

Suplementación de micronutrientos en mujeres con estados hipertensivos del embarazo (EHE)

José Antonio de la Rosa Parra^{1,2}, Adriana Garduño-Alanís¹, José Meneses-Calderón¹,

José Pablo Rueda-Villalpando³, Vicente Salinas-Ramírez⁴ y Javier Edmundo Herrera Villalobos^{1*}

¹Unidad de Investigación, Hospital Materno Perinatal Mónica Pretelini Sáenz, Instituto de Salud del Estado de México (ISEM), Toluca, Edo. de México; ²Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Edo. de México; ³Hospital Materno Perinatal Mónica Pretelini Sáenz, Instituto de Salud del Estado de México (ISEM), Toluca, Edo. de México; ⁴Hospital Materno Perinatal Mónica Pretelini Sáenz, Instituto de Salud del Estado de México (ISEM), Toluca, Edo. de México

Resumen

El embarazo presenta un gran número de adaptaciones metabólicas, incrementando los requerimientos de macro y micronutrientos, que no siempre son cubiertos por la dieta, haciendo necesaria la suplementación de algunos de ellos. Los micronutrientos son parte importante de reacciones metabólicas, y tanto su deficiencia como su exceso pueden participar en daños a diversos órganos y tejidos de la madre y del feto. Actualmente, los estados hipertensivos del embarazo (EHE) participan dentro de las primeras causas de mortalidad durante el embarazo, haciendo necesaria la búsqueda de intervenciones que permitan prevenir o disminuir las posibles consecuencias. Se ha vinculado el grado de estrés oxidativo con el riesgo de desarrollar algún EHE, lo que ha creado hipótesis sobre el uso de micronutrientos con poder antioxidante y su posible participación como protectores en estas patologías, sin embargo, la información aún es incierta y no se conoce con precisión la acción metabólica del uso de los multivitamínicos, puesto que algunos han mostrado tener un efecto protector en el desarrollo de los EHE. Es necesario evaluar el estado de nutrición previo y durante el embarazo, así como realizar estudios al respecto y fortalecer políticas públicas sobre el uso de micronutrientos en el embarazo.

PALABRAS CLAVE: Suplementación. Micronutrientos. Hipertensión gestacional. Preeclampsia.

Abstract

Pregnancy presents a large number of metabolic adaptations and requirements of micro and macronutrients could be increased, which are not always covered by the diet making necessary to supplement some of them. The micronutrients are an important part of metabolic reactions and both; their deficiency as their excess could participate in damage to organs and tissues of the mother and the fetus. Actually the hypertension pregnant states (HPS) participate in the leading causes of death during pregnancy, making necessary the search for interventions to prevent or reduce the consequences. The oxidative stress levels are linked with the risk to develop HPS, which has created assumptions about the use of micronutrients with antioxidant power and its possible role as protectors in these pathologies, however, the information is still uncertain and the metabolic action of the use of micronutrients supplementation is not precisely known because some micronutrients have shown a protective effect on the development of HPS. It is necessary to evaluate the nutritional status before and during pregnancy, as well to realize more studies about it and strengthen public policies about the use of micronutrients during the pregnancy.

KEY WORDS: Dietary supplementation. Micronutrients. Gestational hypertension. Preeclampsia.

Correspondencia:

*Javier Edmundo Herrera Villalobos

Hospital Materno Perinatal Mónica Pretelini Sáenz

Avda. P.º Tollocan, s/n. Esq. Mariano Matamoros

Col. Universidad, Toluca, Edo. de México

E-mail: je_herrera44@hotmail.com

Fecha de recepción en versión modificada: 26-11-2012

Fecha de aceptación: 17-12-2012

Introducción

A nivel mundial existen diversas causas de mortalidad durante el embarazo; dentro de las más importantes se encuentran los EHE, con una prevalencia del 12-25% del total de las defunciones¹.

En el año 2005 en México se reportaron 1,242 defunciones maternas, de las cuales una tercera parte fue debida a los EHE, representando casi el 34% del total de muertes maternas².

El embarazo implica un gran número de adaptaciones metabólicas en la madre; para la formación del nuevo ser es preciso un aporte de nutrientes adecuados en calidad y cantidad³. Específicamente, las vitaminas y minerales participan en diversas funciones del metabolismo celular, y aunque no siempre se presenten signos visibles en la madre, tanto el exceso como la deficiencia de micronutrientos pueden repercutir negativamente en los tejidos y órganos del feto, por lo que es recomendable tener un control adecuado de estos para evitar posibles complicaciones⁴.

