

---

# Eficacia de la suplementación con mio-inositol en la prevención de la diabetes gestacional.

**-REVISIÓN SISTEMÁTICA-**

*Trabajo Final de Máster  
Máster Universitario de Nutrición y Salud*

Autora: Rocío Galera López  
Tutor del TFM: José de Jesús Lara Gallegos

---

2º semestre – Curso académico 2023-2024



Esta obra está bajo una licencia de Reconocimiento-No comercial-Compartir  
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/es/deed.es>)

## Abreviaturas

DG: diabetes gestacional.

SOG: sobrecarga oral de glucosa.

SEGO: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.

NDDG: National Diabetes Data Group.

DM: diabetes mellitus.

SOP: síndrome del ovario poliquístico.

CIR: crecimiento intrauterino retardado.

UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatal.

HTA: hipertensión arterial.

ODS: objetivos de desarrollo sostenible.

EHE: estados hipertensivos del embarazo.

CASPe: Critical Appraisal Skills Programme Español.

DeCS: descriptores en ciencias de la salud.

MeSH: medical subject headings.

OR: odds ratio.

IC: intervalo de confianza.

ECA: ensayo clínico aleatorizado.

DM: diferencia de medias.

## Resumen

La diabetes gestacional (DG) es la endocrinopatía más frecuente durante el embarazo, y su incidencia está aumentando globalmente. Por su elevada morbilidad materno-fetal, se hace evidente la necesidad de desarrollar estrategias preventivas seguras y eficaces. En este sentido, el mio-inositol puede ser una alternativa factible.

Por lo anterior, nos propusimos como objetivo determinar la efectividad de la suplementación con mio-inositol para la prevención de la diabetes gestacional en embarazadas con factores de riesgo.

Se ha realizado una revisión sistemática con algunos de los resultados arrojados por diferentes búsquedas en Medline, Web of Science y Nursing & Allied Health Database. Se seleccionaron ensayos controlados aleatorizados que incluyesen a gestantes con factores de riesgo para desarrollar DG. Las intervenciones que se compararon fueron la suplementación con mio-inositol y ácido fólico frente a la administración de este último de forma aislada.

Seis estudios fueron incluidos en el meta-análisis. Las dosis de mio-inositol variaron entre 4 y 1,1 gramos diarios, administrados desde el primer trimestre. Los resultados mostraron una reducción significativa de las tasas de DG en pacientes que fueron suplementadas con mio-inositol (OR=0.46; IC95% [0.10-0.82]; p=0.012), así como menores tasas de ingresos en Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (OR=0.95; IC95% [0.09 – 1.88]; p=0.04) y de cesáreas (OR=0.77; IC95% [0.43 – 1.11]; p<0.001).

En conclusión, la suplementación con mio-inositol revela resultados alentadores. Sin embargo, debido a la falta de rigurosidad metodológica, entre otras razones, es crucial realizar investigaciones adicionales para corroborar estos hallazgos y elaborar directrices concretas que puedan aplicarse de manera amplia.

## *Palabras clave*

Revisión sistemática, diabetes gestacional, prevención, mio-inositol, meta-análisis.

## Abstract

Gestational diabetes (GD) is the most common endocrinopathy during pregnancy, and its incidence is increasing globally. Because of its high maternal-fetal morbidity and mortality, the need to develop safe and effective preventive strategies is evident. In this regard, myo-inositol may be a feasible alternative.

Therefore, we aimed to determine the effectiveness of myo-inositol supplementation for the prevention of gestational diabetes in pregnant women with risk factors.

A systematic review has been performed with some of the results from different searches in Medline, Web of Science and Nursing & Allied Health Database. Randomised controlled trials involving pregnant women with risk factors for developing GD were selected. The interventions compared were myo-inositol and folic acid supplementation versus folic acid alone.

Six studies were included in the meta-analysis. Doses of myo-inositol ranged from 4 to 1.1 grams daily, administered from the first trimester. Results showed a significant reduction in GD rates in patients supplemented with myo-inositol (OR=0.46; 95%CI [0.10-0.82]; p=0.012), as well as lower rates of admission to Neonatal Intensive Care Units (OR=0.95; 95%CI [0.09 - 1.88]; p=0.04) and caesarean section (OR=0.77; 95%CI [0.43 - 1.11]; p<0.001).

In conclusion, myo-inositol supplementation reveals encouraging results. However, due to a lack of methodological rigour, among other reasons, further research is crucial to corroborate these findings and to develop concrete guidelines that can be widely applied.

## *Key words*

Systematic review, gestational diabetes, prevention, myo-inositol, meta-analysis.

# Índice

1. Introducción .....	7
1.1. Antecedentes y estado actual del tema. ....	7
1.2. Justificación. ....	9
2. Objetivos.....	11
3. Metodología.....	11
3.1. Diseño. ....	11
3.2. Criterios de selección de los estudios.....	11
3.3. Búsqueda de los estudios.....	12
3.4. Método de cribado de los estudios y de extracción de datos. ....	13
3.5. Análisis y evaluación de la calidad de los estudios. ....	14
3.6. Análisis estadístico. ....	14
4. Resultados.....	15
5.1 Resultados de las búsquedas realizadas.....	15
5.2 Resultados de los estudios analizados. ....	17
Análisis cualitativo de los estudios.....	17
Análisis cuantitativo de los resultados.....	18
5. Discusión.....	23
5.1 Principales hallazgos.....	23
5.2 Análisis científico de los resultados. ....	24
5.3 Fortalezas y limitaciones.....	25
6. Aplicabilidad y nuevas líneas de investigación.....	26
7. Conclusiones.....	28
8. Bibliografía.....	30
Anexos.....	36

# 1. Introducción

## 1.1. *Antecedentes y estado actual del tema.*

La diabetes gestacional (DG) es una enfermedad metabólica en la que se presenta una intolerancia a los hidratos de carbono, la cual se desarrolla durante el embarazo en mujeres en las que no existía este diagnóstico previo a la concepción. En relación a la fisiopatología de la DG, cabe destacar que a partir del segundo trimestre principalmente, las hormonas producidas por la placenta son responsables de un estado catabólico que aumenta el suministro de glucosa al feto. Concretando, las hormonas esteroideas son antagonistas de la insulina, y el lactógeno placentario promueve la síntesis de glucosa. Esto deriva en una mayor concentración de la misma para el feto, lo cual puede dificultar el control glucémico en algunas mujeres (1).

En lo concerniente a la prevalencia, la DG es la afección metabólica más frecuente en el embarazo. Aunque existen ligeras variaciones dependiendo de las regiones y los criterios de diagnóstico, puede afectar a entre el 5% y el 15% de las mujeres embarazadas. A nivel global, se estima que una de cada seis gestantes presenta la enfermedad, mientras que en España son 9 de cada 100 embarazadas las que padecen esta condición (2).

Para su diagnóstico existe una falta de consenso por parte de las diferentes organizaciones, de manera que se puede recurrir a dos estrategias diferentes. La primera de ellas es mediante una sobrecarga oral de glucosa (SOG) de 75 gramos. La segunda incluye dos pasos: el inicial consiste en un cribado con una SOG de 50 gramos, en el que si el resultado fuese igual o mayor de 140 mg/dl, se realizaría con posterioridad una SOG de 100 gramos. La Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) propone utilizar los criterios diagnósticos del National Diabetes Data Group (NDDG) por ser los que más se adaptan a la población española, por lo que en nuestro país se sigue la estrategia en dos fases (Anexo 1) (3,4).

El cribado y el diagnóstico se llevan a cabo, de forma general, en el segundo trimestre del embarazo (entre las semanas 24ª y 28ª de gestación), aunque resulta conveniente adelantarlo al primer trimestre si existen factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad (3). Algunos de los más relevantes son antecedentes familiares de diabetes mellitus (DM) tipo II, edad materna superior a 35 años, obesidad, antecedentes de DG o macrosomía fetal en gestaciones previas o padecer síndrome de ovario poliquístico

(SOP). También está descrita una mayor tendencia a la DG en poblaciones de etnia afro, asiática o indio-americana (4).

La DG trae consigo complicaciones a corto, medio y largo plazo asociadas a la salud de la madre y del neonato. Al inicio del embarazo hay un mayor riesgo de aborto, o de crecimiento intrauterino retardado (CIR) en etapas posteriores si existen problemas vasculares a nivel placentario. También se observa un aumento en el riesgo de malformaciones y muerte intrauterina. Además, un efecto adverso común en los fetos de madres diabéticas es la macrosomía, entendida como un percentil de peso fetal superior a 90. Este exceso de peso puede causar complicaciones obstétricas como la distocia de hombros durante el parto y aumentar la tasa de cesáreas. Además, son más frecuentes los problemas metabólicos al nacer, como la hipoglucemia neonatal. Los hijos de madres diabéticas tienen el metabolismo basal aumentado como consecuencia de la hiperglucemia e hiperinsulinemia a la que están sometidos, lo cual incrementa su consumo de oxígeno y la producción de glóbulos rojos. Esta poliglobulia explica que cerca del 30% de estos bebés padezcan ictericia neonatal. Otro de los problemas que causa la hiperinsulinemia en los fetos es la inmadurez en diversos órganos incluidos los pulmones, lo que aumenta la probabilidad de desarrollar problemas respiratorios como la membrana hialina. También se ha descrito un riesgo aumentado de nacer de forma prematura. Por todo lo expuesto, estos bebés tienen más probabilidad de ingresar en Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN). De igual forma, ya hemos adelantado con anterioridad que la DG también destaca por sus efectos a largo plazo tanto en la madre como durante el desarrollo del niño o niña, relacionándose con mayor predisposición al sobrepeso, obesidad, DM tipo II, HTA, síndrome metabólico o enfermedades cardiovasculares (4, 5)

Es por todo ello que cuando se diagnostica diabetes gestacional en una mujer embarazada, el primer enfoque de tratamiento será seguir una dieta adecuada y realizar ejercicio físico moderado que ayude a mantener la euglucemia. Si estos cambios no logran mantener los niveles de glucosa en sangre dentro de los límites normales, se requerirá tratamiento médico, siendo la insulina el fármaco de elección (4).

En los últimos años se ha despertado el interés por buscar una medida preventiva con la que disminuir la incidencia de DG y las complicaciones asociadas. Así, los suplementos nutricionales representan una alternativa atractiva que podría ser más segura y mejor tolerada que los medicamentos para tratar y/o prevenir dicha enfermedad (6).



La bibliografía científica más reciente destaca, entre los suplementos nutricionales que podrían ejercer un efecto preventivo en la DG, el mio-inositol. El inositol es un poliol que se encuentra de forma natural en las células animales y vegetales. Entre los alimentos ricos en inositol, podemos destacar los cereales, legumbres, aceites, semillas y frutos secos. Existen nueve isómeros, siendo el mio-inositol y el D-chiro-inositol las formas estereoisoméricas más comunes. El inositol desempeña un papel crucial en la formación de la membrana celular y, además, se sabe que esta molécula disminuye la resistencia a la insulina, aumenta la sensibilidad a la misma y tiene diversas propiedades relevantes desde la señalización celular hasta el metabolismo (7-10).

Indagando en la literatura científica, encontramos que estos efectos han sido estudiados por diversos autores. Así, en la revisión sistemática realizada por Wei et al, se concluyó que la suplementación nutricional con 4 gramos de mio-inositol al día durante las primeras etapas del embarazo puede reducir la incidencia y la gravedad de la DG, además de disminuir la incidencia de partos prematuros, hipoglucemia neonatal y la necesidad de tratamiento con insulina (11). Del mismo modo, Bertrand et al. extrajeron de su revisión que la toma de mio-inositol al principio de la gestación podría considerarse una estrategia preventiva en aquellas mujeres que presentasen factores de riesgo para el desarrollo de DG. Asimismo, las tasas de prematuridad fueron significativamente más bajas en las mujeres que habían recurrido a dicha suplementación (12). Por añadidura, Motuhifonua et al. también mostraron en su revisión que el mio-inositol podría reducir la incidencia de DG y partos prematuros, además de los trastornos hipertensivos del embarazo. No obstante, no se objetivaron diferencias significativas en cuanto a otros objetivos secundarios tales como hipoglucemia neonatal (13).

En definitiva, la administración de suplementos nutricionales de inositol puede tener efectos positivos sobre los niveles glucémicos y la resistencia de la insulina durante la etapa gestacional, disminuyendo el riesgo de padecer DG y las complicaciones asociadas (11-13). No obstante, la bibliografía disponible hasta el momento es limitada y la validez externa se encuentra en entredicho. Por ello, es necesario un mayor volumen de literatura científica en la que fundamentar nuestras recomendaciones.

## *1.2. Justificación.*

Tal y como se ha expuesto con anterioridad, la DG es la endocrinopatía más frecuente de la gestación, siendo diagnosticada hasta en el 9% de las gestantes españolas (2). La preocupación por esta condición se ha hecho notar en los últimos años, pues la

incidencia de la DG está en aumento debido al incremento de la obesidad y al aumento de los embarazos en mujeres de edad avanzada (3).

Esto radica en un importante impacto tanto a nivel económico como social, que explica la preocupación de la comunidad científica por paliar el problema. Algunos de ellos son los costes asociados al manejo de la DG, incluyendo las pruebas diagnósticas, las consultas médicas, el tratamiento médico si fuese necesario o el absentismo laboral para acudir a las citas de control, entre otros (14). Igualmente, la DG puede afectar a la calidad de vida de las mujeres de varias maneras. Por un lado, el cambio significativo de la dieta, la práctica de ejercicio físico diario y la monitorización de la glucosa, añadido a otras responsabilidades familiares y laborales, puede suponer un desafío a aquellas gestantes diabéticas. Por otro lado, la preocupación por las complicaciones que pudiesen surgir puede afectar a su bienestar emocional (15). Sumado a lo anterior, no debemos olvidar que la DG también puede tener consecuencias a largo plazo, y el riesgo aumentado de desarrollar DM tipo II o enfermedades cardiovasculares, entre otras, podría tener implicaciones adicionales para la salud y los costos asociados con el manejo de la enfermedad (1,16).

Por todo ello, últimamente se ha puesto en tela de juicio el uso del mio-inositol en la prevención de la DG, cuestionando su eficacia y su coste-efectividad. Los datos que arrojan las investigaciones son controvertidos puesto que, a día de hoy, la calidad de las mismas se encuentra limitada como para establecer conclusiones firmes. Es por eso por lo que este estudio trata de aportar más datos con el objetivo de mejorar y dotar de eficiencia la práctica asistencial.

Sumado a las repercusiones planteadas, la DG también tiene implicaciones importantes para varios Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS). En primer lugar, el ODS 2 “Hambre cero” lucha por la promoción de una alimentación saludable para prevenir la obesidad y el riesgo de DG. Garantizar una vida saludable y facilitar el acceso a los servicios de salud para prevenir y tratar la enfermedad es una de las metas propuestas por el ODS 3 “Salud y Bienestar”. Asimismo, al ser una patología que afecta en exclusiva a las mujeres, gracias al ODS 5 “Igualdad de género” se buscará garantizar el acceso equitativo a la atención médica. Finalmente, según expone el ODS 10, una de las metas globales en el abordaje de la DG implica la reducción de las desigualdades en aquellas comunidades en las que el control sanitario o el acceso a una alimentación saludable es menor. Por ende, la necesidad de abordar la DG de forma holística se hace evidente, teniendo en cuenta la salud, género, nutrición y equidad para lograr un desarrollo sostenible y mejorar el bienestar de las mujeres y sus familias (17,18).

