

# Importancia de la suplementación en el embarazo: papel de la suplementación con hierro, ácido fólico, calcio, vitamina D y multivitamínicos

Otilia Perichart-Perera<sup>1</sup>, Ameyalli M. Rodríguez-Cano<sup>1\*</sup> y Pedro Gutiérrez-Castrellón<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Nutrición y Bioprogramación, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes; <sup>2</sup>Centro de Investigación Translacional en Ciencias de la Salud, Hospital General Dr. Manuel Gea González; <sup>3</sup>Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Ciudad de México, México

## Resumen

La promoción de la salud y la prevención de enfermedades son componentes esenciales de la atención prenatal. Las insuficiencias de nutrimentos afectan negativamente la morbimortalidad del binomio madre-hijo, así como a la salud de las siguientes generaciones. Aunque una alimentación saludable generalmente es suficiente para cubrir las necesidades aumentadas de micronutrimentos, la suplementación es parte del cuidado habitual para garantizar un embarazo saludable y el desarrollo óptimo del producto. Actualmente la suplementación de hierro y ácido fólico es la única recomendación mundialmente aceptada para todas las mujeres embarazadas. Por otro lado, existen grupos de mujeres vulnerables que podrían beneficiarse de esquemas de suplementación individualizados complementarios. Recientemente se ha publicado información relevante relacionada con la suplementación de distintos micronutrimentos de forma individual y múltiple con efectos importantes en la salud materno-fetal, lo cual podría tener implicaciones en la práctica clínica de los profesionales de la salud. Esta revisión presenta la evidencia científica y las recomendaciones de distintos organismos sobre la suplementación de hierro, ácido fólico, calcio, vitamina D y suplementación múltiple de vitaminas y minerales durante el embarazo.

**PALABRAS CLAVE:** Vitaminas. Minerales. Micronutrimentos. Suplementación múltiple. Salud perinatal.

## Relevance of nutritional supplements during pregnancy: Role of iron, folic acid, vitamin D, calcium and multiple micronutrients

## Abstract

Health promotion and disease prevention are essential components of prenatal care. Maternal nutrient insufficiencies could negatively impact the morbidity and mortality of the mother-fetus pair as well as the health of the next generations. Although a healthy diet is usually sufficient to meet the increased nutrient needs, supplementation is part of routine care to ensure a healthy pregnancy and optimal fetal development. Currently, iron and folic acid supplementation is the only globally accepted recommendation for all pregnant women. However, there are vulnerable groups of women who could benefit from complementary individualized supplementation schemes. Recently, relevant information has been published related to the supplementation of single and multiple micronutrients with significant effects on maternal and fetal health, which could have implications in the clinical practice of health professionals. This review presents scientific evidence and the recommendations of different entities on the supplementation of iron, folic acid, calcium, vitamin D and multiple micronutrient supplementation during pregnancy.

**KEY WORDS:** Vitamins. Minerals. Multiple supplementation. Perinatal health.

### Correspondencia:

\*Ameyalli M. Rodríguez-Cano  
E-mail: rocameyalli@gmail.com

Fecha de recepción: 04-09-2020

Fecha de aceptación: 08-11-2020

DOI: 10.24875/GMM.M20000434

Gac Med Mex. 2020;156(Supl 3): S1-S26

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2020 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

Un patrón de alimentación saludable durante el embarazo generalmente es suficiente para cubrir las necesidades aumentadas de nutrimentos, el aumento en la absorción y la mayor eficiencia en la utilización de nutrimentos que se presentan en esta etapa<sup>1</sup>. Un aporte adecuado de micronutrimentos es esencial para lograr resultados perinatales óptimos y promover un metabolismo adecuado para apoyar el crecimiento de tejido y las funciones del feto en desarrollo. La mala nutrición materna no solo afecta a la madre o al feto durante el periodo del embarazo, sino que puede tener efectos intergeneracionales, afectando a la salud a mediano y largo plazo<sup>2</sup>. La única estrategia de suplementación actualmente aceptada es la suplementación de hierro y ácido fólico a todas las mujeres embarazadas. Sin embargo, existen algunos grupos de mujeres que son más vulnerables, como aquellas que llevan una alimentación vegetariana o vegana, aquellas que tienen diabetes *mellitus* u obesidad, las que viven inseguridad alimentaria, que presentan desnutrición, anemia, o que tienen hábitos de alimentación poco saludables.

En México, es importante considerar que el 76.8% de las mujeres en edad reproductiva tienen sobrepeso u obesidad<sup>3</sup>, lo cual aumenta el riesgo en el embarazo de desarrollar preeclampsia y diabetes *mellitus* gestacional (DMG), entre otras complicaciones. Además, el patrón de alimentación en México incluye un alto consumo de alimentos ultraprocesados, con alto contenido de energía, azúcares añadidos y grasas, y un bajo consumo de alimentos con mayor densidad energética. Se ha reportado que en México la población solo consume la mitad de la recomendación de frutas y verduras, un cuarto de lo recomendado de leguminosas, y existe un consumo elevado de productos animales y carnes. El 26% de la energía en la dieta proviene de bebidas azucaradas, refrescos y productos ultraprocesados con alto contenido de grasas y azúcares añadidos<sup>4</sup>. Esto obviamente se traduce en un menor consumo de alimentos con alta densidad nutrimental. En un análisis de la Encuesta de salud y nutrición (ENSANUT) 2012 se reportó que el consumo promedio de hierro en mujeres mexicanas mayores de 20 años fue de  $11.5 \pm 0.08$  mg/d (recomendación: 27-28 mg/d<sup>5-7</sup>) y el 89.3% de estas mujeres presentaron un consumo de hierro por debajo del requerimiento estimado promedio<sup>8</sup>. El consumo promedio de folato en mujeres

adultas fue de  $291.0 \pm 3.03$  mcg/d (recomendación: 600-750 mcg/d<sup>5,7,9</sup>), con un 68.6% de mujeres cuyo consumo estuvo por debajo del requerimiento estimado promedio<sup>10</sup>. El 74.2% de las mujeres tampoco cubrieron el requerimiento estimado promedio de calcio<sup>8</sup>.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia resaltan la importancia de brindar atención temprana a todas las mujeres embarazadas con un enfoque en nutrición, salud y estilo de vida. Debe brindarse consejería sobre alimentación saludable y actividad física para garantizar un aumento de peso gestacional adecuado, así como tratamiento nutricional para afecciones que pueden poner en peligro el resultado de su embarazo. Dichas asociaciones reconocen que existen barreras potenciales para el cambio en la alimentación, por lo que la atención prenatal debe incluir educación, así como el reconocimiento de necesidades emocionales, psicológicas y sociales, en especial de grupos vulnerables, por medio de estrategias centradas en la persona que promuevan el cambio de conductas para lograr una maternidad positiva<sup>11,12</sup>.

En esta revisión se presenta la evidencia científica sobre las recomendaciones de suplementación de hierro, ácido fólico, calcio, vitamina D y suplementación múltiple de vitaminas y minerales durante el embarazo.

## Ácido fólico

Los defectos del tubo neural son defectos del nacimiento del cerebro, la columna vertebral y la médula espinal que ocurren de manera temprana en el embarazo y se deben al cierre inadecuado del tubo neural embrionario. Esto puede llevar a una serie de discapacidades o incluso a la muerte. El ácido fólico es una vitamina hidrosoluble (B9) que contribuye al cierre del tubo neural aumentando la proliferación celular. Es un cofactor esencial en el metabolismo del carbono y participa en la regulación epigenética de la transcripción de genes que controlan el cierre neural<sup>13</sup>. La recomendación diaria de ingestión durante el embarazo es de 600-750 mcg/d<sup>5,7,9</sup>. Además, la anemia megaloblástica por deficiencia de folato es la segunda más frecuente en mujeres embarazadas. Algunas de las causas de deficiencia de folato en el embarazo incluyen una dieta pobre, una absorción alterada o una demanda incrementada debido a la eritropoyesis y al crecimiento fetal, lo que puede presentarse particularmente en mujeres sin suplementación<sup>14</sup>.