Los EHE se dividen en cuatro: a) hipertensión en el embarazo: se caracteriza por presión sistólica igual o superior a 140 mm/Hg y/o presión diastólica igual o superior a 90 mm/Hg tomadas en un periodo de entre 4-6 h, después de la semana 20 de gestación en mujeres normotensas o bien una elevación igual o superior a 30 mm/Hg en la presión sistólica e igual o superior a 15 mm/Hg en la presión diastólica durante el primer trimestre; b) preeclampsia/eclampsia: son un síndrome multisistémico que cumple con las características típicas de la hipertensión en el embarazo pero acompañado de proteinuria; c) preeclampsia agregada a hipertensión crónica: ocurre cuando en pacientes con hipertensión previa a la gestación se agregan datos del síndrome de preeclampsia y, por último, d) hipertensión crónica: cuando la presión arterial es mayor de 140/90 mm/Hg antes de la semana 20 de gestación y persiste durante las siguientes 12 semanas posteriores al nacimiento^{2,5,6}.

Existen diversos factores de riesgo asociados a los EHE, principalmente la malnutrición, la ganancia excesiva de peso, la obesidad, la edad inferior a 18 y superior a 40 años, la primiparidad, los antecedentes de preeclampsia, la hipertensión crónica, el embarazo múltiple, las condiciones médicas existentes y pertenecer a etnia de alto riesgo⁶⁻⁸. Por otro lado, se ha vinculado el grado de estrés oxidativo con el riesgo de desarrollar algún EHE⁸⁻¹⁴, por lo que se ha puesto

especial atención en los micronutrientos que actúan como antioxidantes, ya que su acción metabólica se ha asociado con la regulación de la presión arterial^{15,16} y se han usado para pronosticar o predecir el riesgo de desencadenar algún EHE¹². Por ello, el objetivo de la presente revisión es analizar la evidencia sobre el uso de micronutrientos en la prevención y tratamiento de la mujer embarazada que cursa o tiene riesgo de desarrollar un EHE.

Vitamina A (retinol)

En el feto la vitamina A participa en el desarrollo ocular, mientras que en la madre desempeña un papel importante en la implantación y en el desarrollo de la placenta¹⁷. Aunado a ello, existe evidencia sobre la asociación entre las bajas concentraciones de vitamina A con el riesgo de desarrollar preeclampsia¹⁸; así lo muestran Kolusari, et al.¹⁹ en un estudio realizado en Turquía donde se compararon 145 mujeres, embarazadas sanas, embarazadas con preeclampsia y no embarazadas; se observó que las concentraciones plasmáticas de la vitamina A se encontraban disminuidas en el grupo con preeclampsia; resultados similares fueron los de un estudio peruano de casos y controles con 304 embarazadas, donde las pacientes con mayores concentraciones de retinol tuvieron menor riesgo de desarrollar preeclampsia²⁰. A pesar de que la disminución de vitamina A participa en un aumento del estrés oxidativo, la suplementación de la misma no ha mostrado ser un tratamiento eficaz ante la preeclampsia²¹. De igual forma, en un ensayo clínico aleatorizado²² en Tanzania con 1,073 pacientes embarazadas portadoras del VIH, la suplementación no mostró tener efecto respecto al desarrollo de los EHE.

Vitamina B₆ (piridoxina)

Esta vitamina se asocia con el desarrollo del sistema nervioso, mejores puntuaciones del Apgar, menor riesgo de desarrollar parto pretérmino y protección contra algunas malformaciones congénitas²³. En la década de 1950 reportes mostraron beneficios de la suplementación de esta vitamina ante el desarrollo de la preeclampsia; no obstante, en 1973, Heller, et al.²⁴, en un estudio transversal con 493 embarazadas, no encontraron evidencia ante dicha asociación. Por otro lado, la vitamina B₆ también puede reducir la náusea durante el embarazo, aunque su uso en dosis elevadas se encuentra asociado con el entumecimiento y la dificultad al caminar²³.

Vitamina B₁₂ (cianocobalamina)

La vitamina B₁₂, junto con el folato, participa en el desarrollo del tubo neural en el feto²⁵; además, actúa como cofactor y coenzima en la síntesis del ADN y de la homocisteína, por lo que la deficiencia de la vitamina conduce a la acumulación de esta última proteína en el plasma^{26,27}. Las concentraciones elevadas de homocisteína se encuentran ligadas al desarrollo de preeclampsia, sin embargo, ante dicha patología no se ha encontrado asociación entre la homocisteína y la vitamina B₁₂^{12,28,29}. Deshmukh, et al.³⁰, en un estudio de casos y controles con 101 familias sin incluir mujeres gestantes de zonas rurales de la India, encontraron que la suplementación regular por vía oral de 2-10 µg/día de vitamina B₁₂ redujo las concentraciones de homocisteína plasmática. Además, estudios de casos y controles realizados en Grecia, Turquía y EE.UU. con 54, 78 y 163 mujeres embarazadas, respectivamente, no mostraron relación entre la deficiencia de vitamina B₁₂ y concentraciones elevadas de homocisteína en el desarrollo de la preeclampsia^{28,29,31}.

