos de DTN por cada 1000 nacimientos se reducía drásticamente cuando el nivel de folato eritrocitario en glóbulos rojos de esas madres se encontraba en los niveles óptimos para la prevención de DTN establecido en 906 nmol/l. Respecto a los niveles de folato eritrocitario, este estudio utiliza las recomendaciones de referencia para la prevención de la hiperhomocisteinemia o de anemia macrocítica (340 nmol/l), estimándose por debajo de los 226,5 nmol/l según la OMS (50), los cuales resultan muy por debajo de los niveles óptimos para la prevención de los DTN (49).

Por otro lado, el folato en plasma es el que se transfiere de forma mayoritaria a través del cordón umbilical al feto. La suficiencia del folato plasmático se sitúa en 6,8 nmol/l para la prevención de hiperhomocisteinemia a nivel macrocítico. Por lo tanto, podemos afirmar que la

población no alcanza los niveles de folato óptimos para la prevención de los DTN siendo la suplementación previa al embarazo necesaria. Conociendo esta necesidad, es importante determinar su correcta dosificación. En 2009 The Child Health Foundation (51) realiza una revisión al respecto y describe la diferente respuesta a la suplementación en función de la dosis, ya que 800 µg al día aumentan la concentración de folato eritrocitario más rápido que la de 400 µg diarios. Dosis más bajas producen una elevación más tardía, dato importante a tener en cuenta en los casos de embarazos no planeados sin suplementación previa a la concepción, situación en la que 400 µg diarios no serían suficientes para alcanzar los niveles recomendados de 906 nmol/L durante los primeros 27 días de gestación.

Debemos saber que los suplementos comerciales tienen en su composición compuestos precursores de folato como el ácido teroil-L-glutámico, el ácido fólico o la folacina. Sin embargo, la forma biológicamente activa es el 5-metil tetrahidrofolato que recibe otros nombres como ácido levomefólico, l-metil-folato o metafólico conocido comúnmente como folato. Es decir, el ácido fólico y los folatos no son equivalentes, el primero es precursor del segundo y en esta conversión del precursor a la forma activa, hay toda una serie de enzimas que participan en el metabolismo del folato y que están sujetas a polimorfismos genéticos. De hecho pueden existir asociaciones entre estos polimorfismos de las enzimas y mayor riesgo de algunas alteraciones como desprendimiento e infarto placentario, aborto espontáneo, hiperhomocisteinemia relacionada con la preeclampsia y el parto pretérmino (52). Por lo que la suplementación con 5 metil tetrahidrofolato es mucho más efectiva que la suplementación con los precursores del mismo (53).

Pero los nutrientes no actúan de manera aislada. Los cofactores que participan en el ciclo de metilación del ácido fólico son, entre otros, la vitamina B12, cuya deficiencia podría llevar a una reducción en este ciclo de folato, la conocida como trampa de metil-folato. Sin suficiente vitamina B12 el ciclo se ralentiza y se pierde folato celular, produciéndose una hipometilación, con posibles consecuencias a nivel epigenético (54). A pesar de la eficacia demostrada en los estudios publicados, debemos plantearnos si es útil la suplementación con folato. Diferentes estudios demuestran la baja adherencia a los tratamientos con suplementación durante el embarazo (55,56). Es por este motivo que se barajan otras opciones en programas de nutrición comunitaria como la fortificación de alimentos.

En Europa no se ha puesto en marcha todavía pero en países como EEUU por ejemplo, se han fortificado alimentos como harinas donde se han reducido las tasas de DTN. En Chile se introdujo la fortificación de la harina de trigo en el año 2000. Durante el período pre-fortificación (año 1999-2000) la tasa de DTN fue 17,1/10.000 nacimientos en un total de

120.566 recién nacidos. Durante el período post-fortificación (2001-2009) la tasa de DTN disminuyó a 8,5/10.000 nacimientos, en un total de 489.915 recién nacidos, lo que se traduce en una tasa de reducción de 50% para todos los DTN (57).

Algunos autores están en contra de esta fortificación alimentaria ya que puede provocar ácido fólico no metabolizado que compite con los receptores de folato, reduciendo su eficacia y además otra serie de consecuencias como el aumento en las alergias en niños (58), esto último no se ha demostrado, pero hay un estudio relacionado con el inicio de esas políticas de fortificación de alimentos en Australia (59). Como curiosidad, mencionar que el consumo de productos lácteos podría estar relacionado con la presencia de anticuerpos antirreceptor de folato. Especialmente en niños y a nivel cerebral, vinculado también con algunas alteraciones a nivel neurológico relacionadas con el déficit de atención y la epilepsia. Se trata de un estudio experimental (60), en el que se retiró la leche de la dieta de los niños y esos niveles de anticuerpos se redujeron drásticamente, prácticamente desaparecieron. Cuando se reintrodujo la leche en la dieta, los niveles de anticuerpos aumentaron de nuevo.