## 2. Objetivos

El objetivo principal de esta revisión sistemática es:

- Determinar la efectividad de la suplementación con mio-inositol para la prevención de la diabetes gestacional en embarazadas con factores de riesgo.

Como objetivos secundarios, nos hemos propuesto:

- Exponer la prevalencia de macrosomía fetal y su relación con la suplementación con mio-inositol durante la etapa prenatal.
- Determinar el peso al nacimiento de los neonatos y su relación con la administración de mio-inositol durante el periodo prenatal.
- Identificar la prevalencia de hipoglucemia neonatal y su relación con la toma de mio-inositol durante la gestación.
- Analizar la correlación entre parto prematuro y la administración de mio-inositol durante el embarazo.
- Investigar la frecuencia de ingresos en unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) en bebés cuyas madres han sido suplementadas con mio-inositol durante el período gestacional.
- Estudiar la tasa de cesáreas en gestantes que han recibido suplementación con mio-inositol en el embarazo.
- Analizar la prevalencia de estados hipertensivos del embarazo (EHE) en mujeres que, durante el periodo grávido, han sido suplementadas con mio-inositol.

## 3. Metodología

### 3.1. Diseño.

El diseño utilizado es una revisión sistemática, en base a la metodología PRISMA (19). El propósito fue analizar la literatura científica para dar respuesta a la pregunta clínica que nos proponemos. Para su formulación, se ha seguido el formato PICO (20), y es: “En gestantes con factores de riesgo para desarrollar diabetes gestacional, ¿es eficaz recibir suplementación con mio-inositol para su prevención frente a la no administración de dicho suplemento nutricional durante la gestación?”

### 3.2. Criterios de selección de los estudios.

En cuanto a los criterios de inclusión, se incluyeron estudios primarios, más concretamente ensayos clínicos que respondían a la pregunta clínica anteriormente

planteada. La intervención de interés se realizaría en mujeres gestantes con algún factor de riesgo para el desarrollo de la diabetes gestacional. La intervención que se pondría a prueba en los estudios sería la suplementación con mio-inositol, en cualquier dosis. Este tratamiento se contrastó con la no suplementación con dicho poliol, utilizando en comparación el ácido fólico. No obstante, también se aceptó la comparación de la suplementación de diferentes isómeros de inositol frente al ácido fólico. En cuanto a los criterios de exclusión cabe decir que se descartaron revisiones sistemáticas, meta-análisis, estudios observacionales y artículos de opinión. Tampoco se eligieron aquellos estudios que no contemplaron, entre alguna de sus intervenciones, la suplementación con mio-inositol. Tampoco formaron parte de la revisión aquellos ensayos clínicos en los que no se realizó una aleatorización de los sujetos. Cabe destacar, además, que se consideró la exclusión de aquellas participantes cuyas gestaciones fuesen múltiples, se encontrasen en tratamiento concomitante con corticoides, o que presentasen hipertensión o alguna enfermedad cardiovascular previa al embarazo, entre otras. Asimismo, se eliminaron los artículos que no obtuvieron, al menos, 6 respuestas afirmativas en la parrilla de lectura crítica CASPe (21,22) (Ilustración 1).

### *3.3. Búsqueda de los estudios.*

La búsqueda se llevó a cabo entre el 15 de marzo y el 30 de abril de 2024. Se recurrió a búsquedas adaptadas a las diferentes bases de datos consultadas, las cuales fueron Medline, Web of Science y Nursing & Allied Health Database. Estas fueron elegidas por reportar una gran cantidad de volumen indexado del ámbito biomédico y de ciencias de la salud. Además, al incluir material de todo el mundo, se pudieron tener en cuenta un mayor número de ensayos (23). Los descriptores que se utilizaron para dichas búsquedas están descritos en los tesauros DeCS y MeSH (24). También se empleó lenguaje controlado, como es el caso de “prevention” o “prevención” (Tabla 1). Estos se combinaron con los operadores booleanos “and” y “or” para formar las distintas cadenas de búsqueda. Para acotar más la búsqueda, se emplearon algunos de los filtros proporcionados por las bases de datos (Tabla 2). No se limitó el idioma de los artículos, aunque se puso límite al rango temporal de la búsqueda para dar cabida a un considerable número de estudios recientes, siendo este desde 2014 hasta 2024. Por otro lado, también se rescataron algunos ensayos haciendo uso de una búsqueda inversa gracias a otros documentos de interés, a partir de cuyas bibliografías se seleccionaron aquellas referencias que cumplieran con los criterios de inclusión establecidos (Ilustración 1).

<b>LENGUAJE CONTROLADO</b>		
<b>MeSH</b>	<b>DeCS</b>	<b>Sinónimos</b>
Inositol	Inositol	Myoinositol, mioinositol
Gestational Diabetes	Diabetes gestacional	Diabetes inducida por embarazo, diabetes mellitus gestacional
Secondary prevention	Prevención secundaria	Early therapy
Risk factors	Factores de riesgo	Population at risk, health correlates
<b>LENGUAJE LIBRE</b>		
Prevention		Prevención

Tabla 1. Descriptores, sinónimos y lenguaje libre utilizado.

### 3.4. Método de cribado de los estudios y de extracción de datos.

En primer lugar, para seleccionar los ensayos que podrían ser incluidos en la revisión se evaluó el título y la calidad de su resumen/abstract. Es por esto que se eliminaron aquellos en los que detectamos alguno de los criterios de exclusión anteriormente desarrollados, o los que no fueran relevantes por no guardar relación con el fin último de esta revisión. Además, se eliminaron los artículos duplicados. Tras ello, se llevó a cabo una lectura crítica y una evaluación metodológica de los restantes, haciendo uso de la plantilla específica para ensayos clínicos aleatorizados proporcionada por CASPe (Anexos 2) (21,22). Así, se excluyeron aquellos artículos que no respondían de forma afirmativa a alguna de las tres preguntas de eliminación o los que no contestaban afirmativamente a un total de 6 preguntas de las 11 que compone la parrilla de lectura crítica.

Se valoró que los estudios incluidos reuniesen una serie de características en cuanto a diseño, objetivos, muestra o resultados. Dichos datos fueron extraídos junto al autor y al año de publicación, entre otros atributos (Anexo 9). De esta manera, los documentos incluidos fueron ensayos clínicos aleatorizados cuyo objetivo fuese medir la efectividad de la suplementación con mio-inositol en gestantes con riesgo de desarrollar DG, recurriendo para ello a outcomes dirigidos al diagnóstico de la enfermedad y sus complicaciones, como macrosomía fetal, hipoglucemia neonatal, parto prematuro, ingreso en UCIN, cesárea o estados hipertensivos del embarazo (EHE). En este último se engloba el desarrollo de hipertensión gestacional, preeclampsia o eclampsia (Ilustración 1).

### 3.5. Análisis y evaluación de la calidad de los estudios.

Para seleccionar los artículos que formarían parte de esta revisión, realizamos una lectura crítica con la finalidad de evaluar de forma sistemática y objetiva la calidad de los ensayos que serían elegidos. De esta manera, recurrimos a la herramienta proporcionada por el Programa de Habilidades en Lectura Crítica en Español, en la que se aprecian 3 preguntas iniciales y 8 preguntas de detalle (CASPe) (Anexo 2). En conjunto, valoran la aleatorización, el cegamiento, el seguimiento de los sujetos, los resultados y su precisión, entre otros (21,22) (Ilustración 1).

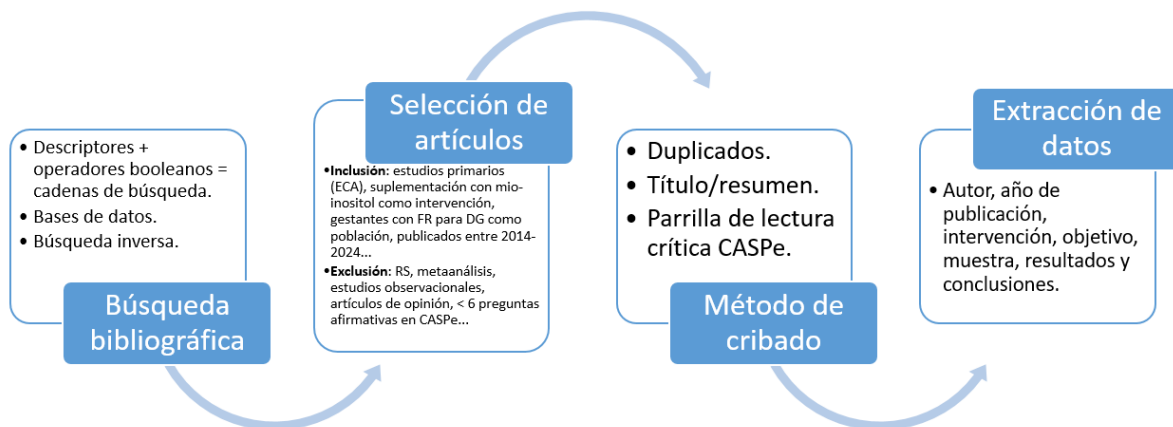


Ilustración 1. Metodología de la revisión sistemática.

### 3.6. Análisis estadístico.

Para evaluar el tamaño del efecto en esta revisión sistemática y meta-análisis, se emplearon diversas medidas estadísticas que se obtuvieron con la calculadora de Campbell (25). En primer lugar, se utilizó la *d* de Cohen para medir la diferencia de medias del peso fetal. Al ser una variable continua, se necesitó para su cálculo la media, la desviación estándar y el número de sujetos para el grupo control y el grupo de intervención. También se determinó el error estándar (SE) para evaluar la precisión de las estimaciones. En el resto de variables, cuyos resultados se reportaron como frecuencias y porcentajes, se calculó el odds ratio (OR). En este caso, se necesitó tanto el número de sujetos que presentaron el efecto estudiado como los que no de ambos grupos de estudio. Del mismo modo, también se obtuvo de la calculadora Campbell el error estándar del logaritmo del OR (se OR logged).

El meta-análisis se evaluó mediante el uso del programa estadístico JASP, en su versión 0.18.3. Se utilizaron forest plot para mostrar visualmente los resultados de los análisis realizados, y funnel plot para evaluar el sesgo de publicación y la asimetría de los datos. La heterogeneidad entre los estudios se evaluó mediante la prueba  $I^2$ , que se calculó con siguiente fórmula:  $I^2 = ((Q - gl) / Q) \times 100$ . Tanto el valor de  $Q$ , entendido como el

contraste de heterogeneidad de los errores, como los grados de libertad (gl) fueron calculados con JASP al realizar el meta-análisis. Para su interpretación, se tomó como referencia lo propuesto por Cochrane, considerándose como no importante un rango del 0% al 40%, mientras que del 30% al 60% podría indicar una heterogeneidad moderada. Por otro lado, un rango del 50% al 90% puede representar una heterogeneidad sustancial, y del 75% al 100% sugiere una heterogeneidad considerable (26). Por ello, se recurrió a un modelo de meta-análisis de efectos aleatorios. Los resultados se consideraron estadísticamente significativos cuando el valor de p fue menor de 0.05, y se acompañaron con un intervalo de confianza (IC) al 95%.

## 4. Resultados.

### 5.1 Resultados de las búsquedas realizadas.

Siguiendo el diagrama de flujo (Ilustración 2), se concluye que el total de resultados obtenidos a través de las búsquedas en las bases de datos fue de 353, de los cuales se eliminaron 224 por no ser trascendentes para la revisión. Así, nos quedamos con 125 documentos que podrían ser incluidos, a los que sumamos otros 2 artículos más gracias a la búsqueda inversa a partir de bibliografías de interés. De todos ellos, se eliminaron 4 referencias por estar duplicadas. Tras ello, se llevó a cabo otra selección de artículos, realizada según el título del estudio y la calidad de su resumen/abstract. Los documentos eliminados tras esta primera valoración fueron 116.

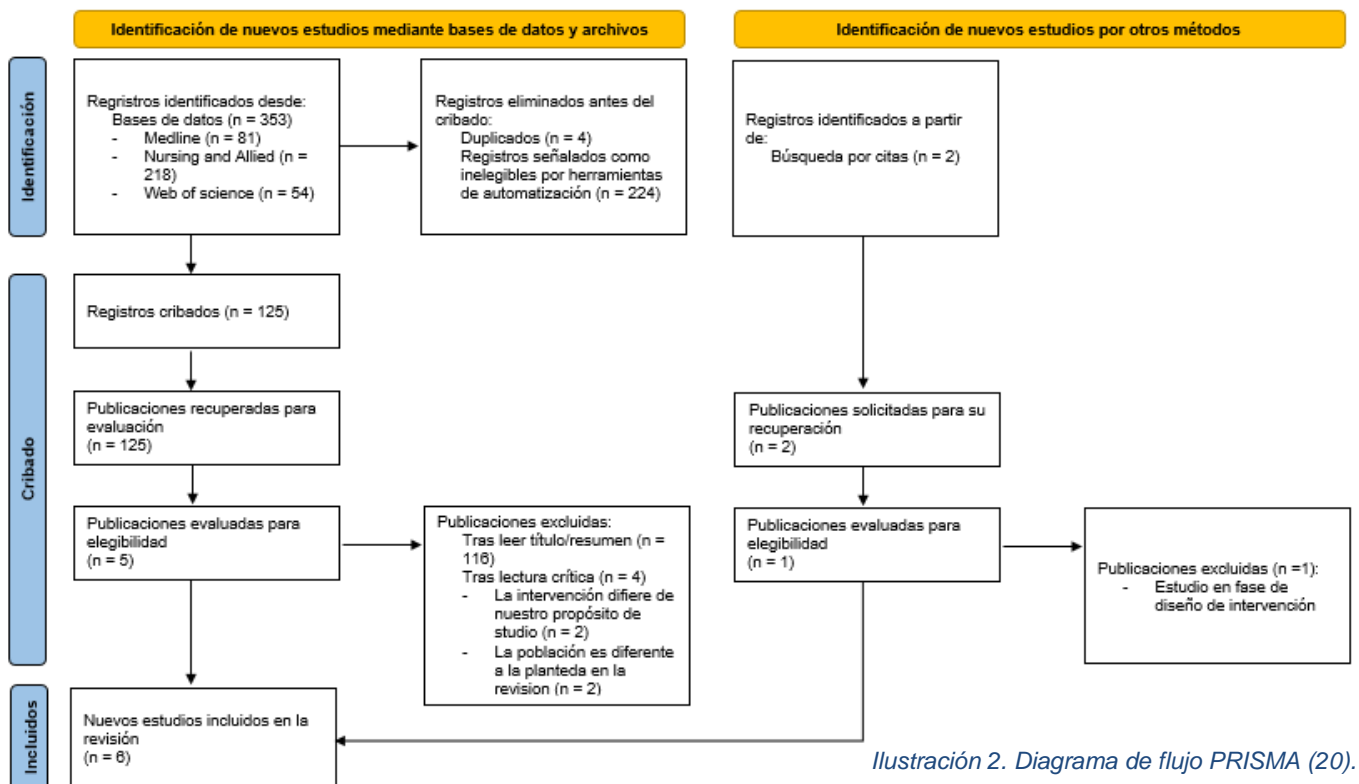


Ilustración 2. Diagrama de flujo PRISMA (20).

De esta manera, quedaron 11 documentos que más tarde se evaluaron metodológicamente siguiendo la plantilla CASPe. Así, se excluyeron 5 artículos por no responder de forma afirmativa a alguna de las tres preguntas de eliminación o por detectar alguno de nuestros criterios de exclusión. Todo ello nos ha llevado a trabajar con un total de 6 artículos (Anexos 3-8). Todos ellos fueron publicados entre 2015 y 2023.