Vitaminas C y E (ácido ascórbico y α-tocoferol)

La dosis usual de vitamina E es de 400 UI, y la de vitamina C es de 1,000 mg/día^{10,32-34}; esta última desempeña un rol importante en la síntesis de colágeno y en la prevención de anemia, mientras que la vitamina E tiene acción antioxidante para la prevención de la peroxidación lipídica¹⁴; aunado a ello, participan en la modulación de enzimas involucradas en el daño endotelial conocido por contribuir a los mecanismos fisiopatológicos de la preeclampsia¹⁶. Estudios clínicos aleatorizados^{10,32,33} realizados en Inglaterra, EE.UU. y en países subdesarrollados, con 762, 10,154 y 1,365 mujeres embarazadas, respectivamente, han planteado la hipótesis sobre el efecto de la suplementación combinada de las vitaminas C y E como factores antioxidantes y su relación con los EHE sin mostrar beneficios entre el consumo de estas vitaminas y la reducción del riesgo de desarrollar los mismos²¹. En un ensayo clínico aleatorizado realizado en Irán con 272 pacientes, la suplementación individual de ambas vitaminas tampoco mostró beneficios sobre el desarrollo de preeclampsia^{35,36}. Así mismo, en un metaanálisis³⁷ se confirmó la falta de acción protectora de estas vitaminas e incluso se puso en evidencia el riesgo de desarrollar hipertensión en el embarazo ante el consumo de las mismas. En Sudán, en un estudio de casos

y controles³⁸ con 75 mujeres gestantes, las concentraciones de α-tocoferol se encontraron elevadas en el grupo con preeclampsia, contrario a un estudio similar en Turquía con 145 pacientes¹⁹ donde las concentraciones plasmáticas de vitamina E fueron menores en mujeres con la misma patología. Por ello, es conveniente continuar investigaciones sobre la suplementación de vitaminas C y E considerando las vías de administración, velocidad de digestión y dosis empleadas³⁶.

Vitamina D (calciferol)

La vitamina D participa en la resorción ósea, el transporte intestinal de calcio, la modulación de la transcripción de las proteínas del ciclo celular; en la diferenciación celular tiene función antiinflamatoria y propiedades inmunomoduladoras³⁹, así mismo su deficiencia en el embarazo se asocia con alteraciones en el producto como el deterioro en el crecimiento, problemas esqueléticos, diabetes tipo 1, asma y esquizofrenia⁴⁰.

La dosis apropiada de vitamina D durante el embarazo no está bien definida; a pesar de ello, la ingestión recomendada es de 5-10 µg/día^{3,39}, considerando, además, el tiempo de exposición solar y el grado de pigmentación de la piel, pues ambos influyen en la obtención de las necesidades individuales de vitamina D^{41,42}.

Es conocido que, ante la presencia de mayor tejido graso, menores son las concentraciones de 25-hidroxivitamina D^{40,42-45}, y a su vez la deficiencia de esta vitamina se asocia con el incremento en el riesgo de desarrollar preeclampsia^{19,46-48}. Respecto a la suplementación de vitamina D durante el embarazo en un estudio de cohorte⁴⁹ realizado con 23,423 nulíparas en Noruega, se observa el efecto protector de dicha suplementación en el desarrollo de la preeclampsia; sin embargo, Powe, et al.⁵⁰, en un estudio de casos y controles con 170 gestantes en EE.UU., no mostraron asociación entre las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D en el primer trimestre del embarazo y el desarrollo de la misma. La suplementación de vitamina D en etapas tempranas en el embarazo debe ser explorada para comprender los mecanismos biomoleculares que expliquen la asociación entre el desarrollo de preeclampsia y la deficiencia de 25-hidroxivitamina D^{46,48,49}. Finalmente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) no afirma que la suplementación de esta vitamina actúa como factor preventivo del desarrollo de preeclampsia, aunque comenta que existen estudios en progreso los cuales podrían modificar los hallazgos a futuro⁵¹.

Ácido fólico (vitamina B₉)

El folato es un micronutriente esencial para la replicación del ADN, la síntesis de aminoácidos y el metabolismo de algunas vitaminas. Durante el embarazo incrementan las demandas para el crecimiento y desarrollo del feto, por lo que su deficiencia se ha asociado con anomalías, tanto en la madre como en el producto^{52,53}; por ello, la dosis recomendable es de 5-6 mg/día^{41,54}. En un estudio de casos y controles realizado con 163 mujeres, se encontró una relación inversa entre las concentraciones de ácido fólico y las de homocisteína en mujeres de raza negra en el desarrollo de EHE³¹; sin embargo, en un estudio similar realizado en Grecia con 54 pacientes, no se observó asociación aun considerando la gravedad de la preeclampsia²⁸. En un estudio de casos y controles realizado en Hungría con 38,151 mujeres, se analizó la relación entre la suplementación de ácido fólico, el riesgo de parto pretérmino y de bajo peso al nacer; se encontró que las dosis elevadas de ácido fólico utilizadas en mujeres con preeclampsia disminuyeron la tasa de partos pretérmino, pero no así la de bajo peso al nacer⁵⁵.