Para fines de prevención de defectos del tubo neural, la OMS recomienda que todas las mujeres en edad reproductiva reciban un suplemento con 400 mcg/d de ácido fólico desde antes del embarazo y que debe continuar durante la gestación; esto aplica para todas las mujeres en todos los contextos (intervención recomendada) (Anexo 1)<sup>17</sup>.

La Sociedad de Obstetras y Ginecólogos de Canadá (SOGC) también establece que en todas las mujeres con bajo riesgo de desarrollar un defecto de tubo neural y con una pareja con bajo riesgo (sin historia personal o familiar de defectos del nacimiento sensibles a ácido fólico), se debe suplementar 400 mcg/d de ácido fólico desde 3 meses antes de la concepción, durante el embarazo y hasta 4 a 6 semanas posparto o lo que dure la lactancia materna (grado II-2A). Es importante resaltar que además de la suplementación se deberá brindar consejería a las mujeres para aumentar su consumo de alimentos que sean buenas fuentes de folato (grado III-A) (Anexo 2)<sup>18</sup>.

La última revisión Cochrane al respecto estudió 6,708 nacimientos con información de defectos del tubo neural y otros resultados infantiles. La suplementación diaria de ácido fólico (solo o en combinación con otras vitaminas y minerales) en comparación con placebo o vitaminas y minerales sin ácido fólico, previno los defectos del tubo neural (riesgo relativo [RR]: 0.31; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.17-0.58; 5 estudios; evidencia de alta calidad). También el ácido fólico tuvo un efecto protector sobre la recurrencia de defectos del tubo neural (RR: 0.34; IC 95%: 0.18-0.64; 4 estudios; 1,846 nacimientos). El efecto positivo del ácido fólico sobre los defectos del tubo neural no se afectó por las dosis estudiadas (400 mcg o más) ni por la forma de suplementación (ácido fólico solo o con otras vitaminas y minerales)<sup>19</sup>.

En una revisión sistemática más reciente del Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EE.UU. (USPSTF) se establece como recomendación actual que todas las mujeres que estén planeando un embarazo o tengan la capacidad de embarazarse tomen un suplemento diario que contenga entre 400 y hasta 800 mcg de ácido fólico para prevenir los defectos del tubo neural (recomendación grado A) (Anexo 3). Este organismo considera que el beneficio de esta medida sobre la prevención de defectos del tubo neural es sustancial<sup>20</sup>.

Existen casos en donde el riesgo de desarrollar defectos de tubo neural está aumentado y existen recomendaciones basadas en evidencia sobre dosis de suplementación en diferentes niveles de riesgo de

defectos del tubo neural u otras anomalías congénitas sensibles a ácido fólico. La SOGC establece que las mujeres con un moderado riesgo o con una pareja con moderado riesgo deben utilizar un multivitamínico que contenga 1 mg de ácido fólico, iniciando desde 3 meses antes de la concepción y hasta las primeras 12 semanas de gestación (sdg) (grado II-2A) (Anexo 2). Desde la semana 12 de gestación hasta la semana 4-6 posparto o hasta que dure la lactancia materna se deberá continuar la suplementación con dosis de entre 400 mcg/d a 1 mg/d. Se considera de moderado riesgo a aquellas mujeres (o sus parejas) con una historia familiar (primero y segundo grado) de defectos de tubo neural, una historia personal de otros defectos congénitos sensibles a ácido fólico, tener diabetes *mellitus*, tomar medicamentos teratogénicos (anticonvulsivos, metformina, metotrexato y colestiramina, entre otros), y condiciones que resultan en una importante malabsorción gastrointestinal (enfermedad de Crohn, enfermedad celiaca activa, cirugía bariátrica, diálisis, enfermedad hepática avanzada, consumo crónico de alcohol)<sup>18</sup>.

En mujeres con alto riesgo se recomienda suplementar con 4 mg/d de ácido fólico desde 3 meses antes de la concepción hasta las primeras 12 sdg, y continuar la suplementación durante el embarazo y posparto con dosis de entre 400 mcg/d a 1 mg/d (grado I-A) (Anexo 2). Se considera alto riesgo cuando la mujer o su pareja tienen una historia personal de defectos del tubo neural, o un embarazo previo con un defecto del tubo neural. El esquema de suplementación debe ser el mismo para la mujer y el hombre, si alguno de los dos tuvo un embarazo anterior con un defecto de tubo neural (grado II-2A) (Anexo 2). La mayoría de los multivitamínicos contienen dosis entre 400 mcg y 1 mg/d, por lo que las mujeres que requieren dosis altas deberán complementar la dosis de ácido fólico con suplementación extra (grado II-2A) (Anexo 2)<sup>18</sup>.

Según el Colegio de Obstetricia y Ginecología de Reino Unido (RCOG, *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*) se debe de suplementar con 5 mg/d de ácido fólico a mujeres con obesidad (índice de masa corporal [IMC] mayor o igual a 30, iniciar al menos 1 mes antes y continuar durante el primer trimestre del embarazo) y con anemias hereditarias (talasemia o enfermedad de células falciformes, iniciar 3 meses antes del embarazo) (talasemia: recomendación A; enfermedad de células falciformes/obesidad: recomendación D) (Anexo 4)<sup>21-24</sup>.

También se han estudiado los efectos de la suplementación de ácido fólico sobre otros defectos del nacimiento y algunas complicaciones perinatales. En una revisión Cochrane del 2015 no se observó ninguna evidencia de que la suplementación de ácido fólico pueda prevenir otros defectos del nacimiento: paladar hendido (RR: 0.73; IC 95%: 0.05-10.89; 3 estudios; evidencia de baja calidad), labio leporino (RR: 0.79; IC 95%: 0.14-4.36; 3 estudios; evidencia de baja calidad), defectos cardiovasculares congénitos (RR: 0.57; IC 95%: 0.24-1.33; 3 estudios; evidencia de baja calidad), abortos (RR: 1.10; IC 95%: 0.94-1.28; 5 estudios; evidencia de moderada calidad), otros defectos del nacimiento (RR: 0.94; IC 95%: 0.53-1.66; 3 estudios; evidencia de baja calidad) (Anexo 5)<sup>19</sup>.

Recientemente, la suplementación con ácido fólico también mostró efectos positivos sobre el peso al nacer y la incidencia de bajo peso al nacer (BPN) y pequeño para la edad gestacional (PEG). Un metaanálisis de 17 estudios (13 cohortes y 4 ensayos clínicos aleatorizados [ECA]; n = 275,421 mujeres) en países de bajos-medios ingresos encontró una diferencia en el peso al nacer de 0.37 kg (IC 95%: 0.24-0.50; 9 estudios; heterogeneidad entre estudios  $\tau^2$ : 0.03;  $\chi^2$ : 28.13; df: 8; p = 0.00004; I<sup>2</sup>: 72%), siendo mayor el efecto en los ECA (0.56 kg; IC 95%: 0.15-0.97; 3 estudios) y con bajo riesgo de sesgo. Se encontró un menor riesgo de BPN (razón de momios [RM]: 0.59; IC 95%: 0.47-0.74; 10 estudios; heterogeneidad entre estudios  $\tau^2$ : 0.07;  $\chi^2$ : 44.34; df: 9; p < 0.00001; I<sup>2</sup>: 80%), con cierto riesgo de sesgo<sup>22</sup>.

En los últimos años han aumentado los estudios para evaluar el posible efecto de la suplementación de ácido fólico con la reducción del riesgo de desarrollar preeclampsia y parto pretérmino. En un metaanálisis de estudios observacionales se observó que las concentraciones más altas de folato se asociaron con una reducción del 28% en el riesgo de parto pretérmino (RM: 0.72; IC 95%: 0.56-0.93; 6 cohortes y 4 casos y controles) y que una mayor exposición a suplementación con ácido fólico (solo o con más vitaminas y minerales) redujo el riesgo en un 10% (RM: 0.90; IC 95%: 0.85-0.95; 19 estudios). El iniciar la suplementación antes de la concepción se asoció significativamente con un riesgo menor de parto pretérmino (RM: 0.87; IC 95%: 0.84-0.91; p < 0.001; 9 estudios). Las dosis < 1 mg/d mostraron efectos sobre el riesgo de parto pretérmino (RM: 0.90; IC 95%: 0.85-0.95; p < 0.001), mientras que dosis mayores no. Estos resultados tienen un bajo nivel de evidencia, al no incluir ensayos clínicos<sup>25</sup>.