Por último, es necesario mencionar el sobrepeso y la obesidad como principales factores de riesgo para el desarrollo de los DTN. Las mujeres con sobrepeso tienen mayor riesgo de DTN de forma independiente a la suplementación con folato (61).

## **9.2. Omega 3 y embarazo**

Los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 son otro de los nutrientes cruciales en esta etapa del ciclo vital por su carácter esencial. Principalmente el ácido docosahexanoico (DHA) y el ácido eicosapentaenoico (EPA) tienen una gran relevancia para el desarrollo del sistema nervioso y del desarrollo neurocognitivo del recién nacido. Se acumulan en el cerebro y la retina en forma de DHA donde constituyen un 30-35% de los ácidos grasos totales y el 90% de los ácidos grasos omega 3 (62). Se estima en 67 mg diarios la cantidad de ácidos grasos omega 3 que atraviesan la placenta y llegan a feto (62). El EPA tiene un papel importante, ya que durante el embarazo tiene una función reguladora para ese transporte de DHA a través de la placenta hacia el feto.

La recomendación para mujeres embarazadas es de 200-300 mg al día de omega 3 (63). Estos requerimientos se alcanzan en población general a través del consumo de pescado azul 2-3 veces por semana en dietas omnívoras. Pero las mujeres embarazadas son un grupo poblacional vulnerable y se debe tener en cuenta el contenido en metales pesados de las diferentes especies de pescado. La EFSA recomienda evitar el consumo de peces grandes como atún o derivados de escualos por la contaminación con metil mercurio (64). Tomando

como referencia principal estas recomendaciones, el Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) aprobó el “Informe en relación a los niveles de mercurio establecidos para los productos de la pesca” (65). La revisión Cochrane sobre suplementación con ácidos grasos omega 3 durante el embarazo (30) evidencia una menor incidencia de parto pretérmino (<37 semanas) o prematuro (<34 semanas), un menor número de niños con bajo peso al nacer y no se conocen efectos adversos.

En otra revisión se estudia su suplementación en la prevención del riesgo de alergias o eccema (66) y se vio una reducción de algunas alergias alimentarias durante el primer año de vida y una reducción del eccema aunque las pruebas son limitadas.

Los niveles de referencia se han cuestionado en varios estudios. Uno realizado en poblaciones africanas (67) comparó los niveles de omega 3 durante el embarazo en poblaciones diferenciadas con un alto y un bajo consumo de pescado, evaluando madres, recién nacidos y la leche materna. La población con alta disponibilidad de pescado rico en ácidos grasos omega 3 tenía unos niveles de omega 3 en leche materna mucho más altos que los de otras poblaciones incluso europeas como la de Dinamarca o en la población Caribeña.

Se estudiaron los niveles eritrocitarios maternos e infantiles de DHA y EPA, y el DHA en la leche materna. Encontraron que en las mujeres cuyo DHA eritrocitario era de 6 g/100 g tras el parto y a los 3 meses, se produce una reducción en ese DHA materno por la transferencia hacia la leche materna para conseguir mantener equilibrados los niveles de DHA eritrocitarios en el niño y que sean constantes tras el nacimiento. Por tanto, las poblaciones con un menor consumo de pescado evidencian que esos 6 g/100 g eritrocitarios no son suficientes para que la madre mantenga niveles constantes personales ya que se da preferencia al mantenimiento de los niveles eritrocitarios del niño a través de la leche materna.

En mujeres con mayor consumo de pescado y niveles de 8 g /100 g de DHA eritrocitario. se vio que tras el parto la madre mantiene niveles constantes y además se produce una bioatenuación, se evita transferir todo ese DHA al feto antes del nacimiento. A los 3 meses se produce un aumento de DHA en los niveles del recién nacido a través de la leche materna. La madre tiene reservas para mantener sus niveles y conseguir que el recién nacido tenga niveles más que suficientes. El contenido en DHA de leche materna era muy diferente en las mujeres con niveles eritrocitarios de 6 g/100 g y en las madres con niveles eritrocitarios de 8 g /100 g teniendo un nivel de 0,4 g /100 g y 1 g /100 g respectivamente en la leche materna.



Esto nos indica que los niveles de DHA de mujeres occidentales que se toman como referencia no serían los óptimos por lo que las leches de fórmula que utilizan esos parámetros no estarían facilitando la suficiente cantidad de omega 3 a los lactantes.