Calcio (Ca)

El Ca participa en diversos procesos celulares; entre ellos, el mantenimiento de las membranas, en la contracción muscular, en el funcionamiento de enzimas, de hormonas y de células nerviosas, y en la mineralización de los huesos; de igual forma, en el embarazo participa en el crecimiento y desarrollo fetal⁵⁶. Pese a que la capacidad de absorción del Ca se ve mejorada durante la gestación, puede presentarse una disminución progresiva de las concentraciones séricas hasta la mitad del tercer trimestre del embarazo¹⁵. Las bajas concentraciones séricas de Ca se han usado como factor predictor del riesgo de desarrollar EHE con un alto valor pronóstico, lo que permitiría distinguir la hipertensión gestacional con el riesgo de desarrollar preeclampsia^{12,57}. Ensayos clínicos realizados con diversos tipos de población indican que la suplementación de Ca con dosis de 300-2,000 mg/día disminuye no solo el riesgo de desarrollar EHE, sino también el de parto pretérmino y la mortalidad neonatal^{53,56,58,61}. Actualmente, la OMS recomienda la suplementación de Ca en dosis de 1.5-2.0 g/día para la prevención de preeclampsia en todas las mujeres embarazadas, especialmente en quienes tienen alto riesgo de desarrollar dicha patología⁵¹.

Cobre (Cu)

El Cu desempeña un papel importante en la desintoxicación de radicales de oxígeno en el citoplasma de la célula⁶², aunque se cree que también cataliza la formación de radicales libres, incluyendo radicales hidroxilo que podrían contribuir al estado de estrés oxidativo de la preeclampsia¹⁴. Pese a que en un estudio de casos y controles realizado en Turquía con 145 mujeres se encontró una elevación de las concentraciones de Cu en la placenta y a nivel plasmático en mujeres con preeclampsia¹⁹, la información aún es insuficiente para confirmar la asociación entre el Cu y los EHE^{14,63}.

Hierro (Fe)

Diversas son las funciones del Fe en el cuerpo humano; entre ellas, el transporte de oxígeno a otros tejidos mediante la hemoglobina, el transporte intracelular de electrones y formar parte importante de sistemas enzimáticos en los tejidos. La dosis recomendada de Fe según la OMS es de 1,040 mg/día durante el embarazo, considerando el notable incremento en la absorción del mismo, así como la poca probabilidad de que la madre cubra el requerimiento a través de la dieta⁴¹. En Turquía, en un estudio de casos y controles con 145 mujeres, se encontró que las concentraciones de Fe fueron superiores en mujeres con preeclampsia al ser comparadas con embarazadas normales y con no embarazadas^{19,64}. Conociendo, pues, que la deficiencia o el exceso de Fe en sangre puede ocasionar daño oxidativo al ADN¹⁹, es necesario realizar mayores estudios al respecto.

Magnesio (Mg)

En los tejidos el Mg participa como cofactor de diversas enzimas involucradas en el metabolismo energético, la síntesis de proteínas, de ARN y de ADN, y en el mantenimiento del potencial eléctrico de tejidos nerviosos y membranas celulares⁴¹. Si bien, este micronutriente es usado en forma de sulfato de Mg como antihipertensivo y ha mostrado disminuir la morbilidad y mortalidad asociada con la preeclampsia^{51,61,65}, poco es conocido sobre el efecto de la deficiencia o el exceso del Mg en el desarrollo del feto o en las complicaciones del embarazo¹⁴, por lo que se sugiere vigilar la suplementación del mismo, ya que una hipermagnesemia puede resultar en coma o depresión respiratoria⁶⁵. Oken, et al., en un estudio de cohorte con 1,718 mujeres, encontraron una relación

inversa entre el consumo de Mg y el desarrollo de hipertensión¹³; también se han reportado bajas concentraciones de Mg en el cordón umbilical en neonatos de madres con preeclampsia de etnia afroamericana¹⁴, lo cual muestra una relación existente entre el Mg y el desarrollo de EHE.