En cuanto al riesgo de preeclampsia, en un metaanálisis de 14 estudios (13 cohortes, 1 ECA) se reportó un menor riesgo de preeclampsia con la suplementación de ácido fólico (RM: 0.69; IC 95%: 0.58-0.83; p < 0.01; 12 estudios; alta heterogeneidad, I<sup>2</sup>: 86%; p < 0.01). Al estratificar por tipo de suplementación, la suplementación de un multivitamínico con ácido fólico sí redujo el riesgo de preeclampsia (RM: 0.70; IC 95%: 0.53-0.93; p = 0.01; 7 estudios), mientras que la suplementación de ácido fólico solo no redujo el riesgo (RM: 0.97; IC 95%: 0.80-1.17; p = 0.73; 5 estudios)<sup>26</sup>.

Estos datos son interesantes, pero aún no son parte de las recomendaciones. Sin embargo, el incluir la suplementación de ácido fólico podría disminuir otros riesgos perinatales, más allá de los defectos del tubo neural.

En general, el suplemento de ácido fólico es seguro durante el embarazo. Se ha sugerido que la suplementación de ácido fólico pudiera enmascarar una deficiencia de vitamina B12, aunque no hay evidencia contundente. Se ha recomendado que las mujeres que requieran altas dosis de ácido fólico se suplementen con 2.6 mcg/d de vitamina B12, posiblemente dentro del mismo multivitamínico (grado II-2A) (Anexo 2)<sup>18</sup>. Otros efectos secundarios asociados a la suplementación del ácido fólico incluyen la interacción con medicamentos que inhiben el metabolismo del folato, la disminución en la absorción de zinc y reacciones de hipersensibilidad, entre otros<sup>14</sup>.

## Hierro

Un estado de hierro alterado durante el embarazo puede resultar en anemia, fatiga, parto pretérmino, BPN y un aumento en la mortalidad perinatal. La principal causa de anemia en el embarazo es la deficiencia de hierro. En México, datos del 2012 reportaron que el 17.8% de mujeres embarazadas presentaban anemia<sup>27</sup>.

En cuanto a suplementación de hierro antes del embarazo, se ha establecido que en regiones donde haya más del 20% de anemia se puede iniciar una suplementación intermitente con 60 mg de hierro elemental, 1 vez a la semana. En poblaciones de bajo riesgo, no se requiere iniciar una suplementación de hierro antes del embarazo<sup>12</sup>.

Durante el embarazo se debe promover un adecuado consumo de alimentos con alto contenido de hierro (carne de res, ostras, pollo, pavo, frijoles y lentejas, tofu, vegetales de hoja verde oscuro [espinacas,

berros], cereales fortificados para el desayuno y panes integrales y enriquecidos) y alimentos que mejoren su absorción (frutas ricas en ácido ascórbico)<sup>1</sup>. La recomendación diaria de ingestión durante el embarazo es de 27-28 mg/d<sup>5-7</sup>.

La OMS recomienda que todas las mujeres tomen un suplemento con 30-60 mg/d de hierro elemental para disminuir el riesgo de anemia, BPN, parto pretérmino y sepsis puerperal (intervención recomendada) (Anexo 1). En zonas donde la anemia durante el embarazo es particularmente prevalente (> 40% de las mujeres embarazadas con una hemoglobina < 110 g/L) se debe preferir suplementar con 60 mg/d de hierro<sup>11</sup>. Estas recomendaciones se basan en estudios realizados en los últimos años. En la revisión de estudios más reciente de Cochrane (2015) se incluyeron 44 estudios (aleatorizados y cuasialeatorizados) con 43,274 mujeres, y se evaluó el efecto de la suplementación diaria de hierro (con o sin ácido fólico) en comparación con otros suplementos sin hierro o con placebo. La suplementación preventiva de hierro redujo la anemia materna en un 70% (RR: 0.30; IC 95%: 0.19-0.46; 14 estudios; evidencia de baja calidad), la anemia por deficiencia de hierro al término del embarazo (RR: 0.33; IC 95%: 0.16-0.69; 6 estudios; evidencia de baja calidad) y la deficiencia de hierro al término del embarazo (57% menos) (RR: 0.43; IC 95%: 0.27-0.66; 7 estudios; baja calidad de la evidencia). Se encontró una disminución, no significativa, en el riesgo de BPN (RR: 0.84; IC 95%: 0.69-1.03; 11 estudios; evidencia de baja calidad) y de parto pretérmino (< 37 sdg) (RR: 0.93; IC 95%: 0.84-1.03; 13 estudios; evidencia de moderada calidad). Sin embargo, la suplementación sí redujo de manera significativa el riesgo de parto pretérmino temprano (< 34 sdg) (RR: 0.51; IC 95%: 0.29-0.91; 5 estudios; evidencia de alta calidad). No se encontraron diferencias significativas en el riesgo de anemia severa en el segundo o tercer trimestre, infección materna, mortalidad materna, mortalidad neonatal y anomalías congénitas, entre otras (Anexo 6)<sup>28</sup>.

En una revisión más reciente de ECA y cuasialeatorizados, realizados en países de medio y bajo nivel socioeconómico, se encontró que la suplementación de hierro (vs. placebo) redujo el riesgo de anemia materna en un 47% (RR: 0.53; IC 95%: 0.43-0.65; 6 estudios; evidencia de moderada calidad) y el riesgo de tener un bebé de BPN en un 12% (RR: 0.88; IC 95%: 0.78-0.99; 4 estudios; evidencia de alta calidad). No se redujo la mortalidad perinatal (RR: 0.88; IC

95%: 0.71-1.08; 4 estudios, evidencia de alta calidad) (Anexo 1)<sup>11</sup>.

En esa misma revisión se evaluó el efecto de suplementación de hierro y ácido fólico en comparación con ácido fólico solo (n = 5 estudios), y se reportó una reducción del 48% en el riesgo de anemia materna en el tercer trimestre del embarazo (RR: 0.52; IC 95%: 0.41-0.66; evidencia de moderada calidad), y una reducción del 12% de BPN (n = 4 estudios; RR: 0.88; IC 95%: 0.78-0.99; evidencia de alta calidad). No se redujo la mortalidad perinatal (n = 4 estudios; RR: 0.88; IC 95%: 0.71-1.08; evidencia de moderada calidad). No se encontró un efecto sobre parto pretérmino ni mortalidad neonatal o infantil (Anexo 1)<sup>11</sup>.

Es muy común que se presenten efectos secundarios asociados a la suplementación de hierro, principalmente efectos gastrointestinales. Para mejorar la tolerancia al hierro se ha evaluado la estrategia de suplementación intermitente de hierro. En una revisión de estudios Cochrane (21 estudios aleatorizados y cuasialeatorizados, n = 5,490 mujeres) se observó que la suplementación semanal de hierro (120 mg, 1 vez por semana), en comparación con la suplementación diaria, se asoció con resultados maternos y neonatales similares. El esquema de suplementación intermitente (con o sin otras vitaminas y minerales) en comparación con la suplementación diaria, resultó en resultados similares de BPN (RR: 0.82; IC 95%: 0.55-1.22; 8 estudios; evidencia de baja calidad), parto pretérmino (RR: 1.03; IC 95%: 0.76-1.39; 5 estudios; evidencia de baja calidad) y muerte neonatal (RR: 0.49; IC 95%: 0.04-5.42; 1 estudio; evidencia de muy baja calidad). No hubo diferencias en la frecuencia de anemia materna (RR: 1.22; IC 95%: 0.84-1.80; 4 estudios; evidencia de muy baja calidad). Las mujeres que recibieron la suplementación intermitente presentaron menores efectos secundarios (RR: 0.56; IC 95%: 0.37-0.84; 11 estudios; evidencia de muy baja calidad). La evidencia fue considerada de moderada calidad al evaluar el efecto de la suplementación intermitente de hierro en la reducción específicamente de náuseas (RR: 0.60; IC 95%: 0.37-0.97; 7 estudios) (Anexo 7)<sup>29</sup>.