En este mismo ensayo se estudiaron las diferentes dosis de suplementación para alcanzar el contenido óptimo de DHA eritrocitario para evitar así la depleción de los niveles eritrocitarios maternos de DHA frente a los del lactante (67). Con 759 mg/d de suplementación se conseguía el objetivo de DHA y EPA de 8 g /100 g eritrocitario pero no se conseguía 1 g /100 g en leche materna, era necesario aumentar la dosis de la suplementación hasta casi 1 g (952 mg/d). Esto se da porque las mujeres occidentales no comienzan el embarazo con niveles óptimos de reserva de omega 3 sino que tardan un tiempo en alcanzar el equilibrio. Los niveles de DHA maternos han descendido a lo largo de la evolución debido al bajo consumo de alimentos que son considerados fuente de los mismos (62). Hay cierta inercia y el tejido adiposo puede tardar entre uno y dos años en alcanzar ese equilibrio en contenido de omega 3 incluso la tasa de renovación de DHA en el cerebro se estima en dos años y medio. El DHA que se transfiere a la leche materna no procede tanto del omega 3 proveniente de la dieta sino de las reservas maternas, por lo que no se puede solucionar un problema arrastrado previamente con una suplementación. Los suplementos de EPA y DHA se oxidan con gran facilidad y si se obtienen a partir de pescados como el atún pueden contener metales pesados.

La ruta de la fosfatidiletanolamina, posible ruta de incorporación del omega 3 a las membranas celulares cuenta con cofactores como las vitaminas del grupo B (la vitamina B12 y la vitamina B6 o folato especialmente). Otra posible ruta metabólica sería la ruta de Kennedy que de nuevo cuenta con cofactores esenciales como algunos antioxidantes.

### **9.3. Vitamina D y embarazo**

Aunque los beneficios de la suplementación no están sustentados por evidencia sólida, la carencia de vitamina D durante la gestación no es recomendable. El chequeo rutinario de vitamina D no está establecido, pero sí podría ser necesario en ciertos casos como mujeres con obesidad o sobrepeso, mujeres con poca exposición al sol, mujeres con dietas restrictivas o aquellas con síndromes de malabsorción intestinal, celiaquía, enfermedad de Crohn o distintas enfermedades intestinales. Una vez más nos planteamos si los niveles de referencia son adecuados. Si buscamos otras poblaciones de referencia con diferentes estilos de vida y altos niveles de vitamina D gracias a su exposición solar, en las que se han analizado los niveles de vitamina D antes, durante y después del embarazo, observamos que los niveles de

vitamina D eran mayores a los considerados de suficiencia (50nmol/l) y no se encontró ningún caso de deficiencia (68).

Al contrario que en las mujeres occidentales donde los niveles de vitamina D se mantienen constantes o disminuyen a lo largo del embarazo, las mujeres africanas aumentaban sus niveles de vitamina D a lo largo del embarazo, especialmente a lo largo de la segunda mitad del embarazo, debido al efecto hormonal y al aumento de lipólisis característicos de esta etapa del embarazo. Las mujeres que participaron en este ensayo tenían unas reservas de vitamina D mayores que las de las mujeres occidentales por lo que cuando se produce la lipólisis se disparan los niveles de vitamina D debido a la movilización de las reservas. Tras el parto esos niveles de vitamina D aumentados por la lipólisis, volvían a la normalidad. Siguiendo la misma forma de actuación que los ácidos grasos omega 3, si consideramos como referencia los niveles de población occidental se podría decir que no es la recomendación más adecuada. Las recomendaciones de vitamina D en niños, son de al menos 400 UI al día hasta el año y 600 UI a partir del año en España (69). Países como Canadá han aumentado sus recomendaciones por encima de las 2000 UI al día por su latitud (70).

Si nos planteamos conseguir mejorar el estatus de vitamina D en la madre y en la leche materna debemos revisar estudios que utilicen suplementación con diferentes dosis de vitamina D. En un estudio que utilizó altas dosis de vitamina D (71) se vio que con una dosis de suplemento de 400 UI la vitamina D en suero no aumentó, mientras que en el caso de suplementación con 6400 UI, esos niveles séricos aumentaban. Eran niveles superiores a 50 nmol/l, es decir, por encima de la suficiencia. También se vio que en la leche materna, de nuevo las 400 UI suplementadas no aumentaban los niveles de vitamina D, mientras que las 6400 UI sí que los aumentaban. Con 6400 UI de suplemento materno, la leche tenía un contenido suficiente en vitamina D como para facilitarle al niño 600 UI al día.

