



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

“MANUEL HUAMÁN GUERRERO”

Suplementación de Vitamina C Y E y riesgo de preeclampsia: una revisión sistemática

**MODALIDAD DE OBTENCIÓN: SUSTENTACIÓN DE TESIS VIRTUAL
PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO(A) CIRUJANO(A)**

AUTORA:

Bach. PERDOMO REBAZA, MARÍA TERESA

ORCID: 0000-0001-8733-780X

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. DE LA CRUZ VARGAS, JHONY A.

ASESOR:

Mg. VERA PONCE, VICTOR JUAN

ORCID: 0000-0003-4075-9049

LIMA- PERÚ

2022

Metadatos Complementarios

Datos de autor

AUTOR: PERDOMO REBAZA, MARÍA TERESA

Tipo de documento de identidad del AUTOR: DNI

Número de documento de identidad del AUTOR: 72526738

Datos de asesor

ASESOR: VERA PONCE, VICTOR JUAN

Tipo de documento de identidad del ASESOR: DNI

Número de documento de identidad del ASESOR: 46070007

Datos del jurado

PRESIDENTE: Dr. DE LA CRUZ VARGAS, JHONY ALBERTO

DNI: 06435134

ORCID: 0000-0002-5592-0504

MIEMBRO: Dr. ARANGO OCHANTE, PEDRO MARIANO

DNI: 09807139

ORCID: 0000-0002-3267-1904

MIEMBRO: Mg. ALBA RODRÍGUEZ MARÍA ESTHER

DNI: 07886081

ORCID: 0000-0001-6912-7593

Datos de la investigación

Campo del conocimiento OCDE: 3.02.27

Código del Programa: 912016

AGRADECIMIENTO

Me van a faltar páginas para agradecer a las personas que se han involucrado en la realización de esta tesis, sin embargo, merecen reconocimiento especial mi madre y mi padre que con su esfuerzo y dedicación me ayudaron a culminar mi carrera universitaria y me dieron el apoyo suficiente para no decaer cuando todo parecía complicado e imposible.

Asimismo, agradezco infinitamente a mis hermanos que con sus palabras me hacían sentir orgullosa de lo que soy y de lo que les puedo enseñar. Ojalá algún día yo me convierta en esa fuerza para que puedan seguir avanzando en su camino.

De igual forma, agradezco a mi asesor de Tesis, Víctor Vera, que gracias a sus consejos y correcciones hoy puedo culminar este trabajo.

Igualmente, agradezco a mi Director de Tesis, el Dr. Jhony A. De La Cruz-Vargas.

A los Profesores que me han visto crecer como persona, y gracias a sus conocimientos hoy puedo sentirme dichosa y contenta.

DEDICATORIA

El presente trabajo de grado va dedicado a Dios, quien estuvo como guía en el caminar de mi vida, bendiciéndome y dándome fuerzas para continuar con mis metas trazadas sin desfallecer.

A mis padres quienes, con su apoyo incondicional, amor y confianza permitieron que logre culminar mi carrera profesional.

RESUMEN

Introducción: En la actualidad la preeclampsia es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materna en todo el mundo. El conocimiento variado de la etiología ha permitido mejorar pruebas que podrían posibilitar la intervención desde el inicio del embarazo, sin embargo, dentro de los factores menos estudiados para la prevención de esta enfermedad es la nutrición, hasta el momento existen ensayos clínicos que han evaluado la efectividad de la suplementación de Vitamina C y E. Sin embargo, su probable efecto beneficioso aún es claro.

Objetivo: Determinar la eficacia de la suplementación de Vitamina C y E para la prevención de preeclampsia.

Materiales y métodos: Se llevó a cabo una búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados en cinco bases de datos Pubmed, Scopus, EMBASE, Cochran hasta octubre del 2021. Se recolectaron los datos de los artículos seleccionados. Se realizó metaanálisis de acuerdo a la disponibilidad de la información. El protocolo fue registrado en PROSPERO.

Resultados: Se obtuvieron 7 artículos para la revisión sistemática, de los cuales, el riesgo de preeclampsia con suplementación con las vitaminas C y E tuvo una prevalencia del 3.1% hasta 41.6%. Mientras que el riesgo de preeclampsia con placebo tuvo una prevalencia del 4.1% hasta 41.3%.

Conclusiones: La suplementación de vitaminas C y E en forma conjunta durante el embarazo no reduce el riesgo de preeclampsia.

Palabras claves: Preeclampsia, Vitamina C, Vitamina E, prevención & control, Revisión Sistemática (**Fuente: DeCS**)

ABSTRACT:

Introduction: Preeclampsia is currently one of the main causes of maternal morbidity and mortality worldwide. The varied knowledge of the etiology has allowed us to improve tests that could enable intervention from the beginning of pregnancy, however, among the least studied factors for the prevention of this disease is nutrition, to date there are some clinical trials that have evaluated the effectiveness of Vitamin C and E supplementation. However, its probable beneficial effect is still clear.

Objective: To determine the efficacy of Vitamin C and E supplementation for the prevention of pre-eclampsia.

Materials and methods: A search for randomized clinical trials and controlled studies was carried out in five databases Pubmed, Scopus, EMBASE, Cochrance until October 2021. The main information was extracted from the selected articles related to the type of population studied. , controls and outcomes. The search, data extraction and quality assessment processes were carried out in duplicate. A meta-analysis was performed for each proposed outcome, according to the availability of the information. The protocol was registered in PROSPERO.

Results: Seven articles were purchased for the systematic review, of which the risk of preeclampsia with supplementation with vitamins C and E had a prevalence of 3.1% to 41.6%. While the risk of preeclampsia with placebo had a prevalence of 4.1% to 41.3%.

Conclusions: Supplementation of vitamins C and E together during pregnancy does not reduce the risk of preeclampsia.

Keywords: Preeclampsia, Vitamin C, Vitamin E, prevention and control, Systematic Review (Source: MESH)

Contenido

INTRODUCCIÓN	7
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
1.1. DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA	8
1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	9
1.3. LÍNEA DE INVESTIGACIÓN	9
1.4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	9
1.5. DELIMITACIÓN	10
1.6. OBJETIVOS	10
2. MARCO TEÓRICO	11
2.1. Antecedentes de investigación	11
2.2. BASES TEÓRICAS	13
2.2.1. Preeclampsia:	13
2.2.2. Detección Temprana de la enfermedad y reducción de riesgos:	13
2.2.3. Fisiopatología:	13
2.2.4. Estrés oxidativo:	14
2.2.5. Vitamina C:	14
2.2.6. Vitamina E:	14
2.2.7. Vitamina C y E y riesgo de preeclampsia:	15
3. HIPOTESIS Y VARIABLES	16
3.1.1. HIPOTESIS GENERAL	16
3.1.2. VARIABLES:	16
4. METODOLOGÍA	17
4.1. Diseño del estudio	17
5. RESULTADOS	19
6. DISCUSIÓN	25
7. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	27
7.1. CONCLUSIONES	27
7.2. RECOMENDACIONES	27
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28
9. ANEXOS	33

INTRODUCCIÓN

En la actualidad la preeclampsia es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materna en todo el mundo. La preeclampsia afecta del 2 al 10% de todos los embarazos y puede ser mayor en entornos de bajos recursos, sumándole que puede provocar complicaciones graves como la eclampsia y el síndrome HELLP.

El conocimiento variado de la etiología ha permitido mejorar pruebas que podrían posibilitar la intervención desde el inicio del embarazo, sin embargo, lo que se sabe hasta el momento es que existe una invasión completa del trofoblasto de las arterias espirales que conducen a un desarrollo placentario anormal, hipoperfusión e isquemia placentarias. Por lo tanto, las mujeres con preeclampsia tienen mayor estrés oxidativo.

Esto llevo a la hipótesis en el que, una suplementación de antioxidantes puede modificar la respuesta de la mujer al estrés oxidativo y, por lo tanto, limitar el efecto sistémico y daño endotelial uteroplacentario observado en la preeclampsia.

En diferentes literaturas se ha evidenciado que una suplementación con vitamina C y E reduce el estrés oxidativo, disfunción endotelial y preeclampsia. Sin embargo, estudios posteriores no lo han confirmado. Dichos estudios se realizaron en entornos con altos recursos donde el estado nutricional de las mujeres es alto.

Por lo tanto, el propósito de este estudio fue evaluar los efectos de la suplementación con vitamina C y E sobre la aparición de preeclampsia.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1. DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA

Según *The American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) la preeclampsia es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materna en todo el mundo.⁽¹⁾ Además, tiene una mayor tendencia a desarrollar complicaciones a futuro y de que los hijos puedan presentar complicaciones de manera temprana.⁽²⁾ Por ello, la visión de la comunidad científica debe basarse en el reconocimiento rápido de la enfermedad con la única finalidad de detenerla y evitar estadios clínicos severos.

Actualmente, afecta del 2% al 8% de los embarazos en todo el mundo.⁽³⁾ En América Latina y el Caribe, los trastornos hipertensivos son responsables del 26% de las muertes maternas⁽⁴⁾, y en Estados Unidos se ha producido una incidencia del 25% en las últimas dos décadas⁽⁵⁾, mientras que en África y Asia contribuyen al 9% de las muertes.⁽⁶⁾ De igual manera se ha planteado que por cada mujer fallecida por preeclampsia, alrededor de 50 a 100 mujeres padecen morbilidad materna extremadamente grave.⁽⁷⁾

Para el año 2020, en Perú, se ha estimado la razón de mortalidad materna de 82,6 por cada 100 mil nacidos vivos.⁽⁸⁾ También es importante conocer que, de las causas directas de la mortalidad materna, los trastornos hipertensivos fueron la primera causa directa con el 21.4%.⁽⁹⁾ Además, esta enfermedad demuestra que existe una diferencia social y económica, pues en las embarazadas que viven en zonas con recursos limitados presentan 2.3 veces más riesgo de fenecer, a comparación, de aquellas que viven en las zonas más caras del Perú.⁽¹⁰⁾

A pesar de que la fisiopatología de la preeclampsia posiblemente involucre factores maternos y fetales/placentarios, actualmente se desconoce el desencadenante del desarrollo placentario anormal y la sucesiva cascada de eventos.⁽¹¹⁾ En la preeclampsia, la peroxidación de lípidos, que es un proceso que produce radicales libres, no está controlado.⁽¹²⁾

El conocimiento variado de la etiología ha permitido mejorar pruebas que podrían posibilitar la intervención desde el inicio del embarazo⁽¹³⁾, sin embargo, dentro de los factores menos estudiados para la prevención de esta enfermedad es la nutrición, Actualmente se encuentran vigentes algunos estudios que han valorado la utilidad de la suplementación de Vitamina C y E en conjunto⁽¹⁴⁻¹⁷⁾ y por separado.⁽¹⁸⁻²⁰⁾ Estos ensayos han tenido distintas finalidades vinculados con los síntomas y/o prevención en mujeres con Preeclampsia.^(21,22)

En la actualidad se sabe que los antioxidantes son fundamentales para conservar la función celular en una gestación sana.⁽²³⁾ Se ha propuesto que la preeclampsia es un trastorno de aumento estrés oxidativo, ofreciendo la posibilidad de una terapia dirigida en la reducción del estrés oxidativo con antioxidantes.⁽²⁴⁾ De esta manera, estas observaciones llevaron a la hipótesis de que la suplementación temprana con antioxidantes podría ser eficaz para disminuir el estrés oxidativo y mejorar la función del endotelio vascular, previniendo así el curso de la preeclampsia. Sin embargo, otros estudios no han encontrado dicha asociación ^(20,25), por lo cual, actualmente, aún existen controversias al respecto.

Por ello consideramos la importancia de realizar una revisión sistemática, para demostrar la eficacia de la Vitamina C y E en la prevención de esta enfermedad.

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Cuál es la eficacia de la suplementación de Vitamina C y E para disminuir el riesgo de Preeclampsia?