Aún cuando el grado de evidencia de la suplementación intermitente de hierro es de baja o muy baja calidad, esta es una alternativa factible para mujeres que no tienen anemia y tienen un adecuado seguimiento prenatal. La OMS, tomando en cuenta la revisión Cochrane del 2015, establece que la suplementación intermitente de hierro elemental (120 mg) y ácido fólico (2.8 mg) (una vez a la semana)

se puede recomendar a las mujeres embarazadas para mejorar resultados perinatales si la suplementación diaria de hierro no es posible a causa de efectos secundarios, y en poblaciones donde la anemia en mujeres embarazadas represente < 20% (recomendación específica al contexto) (Anexo 1)<sup>11</sup>.

Si una mujer es diagnosticada con anemia en el embarazo (< 110 g/l), se debe de suplementar diariamente con 120 mg/d de hierro elemental hasta que se normalicen las concentraciones de hemoglobina. Después deberá continuar con el esquema de suplementación de menor dosis, diario o intermitente<sup>11</sup>. La OMS recomienda corregir el punto de corte de la hemoglobina de acuerdo con la altura al nivel del mar donde se reside<sup>30</sup>.

## Calcio

El calcio es el mineral más abundante en el cuerpo y es esencial para diversos procesos, incluyendo la formación de hueso, contracción muscular y funcionamiento enzimático y hormonal. Durante el embarazo, la absorción de calcio aumenta, por lo que no se requeriría aumentar el consumo<sup>31</sup>. La recomendación diaria de ingestión de calcio durante el embarazo, de acuerdo con varios organismos, oscila entre 1,000-1,200 mg/d<sup>5,7,33</sup>.

La OMS recomienda la suplementación con altas dosis de calcio (1.5 a 2.0 g/d) para prevenir la preeclampsia, particularmente en mujeres con alto riesgo de desarrollar enfermedades hipertensivas del embarazo, y en contextos donde el consumo de calcio sea bajo (recomendación específica al contexto, evidencia de moderada calidad) (Anexo 1)<sup>33</sup>. Las mujeres que se consideran con un mayor riesgo de enfermedades hipertensivas del embarazo son aquellas con obesidad, diabetes *mellitus*, hipertensión, edad materna avanzada, adolescentes, nulíparas, con antecedentes de preeclampsia, enfermedad renal y enfermedad autoinmune, entre otras características<sup>31</sup>. La recomendación establece que se divida la dosis en las tres comidas principales, aportando en cada una  $\leq$  500 mg/d de calcio elemental. También se sugiere que se separe la toma del suplemento de hierro de la del calcio, ya que este último interfiere en la absorción de hierro. No es muy clara la evidencia sobre el tiempo en el que debería iniciarse la suplementación, por lo que se sugiere iniciar en el primer contacto de atención prenatal para mejorar el apego<sup>33</sup>.

Las recomendaciones de la OMS se basan en la revisión original Cochrane que incluyó ECA (hasta

2010) y que reporta que en todas las mujeres la suplementación de calcio disminuyó el riesgo de preeclampsia casi a la mitad (RR: 0.45; IC 95%: 0.31-0.65; 13 ECA; baja calidad de la evidencia), así como el riesgo de hipertensión (RR: 0.65; IC 95%: 0.53-0.81; 12 ECA). En mujeres con bajo riesgo de desarrollar preeclampsia, el riesgo disminuyó en un 41%, y en mujeres con alto riesgo el riesgo disminuyó en un 78% (RR: 0.22; IC 95%: 0.12-0.42; 5 ECA; baja calidad de la evidencia). Al evaluar de acuerdo con el consumo de calcio, se observó una disminución del 64% de riesgo en mujeres con bajo consumo de calcio (RR: 0.36; IC 95%: 0.20-0.65; 8 ECA; baja calidad de la evidencia) (Anexo 8)<sup>34</sup>. En mujeres con adecuado consumo de calcio, la suplementación no tuvo un efecto protector. Estos resultados se han replicado en la última revisión Cochrane. En esta revisión, adicionalmente se evaluó el efecto de una suplementación de calcio con bajas dosis (< 1 g/d) en comparación con placebo y se observó una reducción en el riesgo de preeclampsia (RR: 0.38; IC 95%: 0.28-0.52; 9 estudios) y de hipertensión (RR: 0.53; IC 95%: 0.38-0.74; 5 estudios) (Anexo 9)<sup>35</sup>.

La suplementación de calcio (> 1g/d) también redujo el riesgo de prematuridad en todas las mujeres (RR: 0.76; IC 95%: 0.66-0.97; 11 estudios; baja calidad de la evidencia) (Anexo 9)<sup>35</sup>.

En una revisión reciente de estudios realizados en países de bajo y medio nivel socioeconómico se observó que la suplementación de calcio pudiera reducir el riesgo de preeclampsia/eclampsia, aunque no fue significativo (RR: 0.45; IC 95%: 0.19-1.06; 4 estudios). Cuando se analizó la suplementación exclusiva de calcio (sin otros micronutrientes) se observó una mayor reducción en el riesgo de preeclampsia (RR: 0.30; IC 95%: 0.17-0.52; 3 estudios) en comparación con estudios en mujeres que recibieron otros micronutrientes además de calcio (RR: 0.92; IC 95%: 0.75-1.13; 1 estudio)<sup>2</sup>.

De acuerdo con esta evidencia y con las recomendaciones de la OMS, es relevante evaluar el consumo de calcio en las mujeres embarazadas, lo cual no es tarea sencilla. La OMS sugiere que en áreas en donde el consumo bajo de calcio es frecuente se implemente esta recomendación. Además, la suplementación dividida en 3 dosis, y separada de la dosis de hierro, es compleja y puede tener baja adherencia. Algunos expertos han sugerido que el calcio se debería de administrar de forma sistemática a las mujeres embarazadas tal cual se hace con la suplementación de hierro/ácido fólico, para unificar mensajes de

suplementación. Se desconoce cuál es el beneficio específico de separar la dosis del calcio de la dosis de hierro/ácido fólico, y dicha práctica parece disminuir la adherencia a la recomendación, siendo complejo el tomar 3-4 dosis al día. Además, aunque el calcio podría interferir con la absorción de hierro, es probable que durante periodos más largos los efectos clínicos de la interacción sean mínimos, ya que la interacción a corto plazo podría superarse mediante respuestas adaptativas en los mecanismos reguladores del hierro<sup>36</sup>.

## Vitamina D

La vitamina D es una vitamina liposoluble y hormona que puede ser sintetizada en la piel y normalmente se relaciona con la salud ósea. Sin embargo, la vitamina D regula diversas funciones corporales, y tiene un rol inmunológico y antiinflamatorio importante. En mujeres embarazadas con concentraciones bajas de vitamina D (25 hidroxivitamina D, 25-OH-D) se ha observado un mayor riesgo de desarrollar DMG, preeclampsia, prematuridad, de tener un recién nacido PEG, entre otras complicaciones<sup>37,38</sup>. Las concentraciones sanguíneas de esta vitamina pueden verse afectadas por numerosos factores, como la estación del año, exposición solar, consumo dietético de vitamina D y, en algunas poblaciones, por la presencia de obesidad<sup>39</sup>.

La deficiencia de vitamina D es un problema mundial de salud pública y es la deficiencia nutricional menos diagnosticada y tratada en el mundo<sup>40</sup>. En México se ha reportado que de las mujeres en edad reproductiva, el 37% tienen valores de deficiencia y el 50% de insuficiencia<sup>41</sup>.

La OMS establece que no se recomienda la suplementación de vitamina D como parte de los cuidados prenatales de una mujer embarazada para mejorar resultados maternos ni perinatales (no recomendado) (Anexo 1). Se debe recomendar a las mujeres embarazadas que se expongan al sol, ya que esta es la mejor fuente de vitamina D, y alentarlas a consumir una alimentación saludable<sup>41</sup>. Muy pocos alimentos contienen vitamina D; los pescados grasos (como el salmón y el atún) y los aceites de hígado de pescado se encuentran entre las mejores fuentes; y en pequeñas cantidades la contienen el hígado de res, el queso, la yema de huevo y alimentos fortificados<sup>1</sup>.