La suplementación con vitamina D parece haber ganado un creciente interés debido al déficit poblacional generalizado incluso en países tan soleados como el nuestro. La revisión Cochrane sobre suplementos de vitamina D en embarazadas (72) estudia los desenlaces de preeclampsia, diabetes gestacional, bajo peso al nacer, eventos adversos maternos y los valores séricos maternos de vitamina D a lo largo del embarazo. Ninguna de las conclusiones obtenidas tienen fortaleza estadística, la evidencia encontrada es de calidad baja o muy baja. De la misma forma, los resultados de estos estudios tan recientes no son concluyentes. Esto se debe en parte a los sesgos introducidos en los ensayos, las madres que conforman las muestras de algunos de ellos presentan trastornos atópicos como en la cohorte VDAART o el

diseño no permite evaluar los efectos a largo plazo, esto resulta obvio ya que son estudios muy recientes que apenas evalúan períodos de 6 semanas tras el parto.

#### **9.4. Calcio**

El abanico de factores que influye en la recuperación ósea no permite afirmar categóricamente que la mejoría se deba exclusivamente a la suplementación. La evidencia existente sobre la suplementación combinada de calcio y vitamina D (72) estudia esta combinación para el desenlace de preeclampsia pero la escasez de datos relacionada con esta afirmación no permite sacar conclusiones y la calidad de la evidencia es baja.

#### **9.5. Yodo**

Respecto a la ingesta de yodo durante el embarazo la evidencia encontrada es escasa, solamente un ECA preliminar que se está llevando a cabo en la actualidad del que no hay resultados. En ensayos anteriores se estudian desenlaces variados como el tamaño de la glándula tiroides del feto y de la madre o los niveles de tirotropina (TSH), T3 y T4 con la suplementación de 200 µg/día de yoduro potásico frente a 50 µg/día. De nuevo, la calidad de la evidencia es baja y la suplementación sistemática con yodo no está respaldada salvo en mujeres que no pueden cubrir sus requerimientos con la dieta.

#### **9.6. Vitamina B12**

No se ha encontrado evidencia que respalde la necesidad de ofrecer suplementación con vitamina B12 durante el embarazo en mujeres que siguen una dieta omnívora. En el ensayo incluido en esta revisión se estudian los posibles efectos en el desarrollo cognitivo de los niños nacidos de madres suplementadas con vitamina B12 a lo largo del embarazo y los resultados concluyen con una relación negativa con algunos parámetros de los tests validados utilizados para medir el desarrollo cognitivo infantil.

#### **9.7. Hierro**

En el ensayo analizado se evidencia la importancia de detectar la deficiencia de hierro al inicio del embarazo a través de la medida rutinaria de ferritina sérica junto con la de hemoglobina durante las revisiones antenatales. También se recomienda analizar las mutaciones en el gen HFE en mujeres con niveles normales o altos de hemoglobina al principio del embarazo para evitar dosis de suplementos excesivas y el riesgo de hemoconcentración. Por tanto, es necesario evaluar de forma individual las características de cada mujer para prescribir la suplementación más eficiente en cada caso. Las guías de

práctica clínica (8, 9) no recomiendan la suplementación con hierro de forma rutinaria y el estudio incluido en esta revisión respalda esta recomendación.

### **9.8. Suplemento múltiple**

Los ensayos incluidos en esta revisión sobre suplementación múltiple se enmarcan en países de bajo nivel de desarrollo socioeconómico (Malawi, Bangladesh, India, Gambia y Ghana), donde la prevalencia de malnutrición en la población es alta. Por otro lado, estos ensayos cuentan con tamaños muestrales muy amplios ya que más que ensayos como tal, son políticas de nutrición comunitaria que buscan mejorar las tasas de muerte fetal, muerte materna, bajo peso al nacer y la morbilidad entre otros posibles desenlaces. Es por esto, que los resultados de estos estudios no serían extrapolables a la población Europea, aunque ponen de manifiesto la importancia de un correcto estado nutricional a lo largo de la vida. Los 5 ECA estudiados no obtienen resultados concluyentes en sus intervenciones.

## **10. CONCLUSIONES**

Los requerimientos de micronutrientes en mujeres sanas, a excepción del ácido fólico, se pueden cubrir con la dieta, siempre y cuando esta dieta siga un patrón saludable como el de la Dieta Mediterránea (24), el Healthy Plate (25) u otras guías que han demostrado evidencia científica con grados de calidad alta en el mantenimiento de la salud a largo plazo y la prevención de enfermedades de carácter no transmisible.