1.3. LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

La presente tesis sigue la línea de investigación de: Salud materna, perinatal y neonatal.

1.4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La preeclampsia actualmente es un problema de salud pública, porque incide significativamente en las tasas de morbilidad y mortalidad materna perinatal a nivel mundial y nacional.

Hasta el momento no se ha identificado un tratamiento definitivo que ayude a prevenir esta enfermedad ya que la mayoría de los enfoques terapéuticos que existen actualmente son para el momento en que la preeclampsia ya ha sido diagnosticada.

Frente a ello, el rol de la nutrición en esta enfermedad es importante. Por ejemplo, el uso de las vitaminas con poder antioxidante, como la E y la C, nos podrían permitir conservar la función celular en un embarazo normal, y con ello evitar esta enfermedad.

Es por ello, que con la presente investigación se busca nuevos enfoques terapéuticos para prevenir esta patología, especialmente en personas de alto riesgo, y que se pueda

reducir la mortalidad materno fetal, el parto prematuro y la hospitalización en la Unidad de cuidados intensivos neonatales.

1.5. DELIMITACIÓN

El presente estudio es una revisión sistemática que recopiló en diversas bases de datos estudios primarios que evalúen la eficacia de la suplementación de la vitamina C y E y el riesgo de desarrollo de preeclampsia.

1.6. OBJETIVOS

- Objetivo General:
Determinar la eficacia de la suplementación de Vitamina C y E para la prevención de preeclampsia.
- Objetivos Específicos:
Describir las características de los estudios incluidos.
Evaluar el riesgo de sesgo de los estudios.
Generar una medida de eficacia para cada uno de los desenlaces propuestos.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes de investigación

Fatemeh et al en su estudio “Factors effective in the prevention of Preeclampsia-A systematic review” en el 2020 halló que la heparina de bajo peso molecular y la enoxaparina tuvieron un efecto positivo en la disminución de la preeclampsia. Sin embargo, respecto al uso de aspirina en diferentes dosis, hubo resultados controvertidos en la reducción de la incidencia de preeclampsia. Por su parte, con la vitamina E y C, un estudio informó su efecto sobre la reducción de la incidencia de preeclampsia en 200 participantes.^(1,26)

Cardoso et al en su artículo “The effects of vitamin E and C on the prevention of Preeclampsia and Newborn outcome: A case-control study” en el 2016 encontró una incidencia de preeclampsia del 7% en los casos y 13% en los controles. Las primigrávidas en el grupo de control mostraron un 36% más de riesgo de desarrollar preeclampsia en comparación con los casos. Hubo más partos prematuros en el grupo sin vitaminas en comparación con el grupo con suplementos vitamínicos y hubo una reducción del 50% en el riesgo de mortinatos y muertes neonatales en el grupo con suplementos vitamínicos. Es por ello que recomiendan la ingesta rutinaria de vitamina C y E en todas las embarazadas.⁽²⁷⁾

Bilodeau et al en su estudio “The plasma antioxidant vitamin status of the INTAPP cohort examined: the unsuspected importance of β -carotene and γ -tocopherol in preeclampsia” en el 2021 encontraron que la suplementación con vitamina E + C aumenta los niveles de α -tocoferol en un 40%, pero se asoció con una disminución del 57% en la isoforma de γ -tocoferol para todos los grupos de estudio ($p < 0,001$). Es por ello que recomiendan un enfoque más personalizado que se dirija a los niveles subóptimos de antioxidantes específicos sin alterar la relación α / γ -tocoferol ya que podría ser un enfoque más exitoso para contrarrestar el estrés oxidativo en la Preeclampsia.⁽²⁸⁾

Taravati et al en su artículo “Comprehensive analysis of oxidative stress markers and antioxidants status in preeclampsia” en el 2018 su estudio casos y controles observaron una disminución estadísticamente significativa en el nivel antioxidante total en mujeres con preeclampsia, es por ello que plantean la hipótesis de que el estrés oxidativo podría ser un riesgo potencial para el inicio de preeclampsia debido a la incapacidad antioxidante para neutralizar los radicales libres y el aumento de los productos de estrés oxidativo.⁽²⁴⁾

Lorzadeh et al en el artículo “Investigating the preventive effect of vitamins C and E on preeclampsia in nulliparous pregnant women” en el 2018 encontraron que 5 de las 80 pacientes fueron tratadas con vitaminas C y E presentado con preeclampsia, mientras que la tasa de preeclampsia fue mayor en controles (14 de 80 pacientes), es por ellos que concluyen que probablemente la vitamina C y E si tenga efecto preventivo como antioxidantes sobre la preeclampsia.⁽²⁹⁾

Moquillaza et al en su artículo “Modelo predictivo de preeclampsia según el consumo de macronutrientes mediante aprendizaje automático en un hospital de Lima, 2019” determinaron que el consumo de lípidos y carbohidratos se asocia significativamente con la preeclampsia, es por ello que recomiendan que se estudie más la alimentación diaria de la gestante, con lo cual se podrían utilizar este conocimiento en los controles prenatales y evitar que se presente esta enfermedad.⁽³⁰⁾

Ñaupari en su investigación “Influencia de los hábitos alimentarios sobre la preeclampsia en gestantes que asisten al Instituto Nacional Materno Perinatal 2015” describió que, la repetición de comidas, la naranja y el limón se hallaron como los más ingeridos; y que una ingesta menor a 3 veces por semana de limón incrementaba cinco veces el riesgo de preeclampsia.⁽³¹⁾

Castro et al, en su revisión “Nutrición de la mujer antes y durante el embarazo y resultados maternos perinatales” del 2021 respaldan que una nutrición adecuada antes y durante el embarazo con una suplementación adecuada de vitaminas tienen una participación importante en la prevención de la preeclampsia, y esto se debería a su participación en diversos procesos como el estrés oxidativo.⁽³²⁾

Sánchez en su estudio “Actualización en la epidemiología de la preeclampsia” describió que, en el Perú, los desórdenes hipertensivos leves a severos han sido encontrados desde 4,11% hasta 10,8% en gestantes que acuden a hospitales peruanos y dentro de los factores dietéticos y protectores, hallaron el suplemento de antioxidantes (vitaminas C y E).⁽³³⁾

Guevara en su artículo “Estado actual de la morbilidad materna extrema en el Perú” del 2016, menciona que, en Instituto Nacional Materno Perinatal, hasta el año 2015, se han reportado 1107 casos de morbilidad materna. La primera causa asociadas ha sido la preeclampsia severa con 543 casos. Y recomienda que se inicie una identificación de los casos en todos los hospitales del Perú para poder prevenirlo adecuadamente.⁽³⁴⁾

2.2. BASES TEÓRICAS

2.2.1. Preeclampsia:

La preeclampsia es un trastorno progresivo multisistémico que se caracteriza por la aparición de una nueva hipertensión (presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg y / o presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg) y proteinuria o una nueva aparición de hipertensión más falla de órganos diana con o sin proteinuria después de 20 semanas de gestación o posparto en una mujer previamente normotensa.⁽³⁵⁾

2.2.2. Detección Temprana de la enfermedad y reducción de riesgos:

En la primera visita prenatal, se debe detectar de los factores de riesgo de preeclampsia y debe realizarse de forma rutinaria para identificar a las mujeres con alto riesgo de desarrollar la enfermedad.⁽³⁶⁾ Actualmente se trata con aspirina en dosis bajas durante el embarazo ya que puede reducir este riesgo, sin embargo, no siempre se recomienda.⁽³⁷⁾

Es habitual realizar pruebas de proteinuria en cada visita prenatal, aunque esta práctica no se ha evaluado rigurosamente y no se ha demostrado que mejore los resultados preventivos.⁽³⁸⁾

2.2.3. Fisiopatología:

La fisiopatología de la preeclampsia probablemente involucra factores maternos y fetales. La vasculatura miometrial y decidual en el sitio de implantación placentaria durante un embarazo normal, se remodela de tal manera que la parte terminal de las arteriolas espirales se abre de par en par, lo que da como resultado un sistema de alta capacidad y baja resistencia para proporcionar un intercambio óptimo de oxígeno y nutrientes materno-fetal.⁽³⁾ Sin embargo, en la preeclampsia, existe una alteración de la remodelación de las arterias uterinas en espiral por los trofoblastos extravelosos que generan una disminución de la perfusión placentaria. En consecuencia, el flujo sanguíneo arterial intermitente genera episodios repetidos de isquemia, creando así un entorno favorable para el desarrollo de estrés oxidativo.⁽³⁹⁾ El daño oxidativo en la placenta ocasiona una inflamación, apoptosis y la liberación de desechos celulares en la circulación materna, junto con varios factores anti-angiogénicos, como la tirosina quinasa 1 similar a fms soluble (sFlt1) y la endoglina soluble (sEng), citocinas y oxidantes. Estos factores actúan sobre el endotelio vascular materno e inducen el estrés oxidativo. Esto produce una disfunción endotelial sistémica que se caracteriza por inflamación y constricción vascular.⁽⁴⁰⁾ Es por ello, que el estrés oxidativo es

considerado como el componente central de la disfunción placentaria y endotelial, siendo la etiología causante de la Preeclampsia.

2.2.4. Estrés oxidativo:

El estrés oxidativo se define como "un entre la formación de sustancias oxidantes y las moléculas antioxidantes, que provoca una interrupción de la señalización y control redox y / o daño molecular".⁽⁴⁰⁾ Involucra especies reactivas de oxígeno (ROS), siendo el más común el superóxido, peróxido de hidrógeno, y el radical hidroxilo y debido a sus propiedades altamente reactivas, pueden causar daño estructural y fisiológico al ADN, ARN, proteínas y lípidos, incluidos los lípidos unidos a la membrana celular.⁽⁴¹⁾

El estrés oxidativo también puede resultar de la falta de antioxidantes.⁽⁴²⁾ Hay dos categorías de antioxidantes: enzimáticos y no enzimáticos, Los antioxidantes enzimáticos más relevantes son el superóxido dismutasa, hemoxigenasa, catalasa, glutatión peroxidasa y la tioredoxina. una enzima dependiente del micronutriente selenio, forma parte de un rol decisivo en la limitación de peróxidos de hidrógeno y lípidos. Esta enzima utiliza glutatión la cual neutraliza las especies reactivas de oxígeno y desempeña un papel en el mantenimiento de las vitaminas C y E en su forma reducida.⁽⁴³⁾

2.2.5. Vitamina C:

La vitamina C, es un oligoelemento soluble en agua, implicado en la asimilación de colágeno y en los mecanismos de defensa antioxidantes.⁽²³⁾ En algunos países del occidente, el régimen alimentario aconsejable actual para las mujeres no embarazadas de vitamina C es de 75 mg. Durante el embarazo, las necesidades de vitamina C aumentan a medida que el ácido ascórbico se transporta por medio de la placenta. En consecuencia, los valores de dicha vitamina en el plasma materno se reducen en la gestación y las necesidades aumentan a 80-85 mg por día.⁽⁴⁴⁾ La vitamina C como antioxidante, protege los tejidos del cuerpo del agravio originado por los radicales libres nocivos y ayuda a prevenir el estrés oxidativo.⁽²³⁾

2.2.6. Vitamina E:

La vitamina E es una nutriente liposoluble ubicua en diferentes comidas. Actúa ayudando a precaver el estrés oxidativo, el cual se distingue por un desorden de radicales libres y un decrecimiento de los antioxidantes disponibles.⁽⁴⁵⁾ A pesar que actualmente no haya evidencia sobre la certeza de la utilización de esta

vitamina en la gestación, la Junta de Alimentos y Nutrición del Instituto de Medicina de Estados Unidos estableció un tope del consumo de esta vitamina durante la gestación de 1000 mg por día.⁽¹⁹⁾

2.2.7. Vitamina C y E y riesgo de preeclampsia:

Es importante saber que una característica importante en la progresión de estas complicaciones como la rotura prematura de membranas, restricción de crecimiento intrauterino y preeclampsia es el estrés oxidativo.⁽⁴⁶⁾

La vitamina C actúa eliminando los radicales libres, así mismo, interactúa con la vitamina E, ayudándola a convertirse en una forma útil para regenerar y mantener las reservas corporales adecuadas.⁽⁴⁷⁾

Los suplementos de vitamina E y C a menudo se administran al mismo tiempo con el fin de emplear dicho enlace y elevar los antioxidantes tanto en la etapa lipídica y acuosa.⁽⁴⁷⁾

Se ha evidenciado que tener una mayor ingesta dietética de estas vitaminas al comienzo de la gestación se ha vinculado con un aumento de peso al nacer y peso de la placenta y sus niveles séricos deficitarios se han asociado con mayor riesgo de preeclampsia, parto prematuro, infecciones, anemia materna y rotura prematura de membranas.⁽⁴⁸⁾

DEFINICIONES CONCEPTUALES

- Preeclampsia: Presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg y/o Presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg en dos oportunidades con una diferencia mínima de 4 horas entre tomas después de las 20 semanas de gestación. Más proteinuria ≥ 300 mg en muestra de orina de 24 o índice proteína/creatinina en orina ≥ 0.3 mg/dL, o Examen químico de orina con mínimo 2 +.
- Vitamina C: La vitamina C es un poderoso antioxidante soluble en agua que se asocia con varios efectos beneficiosos en el sistema inmune.
- Vitamina E: La vitamina E es un nutriente liposoluble vigente en muchos alimentos. Ejerce su función como antioxidante y ayuda a prevenir el estrés oxidativo.