En la tabla 2 se exponen las diferentes bases de datos consultadas, la estrategia de búsqueda empleada, los filtros a los que se ha recurrido y los resultados obtenidos. Los 6 estudios que conforman esta revisión sistemática son ensayos clínicos aleatorizados.

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Filtros	Resultados		
			Obtenidos	Rescatados	Seleccionados
<b>Medline</b>	((inositol) AND ("gestational diabetes")) AND (prevention OR "secondary prevention" OR "early therapy")	Clinical Trial, 10 years	81	7	4
<b>Nursing &amp; Allied</b>	(inositol AND "gestational diabetes" AND (prevention OR "risk factors"))	Artículo principal/artículo, últimos 10 años	218	1	0
<b>Web of Science</b>	((TS=(myoinositol)) AND TS=("gestational diabetes")) AND TS=(prevention)	Clinical Trial	54	1	1
<b>Total (bases de datos)</b>			353	9	5
<b>Otras fuentes (búsqueda inversa)</b>			2		1
<b><u>TOTAL</u></b>					6

Tabla 2. Resultados de las fuentes utilizadas.

De ellos, 3 se centran en el sobrepeso como factor de riesgo en el desarrollo de la DG (27-29), 1 pone el foco en la obesidad (30), otro en la glucemia basal elevada (31) y el restante incluye a gestantes con antecedentes familiares o personales de DG (32). Todos ellos incluían como intervención el uso de suplementación con mio-inositol a partir del primer trimestre de embarazo, en dosis que iban desde los 1100 hasta los 4000 mg diarios. En los grupos de control se administró la suplementación universal recomendada a todas las gestantes para prevenir defectos de cierre del tubo neural, es decir, generalmente 400 µg de ácido fólico al día. Asimismo, cabe destacar que uno de los ensayos evaluó diferentes isómeros de inositol entre sus grupos de intervención, siendo estos el mio-inositol, el D-chiro-inositol y una combinación de ambos (31). De



esta manera, se pretendía conocer la efectividad de la suplementación con mio-inositol en la prevención de la diabetes gestacional.

## 5.2 Resultados de los estudios analizados.

### Análisis cualitativo de los estudios.

La evaluación cualitativa de los 6 ensayos clínicos aleatorizados incluidos, mediante la herramienta CASPe, aparece resumida en la Tabla 3 (21,22) (Anexos 3-8). En esta aparecen celdas verdes, naranjas o rojas según los estudios cumplieren satisfactoria, parcial o insatisfactoriamente los 11 criterios de calidad establecidos.

	¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	¿Se mantuvo la comparabilidad de los grupos a través del estudio?	¿Fue adecuado el manejo de las pérdidas durante el estudio?	¿Fue adecuada la medición de los desenlaces?	¿Se evitó la comunicación selectiva de los resultados?	¿Cuál es el efecto del tratamiento para cada desenlace?	¿Cuál es la precisión de ese efecto?	¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?
D'Anna et al. (30)	Verde	Verde	Naranja	Naranja	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Santamaría et al. (27)	Verde	Verde	Naranja	Naranja	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Celentano et al. (31)	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Vitale et al. (28)	Verde	Verde	Verde	Naranja	Verde	Rojo	Verde	Verde	Verde	Naranja	Verde
Amaefule et al. (32)	Verde	Verde	Naranja	Naranja	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Esmaeilzadeh et al. (29)	Verde	Verde	Verde	Naranja	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Naranja	Verde

Tabla 3. Evaluación de la calidad de los estudios incluidos mediante la herramienta CASPe.

Así podemos decir que, de todos ellos, el manejo de las pérdidas durante el seguimiento fue el que más puso en entredicho la calidad de los estudios, ya que la mayoría de ellos no incluyó un análisis de sensibilidad para comprobar si estas tenían repercusión en los resultados finales (Tabla 3). A rasgos generales, cabe mencionar que el seguimiento de los sujetos fue igual y completo. Para conformar las muestras de los estudios seleccionados se recurrió a diferentes métodos de randomización, como la aleatorización simple (27,28,30), la estratificada (31,32) y por bloques (29). Lo anterior dio lugar a grupos de pacientes similares, excepto en ensayos en los que los grupos que se compararon diferían en una de las características basales consideradas: los antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 2 (27,30). En relación al enmascaramiento, estuvo ausente en la gran mayoría de los ensayos. Sin embargo, en dos de los más recientes estudios incluidos se recurrió a un doble ciego, según el cual

ni las participantes ni los profesionales que las atendieron tenían conocimiento de quién estaba recibiendo la suplementación con mio-inositol y quién pertenecía al grupo de control (29,32).

Tal y como se detalla en el Anexo 9, en la tabla que reúne las características de los ensayos considerados, las fechas de publicación oscilan entre los años 2015 y 2023. Dos de los ensayos incluidos fueron unicéntricos y se realizaron en Italia (28,31), tres de ellos se desarrollaron en dos centros de Italia e Irán (27,29,30) y el restante fue multicéntrico, y consideró cinco hospitales de Reino Unido (32). Las poblaciones de estudio de los ensayos incluidos varían desde 60 sujetos hasta 250. Por ende, el número de gestantes en riesgo de desarrollar diabetes gestacional consideradas en esta revisión suma un total de 1130.

La duración del seguimiento de dichos sujetos abarcó desde el primer trimestre hasta el final de la gestación (27,30-32), exceptuando uno de los ensayos cuyo seguimiento finalizó en la 24<sup>a</sup> semana de gestación (29) y otro que lo prolongó hasta tres semanas postparto (28).

Una vez expuesto el análisis cualitativo de los ensayos incluidos en esta revisión sistemática, se combinará con el análisis cuantitativo que también se realizó. Este se presentará en base a determinados outcomes que han sido considerados de interés para lograr los objetivos fijados con esta revisión, los cuales son: incidencia de DG, peso al nacimiento y macrosomía fetal, hipoglucemia neonatal, parto prematuro, ingresos en UCIN, tasa de cesáreas y prevalencia de estados hipertensivos del embarazo (EHE), donde tienen cabida la hipertensión gestacional, la preeclampsia y la eclampsia.

#### [Análisis cuantitativo de los resultados.](#)

A continuación, se detallarán los resultados obtenidos del análisis cuantitativo para cada uno de los outcomes de interés para nuestra revisión.

#### *Incidencia de diabetes gestacional.*

La totalidad de los estudios considerados contemplaron entre sus resultados la incidencia de DG (27-32). El meta-análisis mostró que la suplementación con mio-inositol puede reducir la incidencia de DG en un 54%, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (OR=0.46; IC95% [0.10-0.82]; p=0.012). No obstante, y aunque los estudios demostraron ser homogéneos ( $I^2=0\%$ ), la asimetría reflejada en el funnel plot puede ser indicativa de sesgo de publicación (Ilustración 3).

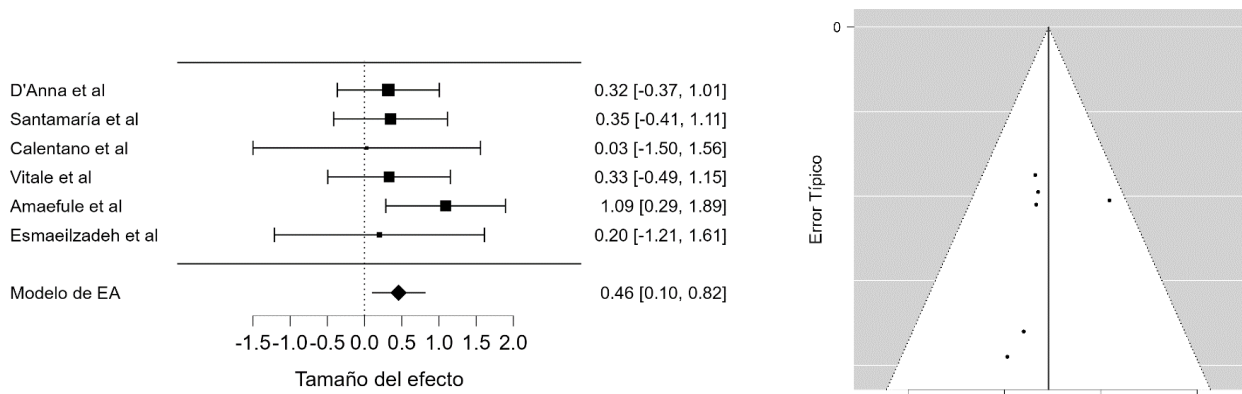


Ilustración 3. Forest plot y funnel plot: incidencia de DG. Fuente: JASP.

### Peso al nacimiento y macrosomía fetal.

Cuatro fueron los ECAs que estimaron el peso fetal al nacimiento (27,30-32). El resultado combinado muestra que los pesos son muy similares entre el grupo control y el grupo de intervención, es decir, carente de significancia estadística (DM= -0.04 g; IC95% [-0.19 - 0.11]; p=0.617). A la par de estos datos, el gráfico de embudo muestra una asimetría que se podría relacionar con diferencias en la calidad metodológica de los estudios considerados (Ilustración 4). El valor de  $I^2$  de 0% indica homogeneidad entre los estudios.

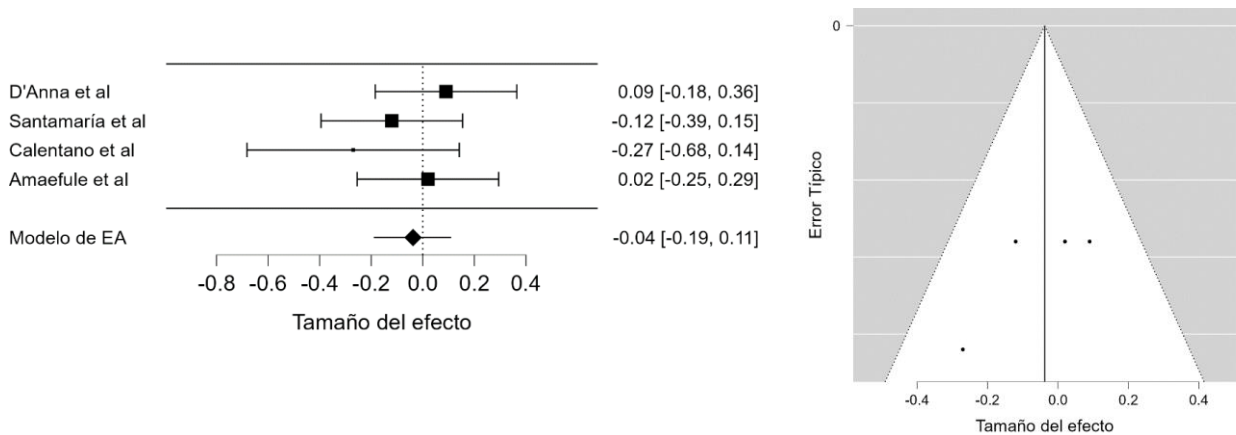


Ilustración 4. Forest plot y funnel plot: peso fetal. Fuente: JASP.

De forma análoga, al evaluar la macrosomía fetal, el meta-análisis expone que la suplementación con mio-inositol no se relaciona con una reducción de los casos, en comparación con suplementación con el placebo (OR=0.91; IC95% [-0.06 – 1.88]; p=0.06) (27,29,30). Sin embargo, debemos ser cautos a la hora de considerar estos resultados, ya que aunque la heterogeneidad no fue destacable ( $I^2=0%$ ), la dispersión que se puede observar en el funnel plot asociada a uno de los resultados podría indicar falta de precisión en el mismo (Ilustración 5).

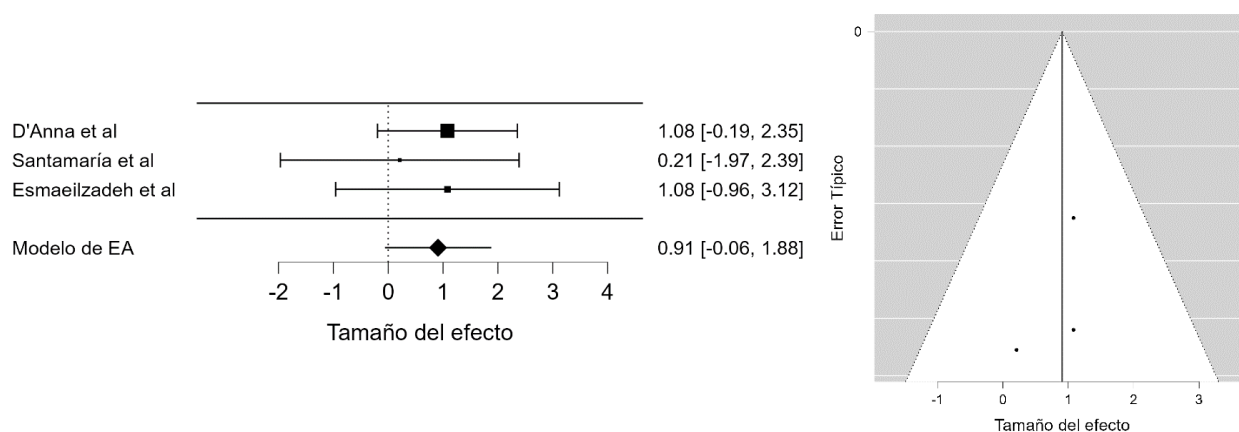


Ilustración 5. Forest plot y funnel plot: macrosomía. Fuente: JASP.

### Hipoglucemia neonatal.

La mitad de los estudios tuvieron en cuenta este outcome entre sus resultados (27,30,31). Al realizar el meta-análisis, se puede concluir que recibir suplementación con el poliol mencionado en una etapa temprana de la gestación no se relaciona con una reducción en las tasas de hipoglucemia neonatal (OR=0.23; IC95% [-1.55 – 2.01]; p=0.78). Además, la probabilidad de sesgos importantes es baja, ya que los resultados se encuentran distribuidos de manera uniforme en el funnel plot, y los estudios fueron homogéneos entre sí (Ilustración 6).

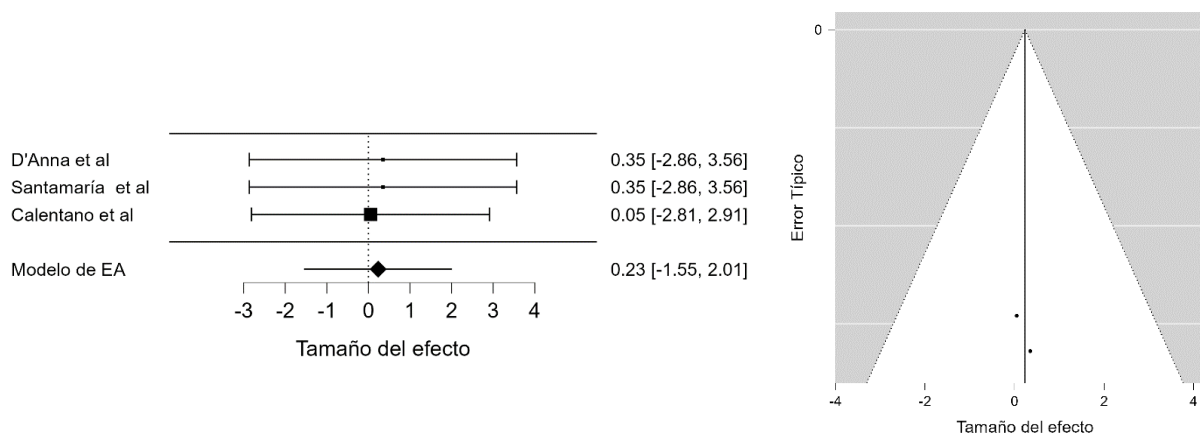


Ilustración 6. Forest plot y funnel plot: hipoglucemia neonatal. Fuente: JASP.