La alta disponibilidad de alimentos pobres en nutrientes y ricos en grasas trans, harinas y azúcar refinados o sal, han cambiado el patrón dietético actual de la población en los países desarrollados, causando déficits de micronutrientes presentes en alimentos básicos como la fruta, la verdura o las legumbres que se pueden cubrir con una buena alimentación. Por el contrario, la baja disponibilidad de alimentos básicos en países subdesarrollados provoca déficits que es necesario cubrir con suplementación en la mayoría de los casos.

La suplementación de micronutrientes durante el embarazo debe limitarse a aquellos suplementos que hayan demostrado su eficacia clínica respaldados por evidencia científica.

Siempre se ha de individualizar la pauta a las necesidades fisiológicas personales de la mujer embarazada teniendo en cuenta el estado del que se parte, es decir, su IMC al inicio del embarazo y su estatus nutricional.

En definitiva, es primordial seguir un patrón dietético saludable a lo largo de la vida y especialmente en el período gestacional.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. OMS | Embarazo. WHO. 2017;
2. Ramírez-Vélez R. Programación Fetal in utero y su impacto en la salud del adulto. Vol. 59, Endocrinología y Nutrición. Elsevier; 2012. p. 383–93.
3. Barker DJP (David JP. Mothers, babies and disease in later life. BMJ Pub. Group; 1994. 180.
4. Whincup PH. Mothers, Babies and Disease in Later Life. Journal of the Royal Society of Medicine. 1995;88(8):458.
5. Godfrey KM, Barker DJP. Maternal nutrition in relation to fetal and placental growth. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology. 1995;61(1):15–22.
6. 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. Vol. 28, Nutrición Hospitalaria. Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE); 2013. p. 250–74.
7. del Pozo De La Calle S, Ruiz Moreno E, Valero Gaspar T, Rodríguez P, Manuel AJ, Torres Á. Fuentes de información sobre el consumo alimentario en España y Europa SOURCES OF INFORMATION ON FOOD CONSUMPTION IN SPAIN AND EUROPE. Rev Esp Nutr Comunitaria. 2015;21:24–33.
8. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social - Organización Institucional - Guía de Práctica Clínica de Atención al embarazo y puerperio [Internet]. [cited 2020 May 1]. Available from:  
<https://www.msbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/0Guiaatembarazo.htm>
9. López Rodríguez M, Sánchez Méndez J, Sánchez Martínez M, Calderay Domínguez M. Suplementos en embarazadas: controversias, evidencias y recomendaciones. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social - Biblioteca y publicaciones - Recursos propios - Información terapéutica [Internet]. 2010;34(4):117–28. Available from:  
[https://www.msbs.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos\\_propios/infMedic/docs/vol34n4\\_Suplementos.pdf](https://www.msbs.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/docs/vol34n4_Suplementos.pdf)

10. Girard AW, Olude O. Nutrition education and counselling provided during pregnancy: Effects on maternal, neonatal and child health outcomes. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. 2012 Jul;26(SUPPL. 1):191–204.
11. Keats EC, Haider BA, Tam E, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. Vol. 2019, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2019.
12. Martínez García RM, Jiménez Ortega AI, Navia Lombán B. Suplementos en gestación: últimas recomendaciones. *Nutricion Hospitalaria*. 2016;33:3–7.
13. Bernardo J, Requena S. Modificaciones fisiológicas del embarazo e implicaciones farmacológicas: Maternas, fetales y neonatales [Internet]. 2016 [cited 2020 May 28]. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/262498466>
14. Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela. P, Cohen A, Font Arreaza IJ, Bermúdez C, Schuitemaker Requena JB. Obstetricia y ginecología de Venezuela. [Internet]. Vol. 67, *Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela*. Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela; 2007 [cited 2020 May 28]. 246–267. Available from: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0048-77322007000400006&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322007000400006&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
15. Strauss JF (Jerome F, Barbieri RL, Yen SSC. Yen and Jaffe's reproductive endocrinology. Saunders/Elsevier; 2009.
16. GÓMEZ-ÁLVAREZ SALINAS P. Nutrición y embarazo. *Farmacia Profesional* [Internet]. 2004 Jun 1 [cited 2020 May 29];18(6):46–51. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-nutricion-embarazo-13063313>
17. Mousa A, Naqash A, Lim S. Macronutrient and micronutrient intake during pregnancy: An overview of recent evidence. Vol. 11, *Nutrients*. MDPI AG; 2019.
18. Kaiser L, Allen LH. Position of the American Dietetic Association: nutrition and lifestyle for a healthy pregnancy outcome. *Journal of the American Dietetic Association*. 2008 Mar 1;108(3):553–61.
19. Aranceta-Bartrina J, Partearroyo T, López-Sobaler AM, Ortega RM, Varela-Moreiras G, Serra-Majem L, et al. Updating the food-based dietary guidelines for the Spanish