Selenio (Se)

El Se se encuentra implicado en la protección de los tejidos contra los efectos del estrés oxidativo, en el mantenimiento del sistema inmunológico y en la modulación del crecimiento y el desarrollo humano⁴¹. Al igual que otros micronutrientos, el requerimiento de Se en la mujer embarazada también puede verse incrementado⁶⁶. Se ha reportado que mujeres con preeclampsia presentan concentraciones menores de Se plasmático que las mujeres con embarazo normoevolutivo⁶⁷; en cambio, Rayman, et al.⁶⁸, en un estudio de cohorte realizado en Holanda con 1,197 mujeres embarazadas, mostraron que las bajas concentraciones de Se al final del primer trimestre del embarazo estuvieron relacionadas con el desarrollo de parto pretérmino, independientemente de la presencia de preeclampsia.

La suplementación de Se en el embarazo ha mostrado disminuir la ocurrencia de los EHE¹⁴. Tara, et al., en un estudio clínico aleatorizado realizado en Irán con 161 mujeres embarazadas, encontraron una posible asociación entre la suplementación de Se y el riesgo de desarrollar preeclampsia⁶⁹. Aunque la evidencia existente no permite entender el rol del Se sobre los resultados adversos en el embarazo, es necesario evaluar el estado materno de este micronutriente y de los antioxidantes desde la etapa periconcepcional hasta períodos posnatales; por ello, es conveniente realizar estudios que evalúen la relación existente entre la dieta y la suplementación de Se antes y durante el embarazo en relación con las complicaciones de la gestación⁶⁷.

Cinc (Zn)

El Zn es un componente esencial para un gran número de enzimas, participa en la síntesis y degradación de hidratos de carbono, lípidos, proteínas y ácidos nucleicos, así como en el metabolismo de otros micronutrientos. La ingestión diaria recomendada de Zn, de acuerdo con la OMS, es de 3.4-20 mg/día dependiendo de la biodisponibilidad del mismo. La deficiencia de Zn se ha asociado negativamente con el crecimiento fetal y complicaciones en el parto⁴¹; es posible que la disminución en las concentraciones de este

micronutriente afecte a la acción antioxidante y también contribuya al aumento de la presión arterial; a pesar de dicha disminución, en el feto se han observado elevadas concentraciones del Zn comparadas con las de la madre, incluso en los casos de preeclampsia¹⁴. Bahadoran, et al.⁷⁰, en un estudio de casos y controles realizado en Irán con 96 mujeres embarazadas, no reportaron asociación entre las concentraciones de Zn en sangre y preeclampsia, contrario a Kulusari, et al., quienes mostraron la relación existente entre la deficiencia de este micronutriente con dicha patología¹⁹; por tanto, se sugiere hacer uso de estos parámetros para realizar un diagnóstico temprano de la enfermedad y la posible gravedad de la misma¹⁴.

Multivitamínicos

Debido a que durante el embarazo los requerimientos de micronutrientos como vitamina A, Zn, K, Fe, Ca y folato difícilmente son cubiertos por la dieta, se hace necesaria la suplementación de los mismos para cubrir las demandas de la madre y del feto⁷¹. Aun así, no se ha encontrado suficiente evidencia que confirme que un incremento en la ingestión de vitaminas y minerales antioxidantes a través de la alimentación pueda disminuir el riesgo de desarrollar EHE; por otro lado, nutrientes como los ácidos grasos omega-3 han demostrado tener un efecto protector sobre el desarrollo de preeclampsia al ingerirse 100 mg/día¹³.

Estudios de cohorte realizados en Dinamarca y EE.UU. con 28,601 y 1,835 mujeres gestantes, respectivamente, así como un ensayo clínico realizado en China con 4,814 embarazadas, reportaron que el uso regular de suplementos multivitamínicos en etapa periconcepcional del embarazo puede disminuir en un 45% el riesgo de desarrollar preeclampsia; a pesar de ello, dichos autores no mostraron tal asociación en mujeres con sobrepeso, probablemente debido a que, en mujeres con un índice de masa corporal igual o superior a 25, las necesidades de micronutrientos pueden verse incrementadas^{8,11,72}. Aunado a ello, Merchant, et al., en su estudio ya mencionado, reportaron que la suplementación de multivitamínicos en pacientes con VIH disminuyó el riesgo de desarrollar EHE, confirmando la importancia del uso de multivitamínicos como factor preventivo²².

Conclusión

Es importante considerar los cambios metabólicos inherentes al embarazo y evaluar el estado de nutrición

desde el inicio de la gestación, de ser posible desde la etapa periconcepcional, con el objetivo de vigilar el grado de estrés oxidativo, las deficiencias de micronutrientos y evaluar las concentraciones séricas de los mismos, ya que pueden ser un factor clave para establecer un diagnóstico y/o pronóstico de los EHE así como de otras patologías⁷¹.

Es necesario realizar investigación adicional respecto a la relación entre el uso de micronutrientos y el riesgo de desarrollar algún EHE, con especial atención en mujeres con sobrepeso u obesidad debido a la posible desregulación metabólica característica de estas pacientes^{11,72}.