### Parto prematuro.

Cinco estudios tuvieron en cuenta este objetivo obstétrico (27,29-32). Los hallazgos del meta-análisis sugieren que la suplementación con mio-inositol durante las primeras etapas de la gestación no está significativamente asociada a menores tasas de prematuridad. El resultado combinado obtenido fue una odds ratio (OR) de 0.45, pero el intervalo de confianza del 95% (-0.20 – 1.10) indica que no hay una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos estudiados. Además, se obtuvo un valor de p igual a 0.17. Por añadidura, los resultados del meta-análisis se distribuyen de manera uniforme en el funnel plot. Esto sugiere la baja probabilidad existente de sesgo

de publicación u otros sesgos importantes que puedan distorsionar los resultados del análisis (Ilustración 7). Esto queda respaldado también por el valor de  $I^2$  de 0%.

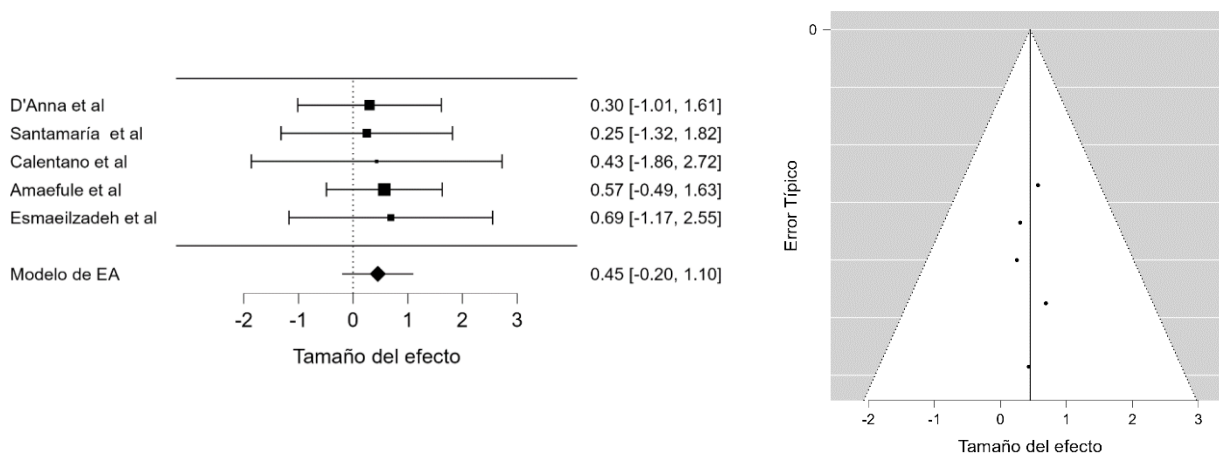


Ilustración 7. Forest plot y funnel plot: parto prematuro. Fuente: JASP.

### Ingresos en Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN).

Cinco de los estudios incluidos evaluaron la necesidad de ingreso en UCIN entre los neonatos considerados (27,29-32). Los resultados del meta-análisis indican que la suplementación con mio-inositol puede disminuir la tasa de ingresos en dicha unidad, aunque solo en un 5%. Sin embargo, es importante tener en cuenta la significancia estadística de este hallazgo (OR=0.95; IC95% [0.09 – 1.88];  $p=0.04$ ). Cabe considerar también la relativa simetría obtenida en el diagrama de embudo, lo cual hace pensar en una ausencia de sesgo de publicación. No obstante, la dispersión reflejada podría estar relacionada con la precisión de los resultados o con la calidad metodológica de las investigaciones (Ilustración 8). Los estudios demostraron homogeneidad entre sí.

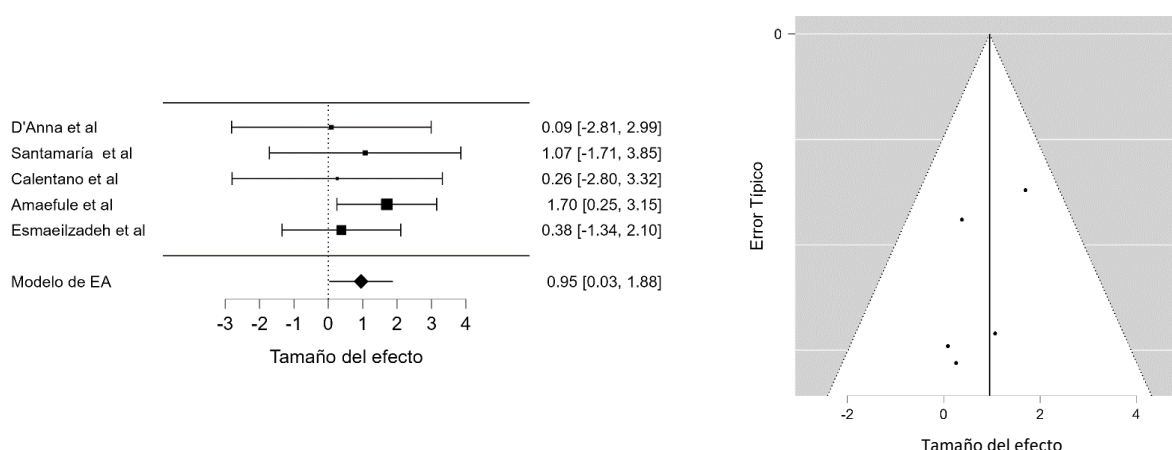


Ilustración 8. Forest plot y funnel plot: ingresos en UCIN. Fuente: JASP.

### Tasa de cesáreas.

Cuatro ECAs fueron meta-analizados en este caso (27,29-31). Este reveló que la suplementación con mio-inositol parece tener un efecto en la reducción de la tasa de cesáreas. Sin embargo, este efecto es modesto, con una disminución del riesgo del orden del 23%. A pesar de ser un descenso relativamente pequeño, es importante

destacar que este resultado es estadísticamente significativo (OR=0.77; IC95% [0.43 – 1.11];  $p < 0.001$ ). Sumado a lo anterior, se estima que la posibilidad de que ocurran sesgos importantes es reducida, dado que los resultados del metaanálisis exhiben una uniformidad en su disposición dentro del gráfico de embudo (Ilustración 9). El índice de heterogeneidad ( $I^2$ ) para estos datos es 0%.

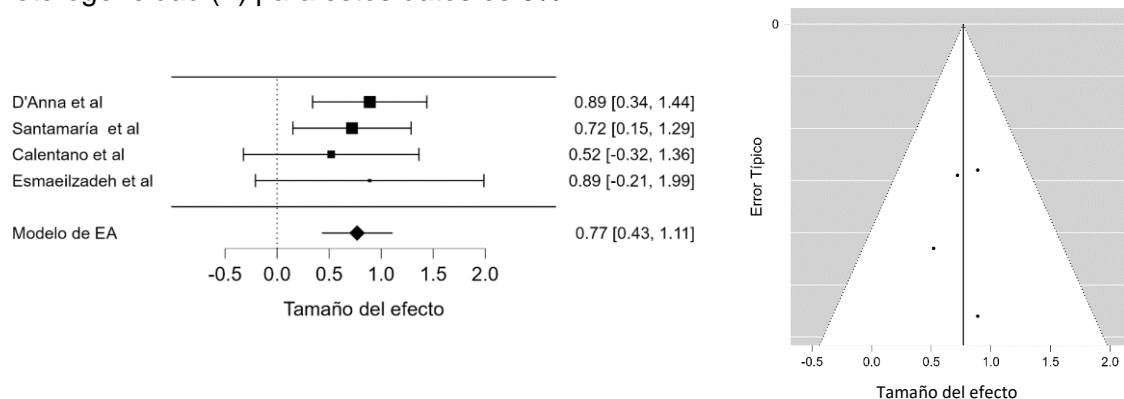


Ilustración 9. Forest plot y funnel plot: cesáreas. Fuente: JASP.

### Estados hipertensivos del embarazo (EHE).

Todos los estudios considerados examinaron el desarrollo de hipertensión gestacional, preeclampsia o eclampsia como parte de sus resultados (27-32). Según el meta-análisis, la suplementación con mio-inositol durante las primeras etapas del embarazo no parece reducir de manera significativa el desarrollo de EHE durante la gestación. Aunque la combinación de datos mostró una odds ratio (OR) de 0.29, el intervalo de confianza del 95% (-0.34 – 0.92) y el valor de  $p$  de 0.37 sugieren que no hay una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos estudiados. Además, la distribución uniforme de los resultados en el funnel plot sugiere una baja probabilidad de sesgo de publicación u otros sesgos importantes que puedan influir en los resultados del análisis (Ilustración 10). El índice de heterogeneidad ( $I^2$ ) para estos datos es 0%, lo que refleja que no se detecta heterogeneidad entre los estudios analizados en el meta-análisis.

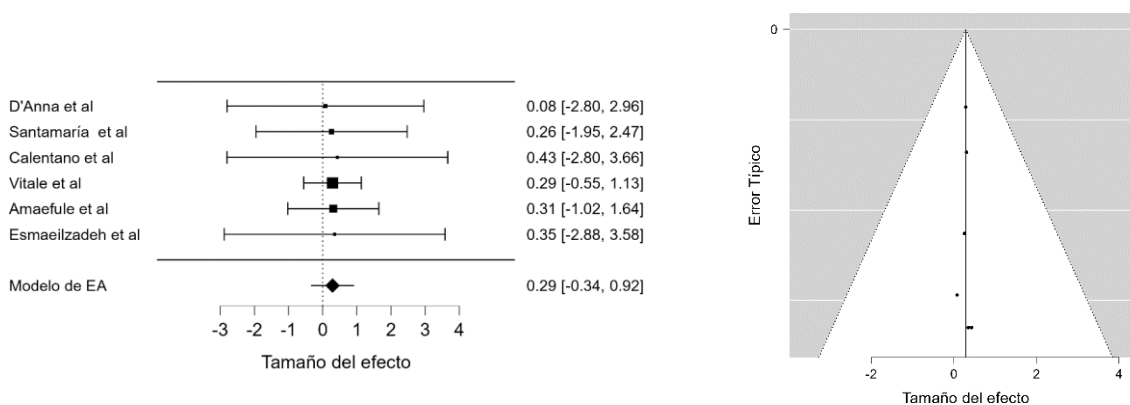


Ilustración 10. Forest plot y funnel plot: estados hipertensivos del embarazo (EHE). Fuente: JASP.

## 5. Discusión.

### 5.1 Principales hallazgos.

La suplementación con mio-inositol ha sido objeto de estudio en investigación durante las últimas décadas. Concretamente en la presente revisión, la administración de dichos suplementos en las etapas tempranas de la gestación se ha asociado a una reducción significativa de la incidencia de DG (OR=0.46; IC95% [0.10-0.82]; p=0.012). Además, también se ha constatado un decrecimiento significativo sobre la tasa de ingresos en UCIN (OR=0.95; IC95% [0.09 – 1.88]; p=0.04) y cesáreas (OR=0.77; IC95% [0.43 – 1.11]; p<0.001). En cambio, no hubo diferencias entre los grupos en el peso al nacimiento y en las tasas de macrosomía fetal, hipoglucemia neonatal, prematuridad o estados hipertensivos del embarazo.

Sumado a lo anterior, Celentano et al. (31) resaltaron en su análisis que el mio-inositol se relacionaba con mayores beneficios frente a otros estereoisómeros, como el D-chiro-inositol o una combinación de ellos. El efecto de este combinado de inositoles en gestantes con glucemia basal elevada en el primer trimestre también fue de interés para Dell' Edera et al., quienes reportaron disminuciones significativas en las tasas de diabetes gestacional (RR=3.35; IC95% [1.37-8.17]; p=0.0028) y macrosomía (RR=5.12; IC95% [1.21-21.68]; p=0.0099) (33). En la línea contraria se sitúa la investigación llevada a cabo por Farren et al. en gestantes con historia familiar de diabetes, de cuya investigación se obtuvo una mayor tasa de DG en quienes recibieron la suplementación de inositoles de forma combinada (OR=1.35; IC95% [0.72-2.54]; p=0.34) (34). Es por ello que la combinación de varios isómeros dificulta la interpretación del efecto específico del mio-inositol, por lo que no se pueden extraer conclusiones sobre los posibles beneficios del tratamiento combinado.

Desde otra perspectiva, los resultados obtenidos por otros autores que tuvieron en cuenta la suplementación con mio-inositol fueron concordantes con los reportados en nuestro meta-análisis. Este es el caso de D'Anna et al. (35), que en 2013 concluyeron que dicha medida preventiva aplicada a mujeres embarazadas con antecedentes familiares de diabetes de tipo 2 puede reducir la incidencia de DG (OR=0.35; IC95% [0.13-0.96]; p=0.04), el nacimiento de fetos macrosómicos (7% VS 0%; p=0.007) y la media de peso al nacimiento (3.273±504 VS 3.511±447; p=0.018). Del mismo modo, Matarrelli et al. (36) determinaron que la administración de suplementos de mio-inositol durante el embarazo trae consigo una disminución en la incidencia de DG en mujeres con alto riesgo de padecer este trastorno (RR=0.127; IC95% [0.032-0.502]; p=0.001),



además de una reducción significativa del peso fetal al nacimiento según percentiles ( $56.6 \pm 25.9$  VS  $42.8 \pm 20.4$ ;  $p=0.001$ ), así como un incremento de la edad gestacional en el momento del parto ( $37.2 \pm 2.04$  VS  $39.3 \pm 1.6$ ;  $p=0.001$ ).

En relación a revisiones sistemáticas anteriores, los resultados también fueron coherentes con los nuestros. Así, en el meta-análisis realizado por Wei et al. (11), se concluyó que la administración de 4 g de suplementos de mio-inositol al día podía reducir significativamente la incidencia de DG (RR = 0.30; IC95% [0,18; 0,49];  $p < 0,00001$ ). Este tuvo en cuenta seis ensayos, y a 995 gestantes. No obstante, detectaron una heterogeneidad sustancial entre los estudios ( $I^2 = 52\%$ ,  $p = 0.06$ ). De igual manera, en la presentada por Motuhifonua et al. (13), el meta-análisis mostró que el mio-inositol puede reducir la incidencia de diabetes gestacional (RR=0.53; IC95% [0,31-0,90]) y los trastornos hipertensivos del embarazo (RR=0.34; IC95% [0,19-0,61]). Estos resultados se obtuvieron de 6 estudios y 1140 mujeres en el primer caso; y de 5 estudios y 1052 participantes en el segundo. Sin embargo, la calidad de los mismos fue calificada de baja a muy baja.

Según lo anterior, se puede concluir que hay un claro efecto protector del mio-inositol y el desarrollo de DG, pero no se puede trasladar el mismo al resto de resultados obstétricos y neonatales por falta de unanimidad de la evidencia disponible.

### *5.2 Análisis científico de los resultados.*

La causa de este efecto positivo ha sido motivo de interés para varios investigadores, que han sugerido que la diabetes podría estar relacionada con una disminución de los niveles de inositol. En este sentido, Scioscia et al. (37) encontraron que las mujeres con diabetes gestacional presentaban un incremento en la excreción de inositol-fosfoglicano en la orina. Del mismo modo, de la revisión realizada por Croze et al. (38) se extrajo que la hiperglucemia provoca que las altas concentraciones de glucosa interfieran con la absorción de mio-inositol por las células debido a un mecanismo de competencia. Por este motivo, se concluyó que podría ser beneficioso suplementar con mio-inositol para corregir esta deficiencia.