La recomendación de la OMS se basó en una revisión sistemática Cochrane (2016), en donde se observó que la suplementación exclusiva de vitamina

D (vs. placebo/sin suplemento; 9 estudios) pudiera reducir el BPN (RR: 0.40; IC 95%: 0.24-0.67; 3 estudios) y el parto pretérmino (< 37 semanas) (RR: 0.36; IC 95%: 0.14-0.93; 3 estudios), mientras que la suplementación de vitamina D y calcio (vs. placebo/sin suplemento; 6 ECA) redujo la preeclampsia (RR: 0.51; IC 95%: 0.32-0.80; 3 estudios; evidencia de moderada calidad), y se observó una disminución (no significativa) en el riesgo de DMG (RR: 0.33; IC 95%: 0.01-7.84; 1 estudio; evidencia de baja calidad). Evidencia de moderada calidad mostró que probablemente este esquema de suplementación pueda aumentar el riesgo de parto pretérmino (RR: 1.57; IC 95%: 1.02-2.43; 3 estudios) (Anexo 10)<sup>42</sup>.

En los últimos años, después de la revisión de la OMS, se han realizado numerosos estudios que evalúan el efecto de la suplementación de vitamina D. La actualización de la revisión Cochrane (2019) incluyó 30 ECA (n = 7,289 mujeres) que estudiaron diferentes dosis de suplementación de vitamina D, se evaluó el efecto de suplementar con dosis > 600 UI/d de vitamina D en comparación con 600 UI/d o menos. Se observó que este esquema podría reducir el riesgo de DMG (RR: 0.54; IC 95%: 0.34-0.86; 5 ECA; evidencia de moderada calidad), pero sin un efecto significativo sobre el riesgo de preeclampsia (RR: 0.96; IC 95%: 0.65-1.42; 5 ECA, evidencia de baja calidad), parto pretérmino (RR: 1.25; IC 95%: 0.92-1.69; 4 ECA; evidencia de baja calidad) o BPN (RR: 0.90; IC 95%: 0.66-1.24; 4 ECA; evidencia de muy baja calidad) (Anexo 11)<sup>43</sup>.

Al evaluar dosis de 4,000 UI/d o más en comparación con dosis de 3,999 UI/d o menos, evidencia de baja calidad no mostró un efecto sobre el riesgo de preeclampsia, parto pretérmino, DMG o BPN<sup>43</sup>.

En un metaanálisis, que está por publicarse, se evaluaron 27 ECA de suplementación de vitamina D (diaria o semanal) y que tuvieron un grupo control, y en los cuales las mujeres no hubieran sido suplementadas antes del embarazo. Las dosis fueron muy variables (suplementación diaria desde 200 UI/d hasta 2,000 UI/d; suplementación intermitente desde 50,000 UI cada dos semanas hasta 120,000 UI en cuatro momentos del embarazo). Se observó una reducción importante en el riesgo de preeclampsia en mujeres que recibieron suplementación de vitamina D (RM: 0.37; IC 95%: 0.26-0.52; p < 0.001; I<sup>2</sup>: 0). Al evaluar solo en mujeres que iniciaron la suplementación a partir de la semana 20 de gestación, el riesgo aún disminuyó más (RM: 0.35; IC 95%: 0.24-0.50; p < 0.001; I<sup>2</sup>: 0%). El aumento en la dosis de suplementación también se asoció con menor riesgo de

preeclampsia (RM: 0.33; IC 95%: 0.18-0.63;  $p < 0.001$ ). El efecto fue independiente de si la suplementación se dio junto con calcio o no, si se continuó o no con la suplementación hasta la terminación del embarazo, o si el diseño del estudio fue ciego o no<sup>44</sup>.

En cuanto a resultados en el recién nacido, un metaanálisis (13 ECA; duración de la intervención de 6-28 sdg) confirmó que la suplementación con vitamina D sola, pero no en combinación con otros micronutrientes, aumentó significativamente el peso (103.17 g; IC 95%: 62.29-144.04 g;  $p < 0.001$ ), la longitud (0.22 cm; IC 95%: 0.10-0.34 cm;  $p < 0.001$ ) y la circunferencia cefálica al nacer (0.19 cm; IC 95%: 0.13-0.24 cm;  $p < 0.001$ ), en suplementación diaria (200-4,000 UI/d) e intermitente (35-000-60,000 UI/semana), excepto en la circunferencia cefálica, que solo tuvo efecto en mujeres que recibieron suplementación diaria. En general los estudios incluidos mostraron baja heterogeneidad y no se vio un efecto dependiente de la dosis. También se confirmó el menor riesgo de BPN (RR: 0.40; IC 95%: 0.22-0.74;  $p = 0.003$ ) y PEG (RR: 0.69; IC 95%: 0.51-0.92;  $p = 0.018$ ) con la suplementación sola<sup>45</sup>.

En mujeres con un estado deficiente de 25-OH-D ( $< 20$  ng/ml), la OMS establece que se deberá iniciar con la suplementación para alcanzar las concentraciones séricas recomendables de 25-OH-D ( $> 30$  ng/ml). Aunque la ingestión diaria recomendada de vitamina D en México es de 200 UI/d, al igual que la recomendación de la OMS, esta dosis no parece ser suficiente para alcanzar concentraciones adecuadas. En EE.UU. la recomendación diaria de ingestión en el embarazo es de 600 UI/d<sup>32</sup>. Los lineamientos de Reino Unido (NICE, *National Institute for Health and Clinical Excellence*) sobre cuidados prenatales establecen que se pueden suplementar todas las mujeres embarazadas de bajo riesgo con vitamina D con dosis de 400 UI/d<sup>46,47</sup>. En mujeres con alto riesgo de desarrollar deficiencia (piel oscura, poca luz solar, dietas vegetarianas o veganas, obesidad) la suplementación podría ser de 1,000 UI/d. En mujeres con alto riesgo de desarrollar preeclampsia los expertos recomiendan dosis de 800 UI/d combinada con calcio<sup>47</sup>. De acuerdo con el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG), los suplementos de 1,000 a 2,000 UI/d son probablemente seguros durante el embarazo<sup>48</sup>.

### Suplementación múltiple con micronutrientes

En la práctica clínica es común que se recomiende la suplementación de un multivitamínico, que incluya

varias vitaminas y minerales, como parte de la atención prenatal. La evidencia señala que la decisión de una suplementación de vitaminas y minerales durante el embarazo debe ser individualizada. Es importante que los profesionales de la salud tengan muy claro que la suplementación de nutrimentos en el embarazo debe de ser individualizada, tomando en cuenta el estado nutricional y metabólico de la mujer, la existencia de deficiencias específicas de nutrimentos o un consumo que no alcanza los niveles recomendados, así como considerar el riesgo que presenta de desarrollar complicaciones perinatales.

Una de las justificaciones de la suplementación múltiple con micronutrientes (SMM) es el hecho de que las deficiencias de micronutrientes en general son concomitantes, siendo común la interacción entre ellos. También se ha sugerido que la suplementación de más micronutrientes podría tener mayores beneficios, resolviendo varias deficiencias a la vez. Por otro lado, una de las preocupaciones es la posible interacción entre los diferentes nutrimentos en un solo suplemento, lo cual podría traducirse en una menor absorción. También es posible que al añadir un multivitamínico la dosis suplementada de algunos micronutrientes sea elevada, por ejemplo, si se está suplementando hierro y ácido fólico de manera adicional<sup>49,50</sup>. En los últimos años se han realizado varios estudios y revisiones de estudios evaluando el efecto de la SMM en comparación con la suplementación exclusiva de hierro y ácido fólico. Aunque ha habido controversias, la evidencia actual es más clara.

La OMS, en 2016, estableció que no se recomienda la SMM en mujeres embarazadas para mejorar resultados maternos y perinatales, basando su recomendación en una revisión Cochrane del 2015, en donde se observó un posible mayor riesgo de mortalidad perinatal (RR: 1.01; IC 95%: 0.91-1.13; evidencia de alta calidad) y mortalidad neonatal (RR: 1.06; IC 95%: 0.92-1.22; evidencia de alta calidad), aun cuando ambos no fueron significativos<sup>11</sup>.