La importancia de una buena nutrición durante el embarazo previene complicaciones en la mujer y en el feto; entre las vitaminas y minerales más importantes para prevenir el riesgo de desarrollar EHE son: el Ca, el Mg y las vitaminas C y E^{10,12-16,19,21,32-38,51,53,56-58,61,65}.

Por último, es conveniente promover el trabajo multidisciplinario y fortalecer las políticas públicas respecto al uso adecuado de micronutrientos, ya sea en forma individual o como multivitamínicos y su asociación con patologías como los EHE⁷³.

Bibliografía

1. Lerberghe WV, Manuel A, Matthews Z, Wolfheim C, Prentice T. Informe sobre la salud en el mundo. Cada madre y cada niño contarán. Suiza: Organización Mundial de la Salud; 2005. p. 239.
2. Centro Nacional de Equidad y Género y Salud Reproductiva. Prevención, diagnóstico y manejo de la preeclampsia/eclampsia. México, D.F.: Secretaría de Salud; 2007. p. 1-60.
3. Mataix J, Aranda P. Gestación. En: Mataix J. Tratado de nutrición y alimentación. Tomo 2. Situaciones fisiológicas y patológicas. Nueva edición ampliada. Barcelona: Océano/Ergon; 2008. p. 161-1084.
4. Ashworth CJ, Antipatis C. Micronutrient programming of development throughout gestation. *Reproduction*. 2001;122:257-535.
5. Rath W, Fischer T. The diagnosis and treatment of hypertensive disorders of pregnancy. *Dtsch Arztbl Int*. 2009;106:733-8.
6. Williams PJ, Broughton F. The genetics of pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011;25:405-17.
7. Oken E. Excess gestational weight gain amplifies risks among obese mothers. *Epidemiology*. 2009;20:82-3.
8. Jin-hua L, Yi-ke Y, Hua L, Qi-de L, Wei-yuan Z. Effect of antioxidants on amelioration of high-risk factors inducing hypertensive disorders in pregnancy. *Chin Med J*. 2010;123(18):2548-54.
9. Jarvie E, Hauguel-de-Mouzon S, Nelson SM, Sattar N, Catalano PM, Freeman DJ. Lipotoxicity in obese pregnancy and its potential role in adverse pregnancy outcome and obesity in the offspring. *Clin Sci*. 2010;119:123-9.
10. McCance DR, Holmes VA, Maresh MJA, et al. Vitamin C and E for prevention of pre-eclampsia in women with type 1 diabetes (DAPIT): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376:259-66.
11. Catov JM, Nohr EA, Bodnar LM, Knudson VK, Olsen SF, Olsen J. Association of periconceptional multivitamin use with reduced risk of pre-eclampsia among normal-weight women in Danish national birth cohort. *Am J Epidemiol*. 2009;169:1304-11.
12. Kharb S. Serum markers in pre-eclampsia. *Biomarkers*. 2009;14(6): 395-400.
13. Oken E, Ning Y, Rifas-Shiman SL, Rich-Edwards JW, Olsen SF, Gillman MW. Diet during pregnancy and risk of preeclampsia or gestational hypertension. *Ann Epidemiol*. 2007;17:663-8.
14. Mistry HD, Williams P. The importance of antioxidant micronutrients in pregnancy. *Oxid Med Cell Longev*. 2011;1:12.
15. Dakshinamurti K, Dakshinamurti S. Blood pressure regulation and micronutrients. *Nutr Res Rev*. 2001;14:3-43.
16. Xu H, Shatenstein B, Luo ZC, Wei S, Fraser W. Role of nutrition in the risk of preeclampsia. *Nutr Rev*. 2009;67(11):639-57.
17. Clagett-Dame M, Knutson D. Vitamin A in reproduction and development. *Nutrients*. 2011;3(4):385-428.
18. LaMarca BD, Gilbert J, Granger JP. Recent progress toward the understanding of the pathophysiology of hypertension during preeclampsia. *Hypertension*. 2008;51:982-8.
19. Kolusari A, Kurdoglu M, Yildizhan R, et al. Catalase activity, serum trace element and heavy metal concentrations, and vitamin A, D and E levels on pre-eclampsia. *J Int Med Res*. 2008;36(6):1335-41.
20. Zhang C, Williams MA, Sánchez SE, et al. Plasma concentrations of carotenoids, retinol, and tocopherols in preeclamptic and normotensive pregnant women. *Am J Epidemiol*. 2001;153:572-80.
21. Gilbert JS, Ryan MJ, LaMarca BB, Sedeek M, Murphy SR, Granger JP. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Physiol*. 2008;249:541-50.
22. Merchant AT, Msamanga G, Villamor E, et al. Multivitamin supplementation of HIV-positive women during pregnancy reduces hypertension. *J Nutr*. 2005;135:1776-81.