Por añadidura, el embarazo se caracteriza por hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, especialmente en el tercer trimestre, donde la sensibilidad insulínica disminuye entre un 50% y un 70%. Esta resistencia es común en personas con sobrepeso u obesidad y está influenciada por las adipocinas y citoquinas inflamatorias del tejido adiposo visceral. Aunque estos cambios aseguran un suministro adecuado de glucosa al feto, en algunas mujeres pueden predisponer al desarrollo de diabetes mellitus



gestacional (39,40). En este sentido, diversas investigaciones respaldan que la suplementación con mio-inositol se traduce en una menor resistencia a la insulina durante el embarazo y un mayor control del aumento de peso materno (41).

### *5.3 Fortalezas y limitaciones.*

Una de las principales limitaciones de nuestro metaanálisis fue que los ensayos incluidos tuvieron en cuenta, mayoritariamente, a población caucásica. Es preciso tener en cuenta que ciertas minorías étnicas y mujeres de raza negra tienen más predisposición para desarrollar DG (4). Por este motivo, es necesario realizar más estudios en diferentes poblaciones y contextos para confirmar y generalizar el efecto preventivo del mio-inositol.

Asimismo, las variaciones entre los estudios en lo relacionado a dosificación y duración de la suplementación, podría dificultar la interpretación de los resultados combinados. Esto hace difícil determinar de manera precisa cuál es la dosis ideal y la duración necesaria para obtener beneficios específicos, lo cual reduce la aplicabilidad de los hallazgos en la práctica clínica y la formulación de recomendaciones sanitarias.

Además, tan solo dos estudios que han sido tomados en consideración indican que todas las participantes han cumplido el mismo patrón dietético durante el seguimiento, aunque no especifican ningún aspecto relacionado con la práctica de actividad física (28,30). Por ende, se hace patente la necesidad de nuevos estudios que consideren la suplementación con mio-inositol como parte de una estrategia integral que incluya no solo un adecuado control glucémico, sino también hábitos de vida saludables en lo que a alimentación y ejercicio respecta.

Por otra parte, conviene considerar la falta de rigor metodológico en algunos ensayos, como la falta de enmascaramiento, la pérdida de sujetos durante el seguimiento o el escaso tamaño de la muestra, lo cual puede afectar a la validez externa del metaanálisis. Otro de los sesgos identificados en el mismo es el de publicación, que puede distorsionar los resultados al favorecer la publicación de estudios con resultados positivos o significativos. Esto puede generar una imagen distorsionada de la efectividad de la intervención. Además, cabe mencionar que la búsqueda de evidencias y su evaluación crítica se han realizado bajo el criterio de un único autor e investigador.

En lo que respecta a las fortalezas de nuestra investigación cabe destacar que, aunque todos los estudios incluyeron pacientes con riesgo de desarrollar DG, los factores de riesgo y los criterios de inclusión variaron, abarcando desde mujeres con obesidad y

sobrepeso hasta aquellas con glucemia basal elevada o antecedentes familiares de diabetes. Esta variabilidad en los perfiles de los participantes enriquece la investigación, proporcionando una perspectiva más completa y sólida sobre los posibles efectos beneficiosos de la suplementación con mio-inositol en una población diversa y amplia.

Asimismo, resulta destacable la facilidad de implementación de la intervención. El mio-inositol es un suplemento accesible y económico, lo que facilita su uso en la práctica clínica. Además, el mio-inositol suele ser bien tolerado y presenta pocos efectos secundarios, tales como náuseas, diarrea, cefalea o insomnio, entre otros. Ello lo convierte en una opción segura para su uso durante el embarazo.

Por otra parte, también es reseñable la homogeneidad de los estudios incluidos en los meta-análisis, lo cual se traduce en que las diferencias entre los estudios se explican principalmente por el azar. También resalta la meticulosa adherencia a la metodología planteada, siguiendo procedimientos estandarizados para recolectar los datos, realizar el análisis estadístico e interpretar los hallazgos. Todo ello asegura la coherencia y confiabilidad de los resultados obtenidos, reforzando la validez interna de la revisión. Igualmente, gracias a la consulta de diversas bases de datos, se obtiene una visión más completa de la literatura relevante y disponible.

## **6. Aplicabilidad y nuevas líneas de investigación.**

Para futuras investigaciones, sería de gran interés aportar un mayor conocimiento en lo que respecta al potencial efecto sinérgico de la suplementación con mio-inositol combinado con otras intervenciones como la dieta y el ejercicio. En este sentido, sería de utilidad el desarrollo de estudios experimentales en gestantes con factores predisponentes para desarrollar DG. Entre las diferentes intervenciones, se podrían considerar la suplementación prenatal con mio-inositol durante el primer trimestre de gestación junto al cumplimiento de un mismo patrón dietético y a un mínimo de actividad física moderada semanal por un lado; la suplementación con mio-inositol sin directrices alimentarias y de ejercicio por otro; y la no suplementación en el grupo control. Sería interesante, además, que las investigaciones se llevaran a cabo de forma multicéntrica, abarcando al mayor número de participantes posibles y considerando diferentes nacionalidades y minorías étnicas. Así, se podría determinar si la incidencia de la DG o diferentes resultados obstétricos como los descritos en la presente revisión sistemática se relacionan únicamente con la administración del mio-inositol, si se puede obtener un beneficio adicional al seguir hábitos de vida saludables y si estos resultados son generalizables a cualquier contexto geográfico.

En lo concerniente a las variables de estudio, se podría proponer la administración de mio-inositol como variable independiente, y diferentes resultados maternos, obstétricos y perinatales como dependientes. En relación a lo anterior, y dada la asociación existente entre el tejido adiposo y el aumento de la resistencia insulínica, se podría determinar mediante bioimpedancia el porcentaje total de grasa corporal a lo largo de la gestación (39-41).

Además de las variables dependientes consideradas en la revisión, y dados los efectos a largo plazo de la DG, también podría ser de importancia plantear estudios retrospectivos en los que se incluya a madres e hijos con sobrepeso, obesidad, DM tipo II, HTA, síndrome metabólico o enfermedades cardiovasculares para analizar su posible relación con el diagnóstico o no de DG en el pasado.

No debemos olvidar que, aunque los ensayos clínicos aleatorios en embarazadas son vitales para desarrollar tratamientos seguros y efectivos, presentan desafíos éticos importantes. Por ello, deberán tenerse en cuenta diversas consideraciones éticas antes del inicio de la investigación. Primeramente, se valorará la proporcionalidad del riesgo, considerando beneficios potenciales y minimizando los riesgos, y se proveerá a las participantes información clara sobre el estudio a través del consentimiento informado. Además, se deberá supervisar y reportar cualquier efecto adverso. Por tanto, será esencial adherirse a las normas éticas y regulatorias, tales como la Declaración de Helsinki, la Ley de Investigación Biomédica o el Real Decreto 1090/2015 para así proteger tanto a las embarazadas como a sus fetos (42-44).

La investigación sobre el mio-inositol, la dieta y el ejercicio en mujeres embarazadas con riesgo de diabetes gestacional, o conocer los efectos a largo plazo de esta patología no solo puede mejorar la salud y el bienestar de las madres y sus hijos, sino que también puede promover la equidad en la atención sanitaria, impulsar la cooperación internacional y respaldar el desarrollo de políticas de salud pública efectivas. Al alinearse con varios Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS), estas propuestas de estudio pueden tener un impacto considerable en lo que a sostenibilidad y equidad mundial respecta (17,18).

De forma más concreta, lo anterior contribuye al logro del ODS de Salud y Bienestar y sus metas 3.1, 3.2 y 3.4. Según lo dispuesto en ellas, se pretende mejorar la salud materna, reducir complicaciones obstétricas, disminuir la mortalidad neonatal y por enfermedades no transmisibles al desarrollar estrategias de prevención frente a la DM tipo 2, entre otras. La evaluación del impacto de la dieta y la suplementación con mio-

inositol en mujeres embarazadas puede contribuir a estrategias nutricionales que combatan la malnutrición, apoyando así el ODS 2 de Hambre Cero y su Meta 2.2. Además, la mejora de la salud materna a través de estudios multicéntricos promueve la igualdad en el acceso a la salud para mujeres de diferentes contextos geográficos y socioeconómicos, en línea con el ODS 5 de Igualdad de Género y su Meta 5.6. Asimismo, la realización de estudios con participación de diversas nacionalidades y etnias puede fomentar intervenciones de salud más equitativas y efectivas, contribuyendo al ODS 10 de Reducción de las Desigualdades y su Meta 10.2. Lo anterior consolida también el ODS 17 de Alianzas para Lograr los Objetivos al fortalecer la cooperación internacional en ciencia y tecnología, facilitando el intercambio de conocimientos y recursos para el logro de objetivos sostenibles, según la meta 17.6. Además, en base a la meta 17.9, la investigación ofrece datos fundamentales que respaldan la implementación de políticas públicas eficaces en salud materna y perinatal, apoyando así la capacidad nacional para diseñar programas efectivos (17,18).

## **7. Conclusiones.**

En los últimos años, la incidencia de diabetes gestacional ha aumentado significativamente. Esta patología metabólica, considerada la más prevalente durante el periodo grávido, está asociada a numerosas complicaciones que pueden afectar tanto al recién nacido como a la madre, y a las cuales se asocia una considerable morbimortalidad.

Actualmente, los enfoques preventivos para la DG no son suficientemente confiables ni efectivos, lo que subraya la necesidad de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas. Una de los enfoques de tratamiento que ha mostrado resultados esperanzadores es el uso de mio-inositol. La suplementación con dicho poliol ha demostrado tener efectos beneficiosos en la mejora de la sensibilidad a la insulina y en la reducción de los niveles de glucosa en sangre.

De los estudios analizados se puede extraer que la suplementación con mio-inositol durante el embarazo puede ser efectiva para prevenir la DG, lo que podría llevar a mejores resultados obstétricos, como una menor necesidad de cuidados intensivos neonatales y menores tasas de cesáreas.

No obstante, a pesar de los resultados prometedores, es crucial llevar a cabo más investigaciones para confirmar estos hallazgos y desarrollar pautas definitivas y ampliamente aplicables. Las futuras investigaciones deben enfocarse en estudios

clínicos a gran escala y en diferentes poblaciones para asegurar que los resultados sean generalizables y para establecer recomendaciones claras sobre el uso de mio-inositol como una estrategia preventiva para la DG. Además, sería de gran interés aportar un mayor conocimiento en lo que respecta a la acción sinérgica de la suplementación con mio-inositol junto con dieta y ejercicio en gestantes con riesgo de DG. De la misma manera, resultaría interesante aportar información sobre la relación existente entre las variaciones producidas en el compartimento graso de las gestantes y la resistencia insulínica con la suplementación prenatal en cuestión.

De esta manera, los profesionales podrán basar sus actuaciones en una evidencia científica consistente, y podrán proporcionar a las mujeres embarazadas información precisa sobre las opciones disponibles para reducir el riesgo de desarrollar DG y sus posibles complicaciones asociadas, garantizando así una práctica asistencial segura y de calidad.

## 8. Bibliografía.

1. Espinilla Sanz, B; Tomé Blanco, E; Sadornil Vicario, ME; Albillos Alonso, L. Diabetes y gestación. En: Manual de obstetricia para matronas. 5ª edición. Valladolid: Editorial Difácil; 2018. pp. 159-165.
2. Barcelona. ¿Qué es la diabetes gestacional? [internet]. Barcelona: Clínic Barcelona; 2018 [actualizado 24 de noviembre de 2021, consultado 2 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/enfermedades/diabetes/diabetes-gestacional>
3. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, Grupo Español de Diabetes y Embarazo. Diabetes mellitus y embarazo. Guía de práctica clínica actualizada 2021. Prog Obstet Ginecol 2022;65:35-41.
4. Espinilla Sanz, B; Tomé Blanco, E; Sadornil Vicario, ME; Albillos Alonso, L. Diabetes y gestación. En: Manual de obstetricia para matronas. 5ª edición. Valladolid: Editorial Difácil; 2018. pp. 159-165.
5. Violante Ortiz, R; Fernández Ordoñez, NL; Requena Rivera, CA; Mojarro Bazán, SS; Alemán Cabrera, T. Maternal fetal outcomes in women with gestational diabetes in an intensive control program. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(1):61-7.
6. Plows, J; Reynolds, C; Vickers, M; Baker, P; Stanley, J. Nutritional Supplementation for the prevention and/or treatment of gestational diabetes mellitus. Curr Diab Rep. 2019 Aug;19(9):73.
7. Reyes Muñoz, E; Espino y Sosa, S; Flores Robles, CM; Aroe Sánchez, L; Martínez Cruz, N; Gutiérrez Castrellón, P. Suplementos nutricionales para prevención de diabetes mellitus gestacional: lecciones aprendidas basadas en la evidencia. Gaceta Médica de México. 2020;156(Supl 3):S43-S50.
8. Kachhawa, G; Senthil Kumar KV; Kulshrestha, V; Khadgawat, R; Mahey, R; Bhatla, N. Efficacy of myo-inositol and d-chiro-inositol combination on menstrual cycle regulation and improving insulin resistance in young women with polycystic ovary syndrome: A randomized open-label study. Int J Gynaecol Obstet. 2022 Aug;158(2):278-284.