DEFINICIONES OPERACIONALES

- Preeclampsia: Si criterios de severidad, no criterios de severidad. Presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg y/o Presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg
- Vitamina C: Suplementación de Vitamina C
- Vitamina E: Suplementación de Vitamina E

3. HIPOTESIS Y VARIABLES

3.1.1. HIPOTESIS GENERAL

La suplementación de Vitamina C y E es eficaz para la prevención de preeclampsia.

3.1.2. VARIABLES:

Variable dependiente:

- Preeclampsia

Variable independiente:

- Vitamina C
- Vitamina E

4. METODOLOGÍA

4.1. Diseño del estudio

El siguiente trabajo es una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados con metaanálisis. El trabajo fue realizado por medio de una búsqueda de información, las cuales fueron Pubmed/Medline, SCOPUS, Cochrane, EMBASE y Google Scholar. Basada en los términos clave: Preeclampsia, ácido ascórbico, vitamina E, y otras palabras claves relacionadas. La estrategia de búsqueda completa por cada base de datos se encuentra disponible en el anexo n°1.

Una vez seleccionados, se procedió a buscar la referencia bibliográfica de aquellos estudios que los citan, y de ese modo encontrar nuevos estudios que no estuvieron en la búsqueda inicial.

4.1 Población y muestra

La población del estudio son los ensayos clínicos aleatorizados que evalúen el efecto de la suplementación de Vitamina C y E para el riesgo de preeclampsia.

4.2 Criterios de inclusión

- Estudios realizados en embarazadas de cualquier edad con riesgo de preeclampsia.
- Estudios de tipo ensayos clínicos aleatorizados.
- Estudios que solo utilicen riesgos relativos en sus estudios.
- Estudios en idiomas: inglés, español.

4.3 Criterios de exclusión

- Estudios observacionales de tipo transversales, casos controles y cohorte.
- Reporte de casos, editoriales, cartas al editor, revisiones narrativas.
- Resúmenes de congresos.
- Estudios no disponibles en su versión completa.

Selección de estudios:

En la selección se hizo uso del software online Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>), para poder seleccionar los artículos encontrados de cada base de información. De igual manera, se utilizó para retirar los estudios que estén idénticos. Posteriormente, dos investigadores nos encargamos individualmente de revisar los títulos y resúmenes con el fin de obtener los artículos que cumplieran con los criterios de selección ya mencionados.

Posteriormente, clasificamos independientemente las revisiones para después cotejar nuestras conclusiones. Si estábamos acorde que un estudio debía ser “incluido”, pues lo incluiríamos, del mismo modo si no debía ser incluido. En cuyo caso no estuviéramos de acuerdo, el asesor tomaría la decisión luego de evaluar el artículo. Al terminar la revisión inicial, se revisó el texto completo de todos los artículos incluidos.

Recolección de datos:

Se extrajo toda la información y se llenó en el formato de Microsoft Excel 2016.

Posterior a ello, de manera independiente, guardamos los datos de los artículos incluidos.

Se rescató la siguiente información de cada artículo seleccionado: títulos, autor, año, población, periodo, criterios de inclusión y exclusión, intervención, control y desenlaces.

Posteriormente, se compararon las bases de datos, y en caso hubiera discrepancia, el asesor revisaría el artículo original y tomaría la decisión final.

Procedimientos para evaluación de calidad de estudios científicos:

Para estimar la clase de estudios escogidos se utilizó la herramienta de riesgo de sesgo Risk of bias (RoB 2).

Supervisión y monitoreo de actividades:

Realizamos reuniones semanales con el asesor, para determinar la progresión. No obstante, para la primera etapa fue realizada por el asesor y el equipo de investigación del Instituto de Investigaciones en Ciencias Biomédicas - INICIB.

Procesamiento y análisis estadístico:

Primeramente, el análisis de estudio que hicimos fue cualitativo, el cual se describió a todos los estudios incorporados de modo particular. Más adelante, se hizo un análisis cuantitativo, al cual se diseñó un metaanálisis. Solo en circunstancias en el que se hallen estudios idóneos a efectuarlos por cada resultado a evaluar. De esta manera, se realizaría el metaanálisis aislado por cada subgrupo según el tipo de estudio. Se realizó un metaanálisis de efectos aleatorios y fijos, según la heterogeneidad de cada análisis. Se calculó la razón de riesgo por cada resultado dicotómico y las diferencias de medias ponderadas o estandarizadas en caso de los resultados numéricos.

Cada metaanálisis fue evaluada la heterogeneidad con el estadístico I². Se consideró un I² igual o mayor de 40% como alta heterogeneidad, de manera que se utilizaría efectos aleatorios. Si no, se utilizaría un análisis de efectos fijos.

Aspectos éticos:

Es un análisis secundario de estudios científicos finalizados, el cual no se manipuló información personal. Finalmente, el proyecto de investigación fue evaluado por el Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Ricardo Palma (Código: PG 126 – 021) y fue registrado en el repositorio PROSPERO. (ID: CRD42021287051)

Limitaciones:

En el presente estudio tiene diferentes limitaciones. Primero, el nivel de sesgo observado en cada estudio, el cual concluimos que fueron muy diversos en cada uno de ellos. Segundo, no encontramos claridad en los métodos y procesos planeados en cada estudio por lo que aumentó la posibilidad de encontrar muchos estudios duplicados. Finalmente, la poca claridad en la forma de presentar los resultados reduce el potencial de utilidad para los futuros aportes clínicos.

5. RESULTADOS***Estudios elegibles***

Se identificó un total de 1475 publicaciones. Después de remover los duplicados (354) se evaluaron 1111 manuscritos a través del título y resumen. Luego se excluyeron 1079 estudios y se obtuvieron 32 artículos a texto completo. Finalmente, luego de aplicar los criterios de selección, se quedó con 7 artículos (figura 1). Las razones de exclusión del último grupo están dentro de metodología.

Características de los estudios

De los 7 estudios incluidos (n=4283), la muestra estuvo conformada desde 109 mujeres hasta 2640 mujeres. Todos los estudios incluidos fueron Ensayos clínicos aleatorizados. Del total de casos, el riesgo de preeclampsia con suplementación con las vitaminas C y E tuvo una prevalencia del 3.1% hasta 41.6%. Asimismo, el riesgo de preeclampsia con placebo tuvo una prevalencia del 4.1% hasta 41.3%. Las mujeres tuvieron un tratamiento diario con vitamina C (1000 mg) y vitamina E (400UI) en 6 estudios. Y un solo estudio solo tomó vitamina C (1000 mg). Las mujeres tomaron como placebo, celulosa microcristalina, que era idéntica a las tabletas de vitamina C en forma, color y tamaño y aceite de semilla de girasol que era idéntica a las tabletas de vitamina E.

A las participantes de los estudios tuvieron visitas prenatales de rutina, en cada visita se les tomaba la presión arterial, el peso y excreción de proteínas urinarias.

6 estudios definían Preeclampsia como 2 tomas de presión arterial con un intervalo de 4 horas entre toma y toma en el cual la presión arterial sistólica sea mayor de 140 o una diastólica de 90 después de la semana 20.

La Proteinuria se midió con una tira reactiva en una muestra de orina limpia y en el chorro medio. Y 6 estudios lo definieron como proteinuria 300 mg por 24 horas o 2 o más cruces en dos o más ocasiones con 4 horas de diferencia.

1 estudio no describió como evaluó la preeclampsia en su estudio.

Evaluación del riesgo de sesgo

Los 7 estudios seleccionados fueron evaluados usando la herramienta Rob 2 para Ensayos clínicos aleatorios. Todos tuvieron una calidad alta y baja del nivel de sesgo. No se evaluó sesgo de publicación debido a la poca cantidad de artículos (menos de 10). Tabla 1.

Metaanálisis para Vitamina C y E por preeclampsia

Para el caso del análisis de vitamina C y E por preeclampsia, los estudios que, de forma independiente, solo los estudios de Baezley et al, Kiondo et al y Spinnato et al. presentaron una asociación estadísticamente significativa. Finalmente, de manera global, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre ambas variables de interés (RR: 1,03; IC 95% 0,78 – 1,26) figura 2

Todos los estudios incluidos en el análisis presentaron baja heterogeneidad: chi cuadrado ($p=0.85$) e I cuadrado (0%)