En un metaanálisis de datos individuales de pacientes (2017), que se considera como una metodología «estándar de oro», se evaluaron 17 ECA que estudiaron  $> 100,000$  mujeres de países de nivel socioeconómico bajo y medio que recibieron SMM ( $> 8$  micronutrientes, incluyendo hierro y ácido fólico) en comparación con exclusivamente ácido fólico y hierro. Este análisis permitió un análisis estratificado por variables maternas (edad, paridad, bajo peso, anemia, talla materna baja, educación, adherencia al esquema de suplementación, edad gestacional de inicio de

suplementación) y neonatales (sexo del recién nacido, habilidades del profesional en el parto). En todas las comparaciones, la SMM redujo el riesgo de BPN, PEG y parto pretérmino. Se detectaron algunos factores que modificaron el efecto de la SMM. En mujeres con anemia (hemoglobina < 110 g/l), la SMM disminuyó el riesgo de tener un recién nacido con BPN (RR: 0.81; IC 95%: 0.74-0.89;  $p = 0.049$ ) o con PEG (RR: 0.92; IC 95%: 0.87-0.97;  $p = 0.03$ ), y con una menor mortalidad a los 6 meses de edad (RR: 0.92; IC 95%: 0.87-0.97;  $p = 0.03$ ). Se observó una mayor reducción en el riesgo de parto pretérmino en mujeres con bajo peso (IMC < 18.5 kg/m<sup>2</sup>) (RR: 0.84; IC 95%: 0.78-0.91;  $p = 0.01$ ), así como en mujeres que iniciaron la SMM antes de la semana 20 de gestación (RR: 0.89; IC 95%: 0.85-0.93;  $p = 0.03$ ). En recién nacidos del sexo femenino se observó una reducción del 15% en mortalidad neonatal, en comparación con recién nacidos del sexo masculino (RR: 0.85; IC 95%: 0.75-0.96 vs. 1.06, IC 95%: 0.95-1.17;  $p = 0.007$ ). No hubo evidencia de un mayor riesgo de mortalidad neonatal, a los 6 meses o infantil en ningún subgrupo<sup>51</sup>. Los autores concluyeron que estos resultados pueden considerarse como una base para guiar el reemplazo de la suplementación solo con hierro y ácido fólico por una SMM, que también contenga hierro y ácido fólico, en países de bajo y mediano ingreso, en donde las deficiencias de micronutrientes son comunes en mujeres en edad reproductiva<sup>52</sup>.

En la última revisión de estudios Cochrane sobre SMM, se evaluaron 19 ECA ( $n = 141,849$  mujeres) de SMM, con hierro y ácido fólico, en comparación con suplementación de hierro con y sin ácido fólico. Al comparar con mujeres que recibieron hierro con y sin ácido fólico, la SMM redujo el riesgo de tener un recién nacido con bajo peso (RR: 0.88; IC 95%: 0.85-0.91; 18 ECA; evidencia de alta calidad), y de tener un recién nacido PEG (RR: 0.92; IC 95%: 0.88-0.97; 17 ECA; evidencia de moderada calidad). Aunque se observó una disminución en el riesgo de parto pretérmino, esta no fue significativa (RR: 0.95; IC 95%: 0.90-1.01; 18 ECA; evidencia de moderada calidad). Al evaluar parto pretérmino temprano, sí se observó una disminución en el riesgo en el grupo que recibió SMM (RR: 0.81; IC 95%: 0.71-0.93; 4 ECA). No se observaron diferencias ni en mortalidad perinatal (RR: 1.00; IC 95%: 0.90-1.11; 15 estudios; evidencia de alta calidad), ni en mortalidad neonatal (RR: 1.00; IC 95%: 0.89-1.12; 14 estudios; evidencia de alta calidad). Tampoco se observaron efectos sobre la

anemia materna, mortalidad materna, aborto, cesárea ni en anomalías congénitas (Anexo 12)<sup>53</sup>.

En otra revisión Cochrane se evaluó el efecto de la SMM en la prevención de pérdidas fetales. Se evaluaron 10 estudios (aleatorizados y cuasialeatorizados) y se observó una reducción en el riesgo de óbito (RR: 0.92; IC 95%: 0.85-0.99; evidencia de alta calidad) con SMM con ácido fólico y hierro en comparación con solo ácido fólico y hierro (Anexo 13)<sup>54</sup>.

En otro metaanálisis reciente de estudios realizados en países de bajo y medio nivel socioeconómico se evaluaron 34 estudios de SMM en comparación con hierro con y sin ácido fólico. Se observó un 15% de riesgo en BPN (RR: 0.85; IC 95%: 0.77-0.93; 28 estudios; evidencia de alta calidad) (Anexo 1). El riesgo fue aún menor cuando la SMM contenía > 4 micronutrientes en comparación con 3-4 micronutrientes (RR: 0.79; IC 95%: 0.71-0.88; 19 estudios). La SMM también disminuyó en un 9% el riesgo de óbito (RR: 0.91; IC 95%: 0.86-0.98; 22 estudios), y en un 7% el riesgo de PEG (RR: 0.93; IC 95%: 0.88-0.98; 19 estudios). Hubo una disminución en el riesgo de parto pretérmino, pero no fue significativo. En esquemas de SMM con menos de 60 mg de hierro elemental hubo una mayor reducción del riesgo de BPN (RR: 0.79; IC 95%: 0.69-0.89; 18 estudios), en comparación con esquemas con 60 mg de hierro. No se observaron efectos en la mortalidad materna y neonatal<sup>2</sup>.

Una revisión sistemática y metaanálisis sobre el efecto de la SMM en salud infantil a largo plazo no mostró diferencias en mortalidad, antropometría/composición corporal, presión arterial, función respiratoria, ni en función cognitiva<sup>55</sup>.

## Conclusión

De acuerdo con la OMS, la morbilidad y mortalidad prevenibles relacionadas con el embarazo sigue siendo inaceptablemente alta y deben implementarse prácticas oportunas y apropiadas, basadas en evidencia. Una adecuada atención prenatal, que incluye estrategias de alimentación y suplementación de micronutrientes, podría no solo mejorar la salud y vida del binomio madre-hijo, sino de las siguientes generaciones.

De acuerdo con la evidencia presentada, los esquemas de suplementación de vitaminas y minerales deben de individualizarse según el contexto específico de cada mujer, tomando en cuenta su perfil de riesgo y condiciones que puedan afectar la

adherencia. Además, es posible que las recomendaciones sobre SMM se modifiquen pronto, y que se establezca la suplementación de SMM de manera sistemática a todas las mujeres embarazadas, particularmente en países de bajo y medio nivel socioeconómico. Se deberá generar mayor evidencia para esclarecer las dosis de diferentes nutrimentos, así como aspectos de factibilidad y seguridad.

## Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial, o sin ánimos de lucro

## Conflicto de intereses

Otilia Perichart-Perera, Ameyalli M. Rodríguez-Cano y Pedro Gutiérrez-Castrellón son consultores del Instituto de Nutrición Nestlé (México). No existe ningún conflicto de relacionado a lo expuesto en este artículo.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Bibliografía