9. Samai, C; Thongmaen, N; Tantivejkul, K; Sitticharoon, C; Vucenik, I. Role of inositols and inostol phosphates in energy metabolism. *Molecules*. 2020; 25(21): 5079
10. Dinicola, S; Unfer, V; Foacchinetti, F; Soulage, CO; Greene, ND; Bizarri, M et al. Inositols: from established knowledge to novel approaches. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 Oct; 22(19): 10575.
11. Wei, J; Yan, J; Yang, H. Inositol nutritional supplementation for the prevention of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients*. 2022, 14, 2831.
12. Bertrand, A; Gallot, D; Pereira, B; Delabaere, A. Myoinositol supplementation for the preventon of gestational diabetes in at risk patient: systematic review and meta-analysis. *Curr Res Pharmacol Drug Discov*. 2023; 4: 100140.
13. Motuhifonua, SK; Lin, L; Alsweller, J; Crawford, TJ; Crowther, CA. Antenatal dietary supplementation with myo-inositol for preventing gestational diabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2023, Issue 2. Art. No.: CD011507. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011507.pub3>
14. Gutiérrez, C. Estudio coste efectividad de dos protocolos diagnósticos de diabetes gestacional. *Gest y Eval Cost Sanit*. 2013;14(1):113-28
15. García, LM. Calidad de vida percibida en pacientes con diabetes mellitus gestacional en el Complejo Hospitalario Universitario de Canarias [TFG en internet]. Canarias: Universidad de La Laguna; 2022 [consultado 7 de abril de 2024]. Disponible en: <https://riull.ull.es/xmlui/bitstream/handle/915/28867/Calidad%20de%20vida%20percibida%20en%20pacientes%20con%20Diabetes%20Mellitus%20Gestacional%20en%20el%20Complejo%20Hospitalario%20Universitario%20de%20Canarias..pdf?sequence=1&isAllowed=y>
16. Violante Ortiz, R; Fernández Ordoñez, NL; Requena Rivera, CA; Mojarro Bazán, SS; Alemán Cabrera, T. Maternal fetal outcomes in women with gestational diabetes in an intensive control program. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2023;61(1):61-7.
17. Naciones Unidas. Las mujeres y la diabetes, una relación promovida por la obesidad [internet]. Naciones Unidas; 2017 [consultado 7 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/2017/11/las-mujeres-y-la-diabetes-una-relacion-promovida-por-la-obesidad/>

18. Naciones Unidas. Informe de los Objetivos de Desarrollo Sostenible Edición Especial: por un plan de rescate para las personas y el planeta. Naciones Unidas; 2023. 80 p. Disponible en: [https://unstats.un.org/sdgs/report/2023/The-Sustainable-Development-Goals-Report-2023-Spanish.pdf?\\_gl=1\\*c2k3ms\\*\\_ga\\*MTIwOTE0Nzk0Mi4xNzAxNTQxMzQ3\\*\\_ga\\_TK9BQL5X7Z\\*MTcxMjUwMTQ5OS43LjEuMTcxMjUwMTcyOS4wLjAuMA](https://unstats.un.org/sdgs/report/2023/The-Sustainable-Development-Goals-Report-2023-Spanish.pdf?_gl=1*c2k3ms*_ga*MTIwOTE0Nzk0Mi4xNzAxNTQxMzQ3*_ga_TK9BQL5X7Z*MTcxMjUwMTQ5OS43LjEuMTcxMjUwMTcyOS4wLjAuMA).
19. Matthew, JP; McKenzie, JE; Bossuyt, PM; Boutron, I; Hoffmann, TC; Mulrow, CD et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. British Medical Journal [internet]. 2021 Mar [consultado 25 de marzo de 2024]; 372(71): 1-10. Disponible en: [https://www.proquest.com/docview/2506705541/fulltextPDF?\\_oafollow=false&pq-origsite=primo&sourcetype=Scholarly%20Journals#](https://www.proquest.com/docview/2506705541/fulltextPDF?_oafollow=false&pq-origsite=primo&sourcetype=Scholarly%20Journals#)
20. Salas, P. La pregunta clínica [recurso de aprendizaje]. Barcelona: Universitat Oberta de Catalunya (UOC); 2019 [consultado 5 de abril de 2024]. Disponible en: [https://materials.campus.uoc.edu/daisy/Materials/PID\\_00263756/pdf/PID\\_00263756.pdf](https://materials.campus.uoc.edu/daisy/Materials/PID_00263756/pdf/PID_00263756.pdf)
21. Cabello, JB; López, E; Pijoan, JI. Lectura crítica de estudios de tratamiento. Ensayos clínicos aleatorios. En: Cabello Juan B, editor. Lectura crítica de la evidencia clínica, 2.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2022. p. 36-56.
22. CASPe. Programa de habilidades en lectura crítica español [internet]. Alicante: CASPe; 2022 [consultado 7 de abril de 2024]. Disponible en: <https://redcaspe.org/materiales/>
23. Millaret, M. Búsqueda sistemática de literatura [recurso de aprendizaje]. Barcelona: Universitat Oberta de Catalunya (UOC); 2021 [consultado 8 de abril de 2024]. Disponible en: [https://materials.campus.uoc.edu/daisy/Materials/PID\\_00279209/pdf/PID\\_00279209.pdf](https://materials.campus.uoc.edu/daisy/Materials/PID_00279209/pdf/PID_00279209.pdf)
24. Biblioteca Virtual en Salud. DeCS/MeSH: descriptores en ciencias de la salud [internet]. BVS; 2023 [consultado 8 de abril de 2024]. Disponible en: <https://decs.bvsalud.org/es/>
25. Wilson, DB. Practical Meta-Analysis Effect Size Calculator [Internet]. George Mason University; 2023 [actualizado 27 de noviembre de 2023; consultado 10 de mayo de



- 2024]. Disponible en: <https://campbellcollaboration.org/research-resources/effect-size-calculator.html>
26. Deeks, JJ; Higgins, JPT; Altman, DG. Analysing data and undertaking meta-analyses [internet]. Cochrane Training; 2022 [consultado 11 de junio de 2024]. Disponible en: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-10>
27. Santamaria, A; Di Benedetto, A; Petrella, E; Pintaudi, B; Corrado, F; D'Anna, R et al. Myo-inositol may prevent gestational diabetes onset in overweight women: a randomized, controlled trial. *The Journal of Maternal & Neonatal Medicine*. 2015 Dec; 29(19): 3234-37.
28. Vitale, SG; Corrado, F; Caruso, S; Di Benedetto, A; Giunta, L; Cianci, A; D'Anna, R. Myo-inositol supplementation to prevent gestational diabetes in overweight non-obese women: bioelectrical impedance analysis, metabolic aspects, obstetric and neonatal outcomes: a randomized and open-label, placebo-controlled clinical trial. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2020 Nov; 72(5): 670-9.
29. Esmaeilzadeh, S; Ghadimi, R; Mashayekhamiri, S; Delavar, MA; Basirat, Z. The effect of myo-inositol supplementation on the prevention of gestational diabetes in overweight pregnant women: a randomized, double-blind, controlled trial. *Minerva Obstet Gynecol*. 2023 Aug;75(4):357-364.
30. D'Anna, R; Di Benedetto, A; Scilipoti, A; Santamaria, A; Interdonato, ML; Petrella, E et al. Myo-inositol supplementation for prevention of gestational diabetes in obese pregnant women. *Obstetrics & Gynecology*. 2015 Aug; 126(2): 310-5.
31. Celentano, C; Matarrelli, B; Pavone, G; Vitacolonna, E; Mattei, PA; Berghella, V et al. The influence of different inositol stereoisomers supplementation in pregnancy on maternal gestational diabetes mellitus and fetal outcomes in high-risk patients: a randomized controlled trial. *The Journal of Maternal & Neonatal Medicine*. 2018 Dec; 33(5): 743-51.
32. Amaefule, CE; Drymoussi, Z; Gonzalez Carreras, FJ; Pardo Llorente MC; Lanz, D; Dodds, J et al. Myo-inositol nutritional supplement for prevention of gestational diabetes (EMmY): a randomised, placebo-controlled, double blind pilot trial with nested qualitative study. *BMJ Open* [internet]. 2022 Mar [consultado 20 de abril 2024]; 12(3): e050110. Disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/content/12/3/e050110.long>

33. Dell' Edera, D; Sarlo, F; Allegretti, A; Simone, F; Lupo, MG; Epifania, AA. The influence of D-chiro-inositol and D-myo-inositol in pregnant women with glucose intolerance. *Biomedical reports*. 2017; 7: 169-72.
34. Farren, M; Daly, N; McKeating, A; Kinsley, B; Turner, MJ; Daly, S. The prevention of gestational diabetes mellitus with antenatal oral inositol supplementation: a randomized controlled trial. *Diabetes care*. 2017; 40(6):759-63.
35. D'Anna, R; Scilipoti, A; Giordano, D; Caruso, C; Cannata, ML; Interdonato, ML et al. Myo-inositol supplementation and onset of gestational diabetes mellitus in pregnant women with a family history of type 2 diabetes: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Diabetes care*. 2013; 6(4):854-7.
36. Matarrelli, B; Vitacolonna, E; D'Angelo, M; Pavone, G; Mattei, PA; Liberati, M; Celentano, C. Effect of dietary myo-inositol supplementation in pregnancy on the incidence of maternal gestational diabetes mellitus and fetal outcomes: a randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013;26(10):967-72.
37. Scioscia, M; Kunjara, S; Gumaa, K; McLean, P; Rodeck, CH; Rademacher, TW. Urinary excretion of inositol phosphoglycan P-type in gestational diabetes mellitus. *Diabet Med*; 24: 1300-4.
38. Croze, ML; Soulange, CO. Potential role and therapeutic interests of myo-inositol in metabolic diseases. *Biochimie*. 2013; 95(10): 1811-27.
39. Catalano, PM; Huston, L; Amini, SB; Kalhan, SC. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 1999; 180(4): 903-16.
40. Simkák, P; Anderlová, K; Cinkajzlová, A; Parížek, A; Krsek, M; Haluzík, M. The possible role of endocrine dysfunction of adipose tissue in gestational diabetes mellitus. *Minerva Endocrinol*. 2020; 45(3): 228-242.
41. Fraticelli, F; Celentano, C; Al Zecca, I; Di Vieste, G; Pintaudi, B; Liberati, M et al. Effect of inositol stereoisomers at different dosages in gestational diabetes: an open-label, parallel, randomized controlled trial. *Acta Diabetologica*. 2018; 55: 805-12.
42. Asociación Médica Mundial (AMM). Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. AMM; 2023 [actualizado 23 de mayo de 2023; consultado 11 de junio de 2024]. Disponible en:

<https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>

43. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. Boletín Oficial del Estado, nº 159 (04-06-2007).
44. Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. Boletín Oficial del Estado, nº 307 (24-12-2015).

## Anexos.

		<b>Cribado: SOG de 50 g</b>
		≥ 140 mg/dl
	<b>Diagnóstico: SOG de 75 g</b>	<b>Diagnóstico: SOG de 100 g</b>
<b>Basal</b>	≥ 92 mg/dl	≥ 105 mg/dl
<b>1 hora</b>	≥ 180 mg/dl	≥ 190 mg/dl
<b>2 horas</b>	≥ 153 mg/dl	≥ 165 mg/dl
<b>3 horas</b>		≥ 145 mg/dl

Anexo 1. Valores diagnósticos para la diabetes gestacional. SOG: sobrecarga oral de glucosa.

<b>¿Son válidos los resultados del ensayo?</b>	
<i>Preguntas de eliminación:</i>	
1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	Sí – No sé – No
2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	Sí – No sé – No
3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	Sí – No sé – No
<i>Preguntas de detalle:</i>	
4. ¿Cegamiento?	Sí – No sé – No
5. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	Sí – No sé – No
6. ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	Sí – No sé – No
<b>¿Cuáles son los resultados?</b>	
7. ¿Es muy grande el efecto del tratamiento?	
8. ¿Cuál es la precisión de ese efecto?	
<b>¿Pueden ayudarnos estos resultados?</b>	
9. ¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	Sí – No sé – No
10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	Sí – No sé – No
11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	Sí – No

Anexo 2. Parrilla de lectura crítica CASPe.

Anexo 3. Lectura crítica y puntuación según CASPe del ECA planteado por D'Anna et al. (30).

¿Son válidos los resultados del ensayo?

*Preguntas de eliminación:*

**1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida? Sí.**

P: gestantes con obesidad.

I: suplementación (200 µg mio-inositol + 200 µg ácido fólico, 2 veces/día)

C: placebo (200 µg ácido fólico, 2 veces/día)

O: incidencia de la DG y cambios en la resistencia insulínica.

**2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos? Sí.** Las participantes se aleatorizaron mediante una lista de aleatorización informatizada en bloques de cuatro con una asignación de proporción 1:1. Esta se realizó mediante una lista de números aleatorios generada por ordenador y preparada por un investigador sin participación clínica en el ensayo.

**3. ¿Se mantuvo la comparabilidad de los grupos a través del estudio? No sé.** Las características basales de los dos grupos fueron en general comparables, a excepción de la tasa de DM tipo 2 de los padres, que se encontró en el 20% del grupo del mio-inositol y en el 37,3% del grupo del placebo ( $p=0,04$ ).

*Preguntas de detalle:*

**4. ¿Fue adecuado el manejo de las pérdidas durante el estudio? No sé.** Al inicio del ensayo, 220 mujeres fueron aleatorizadas en el grupo de intervención y en el de control. Al final del mismo, 97 y 104 gestantes, respectivamente, lo completaron. No indica que se realizase ningún análisis de sensibilidad para comprobar si esto afecta a la validez del estudio.

**5. ¿Fue adecuada la medición de los desenlaces? Sí.** Todas las mujeres fueron evaluadas con el índice HOMA-IR y se sometieron al TSOG a las 24-28 semanas de gestación. Los datos se expresan como media  $\pm$  desviación estándar para las variables continuas y como porcentajes para las variables categóricas. Las medias de los grupos independientes se compararon mediante la prueba de la t de Student tras comprobar la normalidad de la distribución. Para los parámetros que no presentaban una distribución normal, se utilizó la prueba de Mann-Whitney. Para la comparación de frecuencias se

utilizó la prueba Chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Se realizó un análisis de regresión logística para evaluar las OR. Los encargados de recoger los datos no conocían la asignación al tratamiento, por lo que existe un simple ciego.

**6. ¿Se evitó la comunicación selectiva de los resultados?** Sí. El estudio facilita una tabla con la medición de los resultados planteados al inicio, reflejándose tanto los que fueron y no fueron estadísticamente significativos.

¿Cuáles son los resultados?

**7. ¿Cuál es el efecto del tratamiento para cada desenlace?**

**8. ¿Cuál es la precisión de ese efecto?**

En el grupo de mio-inositol, la tasa de DMG fue del 14,0%, frente a una tasa del 33,6% en el grupo placebo ( $p=0,001$ ). Las mujeres tratadas con mio-inositol también presentaron una menor resistencia a la insulina ( $p=0,048$ ) y también valores glucemia en TSOG significativamente más bajos. Esta diferencia siguió siendo significativa, incluso después de ajustar por factores de confusión. Las mujeres del grupo de mioinositol presentaron una reducción del riesgo de DG del 66% (OR 0,34 [0,17-0,68] y OR ajustada 0,30 [0,14-0,66]) en comparación con el grupo de control. En el grupo de intervención, ninguna de las participantes desarrolló DG mientras que en el de control fueron 6, diferencia que resultó ser significativa ( $p=0,02$ ). Del mismo modo, 5 neonatos cuyas madres pertenecían al grupo de control tuvieron que ser ingresados en UCIN, mientras que este suceso no pasó en ninguno de los hijos con madres tratadas con mio-inositol ( $p=0,03$ ). El resto de resultados fueron similares en ambos grupos. Se realizó un análisis por intención de tratar.

¿Pueden ayudarnos estos resultados?

**9. ¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local?** Sí, ya que las condiciones del estudio, como la población de pacientes, el entorno clínico o los tratamientos utilizados, son similares a las de mi propio medio local. Además, los resultados del ensayo en cuestión están respaldados por otros estudios similares.

**10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?** Sí. Además, se han tenido en cuenta posibles variables confusoras que se han sometido a análisis para ver si afectaban en los resultados finales. Del mismo modo, también se ajustaron los resultados a la diferencia encontrada en las características basales (historia familiar de DM tipo 2). Ni las variables de confusión ni esta diferencia entre grupos afectaron a los resultados obtenidos.

**11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?** Sí. Los efectos adversos derivados de la intervención fueron leves y de poca intensidad (náuseas, flatulencias, diarrea, dolor de cabeza, insomnio, contracciones uterinas y cansancio), por lo que la suplementación con mio-inositol puede ser una medida preventiva costo-efectiva para el desarrollo de la diabetes gestacional, la cual tiene asociada una importante morbilidad materna y fetal.

**Puntuación total: 9 puntos.**

*Anexo 4. Lectura crítica y puntuación según CASPe del ECA planteado por Santamaría et al. (27).*

¿Son válidos los resultados del ensayo?

*Preguntas de eliminación:*

**1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?** Sí.

P: gestantes con sobrepeso (IMC >25 y <30 kg/m<sup>2</sup>).

I: suplementación con 2 g mioinositol + 200 µg ácido fólico, 2 veces/día)

C: placebo (200 µg ácido fólico, 2 veces/día)

O: incidencia de diabetes gestacional.

**2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?** Sí. La lista de aleatorización se obtuvo mediante una asignación aleatoria generada por ordenador con una proporción de 1:1. Las asignaciones se cerraron en sobres blancos numerados, que se guardaron en el centro de Obstetricia. El total de participantes aleatorizadas en ambos grupos fue 220, perteneciendo 110 al grupo control y 110 al grupo de intervención.