- population: The Spanish society of community nutrition (senc) proposal. Vol. 11, Nutrients. MDPI AG; 2019.
20. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients). Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients). National Academies Press; 2005. 1–1331.
  21. Institute of Medicine. Nutrition During Pregnancy. Part I: Weight Gain, Part II: Nutrient Supplements [Internet]. National Academies Press, editor. Washington D.C; 1990. 10–23. Available from: <https://www.nap.edu/read/1451/chapter/1#xi>
  22. Institute of medicine of the national academies. Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements. J Otten J, Pizzi Hellwig J, D. Meyers L, editors. Washington D.C: The National Academies Press; 2006. 69–167.
  23. Sociedad Española de Nutrición Comunitaria. Objetivos nutricionales para la población española. Rev Esp de Nutr Comunitaria [Internet]. 2011;17(4):178–99. Available from: <http://www.renc.es/noticias.asp?cod=31&page=1&sec=10&v=&buscar=>
  24. Serra-Majem L, Román-Viñas B, Sanchez-Villegas A, Guasch-Ferré M, Corella D, la Vecchia C. Benefits of the Mediterranean diet: Epidemiological and molecular aspects. Vol. 67, Molecular Aspects of Medicine. Elsevier Ltd; 2019. p. 1–55.
  25. Healthy Eating Plate | The Nutrition Source | Harvard T.H. Chan School of Public Health [Internet]. [cited 2020 May 29]. Available from: <https://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/healthy-eating-plate/>
  26. Britten P, Marcoe K, Yamini S, Davis C. Development of Food Intake Patterns for the MyPyramid Food Guidance System. [cited 2020 May 29]; Available from: [www.JNEB.org](http://www.JNEB.org),
  27. Manuel Barat Baviera J, Antonia Ferrús Pérez M, Font Pérez G, Hardisson de la Torre A, Herrera Marteache A, Lorente Toledano F, et al. Revista del comité científico de la aecosan número diecinueve.
  28. Simopoulos AP. An increase in the Omega-6/Omega-3 fatty acid ratio increases the risk for obesity. Vol. 8, Nutrients. MDPI AG; 2016.
  29. Mataix Verdú J. Nutrición y alimentación humana. 2ª. Editorial ERGON; 2009.

30. Middleton P, Gomersall JC, Gould JF, Shepherd E, Olsen SF, Makrides M. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. Vol. 2018, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2018.
31. Hjelmsø MH, Shah SA, Thorsen J, Rasmussen M, Vestergaard G, Mortensen MS, et al. Prenatal dietary supplements influence the infant airway microbiota in a randomized factorial clinical trial. *Nature Communications*. 2020 Dec 1;11(1):1–10.
32. Roth DE, Morris SK, Zlotkin S, Gernand AD, Ahmed T, Shanta SS, et al. Vitamin D supplementation in pregnancy and lactation and infant growth. *New England Journal of Medicine*. 2018 Aug 9;379(6):535–46.
33. Anderson CM, Gillespie SL, Thiele DK, Ralph JL, Ohm JE. Effects of Maternal Vitamin D Supplementation on the Maternal and Infant Epigenome. *Breastfeeding Medicine*. 2018 Jun 1;13(5):371–80.
34. Hornsby E, Pfeffer PE, Laranjo N, Cruikshank W, Tuzova M, Litonjua AA, et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: Effect on the neonatal immune system in a randomized controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018 Jan 1;141(1):269-278.e1.
35. Blighe K, Chawes BL, Kelly RS, Mirzakhani H, McGeachie M, Litonjua AA, et al. Vitamin D prenatal programming of childhood metabolomics profiles at age 3 y. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2017 Oct 1;106(4):1092–9.
36. Barker M, D'Angelo S, Ntani G, Lawrence W, Baird J, Jarman M, et al. The relationship between maternal self-efficacy, compliance and outcome in a trial of vitamin D supplementation in pregnancy. *Osteoporosis International*. 2017 Jan 1;28(1):77–84.
37. Cullers A, C King J, van Loan M, Gildengorin G, B Fung E. Effect of prenatal calcium supplementation on bone during pregnancy and 1 y postpartum. *The American Journal of Clinical Nutrition* [Internet]. 2019;109(1):197–206. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article/109/1/197/5289641>
38. Manousou S, Johansson B, Chmielewska A, Eriksson J, Gutefeldt K, Tornhage CJ, et al. Role of iodine-containing multivitamins during pregnancy for children's brain function: Protocol of an ongoing randomised controlled trial: The SWIDDICH study. *BMJ Open*. 2018 Apr 1;8(4).