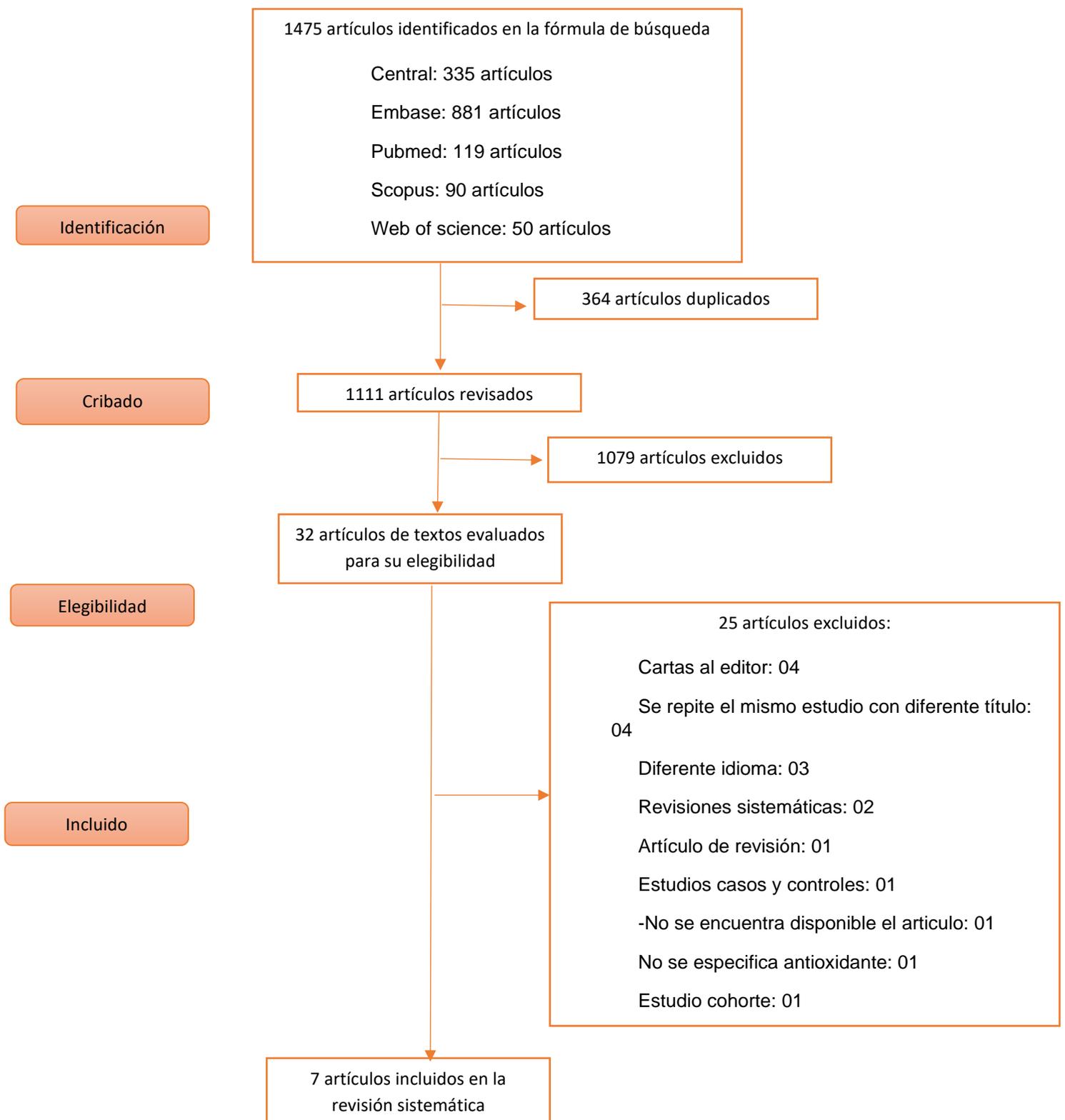


Figura1: Diagrama de flujo

Tabla 1. Evaluación de la calidad de los estudios incluidos mediante la herramienta Risk of bias (RoB 2).

Autor, año	Proceso de aleatorización	Desvío de la intervención	Pérdida de datos	Medición de los resultados	Desenlaces informados	Riesgo de sesgo
Antioxidant Therapy to Prevent Preeclampsia A Randomized Controlled Trial (Spinnato et al – 2007)	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green
An international trial of antioxidants in the prevention of preeclampsia (INTAPP) (H. Xu et al – 2012)	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Green
Vitamins C and E to Prevent Complications of Pregnancy Associated Hypertension (M. Roberts et al – 2010)	Green	Green	Red	Yellow	Yellow	Yellow
World Health Organisation multicentre randomised trial of supplementation with vitamins C and E among pregnant women at high risk for pre-eclampsia in populations of low nutritional status from developing countries (J. Villar et al – 2009)	Green	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow
Vitamin c and e supplementation in women at high risk for preeclampsia: a double-blind placebo controlled trial (D. Beazley et al – 2004)	Red	Green	Red	Red	Red	Red
Vitamins C and E and the Risks of Preeclampsia and Perinatal Complications (Alice R. Rumbold et al – 2006)	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Green
The effects of vitamin C supplementation on pre-eclampsia in Mulago Hospital, Kampala, Uganda: a randomized placebo controlled clinical trial. (P.Kiondo et al – 2014)	Green	Green	Yellow	Green	Yellow	Green

1. Proceso de aleatorización: Señala si es ensayo clínico aleatorizado, el tamaño de muestra, adecuada descripción de características basales.
2. Proceso de intervención: Se hace mención al mecanismo de cegamiento y el proceso de cómo se realizó.
3. Pérdida de datos: Mención si hubo pérdidas en el seguimiento, reportar el porque de dichas pérdidas, se debe efectuar métodos para limitar dichas pérdidas.
4. Medición del desenlace: Debe haber información sobre como fue medido el desenlace, y si se califica mediante una prueba objetiva.
5. Selección de los resultados reportados: Verificar si el manuscrito estuvo reportado en Clinicaltrials y si el protocolo está disponible.

Tabla 2. Características y resultados de los estudios incluidos sobre la asociación entre las vitaminas C y E y preeclampsia

Autor año	País	Tipo de estudio	Muestra	Variable de Resultado	Medida de Preeclampsia
Spinnato II et al 2007	Brasil	Ensayo clínico aleatorio	739 mujeres	Preeclampsia	Presión arterial: Presión arterial sistólica de 140 mmHg o una presión arterial diastólica de 90 mmHg
H. Xu et al 2012	Canada y Mexico	Ensayo clínico aleatorio	2640 munerer	Preeclampsia	Presión arterial: 2 lecturas de presión arterial sistólica de 140 mmHg y diastólica de 90 mmHg tomados con 4 horas de diferencia, pero dentro de 72 horas que ocurren a las 20 semanas de gestación.
M. Roberts et al 2010	Estados Unidos	Ensayo clínico aleatorio	1054 mujeres	Preeclampsia	Presión arterial: Presión sistólica entre 140-159 mmHg o una presión diastólica entre 90-109 mmHg en dos ocasiones con intervalo de 2-240 horas.
J. Villar et al 2009	Nagpur, India; Lima y Trujillo, Perú; capa Town, Sudáfrica; y Ciudad Ho Chi Minh, Vietnam	Ensayo clínico aleatorio	1365 mujeres	Preeclampsia	2 o más lecturas de presión arterial diastólica mayor de 90 mmHg tomadas con diferencia de 4 horas después de las 20 semanas de embarazo o en periodo postnatal temprano excluyendo labor de parto.
D. Beazley et al 2004	Estados Unidos	Ensayo clínico aleatorio	109 mujeres	Preeclampsia	
Alice R. Rumbold et al 2006	Australia	Ensayo clínico aleatorio	1877 mujeres	Preeclampsia	Presión arterial sistólica mayor o igual de 140 mmHg o presión arterial diastólica mayor o igual 90 mmHg en al menos 2 ocasiones con 4 de diferencia después de las 20 semanas de gestación y uno o más de lo siguiente: proteinuria, insuficiencia renal, enfermedad hepática, problemas neurológica, hematológicas.
P.Kiondo et al 2014	Uganda	Ensayo clínico aleatorio	932 mujeres	Preeclampsia	Presión arterial mayor e igual de 140/90 mmHg medida con una mujer sentada utilizando un esfigmomanómetro de mercurio. La presión arterial se repitió después de 4 horas.

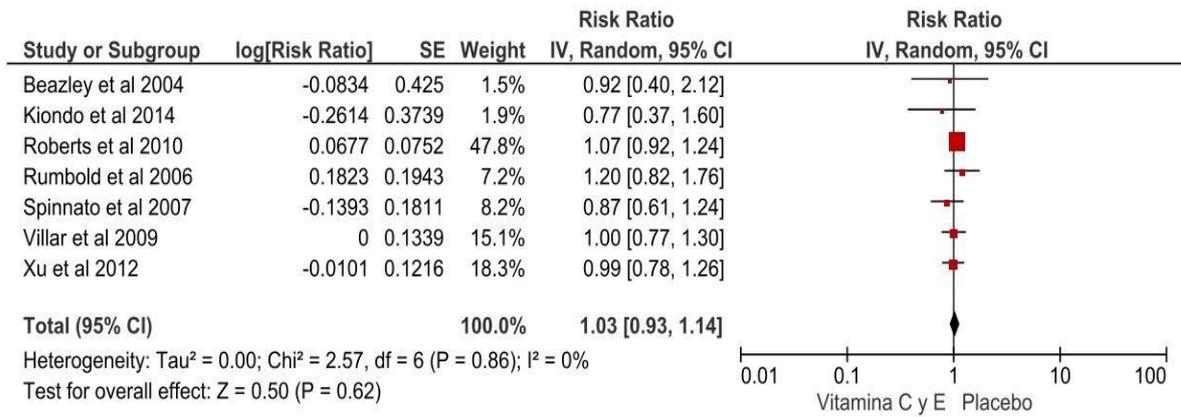


Figura 2. Forest plot de efectos aleatorios en vitamina C y E vs Placebo en preeclampsia.

6. DISCUSIÓN

La preeclampsia desencadena efectos materno fetales adversos, por lo cual es importante identificar formas seguras de prevenir dicha enfermedad.⁽⁴⁹⁾ Con el fin de conocer si el consumo de vitamina C y E podían prevenir el riesgo de preeclampsia, el presente estudio realizó una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados del tema. Según los análisis realizados, este estudio encontró que la suplementación estas vitaminas en forma conjunta durante el embarazo no reduce el riesgo de preeclampsia en mujeres con riesgo de padecer esta enfermedad.

Si bien ya han existido revisiones sistemáticas con un tiempo de antigüedad de hace más de 10 años^(13,50); tampoco se encontraron efecto beneficioso. No obstante, este periodo de tiempo que pasó desde que se hizo la última RS en el año 2011, fue otro motivo importante porque se decidió realizar este trabajo, con el propósito de notar si había habido cambios en estos últimos años, más aún porque se han explorado en estos tiempos el posible rol preventivo de las vitaminas.⁽¹³⁾

Para probar la eficacia de estas vitaminas, se seleccionaron gestantes con riesgo de preeclampsia. Para ello, estas investigaciones reclutaron a las mujeres diagnosticadas con hipertensión crónica no proteinúrica o el antecedente del embarazo previo con preeclampsia que progresó más allá de las 20 semanas, embarazo múltiple, enfermedad renal, diabetes pregestacional.^(14-17,20,25,51)

La fisiopatología de la preeclampsia aún no está totalmente clara, y en la mayoría de revisiones se afirma que existe una exposición materna al trofoblasto placentario, el cual sería responsable de desencadenar una respuesta inflamatoria sistémica, el cual contribuye al estado de estrés oxidativo.⁽⁴⁰⁾ Por ello, a partir de la plausibilidad biológica, nos podría indicar que podría servir como prevención el uso de sustancias antioxidantes. A partir de este concepto, la vitamina C y E se han propuesto por mucho tiempo como una estrategia de prevención sobre la hipótesis del aumento del estrés oxidativo en la patogenia de la preeclampsia.^(14,15) Sin embargo, aún no está claro por qué la suplementación de dichas vitaminas durante el embarazo no reduce el riesgo de preeclampsia.

A partir de aquí se pueden abordar diferentes explicaciones. Por un lado, es probable que sea porque el estrés oxidativo no es importante en la vía causal de este trastorno. Por lo tanto, no sería posible que el revertir el estrés oxidativo reduzca el riesgo de preeclampsia. Sin embargo, hay estudios que han demostrado su rol patogénico en las enfermedades crónicas, incluida esta, por lo que no podemos ignorar su papel.⁽¹³⁾ Frente a ello, otra explicación, y quizás la más acertada, sería que la ingesta de estas vitaminas inició después del embarazo. Se sabe que el rol nutricional es importante, pero no actúa de manera inmediata, necesitando tiempo para ejercer su efecto.⁽¹³⁾ Si se inició la ingesta en el mismo periodo que inició el embarazo, no le da tiempo para actuar sobre placentogénesis⁽¹⁷⁾, lo que quizá no hubo el tiempo suficiente para que estas pudieran disminuir la probabilidad de prevenir la preeclampsia.

Además, no se puede negar el efecto que tiene la vitamina C y E sobre las enfermedades crónicas. En un estudio, se encontró que los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tienen niveles bajos de antioxidantes, es por ello que se investigó la

hipótesis de que estas deficiencias representan una compensación inadecuada de un aumento del estrés oxidativo.⁽⁵²⁾ Frente a ello, en un ensayo clínico aleatorio se mostró que la suplementación con vitamina C (1000 mg) tuvieron niveles más bajos de glucosa en sangre que los que no tomaron.⁽⁵³⁾

A su vez, otras vitaminas han tenido una actuación más clara en esta enfermedad. Por ejemplo, en estudios más recientes se ha demostrado que la Vitamina D y Calcio podría ayudar a reducir el riesgo de esta enfermedad ^(54,55), dentro de sus resultados han sugerido que el suplemento de calcio podría ayudar reducir dicho riesgo. Por otro lado, la vitamina D interviene en la regulación del metabolismo óseo, la absorción de calcio y fosfato, así como el mantenimiento de la función muscular.⁽⁵²⁾ Estudios indican que el déficit de vitamina D es un factor de riesgo de la preeclampsia, proponen que esta relación es probable ya que durante el embarazo, los niveles bajos de 25-hidroxitamina D predisponen a una respuesta inflamatoria, y posterior a ello provoca una disfunción endotelial lo que explicaría la relación con la fisiopatología de dicha enfermedad.⁽⁵⁶⁾ Lo que podría demostrar el beneficio de esta vitamina.