**3. ¿Se mantuvo la comparabilidad de los grupos a través del estudio?** No sé. casi la totalidad de las características generales de los grupos al inicio del estudio fueron similares (edad, paridad, IMC, edad gestacional al realizarse la sobrecarga oral de glucosa, glucemia basal, insulina basal e índice de HOMA-IR). Sin embargo, sí que se encontraron diferencias en los antecedentes familiares con DM tipo 2, cuyas mujeres estaban más representadas en el grupo del mio-inositol (48.4% en el grupo de intervención frente al 33.3% en el grupo de control, p<0.001).

*Preguntas de detalle:*

**4. ¿Fue adecuado el manejo de las pérdidas durante el estudio?** No sé. Se produjeron pérdidas postaleatorización en ambos grupos por abortos espontáneos, partos en otros hospitales y gestantes que abandonaron el estudio (95 y 102 gestantes en el grupo de intervención y control, respectivamente). No indica que se realizase ningún análisis de sensibilidad para comprobar si esto afecta a la validez del estudio.

**5. ¿Fue adecuada la medición de los desenlaces?** Sí. Al inscribirse, se midieron los niveles de glucosa e insulina en ayunas para evaluar el índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR). El índice HOMA-IR se calculó de la siguiente manera [(glucosa en ayunas mg/dl) (insulina en ayunas mUI/l)/405]. La insulina sérica se midió mediante un kit comercial ELISA (DRG Diagnostics, Marburg, Alemania). Los datos se expresan como media (y desviación estándar) para las variables continuas y como porcentajes para las variables categóricas. Las medias de grupos independientes se compararon mediante la prueba t de Student tras comprobar la normalidad de la distribución. Para la comparación de frecuencias se utilizó Chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Es conveniente destacar que no hubo cegamiento, por lo que el profesional especialista en Ginecología conocía a qué grupo pertenecía la mujer.

**6. ¿Se evitó la comunicación selectiva de los resultados?** Sí. El estudio facilita una tabla con la medición de los resultados planteados al inicio, reflejándose tanto los que fueron y no fueron estadísticamente significativos. Además, se realizó un análisis estadístico estratificado para controlar el efecto de las variables de confusión.

¿Cuáles son los resultados?

**7. ¿Cuál es el efecto del tratamiento para cada desenlace?**

**8. ¿Cuál es la precisión de ese efecto?**

La incidencia de DG se redujo significativamente en el grupo de mio-inositol en comparación con el grupo placebo (11,6% y 27,4% respectivamente,  $p < 0.004$ ). De esta manera, el tratamiento con mio-inositol se asoció con una reducción significativa del riesgo de DG [OR 0,33 (IC 95%: 0,15-0,70)]. En cuanto a los resultados secundarios, no hubo diferencias entre ambos grupos en el porcentaje de cesáreas, peso al nacer, edad gestacional en el momento del parto, macrosomía, estados hipertensivos del embarazo, distocia de hombros, hipoglucemia neonatal y bebés trasladados a la UCIN. En el análisis de regresión logística, sólo el tratamiento con mio-inositol ( $p < 0,03$ ) se asoció independientemente a la aparición de la DG.



¿Pueden ayudarnos estos resultados?

**9. ¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local?** Sí, ya que las condiciones del estudio, como la población de pacientes, el entorno clínico o los tratamientos utilizados, son similares a las de mi propio medio local. Además, los resultados del ensayo en cuestión están respaldados por otros estudios similares.

**10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?** Sí. La DG se asocia a mayores tasas de morbilidad y mortalidad fetal, tanto durante el embarazo como en el posparto. Por lo tanto, las estrategias para prevenir dicha afección serían preferibles a su tratamiento.

**11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?** Sí, ya que no se reportaron efectos adversos derivados de la intervención y la suplementación con mio-inositol puede ser una medida preventiva costo-efectiva para el desarrollo de la diabetes gestacional.

**Puntuación total: 9 puntos.**

*Anexo 5. Lectura crítica y puntuación según CASPe del ECA planteado por Celentano et al. (31).*

¿Son válidos los resultados del ensayo?

*Preguntas de eliminación:*

**1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?** Sí.

P: gestantes con glucemia basal elevada en el primer trimestre o al inicio del segundo.

I: suplementación con 4000 mg mioinositol + 400 µg ácido fólico/ 500 mg de D-chiro-inositol

C: placebo (200 µg ácido fólico, 2 veces/día)

O: reducción de la incidencia de diabetes gestacional.

**2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?** Sí. Las mujeres fueron asignadas aleatoriamente a los grupos de control o de estudio mediante un diseño de bloques 3:2:2:2

**3. ¿Se mantuvo la comparabilidad de los grupos a través del estudio?** Sí, los grupos no presentaron diferencias estadísticamente significativas para las

características maternas basales (edad, paridad, IMC, obesidad, historia familiar de DM tipo 2, DG previa o bebé macrosoma, SOP, edad gestacional y glucemia basal).

*Preguntas de detalle:*

**4. ¿Fue adecuado el manejo de las pérdidas durante el estudio?** Sí. Cuatro pacientes en el grupo control, una en el grupo de D-chiro-inositol y dos en el de mioinositol/D-chiro-inositol tuvieron un aborto espontáneo después de inscribirse, y otra participante tuvo muerte fetal intrauterina en el tercer trimestre en DCI antes de realizarse e TSOG. Sin embargo, estos hallazgos no fueron estadísticamente significativos ( $p= 0.532$ ). El número de mujeres que completaron el período de seguimiento fue de 52, 39, 32 y 34, respectivamente.

**5. ¿Fue adecuada la medición de los desenlaces?** Sí. Todas las pacientes se sometieron a una TSOG con 75 g de glucosa con muestreos de 1 y 2 horas entre las semanas 24 y 28 de gestación. El resultado primario se evaluó con chi-cuadrado, y los secundarios se evaluaron con chi-cuadrado para variables no paramétricas y prueba t y ANOVA para variables paramétricas. Para evaluar la eficacia de cada suplementación con estereoisómeros de inositol, se calcularon el riesgo relativo y el número necesario a tratar. La diferencia de eficacia entre los grupos se evaluó mediante la prueba de no inferioridad. No obstante, no se especifica que se recurriese a ninguna técnica de cegamiento.

**6. ¿Se evitó la comunicación selectiva de los resultados?** Sí. El estudio facilita una tabla con la medición de los resultados planteados al inicio, reflejándose tanto los que fueron y no fueron estadísticamente significativos.

¿Cuáles son los resultados?

**7. ¿Cuál es el efecto del tratamiento para cada desenlace?**

**8. ¿Cuál es la precisión de ese efecto?**

El grupo de mujeres asignadas a recibir sólo mioinositol tuvo una incidencia significativamente menor de TSOG anormal (5,1% frente a 61,5% en grupo control, 34,4% en el grupo de D-chiro-inositol y 38,2% en el grupo de inositoles combinados;  $p < 0,001$ ). La media del percentil del perímetro abdominal en el grupo de mioinositol fue significativamente inferior ( $42,6 \pm 17,8$  frente a  $61,5 \pm 22,8$  en el grupo control,  $63,1 \pm 19,5$  en el grupo de D-chiro-inositol y  $52,9 \pm 17,5$  en el grupo de inositoles combinados;  $p < 0,001$ ). La edad gestacional en el momento del parto fue

significativamente mayor en el grupo con de mio-inositol ( $p=0.025$ ). Las diferencias en el peso al nacer fueron estadísticamente significativas cuando se expresaron en gramos ( $p=0,047$ ) o en percentiles ( $p < 0,001$ ). Además, tras el nacimiento, se registró hipoglucemia neonatal en 11 en casos de los controles, cinco en el grupo suplementado con D-chiro-inositol y tres en la combinación de ellos, mientras que en ningún caso en el grupo de mio-inositol ( $p=0,023$ ). La evaluación del número de mujeres que precisaron tratamiento con insulina en los cuatro grupos no arrojó una reducción estadísticamente significativa del riesgo relativo ( $p=0,134$ ). Del mismo modo, los casos de polihidramnios, la incidencia de preeclampsia, la vía del parto, el peso al nacer, el sexo fetal, la necesidad de ingreso en UCIN no presentaron diferencias significativas entre grupos.

La reducción del riesgo relativo relacionado con la obtención de un TSOG anormal fue de 0,083, 0,559 y 0,621 para los grupos mio-inositol, D-chiro-inositol y la combinación de mio y D-chiro-inositol, respectivamente. Los "número necesario a tratar" fueron de 1,773, 2,175 y 4,291 para los grupos mio-inositol, D-chiro-inositol y la combinación de mio y D-chiro-inositol, respectivamente.

Se realiza un análisis por intención de tratar.

¿Pueden ayudarnos estos resultados?

**9. ¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local?** Sí, ya que las condiciones del estudio, como la población de pacientes, el entorno clínico o los tratamientos utilizados, son similares a las de mi propio medio local. Además, los resultados del ensayo en cuestión están respaldados por otros estudios similares.

**10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?** Sí, ya que se tuvieron en cuenta resultados obstétricos desfavorables para la madre y el neonato, lo cual respalda la importancia de un buen control glucémico en casos de DG. El presente ensayo evalúa la efectividad de la suplementación de diferentes isómeros de inosoles y sus efectos en dichos resultados.

**11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?** Sí, ya que no se reportaron efectos adversos derivados de la intervención y la suplementación con mio-inositol puede ser una medida preventiva costo-efectiva para el desarrollo de la diabetes gestacional.

**Puntuación total: 11 puntos.**

*Anexo 6. Lectura crítica y puntuación según CASPe del ECA planteado por Vitale et al. (28).*

¿Son válidos los resultados del ensayo?

*Preguntas de eliminación:*

**1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida? Sí.**

P: gestantes con sobrepeso (IMC >25 y <30 kg/m<sup>2</sup>).

I: toma de Inofolic (200 µg mioinositol + 200 µg ácido fólico, 2 veces/día)

C: placebo (200 µg ácido fólico, 2 veces/día)

O: reducción de la incidencia de diabetes gestacional.

**2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos? Sí.** Se utilizó un método de muestreo aleatorio generado por ordenador con una proporción de 1:1. Al inicio, 250 gestantes formaron los grupos del estudio (125 en el grupo control y 125 en el grupo de intervención).

**3. ¿Se mantuvo la comparabilidad de los grupos a través del estudio? Sí,** las características generales de los grupos al inicio del estudio fueron similares (edad, paridad, IMC, abortos espontáneos, historia familiar de DM tipo 2, preeclampsia, fumadoras, HTA, SOP y macrosomía). Del mismo modo, en el punto de partida las medidas hematoquímicas y las mediciones de bioimpedancia también fueron similares entre las participantes de ambos grupos.

*Preguntas de detalle:*

**4. ¿Fue adecuado el manejo de las pérdidas durante el estudio? No sé.** Se produjeron pérdidas postaleatorización en ambos grupos por abortos espontáneos, partos en otros hospitales y gestantes que abandonaron el estudio (110 y 113 gestantes en el grupo de intervención y control, respectivamente). No indica que se realizase ningún análisis de sensibilidad para comprobar si esto afecta a la validez del estudio.

**5. ¿Fue adecuada la medición de los desenlaces? Sí.** Todas las mujeres fueron evaluadas con el índice HOMA-IR y con el mismo tipo de analizador de impedancia tetrapolar. Además, estas determinaciones junto a las hematoquímicas se realizaron 4 veces a todas las embarazadas de ambos grupos (12<sup>a</sup>-13<sup>a</sup> semanas de gestación, 26<sup>a</sup>-27<sup>a</sup>, 31<sup>a</sup>-32<sup>a</sup> y 3 meses después del parto). No obstante, no hubo cegamiento, por lo que el profesional especialista en Ginecología conocía a qué grupo pertenecía la mujer.

**6. ¿Se evitó la comunicación selectiva de los resultados?** No. Los porcentajes de la edad gestacional al nacimiento, el peso al nacer, tasas de cesáreas, macrosomía, distocia de hombros, hipoglucemia neonatal y bebés que necesitaron cuidados intensivos no se reportan. No se adjunta una tabla con estos resultados, sólo se indica que fueron similares tanto en grupo control como en el de intervención.

¿Cuáles son los resultados?

**7. ¿Cuál es el efecto del tratamiento para cada desenlace?** No tomar mio-inositol se asoció a un riesgo de 3.74 veces superior de desarrollar diabetes gestacional (OR 3.74). Además, la incidencia de hipertensión inducida por el embarazo fue significativamente menor en el grupo de intervención que en el grupo control.

Este estudio ha empleado un análisis por protocolo.

**8. ¿Cuál es el efecto del tratamiento para cada desenlace?** El grupo control presentó un riesgo aumentado de desarrollar DG [OR 3.74 (95% 1.67-8.39; p=0,0014)]. Además, el 21,2% de las gestantes que pertenecían al grupo control desarrollaron algún episodio de hipertensión inducido por el embarazo, mientras que en el grupo de intervención estos representaron solo el 7,3% de los casos (p=0.0434).

¿Pueden ayudarnos estos resultados?

**9. ¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local?** Sí, ya que las condiciones del estudio, como la población de pacientes, el entorno clínico o los tratamientos utilizados, son similares a las de mi propio medio local. Además, los resultados del ensayo en cuestión están respaldados por otros estudios similares.

**10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?** No sé. Una de las limitaciones que plantea el ensayo es que la medicación en pacientes que desarrollaron hipertensión podría considerarse un factor de confusión en la evaluación de algunos objetivos secundarios.

**11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?** Sí, ya que no se reportaron efectos adversos derivados de la intervención y la suplementación con mio-inositol puede ser una medida preventiva costo-efectiva para el desarrollo de la diabetes gestacional.

**Puntuación total: 8 puntos.**

¿Son válidos los resultados del ensayo?

*Preguntas de eliminación:*

**1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida? Sí.**

P: gestantes con antecedentes de DG.

I: suplementación (2g mio-inositol + 200 µg ácido fólico, 2 veces/día)

C: placebo (xilitol + 200 µg ácido fólico, 2 veces/día)

O: incidencia de la DG.

**2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos? Sí.** Se utilizó un esquema de aleatorización de bloques aleatorios (tamaños 4, 6 y 8) estratificados por centro participante. Los participantes, los profesionales sanitarios y los investigadores no conocían la asignación de grupos.

**3. ¿Se mantuvo la comparabilidad de los grupos a través del estudio? No sé.** Se adjunta tabla con características basales en el momento del reclutamiento de participantes, expresados en porcentajes o en medias y desviación estándar. No obstante, no se especifica si existen diferencias entre ambos grupos.

*Preguntas de detalle:*

**4. ¿Fue adecuado el manejo de las pérdidas durante el estudio? No sé.** Se aporta un diagrama en el que indica que se randomizaron 198 sujetos, 99 pertenecían al grupo de intervención y las otras 99 al de control. 10 gestantes de cada grupo se negaron a seguir participando en el estudio o se perdió su seguimiento, de manera que 89 participantes fueron finalmente las que integraron cada uno de los grupos.

**5. ¿Fue adecuada la medición de los desenlaces? Sí.** Se resumieron los resultados de viabilidad utilizando proporciones y otros estadísticos descriptivos. Para los resultados continuos, se calcularon los tamaños del efecto con medias y desviación estándar, con un intervalo de confianza del 95%. Se informaron las tasas de los resultados clínicos dicotómicos y los costes en los dos grupos del estudio. El impacto de una historia previa de diabetes gestacional y el uso de la aplicación móvil en la adherencia se realizaron como un análisis exploratorio post hoc.