1. Kaiser LL, Campbell CG. Practice Paper of the Academy of Nutrition and Dietetics: Nutrition and lifestyle for a healthy pregnancy outcome. *J Acad Nutr Diet.* 2014;114(9):1447-13.
2. Oh C, Keats CE, Bhutta AZ. Vitamin and mineral supplementation during pregnancy on maternal, birth, child health and development outcomes in low- and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2020;12(2):491.
3. Instituto Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018. Presentación de resultados [Internet]. México: Instituto Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Estadística y Geografía; 2018. Disponible en: [https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut\\_2018\\_presentacion\\_resultados.pdf](https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_presentacion_resultados.pdf)
4. Aburto TC, Pedraza LS, Sánchez-Pimienta TG, Batis C, Rivera JA. Discretionary foods have a high contribution and fruit, vegetables, and legumes have a low contribution to the total energy intake of the Mexican population. *J Nutr.* 2016;146(9):1881S-1887S.
5. Report of a joint FAO/WHO expert consultation. Human vitamin and mineral requirements. Bangkok, Thailand [Internet]. Roma: World Health Organization Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2001. Disponible en: <http://www.fao.org/3/y2809e/y2809e00.htm>
6. Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc [Internet]. Washington DC: The National Academies Press; 2001. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25057538>
7. Bourges H, Casanueva E, Rosado J. Recomendaciones de ingestión de nutrimentos para la población mexicana. Bases Fisiológicas. Tomo 2. Energía, proteínas, lípidos, hidratos de carbono y fibra. Panamericana; 2008.
8. Sánchez-Pimienta TG, López-Olmedo N, Rodríguez-Ramírez S, García-Guerra A, Rivera JA, Carriquiry AL, et al. High Prevalence of inadequate calcium and iron intakes by Mexican population groups as assessed by 24-hour recalls. *J Nutr.* 2016;146(9):1874S-1880S.
9. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline. Washington DC: National Academy Press; 1998.
10. Pedroza-Tobías A, Hernández-Barrera L, López-Olmedo N, García-Guerra A, Rodríguez-Ramírez S, Ramírez-Silva I, et al. Usual vitamin intakes by Mexican populations. *J Nutr.* 2016;146(9):1866S-1873S.
11. World Health Organization. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. Luxemburgo: WHO Press; 2016.
12. Hanson MA, Bardsley A, De-Regil LM, Moore SE, Oken E, Poston L, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) recommendations on adolescent, preconception, and maternal nutrition: "Think Nutrition First." *Int J Gynecol Obstet.* 2015;131(Suppl 4):S213-53.
13. Greene NDE, Stanier P, Moore GE. The emerging role of epigenetic mechanisms in the etiology of neural tube defects. *Epigenetics.* 2011;6(7):875-83.
14. Moussa HN, Hosseini Nasab S, Haidar Z, Blackwell SC, Sibai BM. Folic acid supplementation: what is new? Fetal, obstetric, long-term benefits and risks. *Futur Sci OA.* 2016;2(12).
15. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):401-6.
16. Lewin S, Booth A, Glenton C, Munthe-Kaas H, Rashidian A, Wainwright M, et al. Applying GRADE-CERQual to qualitative evidence synthesis findings: introduction to the series. *Implement Sci.* 2018;13(1):2.
17. World Health Organization. Guideline: Daily iron and folic acid supplementation in pregnant women. Ginebra: WHO Press; 2012.
18. Wilson RD, Audibert F, Brock JA, Carroll J, Cartier L, Gagnon A, et al. Pre-conception folic acid and multivitamin supplementation for the primary and secondary prevention of neural tube defects and other folic acid-sensitive congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Canada.* 2015;37(6):534-49.
19. De-Regil LM, Peña-Rosas JP, Fernández-Gaxiola AC, Rayco-Solon P. Effects and safety of periconceptional folic acid supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(12):CD007950.
20. U.S. Preventive Services Task Force. Folic acid for the prevention of neural tube defects: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):626-31.
21. Denison FC, Aedla NR, Keag O, Hor K, Reynolds RM, Milne A, et al. Care of women with obesity in pregnancy. *BJOG.* 2019;126(3):e62-e106.
22. Management of beta thalassaemia in pregnancy (Green-top 66) [Internet]. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 37/03/2014. Disponible en: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg66/>
23. Management of sickle cell disease in pregnancy (Green-top 61) [Internet]. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 26/08/2011. Disponible en: [https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg61/?\\_t\\_id=1B2M2Y8AsgTpgAmY7PhCf9g%3d%3d&\\_t\\_q=Management+of+sickle+cell+disease+in+pregnancy&\\_t\\_tags=language%3aen%2csiteid%3a39338ee9-cb61-4e10-a686-8f4a5e1b76d7&\\_t\\_ip=2.137.111.131&\\_t\\_hit.id=EPI\\_Serv\\_Templates\\_RCOG\\_Models\\_Pages\\_GuidelinesDetails\\_Type/\\_6afbdeeb-fbed-4037-804e-aa95ae7db419\\_en&\\_t\\_hit.pos=1](https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg61/?_t_id=1B2M2Y8AsgTpgAmY7PhCf9g%3d%3d&_t_q=Management+of+sickle+cell+disease+in+pregnancy&_t_tags=language%3aen%2csiteid%3a39338ee9-cb61-4e10-a686-8f4a5e1b76d7&_t_ip=2.137.111.131&_t_hit.id=EPI_Serv_Templates_RCOG_Models_Pages_GuidelinesDetails_Type/_6afbdeeb-fbed-4037-804e-aa95ae7db419_en&_t_hit.pos=1)
24. Jonker H, Capelle N, Lanes A, Wen SW, Walker M, Corsi DJ. Maternal folic acid supplementation and infant birthweight in low- and middle-income countries: A systematic review. *Matern Child Nutr.* 2020;16(1):e12895.
25. Li B, Zhang X, Peng X, Zhang S, Wang X, Zhu C. Folic acid and risk of preterm birth: A meta-analysis. *Front Neurosci.* 2019;13:1284.
26. Liu C, Liu C, Wang Q, Zhang Z. Supplementation of folic acid in pregnancy and the risk of preeclampsia and gestational hypertension: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* Oct;298(4):697-704.
27. Gutiérrez J, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy, T Villalpando-Hernández, S Franco A, Cuevas-Nasu L, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales [Internet]. México: Instituto Nacional de Salud Pública, Secretaría de Salud; 2012. Disponible en: <https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2012/doctos/informes/ENSA-NUT2012ResultadosNacionales.pdf>
28. Peña-Rosas J, De-Regil L, García-Casal M, Dowswell T. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(7):CD004736.
29. Peña-Rosas J, De-Regil L, Gomez-Malave H, Flores-Urrutia M, Dowswell T. Intermittent oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(10):CD009997.

30. Organización Mundial de la Salud. Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad [Internet]. VMNIS | Sistema de Información Nutricional sobre Vitaminas y Minerales. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2011. Disponible en: [http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin\\_es.pdf](http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin_es.pdf)
31. World Health Organization. Guideline: Calcium supplementation in pregnant women. Ginebra: World Health Organization; 2013.
32. Institute of Medicine. National Institutes of Health. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington DC: National Academies Press (US); 2011.
33. World Health Organization. WHO recommendation: Calcium supplementation during pregnancy for the prevention of pre-eclampsia and its complications. Ginebra: World Health Organization; 2018.
34. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane database Syst Rev.* 2010;(8):CD001059.
35. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;10(10):CD001059.
36. Omotayo MO, Dickin KL, O'Brien KO, Neufeld LM, De Regil LM, Stoltzfus RJ. Calcium supplementation to prevent preeclampsia: Translating guidelines into practice in low-income countries. *Adv Nutr.* 2016;7(2):275-8.
37. Zhang Y, Gong Y, Xue H, Xiong J, Cheng G. Vitamin D and gestational diabetes mellitus: a systematic review based on data free of Hawthorne effect. *BJOG.* 2018;125(7):784-93.
38. Qin L-L, Lu F-G, Yang S-H, Xu H-L, Luo B-A. Does maternal vitamin D deficiency increase the risk of preterm birth: A meta-analysis of observational studies. 2016;8(5):301.
39. Procter SB, Campbell CG. Position of the academy of nutrition and dietetics: Nutrition and lifestyle for a healthy pregnancy outcome. *J Acad Nutr Diet.* 2014;114(7):1099-103.
40. Ritu G, Gupta A. Vitamin D Deficiency in India: Prevalence, causalities and interventions. 2014;6(2):729-75.
41. Contreras-Manzano A, Villalpando S, Robledo-Pérez R. Vitamin D status by sociodemographic factors and body mass index in Mexican women at reproductive age. *Salud Publica Mex.* 2017;59(5):518-25.
42. De-Regil L, Palacios C, Lombardo L, Peña-Rosas J. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(1):CD008873.
43. Palacios C, TrakFellermeier MA, Martínez RX, LopezPerez L, Lips P, Salisi JA, et al. Regimens of vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;10:CD013446.
44. Fogacci S, Fogacci F, Banach M, Michos ED, Hernandez AV, Lip GYH, et al. Vitamin D supplementation and incident preeclampsia: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Nutr.* 2020;39(6):1742-52.
45. Maugeri A, Barchitta M, Blanco I, Agodi A. Effects of vitamin D supplementation during pregnancy on birth size: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. 2019;11(2):442.
46. National Institute for Health and Clinical Excellence. Vitamin D: supplement use in specific population groups [Internet]. National Institute for Health and Clinical Excellence; 26/11/2014.
47. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Vitamin D in pregnancy (Scientific Impact Paper 43) [Internet]. 26/06/2014. Disponible en: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/sip43/>
48. ACOG Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 495: Vitamin D: Screening and supplementation during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2011;118(1):197-8.
49. Baumgartner J. Antenatal multiple micronutrient supplementation: benefits beyond iron-folic acid alone. *Lancet Glob Heal.* 2017;5(11):e1050-1.
50. Gernand AD, Schulze KJ, Stewart CP, West KP, Christian P. Micronutrient deficiencies in pregnancy worldwide: Health effects and prevention. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(5):274-89.
51. Smith ER, Shankar AH, Wu LS-F, Aboud S, Adu-Afaruwah S, Ali H, et al. Modifiers of the effect of maternal multiple micronutrient supplementation on stillbirth, birth outcomes, and infant mortality: a meta-analysis of individual patient data from 17 randomised trials in low-income and middle-income countries. *Lancet Glob Heal.* 2017;5(11):e1090-100.
52. Sudfeld CR, Smith ER. New evidence should inform WHO Guidelines on Multiple Micronutrient Supplementation in Pregnancy. *J Nutr.* 2019;149(3):359-61.
53. Keats EC, Haider BA, Tam E, Bhutta ZA. Multiple micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;3(3):CD004905.
54. Balogun O, da Silva Lopes K, Ota E, Takemoto Y, Rumbold A, Takegata M, et al. Vitamin supplementation for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(5):CD004073.
55. Devakumar D, Fall CHD, Sachdev HS, Margetts BM, Osmond C, Wells JCK, et al. Maternal antenatal multiple micronutrient supplementation for long-term health benefits in children: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2016;14(1):90.