Es importante reconocer que en el embarazo existe una mayor demanda nutricional, en el que si existe una nutrición materna inadecuada está más propensa a complicaciones en el embarazo como preeclampsia, partos prematuros e incluso aumento de mortalidad.⁽⁵⁷⁾

Limitaciones del estudio

En el presente estudio tiene algunas limitaciones. Primero, en varios estudios tuvieron mayor sesgo en la medición de resultados ya que no cuentan con un numero de muestras igual para ambos grupos y tampoco se sabe cómo fue medido dicho resultado.

Además, existen diferencias en la variación de los tamaños de muestra siendo el mínimo 109 mujeres y el máximo 2640, otro aspecto es la duración de la terapia con la suplementación de vitamina C y E, algunos fueron reclutadas entre las 12-22 semanas hasta el momento de dar a luz. Esta variación puede ser por la falta de consenso sobre estos aspectos por parte de la comunidad científica.

Sin embargo, la fiabilidad de los resultados está respaldada por: el uso de la metodología más rigurosa para realiza una revisión sistemática ensayos controlados aleatorizados, la inclusión de ensayos planificados que investigaron la eficacia de las vitaminas C y E para la prevención de preeclampsia y los estrechos intervalos de confianza obtenidos que hicieron que nuestros resultados sean más precisos.

Si bien encontramos estudios en los cuales nos definían que no era una relación estadísticamente significativa, era importante realizar el estudio con el fin de reagrupar toda la diversa información vigente, de manera que la búsqueda sea mucho más eficiente en futuras revisiones.

7. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

7.1. CONCLUSIONES

- Existen diferentes estudios a lo largo de los años sobre el presente tema, sin embargo, ninguno ha dado un seguimiento a las pacientes para contemplar los efectos a largo plazo.
- Hasta la actualidad no está claro la fisiopatología de la preeclampsia, sin embargo, con la suplementación de vitamina C y E no se ha demostrado un efecto beneficioso desde la gestación.
- No existen estudios hasta el momento que demuestren si la suplementación de vitamina C y E es útil para prevenir preeclampsia, si esta se suplementa meses previos a la gestación.

7.2. RECOMENDACIONES

- Se requieren más investigaciones para determinar los efectos a largo plazo de las vitaminas C y E en las mujeres que han tenido una suplementación previa durante el embarazo de dichas vitaminas.
- Considerar que a partir de ahora los futuros estudios sean realizados meses previos a la gestación con la misma suplementación para identificar si existen cambios.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ACOG Practice Bulletin. Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2020;135(6):e237. doi:10.1097/AOG.0000000000003891
2. Norwitz E. Preeclampsia: Management and prognosis [Internet]. UpToDate. 2021. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/preeclampsia-management-and-prognosis?search=preeclampsia&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
3. Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, Tita ATN, Oparil S. Preeclampsia-Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(14):1690–702. doi:10.1016/j.jacc.2020.08.014
4. Kirby Ojeda CP. Síndrome hipertensivo del embarazo en Ecuador y Latinoamérica. 2019 [citado el 24 de abril de 2022]; Disponible en: <http://repositorio.utmachala.edu.ec/handle/48000/13616>
5. Cantillano Aburto VM. Factores de riesgo asociados a Preeclampsia-eclampsia en mujeres hospitalizadas en el Hospital Alemán Nicaragüense, durante el periodo comprendido de noviembre 2018 a febrero del 2019 [other]. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua; 2019 [citado el 24 de abril de 2022]. Disponible en: <https://repositorio.unan.edu.ni/11144/>
6. Vázquez Martínez JC. Prevalencia de preeclampsia en embarazadas en el servicio de ginecología y obstetricia del Hospital Central del Instituto de Previsión Social, 2017. 2018;66–66.
7. Méndez DN. Nuevas interpretaciones en la clasificación y el diagnóstico de la preeclampsia. *MediSan.* 2016;20(04):517–31.
8. Situación epidemiológica de la mortalidad materna en el Perú. *Cent Nac Epidemiol Prev Control Enfermedades.* :72.
9. Guevara Rios E. Impacto de la pandemia en la salud materna en el Perú. *Revista Peruana de Investigación Materno Perinatal* [Internet]. 2021 [citado el 24 de abril de 2022]; Disponible en: <https://investigacionmaternoperinatal.inmp.gob.pe/index.php/rpinmp/article/view/230>
10. Reynaud AC, Pacheco-Romero J. Situación de la mujer y la gestante en el Perú. Perspectivas desde la Sociedad Peruana de Obstetricia y Ginecología. *Rev Peru Ginecol Obstet* [Internet]. 2021 [citado el 5 de octubre de 2021];67(1). doi:10.31403/rpgo.v67i2298
11. Karumanchi SA, Lim K-H, Phyllis A. Preeclampsia: Pathogenesis [Internet]. UpToDate. 2021. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/preeclampsia-pathogenesis?search=preeclampsia&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4
12. Marín R, Chiarello DI, Abad C, Rojas D, Toledo F, Sobrevia L. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in early-onset and late-onset preeclampsia. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020;1866(12):165961. doi:10.1016/j.bbadis.2020.165961

13. Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP, Hassan SS. Supplementation with vitamins C and E during pregnancy for the prevention of preeclampsia and other adverse maternal and perinatal outcomes: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(6):503.e1-12. doi:10.1016/j.ajog.2011.02.020
14. Spinnato JA, Freire S, Pinto E Silva JL, Cunha Rudge MV, Martins-Costa S, Koch MA, et al. Antioxidant therapy to prevent preeclampsia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2007;110(6):1311–8. doi:10.1097/01.AOG.0000289576.43441.1f
15. Xu H, Perez-Cuevas R, Xiong X, Reyes H, Roy C, Julien P, et al. An international trial of antioxidants in the prevention of preeclampsia (INTAPP). *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(3):239.e1-239.e10. doi:10.1016/j.ajog.2010.01.050
16. Roberts JM, Myatt L, Spong CY, Thom EA, Hauth JC, Leveno KJ, et al. Vitamins C and E to prevent complications of pregnancy-associated hypertension. *N Engl J Med*. 2010;362(14):1282–91. doi:10.1056/NEJMoa0908056
17. Villar J, Purwar M, Meriardi M, Zavaleta N, Thi Nhu Ngoc N, Anthony J, et al. World Health Organisation multicentre randomised trial of supplementation with vitamins C and E among pregnant women at high risk for pre-eclampsia in populations of low nutritional status from developing countries. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2009;116(6):780–8. doi:10.1111/j.1471-0528.2009.02158.x
18. Poston L, Raijmakers M, Kelly F. Vitamin E in preeclampsia. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1031:242–8. doi:10.1196/annals.1331.024
19. Rumbold A, Ota E, Hori H, Miyazaki C, Crowther CA. Vitamin E supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(9):CD004069. doi:10.1002/14651858.CD004069.pub3
20. Kiondo P, Wamuyu-Maina G, Wandabwa J, Bimenya GS, Tumwesigye NM, Okong P. The effects of vitamin C supplementation on pre-eclampsia in Mulago Hospital, Kampala, Uganda: a randomized placebo controlled clinical trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;14:283. doi:10.1186/1471-2393-14-283
21. Rumiris D, Purwosunu Y, Wibowo N, Farina A, Sekizawa A. Lower rate of preeclampsia after antioxidant supplementation in pregnant women with low antioxidant status. *Hypertens Pregnancy*. 2006;25(3):241–53. doi:10.1080/10641950600913016
22. Wang Z, Wang C, Qiu J, Ni Y, Chai S, Zhou L, et al. The Association between Dietary Vitamin C/E and Gestational Hypertensive Disorder: A Case-Control Study. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2018;64(6):454–65. doi:10.3177/jnsv.64.454
23. Castillo Velarde ER. Vitamina C en la salud y en la enfermedad. *Rev Fac Med Humana*. 2019;19(4):95–100. doi:10.25176/RFMH.v19i4.2351
24. Taravati A, Tohidi F. Comprehensive analysis of oxidative stress markers and antioxidants status in preeclampsia. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2018;57(6):779–90. doi:10.1016/j.tjog.2018.10.002
25. Rumbold AR, Crowther CA, Haslam RR, Dekker GA, Robinson JS, ACTS Study Group. Vitamins C and E and the risks of preeclampsia and perinatal complications. *N Engl J Med*. 2006;354(17):1796–806. doi:10.1056/NEJMoa054186

26. Rahnemaei FA, Fashami MA, Abdi F, Abbasi M. Factors effective in the prevention of Preeclampsia: A systematic review. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2020;59(2):173–82. doi:10.1016/j.tjog.2020.01.002
27. Cardoso PM, Surve S. The Effect of Vitamin E and Vitamin C on the Prevention of Preeclampsia and Newborn Outcome: A Case-Control Study. *J Obstet Gynaecol India.* 2016;66(Suppl 1):271–8. doi:10.1007/s13224-016-0885-z
28. Bilodeau J-F, Gagné A, Greffard K, Audibert F, Fraser WD, Julien P. The plasma antioxidant vitamin status of the INTAPP cohort examined: The unsuspected importance of β -carotene and γ -tocopherol in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2021;25:213–8. doi:10.1016/j.preghy.2021.06.009
29. Lorzadeh N, Kazemirad Y, Kazemirad N. Investigating the preventive effect of vitamins C and E on preeclampsia in nulliparous pregnant women. *J Perinat Med.* 2020;48(6):625–9. doi:10.1515/jpm-2019-0469
30. Moquillaza Alcantara VH, Guerrero Rosas AM. Modelo predictivo de preeclampsia según el consumo de macronutrientes mediante aprendizaje automático en un hospital de Lima, 2019. *Rev Peru Investig Materno Perinat.* 2020;8(4):14–8. doi:https://doi.org/10.33421/inmp.2019168
31. Ñaupari Santana SM. Influencia de los hábitos alimentarios sobre la preeclampsia en gestantes que asisten al Instituto Nacional Materno Perinatal 2015. Repos Tesis - UNMSM [Internet]. 2015 [citado el 5 de octubre de 2021]; Disponible en: <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/4704>
32. Castro-Silupu MY, Bazán-Ramírez A. Nutrición de la mujer antes y durante el embarazo y resultados maternos perinatales. *UCV Sci Bioméd.* 2021;4(2):59–76. doi:10.18050/ucvscienciabiomedica.v4i2.06
33. Sánchez SE. Actualización en la epidemiología de la preeclampsia: update. *Rev Peru Ginecol Obstet.* 2014;60(4):309–20.
34. Guevara Rios E. Estado actual de la morbilidad materna extrema en el Perú. *Rev Peru Investig Materno Perinat.* 2019;5(1):7–8. doi:https://doi.org/10.33421/inmp.2016156
35. Phyllis A, Baha S. Preeclampsia: Clinical features and diagnosis [Internet]. UpToDate. 2021. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/preeclampsia-clinical-features-and-diagnosis?search=preeclampsia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
36. Atallah A, Lecarpentier E, Goffinet F, Doret-Dion M, Gaucherand P, Tsatsaris V. Aspirin for Prevention of Preeclampsia. *Drugs.* 2017;77(17):1819–31. doi:10.1007/s40265-017-0823-0
37. Henao DE, Saleem MA. Proteinuria in preeclampsia from a podocyte injury perspective. *Curr Hypertens Rep.* 2013;15(6):600–5. doi:10.1007/s11906-013-0400-1
38. Ahmed A, Rezai H, Broadway-Stringer S. Evidence-Based Revised View of the Pathophysiology of Preeclampsia. *Adv Exp Med Biol.* 2017;956:355–74. doi:10.1007/5584_2016_168