23. Thaver D, Saeed MA, Bhutta ZA. Pyridoxine (vitamin B₆) supplementation in pregnancy [review]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;2:CD000179.
24. Heller S, Salkeld R, Körner WF. Vitamin B₆ status in pregnancy. *Clin Nutr*. 1973;26:1339-48.
25. O'Leary F, Samman S. Vitamin B₁₂ in health and disease. *Nutrients*. 2010;2(3):299-316.
26. Chauvet E, Youssef M, Boukhari R, El Guindi W, Carles G. Symptoms of HELLP syndrome due to vitamin B₁₂ deficiency: report of seven cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2009;38:226-30.
27. Yajnik CS, Deshpande SS, Jackson AA, et al. Vitamin B₁₂ and folate concentrations during pregnancy and insulin resistance in the offspring: the Pune maternal nutrition study. *Diabetologia*. 2008;51:29-38.
28. Makedos G, Papanicolaou A, Hitoglou A, et al. Homocysteine, folic acid and B₁₂ serum levels in pregnancy complicated with preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet*. 2007;275:121-4.
29. Acilmis YG, Dikensoy E, Kutlar AI, et al. Homocysteine, folic acid and vitamin B₁₂ levels in maternal and umbilical cord plasma and homocysteine levels in placenta in pregnant women with pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011;37:45-50.
30. Deshmukh US, Joglekar CV, Lubree HG, et al. Effect of physiological doses of oral vitamin B₁₂ on plasma homocysteine – A randomized, placebo-controlled, double-blind trial in India. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64:495-502.
31. Patrick TE, Powers RW, Daftary AR, Ness RB, Roberts M. Homocysteine and folic acid are inversely related in black women with preeclampsia. *Hypertension*. 2004;43:1279-82.
32. Roberts JM, Myatt L, Spong CY, et al. Vitamin C and E to prevent complications of pregnancy-associated hypertension. *N Engl J Med*. 2010;362:1282-91.
33. Villar J, Purwar M, Merrialdi M, et al. World Health Organization multicentre randomised trial of supplementation with vitamins C and E among pregnant women at high risk for pre-eclampsia in populations of low nutritional status from developing countries. *BJOG*. 2009;116:780-8.
34. Casanueva E, Angulo ME, Goideberg S, et al. Base para estimar necesidades de vitamina C en la gestación. *Gac Méd Méx*. 2005;141:273-7.
35. Bastani P, Hamdi K, Abasalizadeh F, Naval N. Effects of vitamin E supplementation on some pregnancy health indices: a randomized clinical trial. *Int J Gen Med*. 2011;4:461-4.
36. Talaulikar VS, Manyonda IT. Vitamin C as an antioxidant supplement in women's health: a myth in need of urgent burial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;157:10-3.
37. Basaran A, Basaran M, Topatan B. Combined vitamin C and E supplementation for the prevention of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv*. 2010;65:653-67.
38. Bakheit KH, Ghebremeskel K, Zaiger G, Elbashir MI, Adam I. Erythrocyte antioxidant enzymes and plasma antioxidant vitamins in Sudanese women with pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol*. 2010;30:147-50.
39. Berti C, Decsi T, Dykes F, et al. Critical issues in setting micronutrient recommendations for pregnant women: an insight. *Matern Child Nutr*. 2010;6:5-22.
40. Bodnar LM, Catov JM, Roberts JM, Simhan HN. Prepregnancy obesity predicts poor vitamin D status in mothers and their neonates. *J Nutr*. 2007;137:2437-42.
41. World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations. Vitamin and mineral requirements in human nutrition. 2nd ed. Thailand: Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation; 2004. p. 341.
42. Looker AC. Body fat and vitamin D status in black versus white women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:635-40.
43. Moy FM, Bulgiba A. High prevalence of vitamin D insufficiency and its association with obesity and metabolic syndrome among adults in Kuala Lumpur, Malaysia. *BMC Public Health*. 2011 Sep 27;11:735.
44. Kremer R, Campbell PP, Reinhart T, Gilsanz V. Vitamin D status and its relationship to body fat, final height, and peak bone mass in young women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:67-73.