39. Srinivasan K, Thomas T, Kapanee ARM, Ramthal A, Bellinger DC, Bosch RJ, et al. Effects of maternal vitamin B12 supplementation on early infant neurocognitive outcomes: a randomized controlled clinical trial. *Maternal and Child Nutrition*. 2017 Apr 1;13(2).
40. McNulty H, Rollins M, Cassidy T, Caffrey A, Marshall B, Dornan J, et al. Effect of continued folic acid supplementation beyond the first trimester of pregnancy on cognitive performance in the child: A follow-up study from a randomized controlled trial (FASSTT Offspring Trial). *BMC Medicine*. 2019 Oct 31;17(1).
41. Vázquez LI, Arija V, Aranda N, Aparicio E, Serrat N, Fargas F, et al. The effectiveness of different doses of iron supplementation and the prenatal determinants of maternal iron status in pregnant spanish women: ECLIPSES study. *Nutrients*. 2019 Oct 1;11(10).
42. Jorgensen JM, Ashorn P, Ashorn U, Baldiviez LM, Gondwe A, Maleta K, et al. Effects of lipid-based nutrient supplements or multiple micronutrient supplements compared with iron and folic acid supplements during pregnancy on maternal haemoglobin and iron status. *Maternal and Child Nutrition*. 2018 Oct 1;14(4).
43. Kallioinen M, Ekström EC, Khan AI, Lindström E, Persson LÅ, Rahman A, et al. Prenatal early food and multiple micronutrient supplementation trial reduced infant mortality in Bangladesh, but did not influence morbidity. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2017 Dec 1;106(12):1979–86.
44. Lawande A, di Gravio C, Potdar RD, Sahariah SA, Gandhi M, Chopra H, et al. Effect of a micronutrient-rich snack taken preconceptionally and throughout pregnancy on ultrasound measures of fetal growth: The Mumbai Maternal Nutrition Project (MMNP). *Maternal and Child Nutrition*. 2018 Jan 1;14(1).
45. Johnson W, Darboe MK, Sosseh F, Nshe P, Prentice AM, Moore SE. Association of prenatal lipid-based nutritional supplementation with fetal growth in rural Gambia. *Maternal and Child Nutrition*. 2017 Apr 1;13(2).
46. Ocansey ME, Adu-Afarwuah S, Kumordzie SM, Okronipa H, Young RR, Tamakloe SM, et al. Prenatal and postnatal lipid-based nutrient supplementation and cognitive, social-emotional, and motor function in preschool-aged children in Ghana: a follow-up of a randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition* [Internet]. 2019 Feb 5;109(2):322–34. Available from: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy303>

47. Salam RA, Zuberi NF, Bhutta ZA. Pyridoxine (vitamin B6) supplementation during pregnancy or labour for maternal and neonatal outcomes. Vol. 2016, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2015.
48. Partearroyo T, Samaniego-Vaesken M<sup>a</sup>. de L, Ruiz E, Varela-Moreiras G. Evaluación de la ingesta de micronutrientes en la población española: una revisión de los resultados del estudio ANIBES. *Nutricion hospitalaria*. 2018 Sep 7;35(6):20–4.
49. Daly LE, Kirke PN, Molloy A, Weir DG, Scott JM. Folate Levels and Neural Tube Defects: Implications for Prevention. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1995 Dec 6;274(21):1698–702.
50. WHO | Serum and red blood cell folate concentrations for assessing folate status in populations. WHO. 2018;
51. Berti C, Biesalski HK, Gärtner R, Lapillonne A, Pietrzik K, Poston L, et al. Micronutrients in pregnancy: Current knowledge and unresolved questions. Vol. 30, *Clinical Nutrition*. Elsevier; 2011. p. 689–701.
52. Taylor RM, Smith R, Collins CE, Mossman D, Wong-Brown MW, Chan EC, et al. Methyl-donor and cofactor nutrient intakes in the first 2–3 years and global DNA methylation at age 4: A prospective cohort study. *Nutrients*. 2018 Mar 1;10(3).
53. Lamers Y, Prinz-Langenohl R, Brämswig S, Pietrzik K. Red blood cell folate concentrations increase more after supplementation with [6 S]-5-methyltetrahydrofolate than with folic acid in women of childbearing age. *The American Journal of Clinical Nutrition* [Internet]. 2006 Jun 1;84(1):156–61. Available from: <https://doi.org/10.1093/ajcn/84.1.156>
54. Smulders YM, Smith DEC, Kok RM, Teerlink T, Swinkels DW, Stehouwer CDA, et al. Cellular folate vitamers distribution during and after correction of vitamin B12 deficiency: a case for the methylfolate trap. *British Journal of Haematology* [Internet]. 2006 Mar 1 [cited 2020 Jun 3];132(5):623–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2141.2005.05913.x>
55. Gonzalez-Casanova I, Nguyen PH, Young MF, Harding KB, Reinhart G, Nguyen H, et al. Predictors of adherence to micronutrient supplementation before and during pregnancy in Vietnam. *BMC Public Health*. 2017 May 16;17(1).