39. Goulopoulou S, Davidge ST. Molecular mechanisms of maternal vascular dysfunction in preeclampsia. *Trends Mol Med.* 2015;21(2):88–97. doi:10.1016/j.molmed.2014.11.009
40. Sánchez-Valle V, Méndez-Sánchez N. Estrés oxidativo, antioxidantes y enfermedad. *Rev Investig Médica Sur.* 2013;20(3):161–8.
41. Aouache R, Biquard L, Vaiman D, Miralles F. Oxidative Stress in Preeclampsia and Placental Diseases. *Int J Mol Sci.* 2018;19(5):E1496. doi:10.3390/ijms19051496
42. Espinosa-Diez C, Miguel V, Mennerich D, Kietzmann T, Sánchez-Pérez P, Cadenas S, et al. Antioxidant responses and cellular adjustments to oxidative stress. *Redox Biol.* 2015;6:183–97. doi:10.1016/j.redox.2015.07.008
43. Coronado H M, Vega y León S, Gutiérrez T R, Vázquez F M, Radilla V C. Antioxidantes: perspectiva actual para la salud humana. *Rev Chil Nutr.* 2015;42(2):206–12. doi:10.4067/S0717-75182015000200014
44. Hutchinson ALO. Requerimientos nutricionales en el embarazo y de dónde suplirlos. *Rev Clínica Esc Med UCR-HSJD [Internet].* 2016 [citado el 5 de octubre de 2021];6(4). doi:10.15517/rc_ucr-hsjd.v6i4.26928
45. National Institutes of Health. Office of Dietary Supplements - Vitamina E [Internet]. [citado el 24 de abril de 2022]. Disponible en: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminE-DatosEnEspanol/>
46. Mora Agüero SD los Á, Zeledón Aguilera AS, Vargas Rubio T. Estrés oxidativo y antioxidantes: efectos en el embarazo. *Rev Medica Sinerg.* 2019;4(5):89–100. doi:10.31434/rms.v4i5.211
47. Castaño Amores C, Hernández Benavides PJ. Activos antioxidantes en la formulación de productos cosméticos antienvjecimiento. *Ars Pharm Internet.* 2018;59(2):77–84. doi:10.30827/ars.v59i2.7218
48. Martínez García RM, Jiménez Ortega AI, Navia Lombán B. Suplementos en gestación: últimas recomendaciones. *Nutr Hosp.* 2016;33:3–7. doi:10.20960/nh.336
49. Calvo JP, Rodríguez YP, Figueroa LQ. Actualización en preeclampsia. *Rev Medica Sinerg.* 2020;5(1):e340–e340. doi:10.31434/rms.v5i1.340
50. Polyzos NP, Mauri D, Tsappi M, Tzioras S, Kamposioras K, Cortinovis I, et al. Combined vitamin C and E supplementation during pregnancy for preeclampsia prevention: a systematic review [Internet]. *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet].* Centre for Reviews and Dissemination (UK); 2007 [citado el 24 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK73530/>
51. Beazley D, Ahokas R, Livingston J, Griggs M, Sibai BM. Vitamin C and E supplementation in women at high risk for preeclampsia: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(2):520–1. doi:10.1016/j.ajog.2004.09.005
52. Perichart-Perera O, Rodríguez-Cano AM, Gutiérrez-Castrellón P, Perichart-Perera O, Rodríguez-Cano AM, Gutiérrez-Castrellón P. Importancia de la suplementación en el embarazo: papel de la suplementación con hierro, ácido fólico, calcio,

vitamina D y multivitamínicos. *Gac Médica México*. 2020;156:1–26. doi:10.24875/gmm.m20000434

53. Dakhale GN, Chaudhari HV, Shrivastava M. Supplementation of vitamin C reduces blood glucose and improves glycosylated hemoglobin in type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind study. *Adv Pharmacol Sci*. 2011;2011:195271. doi:10.1155/2011/195271
54. Khaing W, Vallibhakara SA-O, Tantrakul V, Vallibhakara O, Rattanasiri S, McEvoy M, et al. Calcium and Vitamin D Supplementation for Prevention of Preeclampsia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Nutrients*. 2017;9(10):E1141. doi:10.3390/nu9101141
55. Fogacci S, Fogacci F, Banach M, Michos ED, Hernandez AV, Lip GYH, et al. Vitamin D supplementation and incident preeclampsia: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2020;39(6):1742–52. doi:10.1016/j.clnu.2019.08.015
56. Davies-Tuck M, Yim C, Knight M, Hodges R, Doery JCG, Wallace E. Vitamin D testing in pregnancy: Does one size fit all? *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2015;55(2):149–55. doi:10.1111/ajo.12278
57. Lee H-S. Impact of Maternal Diet on the Epigenome during In Utero Life and the Developmental Programming of Diseases in Childhood and Adulthood. *Nutrients*. 2015;7(11):9492–507. doi:10.3390/nu7115467

9. ANEXOS

ANEXO 1: Acta de aprobación de proyecto de tesis



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
Manuel Huamán Guerrero
Unidad de Grados y Títulos

ACTA DE APROBACIÓN DE PROYECTO DE TESIS

Los miembros que firman la presente acta en relación al Proyecto de Tesis “SUPLEMENTACIÓN DE VITAMINA C Y E Y RIESGO DE PREECLAMPSIA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA”, que presenta la SRTA. MARÍA TERESA PERDOMO REBAZA, para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, declaran que el referido proyecto cumple con los requisitos correspondientes, tanto en forma como en fondo; indicando que se proceda con la ejecución del mismo.

En fe de lo cual firman los siguientes docentes:

Mg. Víctor Juan Vera Ponce
ASESOR DE TESIS

Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas
DIRECTOR DEL CURSO-TALLER

Lima, 20 de Octubre de 2020

ANEXO 2: Carta de compromiso del asesor de tesis

UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
Manuel Huamán Guerrero

Instituto de Investigaciones de Ciencias Biomédicas

Oficina de Grados y Títulos

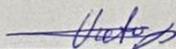
Formamos seres para una cultura de paz

Carta de Compromiso del Asesor de Tesis

Por la presente acepto el compromiso para desempeñarme como asesor de Tesis del estudiante de Medicina Humana, Srta María Teresa Perdomo Rebaza, de acuerdo a los siguientes principios:

1. Seguir los lineamientos y objetivos establecidos en el Reglamento de Grados y Títulos de la Facultad de Medicina Humana, sobre el proyecto de tesis.
2. Respetar los lineamientos y políticas establecidos por la Facultad de Medicina Humana y el INICIB, así como al Jurado de Tesis, designado por ellos.
3. Propiciar el respeto entre el estudiante, Director de Tesis Asesores y Jurado de Tesis.
4. Considerar seis meses como tiempo máximo para concluir en su totalidad la tesis, motivando al estudiante a finalizar y sustentar oportunamente
5. Cumplir los principios éticos que corresponden a un proyecto de investigación científica y con la tesis.
6. Guiar, supervisar y ayudar en el desarrollo del proyecto de tesis, brindando asesoramiento para superar los puntos críticos o no claros.
7. Revisar el trabajo escrito final del estudiante y que cumplan con la metodología establecida
8. Asesorar al estudiante para la presentación de la defensa de la tesis (sustentación) ante el Jurado Examinador.
9. Atender de manera cordial y respetuosa a los alumnos.

Atentamente,



Mg. Victor Juan Vera Ponce

Lima, octubre del 2021

ANEXO 3: Carta de aprobación del proyecto de tesis



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
Facultad de Medicina Humana
Manuel Huamán Guerrero



Oficio Electrónico N° 2114-2021-FMH-D

Lima, 28 de octubre de 2021

Señorita
MARÍA TERESA PERDOMO REBAZA
Presente. -

ASUNTO: Aprobación del Proyecto de Tesis

De mi consideración:

Me dirijo a usted para hacer de su conocimiento que el Proyecto de Tesis "SUPLEMENTACIÓN DE VITAMINA C Y E Y RIESGO DE PREECLAMPSIA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA", desarrollado en el contexto del VIII Curso Taller de Titulación por Tesis, presentado ante la Facultad de Medicina Humana para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, ha sido aprobado por el Consejo de Facultad en sesión de fecha jueves 21 de octubre de 2021.

Por lo tanto, queda usted expedita con la finalidad de que prosiga con la ejecución del mismo, teniendo en cuenta el Reglamento de Grados y Títulos.

Sin otro particular,

Aterramente,



Mg. Hilda Jurupe Chico
Secretaria Académica

c.c.: Oficina de Grados y Títulos.

"Formamos seres humanos para una cultura de Paz."

Av. Benavides 5440 - Urb. Las Gardenias - Surco
6010

Central 708-0000 / Anexo:

Lima 33 - Perú / www.urp.edu.pe/medicina

ANEXO 4: Acta de aprobación del borrador de tesis



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas
Unidad de Grados y Títulos

FORMAMOS SERES HUMANOS PARA UNA CULTURA DE PAZ

ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS

Los abajo firmantes, director, asesor y miembros del Jurado de la Tesis titulada "SUPLEMENTACIÓN DE VITAMINA C Y E Y RIESGO DE PREECLAMPSIA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA", que presenta la Señorita: MARÍA TERESA PERDOMO REBAZA para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, dejan constancia de haber revisado el borrador de tesis correspondiente, declarando que este se halle conforme, reuniendo los requisitos en lo que respecta a la forma y fondo.

Por lo tanto, consideramos que el borrador de tesis se halla expedito para la impresión, de acuerdo a los señalado en el Reglamento de Grados y Títulos, y ha sido revisado con el software Turnitin, quedando atentos a la citación que fija día, hora y lugar, para la sustentación correspondiente.

En fe de lo cual firman los miembros del jurado de Tesis:

Dr. Jhony De La Cruz Vargas (PRESIDENTE)

Dr. Dr. Pedro Arango Ochante (MIEMBRO)

Dra. María Alba Rodríguez (MIEMBRO)

Dr. Jhony De La Cruz Vargas

Director de Tesis

Mg. Víctor Juan Vera Ponce
Asesor de Tesis

Lima, 09 de mayo del 2022

ANEXO 5: Reporte de originalidad del turnitin

SUPLEMENTACIÓN DE VITAMINA C Y E Y RIESGO DE PREECLAMPSIA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	Submitted to Universidad Científica del Sur Trabajo del estudiante	3%
2	Submitted to Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga Trabajo del estudiante	2%
3	www.kerwa.ucr.ac.cr Fuente de Internet	1%
4	repositorio.urp.edu.pe Fuente de Internet	1%
5	Submitted to Universidad Ricardo Palma Trabajo del estudiante	1%
6	lpi.oregonstate.edu Fuente de Internet	1%
7	repositorio.unp.edu.pe Fuente de Internet	1%
8	1library.co Fuente de Internet	1%

9 Submitted to Universidad de San Martín de Porres 1%
Trabajo del estudiante

10 es.medicineh.com 1%
Fuente de Internet

11 www.pireasblogs.gr 1%
Fuente de Internet

12 www.deepdive.com 1%
Fuente de Internet

Excluir citas Activo

Excluir coincidencias < 1%

Excluir bibliografía Activo

ANEXO 6: Certificado de asistencia al curso Taller

UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

MANUEL HUAMÁN GUERRERO

VIII CURSO TALLER PARA LA TITULACION POR TESIS MODALIDAD VIRTUAL

CERTIFICADO

Por el presente se deja constancia que la Srta.

MARÍA TERESA PERDOMO REBAZA

Ha cumplido con los requisitos del CURSO-TALLER para la Titulación por Tesis Modalidad Virtual durante los meses de setiembre, octubre, noviembre, diciembre 2021 y enero 2022, con la finalidad de desarrollar el proyecto de Tesis, así como la culminación del mismo, siendo el título de la tesis:

SUPLEMENTACIÓN DE VITAMINA C Y E Y RIESGO DE PREECLAMPSIA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA.