45. Arunabh S, Pollack S, Yeh J, Alola JF. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:157-61.
46. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:3517-22.
47. Baker AM, Haeri S, Camargo CA, Espinola JA, Stuebe AM. A nested case-control study of midgestation vitamin D deficiency and risk of severe preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* [internet]. 2010;95:5105-9 (consulta el 24 de noviembre de 2011). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2968727/?tool=pubmed>
48. Robinson CJ, Alanis MS, Wagner CL, Hollis BW, Johnson DD. Plasma 25-OH-vitamin D levels in early onset, severe pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynaecol*. 2010; 203:366.e1-6.
49. Haugen M, Brants.ter AL, Trogstad L, et al. Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women. *Epidemiology*. 2009;20(5):720-6.
50. Powe CE, Seely EW, Rana S, et al. First trimester vitamin D binding protein, and subsequent preeclampsia. *Hypertension*. 2010;56:758-63.
51. World Health Organization. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Geneva: WHO Press; 2011. p. 1-38.
52. Greenberg JA, Bell SJ, Guan Y, Yu Y. Folic acid supplementation and pregnancy: more than just neural tube defect prevention. *Rev Obstet Gynecol*. 2011;4:52-9.
53. Imdad A, Jabeen A, Bhutta Z. Role of calcium supplementation during pregnancy in reducing risk of developing gestational hypertensive disorders: a meta-analysis of studies from developing countries. *BMC Public Health*. 2011;11(Suppl):18.
54. Dunlap B, Shelke K, Salem SA, Keith LG. Folic acid and human reproduction – Ten important issues for clinicians. *J Exp Clin Assist Reprod*. 2011;8:2.
55. Bánhydy F, Dakhlaoui A, Dudás I, Czeizel E. Birth outcomes of newborns after folic acid supplementation in pregnant women with early and late pre-eclampsia: a population-based study. *Adv Prev Med*. 2011;2011:127369.
56. Buppasiri P, Lumbiganon P, Thinkhamrop J, Ngamjarus C, Laopaiboon M. Calcium supplementation (other than for preventing or treating hypertension) for improving pregnancy and infant outcomes [review]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;10:CD007079.
57. Adamova Z, Ozkan S, Khalil RA. Vascular and cellular calcium in normal and hypertensive pregnancy. *Curr Clin Pharmacol*. 2009;4:172-90.
58. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems [review]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;CD111059.
59. Greiner T. Vitamins and minerals for women: recent programs and intervention trials. *Nutr Res Pract*. 2011;5:3-10.
60. Silva CA, Atallah AN, Sass N, Mendes ET, Peixoto S. Evaluation of calcium and folic acid supplementation in prenatal care in São Paulo. *Sao Paulo Med J*. 2010;128:324-7.
61. Jabeen M, Yakoob MY, Imdad A, Bhutta ZA. Impact of interventions to prevent and manage preeclampsia and eclampsia on stillbirths. *BMC Public Health* 2011;11(Suppl 3):6
62. Gupta A, Lutsenko S. Human copper transporters: mechanism, role in human diseases and therapeutic potential. *Future Med Chem*. 2009;1: 1125-42.
63. Walker LR, Rattigan M, Carterino J. A case of isolated elevated copper levels during pregnancy. *J Pregnancy*. 2011;2011:385767.
64. Scholl TO. Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. *Am J Clin Nutr*. 2005;81(Suppl):1218-22.
65. Singh J, O'Donovan M, Coulter-Smith SD, Geary M. An audit of the use of magnesium sulphate in severe pre-eclampsia and eclampsia. *J Obstet Gynaecol*. 2005;25:15-7.
66. Mistry HD, Wilson V, Ramsay MM, Symonds ME, Pipkin FB. Reduced selenium concentrations and glutathione peroxidase activity in pre-eclamptic pregnancies. *Hypertension*. 2008;52:881-8.
67. Mariath AB, Bergamaschi DP, Rondó PH, et al. The possible role of selenium status in adverse pregnancy outcomes. *Br J Nutr*. 2011;105: 1418-28.
68. Rayman MP, Wijnen H, Vader H, Kooistra L, Pop V. Maternal selenium status during early gestation and risk for preterm birth. *CMAJ*. 2011;183: 549-55.
69. Tara F, Maamouri G, Rayman MP, et al. Selenium supplementation and the incidence of preeclampsia in pregnant Iranian women: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2010;49:181-7.
70. Bahadoran P, Zendehdel M, Movahedian A, Zahraee RH. The relationship between serum zinc level and preeclampsia. *Iran J Nurs Midwifery Res* [internet]. 2010;15:12-124 (consulta el 1 de diciembre de 2011). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3093166/?tool=pubmed>
71. Durán E, Soto D, Labraña AM, Pradenas F. Adecuación dietética de micronutrientes en embarazadas. *Rev Chil Nutr* [internet]. 2007;34 (consulta el 29 de agosto de 2011). Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182007000400005.
72. Bodnar LM, Tang G, Ness RB, Harger G, Roberts JM. Periconceptional multivitamin use reduces the risk of preeclampsia. *Am J Epidemiol*. 2006;164:470-7.
73. Haider BA, Yakoob MY, Bhutta ZA. Effect of multiple micronutrient supplementation during pregnancy on maternal and birth outcomes. *BMC Public Health*. 2011;11(Suppl):19.