**6. ¿Se evitó la comunicación selectiva de los resultados?** Sí. En el ensayo se informa sobre la aceptabilidad, el coste así como el efecto potencial del mioinositol sobre la diabetes gestacional, que eran el propósito principal del mismo. Hay indicios de eficacia en la reducción de la resistencia a la insulina, con potencial para prevenir la diabetes gestacional. Uno de los problemas planteados es la falta de adherencia terapéutica.

¿Cuáles son los resultados?

**7. ¿Cuál es el efecto del tratamiento para cada desenlace?**

**8. ¿Cuál es la precisión de ese efecto?**

Se realizó un análisis por intención de tratar. Las tasas de adherencia a la intervención en el grupo de intervención (media: 53%, DE: 45) y placebo (media: 50%, DE: 43) fueron similares a las 28 semanas. Un análisis de sensibilidad mostró que el 75% (12/16) de las mujeres con diabetes gestacional en embarazos anteriores tomaron más del 75% de mio-inositol frente al 41% de las mujeres sin antecedentes de esta enfermedad. Se hallaron reducciones significativas del HOMA-IR (media -0,6; IC del 95%: -1,2 a 0,0) y de los niveles de insulina (media -2,69; IC del 95%: -5,26 a -0,18) en el grupo de intervención frente al control. No hubo diferencias entre los grupos en otras estimaciones glucémicas. La proporción de mujeres diagnosticadas de diabetes gestacional fue del 14,1% y del 13,1% en los

intervención y control, respectivamente, a las 28 semanas. Las tasas de partos prematuros en los grupos de mio-inositol y placebo fueron del 6% y el 10,2%, respectivamente, y las de niños grandes para la edad gestacional fueron del 6,1% en el brazo de intervención y el 11,2% en el brazo de control. Sin embargo, estos hallazgos no se compararon entre sí.

¿Pueden ayudarnos estos resultados?

**9. ¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local?** Sí, ya que las condiciones del estudio, como la población de pacientes, el entorno clínico o los tratamientos utilizados, son similares a las de mi propio medio local. Además, los resultados del ensayo en cuestión están respaldados por otros estudios similares.

**10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?** Sí, ya que además de variables clínicas, el ensayo tuvo en cuenta también otras como la adherencia terapéutica, los costes derivados de la intervención y la calidad de vida de

las personas que recibieron el tratamiento. Asimismo, se incluyeron en el estudio a participantes de etnias diferentes.

**11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?** Sí, ya que por los resultados obtenidos, la suplementación con mio-inositol puede ser una medida de tratamiento costo-efectiva para las gestantes con diabetes gestacional. No obstante, el estudio presente apoya la necesidad de realizar un ensayo definitivo para evaluar con certeza el efecto del mio-nositol en resultados maternos y fetales.

**Puntuación total: 9 puntos.**

*Anexo 8. Lectura crítica y puntuación según CASPe del ECA planteado por Esmaeilzadeh et al. (29).*

¿Son válidos los resultados del ensayo?

*Preguntas de eliminación:*

**1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?** Sí.

P: gestantes con sobrepeso.

I: suplementación (200 µg mio-inositol + 200 µg ácido fólico)

C: placebo (400 µg ácido fólico)

O: incidencia de diabetes gestacional.

**2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?** Sí. Sesenta mujeres fueron asignadas a un grupo de control o a un grupo que recibió suplementación con mio-inositol mediante una aleatorización en bloques con un tamaño de bloque de 4, que se realizó mediante números aleatorios generados por ordenador. El listado de números aleatorios y la ocultación de la asignación garantizaban que cada sujeto tuviera las mismas posibilidades de ser seleccionado para el grupo de intervención o el grupo de control.

**3. ¿Se mantuvo la comparabilidad de los grupos a través del estudio?** Sí.

Cabe mencionar que las características basales de los dos grupos eran afines en cuanto a la edad materna, la nuliparidad los antecedentes familiares de diabetes, el IMC previo al embarazo, la circunferencia del cuello, la circunferencia de la cintura previa al embarazo, la insulina en ayunas, la glucosa basal, el colesterol total, los triglicéridos y el HOMA-IR.



*Preguntas de detalle:*

**4. ¿Fue adecuado el manejo de las pérdidas durante el estudio?** No sé. Dos participantes, una en cada grupo, fueron excluidas del estudio durante el seguimiento debido a sus abortos. Además, hubo dos pérdidas en la fase de seguimiento en el grupo de mio-inositol. Una de estas pérdidas fue debida a la falta de deseo de continuar en el estudio y la otra a la aparición de un efecto secundario (dolor de cabeza moderado). Finalmente, 27 mujeres del grupo del mio-inositol y 29 del grupo de control completaron el estudio. No indica que se realizase ningún análisis de sensibilidad para comprobar si esto afecta a la validez del estudio.

**5. ¿Fue adecuada la medición de los desenlaces?** Sí. El diagnóstico de la diabetes gestacional se realizó mediante una TSOG de 75 g y 2 horas de duración, entre las semanas 24 y 28 de gestación. Si un valor era  $\geq 92$  mg/dl a las 0 horas,  $\geq 180$  mg/dl a la 1 hora y  $\geq 153$  mg/dl a las 2 horas, se diagnosticó a las mujeres con diabetes gestacional. Se utilizó la prueba T para comparar las medias de los dos grupos. Los resultados primarios y secundarios se evaluaron mediante una regresión múltiple para el análisis de covarianza (ANCOVA) para los datos paramétricos y el riesgo relativo (RR) para los no paramétricos. Los participantes, el investigador que recogía los datos y la persona que los analizaba no conocían la asignación al tratamiento. La ruptura de este cegamiento, sin embargo, fue realizada por el farmacéutico tras el análisis de los datos.

**6. ¿Se evitó la comunicación selectiva de los resultados?** Sí. El estudio facilita una tabla con la medición de los resultados planteados al inicio, reflejándose tanto los que fueron y no fueron estadísticamente significativos.

¿Cuáles son los resultados?

**7. ¿Cuál es el efecto del tratamiento para cada desenlace?**

**8. ¿Cuál es la precisión de ese efecto?**

La incidencia de diabetes gestacional en el grupo de mio-inositol fue del 11,1%, frente al 37,9% en el grupo de control, RR 0,29 (IC 95%: 0,09-0,94) ( $p = 0,037$ ). Sólo hubo un caso de diabetes gestacional en el grupo del mio-inositol que recibió tratamiento con insulina, mientras que en el grupo de control hubo cinco. Cabe señalar que la diferencia entre los dos grupos en cuanto al tratamiento con insulina no fue estadísticamente significativa. La incidencia de aumento de peso gestacional inadecuado en el grupo de mio-inositol fue significativamente inferior a la del grupo de control, 40,8% frente a 75,9%, RR 0,57 (IC 95%: 0,35-0,95) ( $p = 0,038$ ). Hay que señalar que la tasa de

cesáreas y la aparición de preeclampsia, parto prematuro, macrosomía fetal, síndrome de distrés respiratorio e ingresos en la UCIN fueron similares en ambos grupos. Tampoco se encontraron indicios de distocia de hombros en ninguno de los grupos. Además, se observó un aumento estadísticamente significativo del colesterol total y los triglicéridos en ambos grupos tras la intervención ( $p < 0,0001$ ). No se observaron diferencias entre los dos grupos en términos de glucosa e insulina basal y HOMA-IR.

¿Pueden ayudarnos estos resultados?

**9. ¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local?** Sí, ya que las condiciones del estudio, como la población de pacientes, el entorno clínico o los tratamientos utilizados, son similares a las de mi propio medio local. Además, los resultados del ensayo en cuestión están respaldados por otros estudios similares.

**10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?** No sé. Una limitación importante del estudio fue el poder limitado para detectar los resultados adversos del parto y los efectos secundarios del mio-inositol debido al pequeño tamaño de la muestra.

**11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?** Sí, ya que aunque se reportaron como efectos adversos derivados de la intervención la aparición de contracciones uterinas, dolor de cabeza, náuseas o vómitos, diarrea, flatulencias y astenia, estos fueron aislados y leves en la mayor parte de las gestantes que los experimentaron, por lo que la suplementación con mio-inositol puede ser una medida preventiva costo-efectiva para evitar la morbilidad asociada a la diabetes gestacional.

**Puntuación total: 9 puntos.**

AUTORES	AÑO	TIPO DE DISEÑO	PAÍS	INTERVENCIÓN	OBJETIVOS	MUESTRA/ SEGUIMIENTO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
<b>D'Anna et al. (30)</b>	2015	ECA	Italia	<b>GI:</b> 2g de MI+200µg AF, 2 veces/día. <b>GC:</b> 200µg AF, 2 veces/día.	<u>Primario:</u> incidencia de DG. <u>Secundarios:</u> cesárea, EHE, parto pretérmino, distocia de hombros, macrosomía, hipoglucemia neonatal e ingresos en UCIN	220 gestantes con obesidad (IMC ≥30 kg/m <sup>2</sup> )  Desde las 12 <sup>a</sup> -13 <sup>a</sup> SG hasta el parto.	<u>Incidencia DG:</u> 14% (GI) VS 33.6% (GC), p=0.001 OR=0.34 [0.17-0.68] <u>EHE:</u> 0 (GI) VS 6 (GC), p=0.02 <u>Ingresos en UCIN:</u> 0 (GI) VS 5 (GC), p=0.03  Sin DS para el resto de resultados.	La suplementación con MI puede reducir la probabilidad de desarrollar DG en un 66%, mejorar la sensibilidad insulínica y reducir la prevalencia de EHE y los ingresos en UCIN.
<b>Santamaria et al. (27)</b>	2015	ECA	Italia	<b>GI:</b> 2g de MI+200µg AF, 2 veces/día. <b>GC:</b> 200µg AF, 2 veces/día.	<u>Primario:</u> incidencia de DG. <u>Secundarios:</u> tasas de macrosomía, cesárea, parto pretérmino, EHE, distocia de hombros, hipoglucemia neonatal e ingresos en UCIN.	220 gestantes con sobrepeso (IMC ≥25 y <30 kg/m <sup>2</sup> )  Desde las 12 <sup>a</sup> -13 <sup>a</sup> SG hasta el parto	<u>Incidencia DG:</u> 11.6% (GI) VS 27.4% (GC), p=0.001 OR=0.33 [0.15-0.70]  No DS en los objetivos secundarios.	La suplementación con MI se asoció a un 67% menos de probabilidad de desarrollar DG.
<b>Celentano et al. (31)</b>	2018	ECA	Italia	<b>GI(a):</b> 4g de MI+400µg AF <b>GI(b):</b> 500 mg DCI+400µg AF <b>GI(c):</b> 1100 mg MI+27.6 mg DCI  <b>GC:</b> 400µg AF	<u>Primario:</u> incidencia de DG. <u>Secundarios:</u> incremento del IMC, insulino terapia, macrosomía, polihidramnios, peso al nacer e hipoglucemia neonatal	180 gestantes con GBE.  Primer o inicio del segundo trimestre hasta el parto.	<u>Incidencia DG:</u> 5.1% (GIa) VS 62.5% (GC), 34.4% (GIb) y 38.2% (GIc), p<0.001. - NNT: 1.173 (GIa), 2.175 (GIb), 4.291 (GIc). - RR: 0.083 (GIa), 0.559 (GIb), 0.629 (GIc). <u>Hipoglucemia neonatal:</u> 0% (GIa) VS 21.1% (GC), 15.6% (GIb) y 8.8% (GIc), p<0.023  Sin DS para el resto de resultados.	Se confirmó la eficacia de suplementos de inositol, pero el MI presentaba un menor riesgo relativo de obtener resultados anormales en la SOG.

AUTORES	AÑO	TIPO DE DISEÑO	PAÍS	INTERVENCIÓN	OBJETIVOS	MUESTRA/SEGUIMIENTO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Vitale et al. (28)	2020	ECA	Italia	<b>GI:</b> 2g de MI+200µg AF, 2 veces/día. <b>GC:</b> 200µg AF, 2 veces/día.	<u>Primario:</u> incidencia de DG. <u>Secundarios:</u> prevalencia de macrosomía, tasa de cesáreas, parto pretérmino, EHE, distocia de hombros, hipoglucemia neonatal e ingreso en UCIN.	250 gestantes con sobrepeso (IMC >25 y <30 kg/m <sup>2</sup> )  Desde la 12 <sup>a</sup> -13 <sup>a</sup> SG hasta 3 semanas postparto	<u>Incidencia de DG:</u> 8.2% (GI) VS 21.2% (GC), p=0.006 OR (GC)=3.74 [1.67-8.39], p=0.0014 <u>EHE:</u> 8.37% (GI) VS 21.2% (GC), p=0.0434  No DS en los objetivos secundarios	La suplementación con MI es una medida eficaz en la prevención de la DG, y se relaciona con una menor incidencia global de EHE.
Amaefule et al. (32)	2022	ECA piloto	Reino Unido	<b>GI:</b> 2g de MI+200µg AF, 2 veces/día. <b>GC:</b> placebo (200µg AF+xilitol, 2 veces/día.	<u>Primarios:</u> proporción de mujeres cribadas elegibles, reclutadas y aleatorizadas, tasas de adherencia y seguimiento <u>Secundarios:</u> diagnóstico de DG, morbi-mortalidad maternal y perinatal, entre otros.	200 mujeres con AF o AP de DG.  Desde las 12 <sup>a</sup> -16 <sup>a</sup> SG hasta el parto.	<u>Diagnóstico de DG:</u> 14.1% (GI) VS 13.1% (GC) <u>Pre-eclampsia:</u> 3% (GI) VS 9.1% (GC) Parto pretérmino: 6% (GI) VS 10.2% (GC) <u>Peso al nacimiento:</u> 3260±533.3 (GI) VS 3251±533.3 (GC) <u>Ingresos en UCIN:</u> 5.1% (GI) VS 3% (GC).	Es factible un futuro ECA sobre MI frente a placebo para prevenir la DG, ya que puede ser eficaz en la reducción de la resistencia insulínica.
Esmailzadeh et al. (29)	2023	ECA	Irán	<b>GI:</b> 2g de MI+200µg AF <b>GC:</b> 400µg AF	<u>Primario:</u> incidencia de DG. <u>Secundarios:</u> insulino terapia, resistencia insulínica, perfil lipídico, ganancia ponderal inadecuada, resultados materno-fetales.	60 gestantes con sobrepeso (IMC ≥25 y <30 kg/m <sup>2</sup> )  Desde de la 14 <sup>a</sup> hasta la 24 <sup>a</sup> SG.	<u>Incidencia de DG:</u> 11.1% (GI) VS 37.9% (GC) RR (GI)=0.29 [0.09-0.94], p=0.037 RAR 26.8% [5.6-48] NNT 3.7 [2.1-18]  Sin DS para el resto de resultados.	Aproximadamente 1 de cada 4 gestantes obesas que estén recibiendo suplementación con MI se beneficiarán de ello y no desarrollarán DG.

Anexo 9. Resumen de las características de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) incluidos en la revisión sistemática.

GI: grupo de intervención. GC: grupo de control. MI: mio-inositol. AF: ácido fólico. DCI: D-chiro-inositol. DG: diabetes gestacional. EHE: estados hipertensivos del embarazo. UCIN: unidades de cuidados intensivos neonatales. IMC: índice de masa corporal. SG: semanas de gestación. DS: diferencias significativas. GBE: glucemia basal elevada. SOG: sobrecarga oral de glucosa. AF: antecedentes familiares. AP: antecedentes personales. OR: odds ratio. NNT: número necesario a tratar. RR: riesgo relativo. RAR: reducción absoluta del riesgo.