Por lo tanto, se extiende el presente certificado con valor curricular y valido por 06 conferencias académicas para la sustentación de tesis respectiva de acuerdo a artículo 14° de Reglamento vigente de Grados y Titulos de Facultad de Medicina Humana aprobado mediante Acuerdo de Consejo Universitario N°2583-2018.

Lima, 13 de enero de 2022



DR. JHONY DE LA CRUZ VARGAS
Director del Curso Taller de Tesis



Dr. Oscar Emilio Martínez Lozano
Decano (e)

Anexo 7: Matriz de consistencia

PROBLEMA	OBJETIVO	HIPÓTESIS	VARIABLES	DISEÑO METODOLÓGICO	POBLACIÓN Y MUESTRA	TÉCNICAS E INSTRUMENTOS	PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS
<p>la preeclampsia es una de las principales causas de mortalidad materna. Dentro de los factores menos estudiados para la prevención de esta enfermedad es la nutrición como la suplementación de Vitamina C y E. Debido a esto, se ha visto la necesidad de realizar un trabajo de investigación que permita observar dicha relación.</p>	<p>Determinar la eficacia de la suplementación de Vitamina C y E para la prevención de preeclampsia.</p>	<p>La suplementación de Vitamina C y E es eficaz para la prevención de preeclampsia.</p>	<p>-Preeclampsia - Vitamina C - Vitamina E</p>	<p>Revisión Sistemática</p>	<p>La población y muestra del estudio está definido como los estudios que evalúen directamente el efecto de la Vitamina C y E para la prevención de preeclampsia.</p>	<p>- Revisión sistemática en bases de datos electrónicas. - Selección de estudios y extracción de datos por duplicado - Evaluación de riesgo de sesgo con la herramienta Cochrane y GRADE.</p>	<p>Meta-análisis si los estudios utilizados estiman un mismo efecto y responden a la misma pregunta. Evaluaremos la heterogeneidad utilizando un estadístico I². Adicionalmente, se realizarán análisis por subgrupos o de sensibilidad de ser necesario. Finalmente, se calculará el riesgo de sesgo utilizando un funnel plot.</p>

Anexo 8: PRISMA 2009 checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page
TÍTULO			
Título	1	Suplementación de Vitamina C y E y riesgo de preeclampsia: una revisión sistemática.	Pag.1
RESUMEN			
Resumen estructurado	2	<p>En la actualidad la preeclampsia es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materna en todo el mundo. El conocimiento variado de la etiología ha permitido mejorar pruebas que podrían posibilitar la intervención desde el inicio del embarazo, sin embargo, dentro de los factores menos estudiados para la prevención de esta enfermedad es la nutrición, a la fecha existen algunos ensayos clínicos que han evaluado la efectividad de la suplementación de Vitamina C y E. Sin embargo, su probable efecto beneficioso aún es claro. Es por ello que el presente trabajo tiene como objetivo Determinar la eficacia de la suplementación de Vitamina C y E para la prevención de preeclampsia. Para ello se llevó a cabo una búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados en cinco bases de datos Pubmed, Scopus, EMBASE, Cochrance hasta octubre del 2021. Se extrajo la información de los artículos seleccionados. Se realizó metaanálisis para cada desenlace propuesto, de acuerdo a la disponibilidad de la información. El protocolo fue registrado en PROSPERO.</p> <p>Dentro de los resultados Se obtuvieron 7 artículos para la revisión sistemática, de los cuales, el riesgo de preeclampsia con suplementación con las vitaminas C y E tuvo una prevalencia del 3.1% hasta 41.6%. Mientras que el riesgo de preeclampsia con placebo tuvo una prevalencia del 4.1% hasta 41.3%.</p> <p>Es por ello que llegamos a la conclusión que La suplementación de vitaminas C y E durante el embarazo no reduce el riesgo de preeclampsia.</p>	Pag.4
INTRODUCCIÓN			
Justificación	3	<p>La preeclampsia actualmente es un problema de salud pública, porque incide significativamente en las tasas de morbilidad y mortalidad materna perinatal a nivel mundial y nacional.</p> <p>Hasta el momento no se ha identificado un tratamiento definitivo que ayude a prevenir esta enfermedad ya que la mayoría de los enfoques terapéuticos que existen actualmente son para el momento en que la preeclampsia ya ha sido diagnosticada.</p> <p>Frente a ello, el rol de la nutrición en esta enfermedad es importante. Por ejemplo, el uso de las vitaminas con poder antioxidante, como la E y la C, nos podrían permitir conservar la función celular en un embarazo normal, y con ello evitar esta enfermedad.</p>	Pag.9 y 10

		Es por ello, que con la presente investigación se busca nuevos enfoques terapéuticos para prevenir esta patología, especialmente en personas de alto riesgo, y que se pueda reducir la mortalidad materno fetal, el parto prematuro y la hospitalización en la Unidad de cuidados intensivos neonatales.	
Objetivos	4	<ul style="list-style-type: none"> ● Objetivo General: Determinar la eficacia de la suplementación de Vitamina C y E para la prevención de preeclampsia. ● Objetivos Específicos: Describir las características de los estudios incluidos. Evaluar el riesgo de sesgo de los estudios. Generar una medida de eficacia para cada uno de los desenlaces propuestos. 	Pag.10
MÉTODOS			
Protocolo y registro	5	El proyecto de investigación fue evaluado por el Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Ricardo Palma (Código: PG 126 – 021) y fue registrado en el repositorio PROSPERO. (ID: CRD42021287051)	Pag.19
Criterios de elegibilidad	6	La población del estudio son los ensayos clínicos aleatorizados que evalúen el efecto de la suplementación de Vitamina C y E para el riesgo de preeclampsia. Teniendo en consideración como riesgo de preeclampsia: multíparas con hipertensión crónica antes del embarazo (o presión arterial diastólica de 90 mm Hg a las 20 semanas de gestación o uso de medicación antihipertensiva), diabetes pregestacional, embarazo múltiple, o el antecedente de preeclampsia en el embarazo anterior.	Pag.17
Fuentes de información	7	Las bases de datos revisadas fueron Pubmed/Medline, SCOPUS, Cochrane, EMBASE y Google Scholar.	Pag.17
Búsqueda	8	El trabajo fue realizado por medio de una búsqueda por cada base de datos. Basada en los términos clave: Preeclampsia, ácido ascórbico, vitamina E, y otras palabras claves relacionadas. Una vez seleccionados, se procedió a buscar la referencia bibliográfica de aquellos estudios que los citan, y de ese modo encontrar nuevos estudios que no estuvieron en la búsqueda inicial.	Pag.17 Anexo 1
Selección de los estudios	9	<p>La población del estudio son los ensayos clínicos aleatorizados que evalúen el efecto de la suplementación de Vitamina C y E para el riesgo de preeclampsia.</p> <p>Criterios de inclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Estudios realizados en embarazadas de cualquier edad con riesgo de preeclampsia. ● Estudios de tipo ensayos clínicos aleatorizados. ● Estudios que solo utilicen riesgos relativos en sus estudios. ● Estudios en idiomas: inglés, español. 	Pág. 17

		<p>Criterios de exclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Estudios observacionales de tipo transversales, casos controles y cohorte. ● Reporte de casos, editoriales, cartas al editor, revisiones narrativas. ● Resúmenes de congresos. ● Estudios no disponibles en su versión completa. 	
Proceso de extracción de datos	10	<p>Para la selección se utilizó el software online Rayyan, para poder guardar los artículos encontrados de cada base de datos. De igual manera, se utilizó para remover los artículos que estén duplicados. Posteriormente, dos investigadores nos encargamos independiente de realizar la revisión de títulos y resúmenes con el objetivo de determinar si los artículos cumplían con los criterios de selección.</p> <p>Posteriormente, clasificamos independientemente los artículos para después comparar nuestros resultados. Si estábamos de acuerdo que un artículo debía ser “incluido”, entonces lo incluiríamos, de igual manera si debía ser excluido. En caso de no estar de acuerdo, el asesor tomaría la decisión luego de evaluar el artículo. Al terminar la revisión inicial, se revisó el texto completo de todos los artículos incluidos.</p> <p>Se realizó una ficha de recolección de datos en Microsoft Excel 2016, antes de la extracción de datos.</p> <p>Posterior a ello, de manera independiente, guardamos los datos de los artículos incluidos.</p> <p>Se rescató la siguiente información de cada artículo seleccionado: títulos, autor, año, población, periodo, criterios de inclusión y exclusión, intervención, control y desenlaces.</p> <p>Posteriormente, se compararon las bases de datos, y en caso hubiera discrepancia, el asesor revisaría el artículo original y tomaría la decisión final.</p>	Pág. 18
Lista de datos	11	<p>DEFINICIONES CONCEPTUALES</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Preeclampsia: Presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg y/o Presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg en dos oportunidades con una diferencia mínima de 4 horas entre tomas después de las 20 semanas de gestación. Más proteinuria ≥ 300 mg en muestra de orina de 24 o índice proteína/creatinina en orina ≥ 0.3 mg/dL, o Examen químico de orina con mínimo 2 +. ○ Vitamina C: La vitamina C es un potente antioxidante soluble en agua que se asocia con varios efectos beneficiosos en el sistema inmune. ○ Vitamina E: La vitamina E es un nutriente liposoluble presente en muchos alimentos. Actúa como antioxidante y ayuda a prevenir el estrés oxidativo. <p>DEFINICIONES OPERACIONALES</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Preeclampsia: Si criterios de severidad, no criterios de severidad. Presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg y/o Presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg ○ Vitamina C: Suplementación de Vitamina C 	Pág.15

		○ Vitamina E: Suplementación de Vitamina E	
Riesgo de sesgo en los estudios	12	Evaluación de la calidad de los estudios incluidos mediante la herramienta Risk of bias (RoB 2).	Pág. 18 Tabla 1
Medidas de resumen	13	Se consideró estudios que utilicen riesgos relativos en sus estudios.	Pág.17
Síntesis de resultados	14	En primer lugar, el primer análisis que se hizo a los estudios seleccionados fue de tipo cualitativo, donde se describió a cada uno de los estudios incluidos de manera individual. Posteriormente, se hizo un análisis cuantitativo, donde se diseñó un metaanálisis. Solo en el caso en el que se encuentren estudios suficientes para poder realizarlo por cada desenlace a evaluar. De ser así, se realizaría el metaanálisis separado por subgrupo según el tipo de estudio. Se realizó un metaanálisis de efectos aleatorios y fijos, según la heterogeneidad de cada análisis. Se calculó la razón de riesgo por cada desenlace dicotómico y las diferencias de medias ponderadas o estandarizadas en caso de los desenlaces numéricos. En cada metaanálisis se evaluó la heterogeneidad con el estadístico I ² . Se consideró un I ² igual o mayor de 40% como alta heterogeneidad, por la cual se utilizaría efectos aleatorios. De lo contrario, se utilizaría un análisis de efectos fijos.	Pág.18
RESULTADOS			
Selección de estudios	17	Se identificó un total de 1475 publicaciones. Después de remover los duplicados (354) se evaluaron 1111 manuscritos a través del título y resumen. Luego se excluyeron 1079 estudios y se obtuvieron 32 artículos a texto completo. Finalmente, luego de aplicar los criterios de selección, se quedó con 7 artículos (figura 1). Las razones de exclusión del último grupo están dentro de metodología.	Pág.19 Figura 1
Características de los estudios	18	De los 7 estudios incluidos (n=4283), la muestra estuvo conformada desde 109 mujeres hasta 2640 mujeres. Todos los estudios incluidos fueron Ensayos clínicos aleatorizados. Del total de casos, el riesgo de preeclampsia con suplementación con las vitaminas C y E tuvo una prevalencia del 3.1% hasta 41.6%. Asimismo, el riesgo de preeclampsia con placebo tuvo una prevalencia del 4.1% hasta 41.3%. Las mujeres tuvieron un tratamiento diario con vitamina C (1000 mg) y vitamina E (400UI) en 6 estudios. Y un solo estudio solo tomó vitamina C (1000 mg). Las mujeres tomaron como placebo, celulosa microcristalina, que era idéntica a las tabletas de vitamina C en forma, color y tamaño y aceite de semilla de girasol que era idéntica a las tabletas de vitamina E. A las participantes de los estudios tuvieron visitas prenatales de rutina, en cada visita se les tomaba la presión arterial, el peso y excreción de proteínas urinarias. 6 estudios definían Preeclampsia como 2 tomas de presión arterial con un intervalo de 4 horas entre toma y toma en el cual la presión arterial sistólica sea mayor de 140 o una diastólica de 90 después de la semana 20.	Pág. 19 Tabla 2