56. Liu D, Cheng Y, Dang S, Wang D, Zhao Y, Li C, et al. Maternal adherence to micronutrient supplementation before and during pregnancy in Northwest China: A large-scale population-based cross-sectional survey. *BMJ Open*. 2019 Aug 1;9(8).
57. Ralph C, Carvajal JA. Fortificación de la harina de trigo con ácido fólico: Cambios en la tasa de defectos del tubo neural en Chile (1). *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*. 2013 Mar;78(2):154–6.
58. Molloy J, Collier F, Saffery R, Allen KJ, Koplin JJ, Louise Ponsonby A, et al. Folate levels in pregnancy and offspring food allergy and eczema. *Genuneit J*, editor. *Pediatric Allergy and Immunology* [Internet]. 2020 Jan 24 [cited 2020 Jun 3];31(1):38–46. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/pai.13128>
59. Vuillermin P, Saffery R, Allen KJ, Carlin JB, Tang MLK, Ranganathan S, et al. Cohort Profile: The Barwon Infant Study. *International Journal of Epidemiology* [Internet]. 2015 Mar 30;44(4):1148–60. Available from: <https://doi.org/10.1093/ije/dyv026>
60. Ramaekers VT, Sequeira JM, Blau N, Quadros E v. A milk-free diet downregulates folate receptor autoimmunity in cerebral folate deficiency syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2008;50(5):346–52.
61. Huang HY, Chen HL, Feng LP. Maternal obesity and the risk of neural tube defects in offspring: A meta-analysis. *Obesity Research and Clinical Practice*. 2017 Mar 1;11(2):188–97.
62. Valenzuela B A, Nieto MS. Acido docosahexaenoico (DHA) en el desarrollo fetal y en la nutrición materno-infantil. Vol. 129, *Revista Medica de Chile*. Sociedad Médica de Santiago; 2001. p. 1203–11.
63. Koletzko B, Cetin I, Thomas Brenna J, Alvino G, von Berlepsch J, Biesalski HK, et al. Dietary fat intakes for pregnant and lactating women. *British Journal of Nutrition*. 2007 Nov 1;98(5):873–7.
64. Opinion of the Scientific Panel on contaminants in the food chain [CONTAM] related to mercury and methylmercury in food. *EFSA Journal*. 2004 Mar 1;2(3).
65. Aesan - Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición [Internet]. [cited 2020 Jun 3]. Available from:

[http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/web/seguridad\\_alimentaria/ampliacion/mercurio.htm](http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/web/seguridad_alimentaria/ampliacion/mercurio.htm)

66. Gunaratne AW, Makrides M, Collins CT. Maternal prenatal and/or postnatal n-3 long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) supplementation for preventing allergies in early childhood. Vol. 2015, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2015.
67. Kuipers RS, Luxwolda MF, Sango WS, Kwesigabo G, Dijck-Brouwer DAJ, Muskiet FAJ. Maternal DHA Equilibrium during Pregnancy and Lactation Is Reached at an Erythrocyte DHA Content of 8 g/100 g Fatty Acids. *The Journal of Nutrition*. 2011 Mar 1;141(3):418–27.
68. Luxwolda MF, Kuipers RS, Kema IP, van der Veer E, Dijck-Brouwer DAJ, Muskiet FAJ. Vitamin D status indicators in indigenous populations in East Africa. *European Journal of Nutrition*. 2013 Apr;52(3):1115–25.
69. Martínez Suárez V, Moreno Villares JM, Dalmau Serra J. Recomendaciones de ingesta de calcio y vitamina D: posicionamiento del Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. *Anales de Pediatría*. 2012 Jul 1;77(1):57.e1-57.e8.
70. Dietary Reference Intakes Tables - Canada.ca [Internet]. [cited 2020 Jun 3]. Available from: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/food-nutrition/healthy-eating/dietary-reference-intakes/tables.html>
71. Wagner CL, Hulsey TC, Fanning D, Ebeling M, Hollis BW. High-dose vitamin D3 supplementation in a cohort of breastfeeding mothers and their infants: a 6-month follow-up pilot study. *Breastfeeding medicine : the official journal of the Academy of Breastfeeding Medicine*. 2006;1(2):59–70.
72. Palacios C, Kostiuk LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. Vol. 2019, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2019.