		<p>La Proteinuria se midió con una tira reactiva en una muestra de orina limpia y en el chorro medio. Y 6 estudios lo definieron como proteinuria 300 mg por 24 horas o 2 o más cruces en dos o más ocasiones con 4 horas de diferencia.</p> <p>1 estudio no describió como evaluó la preeclampsia en su estudio.</p>	
Riesgo de sesgo en los estudios	19	Los 7 estudios seleccionados fueron evaluados usando la herramienta Rob 2 para Ensayos clínicos aleatorios. Todos tuvieron una calidad alta y baja del nivel de sesgo. No se evaluó sesgo de publicación debido a la poca cantidad de artículos (menos de 10).	Pág. 20 Tabla 1
Resultados de los estudios individuales	20	<p>Beazley et al (RR: 0,92; IC 95% 0,40 - 2,12)</p> <p>Kiondo et al (RR: 0,77; IC 95% 0,37 – 1,60)</p> <p>Roberts et al (RR: 1,07; IC 95% 0,92 – 1,24)</p> <p>Rumbolt et al (RR: 1,20; IC 95% 0,82 - 1,76)</p> <p>Spinnato et al (RR: 0.87; IC 95% 0,61 – 1,24)</p> <p>Villar et al (RR: 1,00; IC 95% 0,77 - 1,30)</p> <p>Xu et al (RR: 0,99; IC 95% 0,78 – 1,26)</p>	Figura 2
Síntesis de resultados	21	<p>Para el caso del análisis de vitamina C y E por preeclampsia, los estudios de forma independiente presentaron una asociación estadísticamente significativa fueron el estudio de Roberts et al (RR: 1,07; IC 95% 0,92 – 1,24), Rumbolt et al (RR: 1,20; IC 95% 0,82 - 1,76), Villar et al (RR: 1,00; IC 95% 0,77 a 1,30). Finalmente, de manera global, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre ambas variables de interés (RR: 1,03; IC 95% 0,78 – 1,26) figura 2</p> <p>Todos los estudios incluidos en el análisis presentaron baja heterogeneidad: chi cuadrado (p=0.85) e I cuadrado (0%)</p>	Figura 2
DISCUSIÓN			
Resumen de la evidencia	24	<p>Con el fin de conocer si el consumo de vitamina C y E podían prevenir el riesgo de preeclampsia, el presente estudio realizó una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados del tema. Según los análisis realizados, este estudio encontró que la suplementación estas vitaminas en forma conjunta durante el embarazo no reduce el riesgo de preeclampsia en mujeres con riesgo de padecer esta enfermedad.</p> <p>Si bien ya han existido revisiones sistemáticas con un tiempo de antigüedad de hace más de 10 años; tampoco se encontraron efecto beneficioso. No obstante, este periodo de tiempo que pasó desde que se hizo la última RS en el año 2011, fue otro motivo importante porque se decidió realizar este trabajo, con el propósito de notar si había habido cambios en estos últimos años, más aún porque se han explorado en estos tiempos el posible rol preventivo de las vitaminas.</p>	Pág. 25 y 26

		<p>La fisiopatología de la preeclampsia aún no está totalmente clara, y en la mayoría de revisiones se afirma que existe un daño del sistema oxidativo. Por ello, a partir de la plausibilidad biológica, nos podría indicar que podría servir como prevención el uso de sustancias antioxidantes. A partir de este concepto, la vitamina C y E se han propuesto por mucho tiempo como una estrategia de prevención sobre la hipótesis del aumento del estrés oxidativo en la patogenia de la preeclampsia. Sin embargo, aún no está claro por qué la suplementación de vitaminas durante el embarazo no reduce el riesgo de preeclampsia.</p> <p>A partir de aquí se pueden abordar diferentes explicaciones. Por un lado, es probable que sea porque el estrés oxidativo no es importante en la vía causal de este trastorno. Por lo tanto, no sería posible que el revertir el estrés oxidativo reduzca el riesgo de preeclampsia. Sin embargo, hay estudios que han demostrado su rol patogénico en las enfermedades crónicas, incluida esta, por lo que no podemos ignorar su papel. Frente a ello, otra explicación, y quizás la más acertada, sería que la ingesta de estas vitaminas inició después del embarazo. Se sabe que el rol nutricional es importante, pero no actúa de manera inmediata, necesitando tiempo para ejercer su efecto. Si se inició la ingesta en el mismo periodo que inició el embarazo, no le da tiempo para actuar sobre placentogénesis, lo que quizá no hubo el tiempo suficiente para que estas pudieran disminuir la probabilidad de prevenir la preeclampsia.</p>	
Limitaciones	25	<p>En el presente estudio tiene algunas limitaciones. Primero, en varios estudios tuvieron mayor sesgo en la medición de resultados ya que no cuentan con un número de muestras igual para ambos grupos y tampoco se sabe cómo fue medido dicho resultado.</p> <p>Además, existen diferencias en la variación de los tamaños de muestra siendo el mínimo 109 mujeres y el máximo 2640, otro aspecto es la duración de la terapia con la suplementación de vitamina C y E, algunos fueron reclutadas entre las 12-22 semanas hasta el momento de dar a luz. Esta variación puede ser por la falta de conocimiento sobre estos aspectos por parte de la comunidad científica.</p> <p>Sin embargo, la fiabilidad de los resultados está respaldada por: el uso de la metodología más rigurosa para realizar una revisión sistemática ensayos controlados aleatorizados, la inclusión de ensayos planificados que investigaron la eficacia de las vitaminas C y E para la prevención de preeclampsia y los estrechos intervalos de confianza obtenidos que hicieron que nuestros resultados sean más precisos.</p> <p>Si bien encontramos estudios en los cuales nos definían que no era una relación estadísticamente significativa, era importante realizar el estudio para reagrupar toda esta información diversa para que en futuras revisiones sea mucho más factible para el lector.</p>	Pág. 26
Conclusiones	26	<ol style="list-style-type: none"> 1. Existen diferentes estudios a lo largo de los años sobre el presente tema, sin embargo, ninguno ha dado un seguimiento a las pacientes para contemplar los efectos a largo plazo. 	Pág. 27

		<ol style="list-style-type: none"> 2. Hasta la actualidad no está claro la fisiopatología de la preeclampsia, sin embargo, con la suplementación de vitamina C y E no se ha demostrado un efecto beneficioso desde la gestación. 3. No existen estudios hasta el momento que demuestren si la suplementación de vitamina C y E es útil para prevenir preeclampsia, si esta se suplementa meses previos a la gestación. 	
FINANCIACIÓN			
Funding	27	En el rubro de bienes: Laptop, Suscripción a base de datos EMBASE, Scopus y materiales de escritorio fue autofinanciado y por la Universidad Ricardo Palma. Mientras que los servicios personales y asesorías fueron autofinanciadas.	

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097 For more information, visit: www.prisma-statement.org. Page 2 of 2

Anexo 9: Estrategia de búsqueda

MEDLINE

Search terms used in various combinations include "Pre-Eclampsia", "Hypertension, Pregnancy-Induced", "PIH" OR "gestational hypertension", "Pregnancy", "pregnancy toxemia", "ascorbic acid", "vitamin C", "ascorbic", "ascorbate", "dehydroascorbic", "dehydroascorbate", "vitamin E", "tocopherol", "tocopherols"

PUBMED

("Pre-Eclampsia"[Mesh] OR "Hypertension, Pregnancy-Induced"[Mesh] OR "PIH"[TIAB] OR "Pre-Eclampsia"[TIAB] OR "gestational hypertension"[TIAB] OR "hypertension"[TIAB] OR "proteinuria"[TIAB] OR "hypertensive disorders"[TIAB] OR "PIH"[OT] OR "Pre-Eclampsia"[OT] OR "gestational hypertension"[OT] OR "hypertension"[OT] OR "proteinuria"[OT] OR "hypertensive disorders"[OT]) AND ("Pregnancy"[Mesh] OR "pregnancy"[TIAB] OR "pregnancy toxemia"[TIAB] OR "Pregnancy"[OT] OR "pregnancy toxemia"[OT]) AND ("ascorbic acid"[MeSH] OR "vitamin C"[TIAB] OR "ascorbic"[TIAB] OR "ascorbate"[TIAB] OR "dehydroascorbic"[TIAB] OR "dehydroascorbate"[TIAB] OR "vitamin C"[OT] OR "ascorbic"[OT] OR "ascorbate"[OT] OR "dehydroascorbic"[OT] OR "dehydroascorbate"[OT]) AND ("vitamin E"[MeSH] OR "vitamin E"[TIAB] OR "tocopherol"[TIAB] OR "tocopherols"[TIAB] OR "vitamin E"[OT] OR "tocopherol"[OT] OR "tocopherols"[OT])

WEB OF SCIENCE

((TS=("Pre-Eclampsia" OR "Hypertension, Pregnancy-Induced" OR "PIH" OR "Pre-Eclampsia" OR "gestational hypertension" OR "hypertension" OR "pregnancy"[tial] OR "proteinuria" OR "hypertensive disorders")) AND TS=("Pregnancy" OR "pregnancy toxemia")) AND TS=("ascorbic acid" OR "vitamin C" OR "ascorbic" OR "ascorbate" OR "dehydroascorbic" OR "dehydroascorbate")) AND TS=("vitamin E" OR "tocopherol" OR "tocopherols")

SCOPUS

(TITLE-ABS-KEY ("Pre-Eclampsia" OR "Hypertension, Pregnancy-Induced" OR "PIH" OR "Pre-Eclampsia" OR "gestational hypertension" OR "hypertension" OR "pregnancy" [tiab] OR "proteinuria" OR "hypertensive disorders") AND TITLE-ABS-KEY ("Pregnancy" OR "pregnancy toxemia") AND TITLE-ABS-KEY ("ascorbic acid" OR "vitamin C" OR "ascorbic" OR "ascorbate" OR "dehydroascorbic" OR

"dehydroascorbate") AND TITLE-ABS-KEY ("vitamin E" OR "tocopherol" OR "tocopherols"))

COCHRANE CENTRAL – CLINICAL TRIALS

(vitamin C OR ascorbic OR ascorbate OR dehydroascorbate OR dehydroascorbic) AND (vitamin E OR tocopherol OR tocopherols) AND (preeclampsia OR pregnancy)

EMBASE

[/mj](#) [/de](#) [/exp/mj](#) [/exp](#) [/br](#)

Population

[pregnancy /exp](#) [+ 10 synonyms :ti,ab,kw](#) OR [pregnancy toxemia /exp](#) [+ 21 synonyms :ti,ab,kw](#)

Clear field

Intervention

[ascorbic acid /exp](#) [+ 312 synonyms :ti,ab,kw](#) OR [alpha tocopherol /exp](#) [+ 108 synonyms :ti,ab,kw](#)

Clear field

Comparison

e.g. placebo

Clear field

Outcome

[preeclampsia /exp](#) [+ 10 synonyms :ti,ab,kw](#) OR [maternal hypertension /exp](#) [+ 9 synonyms :ti,ab,kw](#) OR [maternal hypertension /exp](#) [+ 9 synonyms :ti,ab,kw](#)

Clear field