## Anexo 1

### Evaluación de la evidencia de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud

La calidad de la evidencia científica que respalda las recomendaciones se calificó utilizando los sistemas GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*) y GRADE-CERQual (*Confidence in the Evidence from Reviews of Qualitative research*), para evidencia cuantitativa y cualitativa respectivamente. Se utilizaron revisiones sistemáticas actualizadas para preparar perfiles de evidencia y preguntas prioritarias. El marco DECIDE (Desarrollo y evaluación de estrategias de comunicación para apoyar las decisiones informadas y la práctica basada en la evidencia), una herramienta de evidencia a decisión que incluye la consideración explícita y sistemática de evidencia sobre intervenciones en términos de seis dominios: efectos, valores, recursos, equidad, aceptabilidad y viabilidad, se utilizó para guiar la formulación y aprobación de recomendaciones por parte del Grupo de Desarrollo de Directrices (GDG).

Las intervenciones fueron «recomendado», «recomendado solo en algunos contextos», «no recomendado» según los juicios del GDG<sup>11</sup>.

#### Grado de evidencia según GRADE<sup>15</sup>

Grado de evidencia	Definición
Alta calidad	Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto.
Calidad moderada	Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.
Baja calidad	Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.
Muy baja calidad	Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

#### Grado de evidencia según GRADE-CERQual<sup>16</sup>

Grado de evidencia	Definición
Alta confianza	Es muy probable que el resultado de la revisión sea una representación razonable del fenómeno de interés.
Confianza moderada	Es probable que el hallazgo de la revisión sea una representación razonable del fenómeno de interés.
Baja confianza	Es posible que el resultado de la revisión sea una representación razonable del fenómeno de interés.
Confianza muy baja	Confianza muy baja. No está claro si el resultado de la revisión es una representación razonable del fenómeno de interés.

#### Cualquier suplemento que contenga hierro y ácido fólico vs. los mismos suplementos sin hierro y ácido fólico, ningún tratamiento o placebo para mujeres embarazadas

Resultados infantiles	Efecto relativo (IC 95%)	Número de participantes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)
Bajo peso al nacer (< 2,500 g)	RR: 1.07 (0.31-3.74)	1,311 (2 estudios)	Muy baja
Peso al nacer (g)	La diferencia media (g) entre los grupos fue de 57.73 (7.66-107.79)	1,365 (2 estudios)	Muy baja
Parto pretérmino (< 37 semanas de gestación)	RR: 1.55 (0.40-6.00)	1,497 (6 estudios)	Muy baja
Muerte neonatal (primeros 28 días de vida)	RR: 0.81 (0.51-1.30)	1,793 (3 estudios)	Baja
Anomalías congénitas	RR: 0.70 (0.35-1.40)	1,652 (1 estudio)	Muy baja

O. Perichart-Perera, et al.: **Importancia de la suplementación en el embarazo**

Resultados maternos			
Anemia materna (Hb < 110 g/l y > 37 semanas)	RR: 0.34 (0.21-0.54)	346 (3 estudios)	Alta
Anemia materna por deficiencia de hierro (algún indicador de hierro y > 37 semanas)	RR: 0.24 (0.26-0.99)	131 (1 estudio)	Baja
Mortalidad materna	No estimable	131 (1 estudio)	Baja
Efectos secundarios (cualquiera reportado)	RR: 44.32 (2.77-709.09)	456 (1 estudio)	Baja
Anemia severa (< 70 g/l) en segundo o tercer trimestre	RR: 0.12 (0.02-0.63)	506 (4 estudios)	Baja
Infección durante el embarazo	RR: 1.0 (0.15-6.53)	48 (1 estudio)	Baja

IC: intervalo de confianza; GRADE: *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*; RR: riesgo relativo.

## Anexo 2

### Evaluación de la evidencia de acuerdo con la Sociedad de Obstetras y Ginecólogos de Canadá (SOGC)

Clave para las declaraciones de evidencia y la clasificación de las recomendaciones, utilizando la clasificación del Grupo de trabajo canadiense sobre atención médica preventiva<sup>18</sup>.

Evaluación de la calidad de la evidencia*	Clasificación de recomendaciones†
<b>I:</b> evidencia obtenida de al menos un ensayo controlado aleatorizado apropiado.	<b>A.</b> Hay buena evidencia para recomendar la acción preventiva clínica.
<b>II-1:</b> evidencia de ensayos controlados bien diseñados sin aleatorización.	<b>B.</b> Existe evidencia justa para recomendar la acción clínica preventiva.
<b>II-2:</b> evidencia de estudios de cohorte bien diseñados (prospectiva o retrospectiva) o estudios de casos y controles, preferiblemente de más de un centro o grupo de investigación.	<b>C.</b> La evidencia existente es contradictoria y no permite hacer una recomendación a favor o en contra del uso de la acción clínica preventiva; sin embargo, otros factores pueden influir en la toma de decisiones.
<b>II-3:</b> evidencia obtenida de comparaciones entre tiempos o lugares con o sin la intervención. Los resultados dramáticos en experimentos no controlados (como los resultados del tratamiento con penicilina en la década de 1940) también podrían incluirse en esta categoría.	<b>D.</b> Existe evidencia justa para recomendar contra la acción clínica preventiva.
<b>III:</b> opiniones de autoridades respetadas, basadas en la experiencia clínica, estudios descriptivos o informes de comités de expertos.	<b>E.</b> Hay buena evidencia para recomendar contra la acción clínica preventiva.
	<b>L.</b> No hay pruebas suficientes (en cantidad o calidad) para hacer una recomendación; sin embargo, otros factores pueden influir en la toma de decisiones.

\*La calidad de la evidencia informada aquí se ha adaptado de los criterios de la evaluación de la evidencia descritos en el Grupo de trabajo canadiense sobre atención médica preventiva.

†Las recomendaciones incluidas en estas pautas se han adaptado de los criterios de clasificación de recomendaciones descritos en el grupo de trabajo canadiense sobre atención médica preventiva

**Anexo 3****Evaluación de la evidencia de acuerdo con la Fuerza de Trabajo de Servicios Preventivos de EE.UU. (USPSTF)<sup>20</sup>**

Grados de evidencia de la USPSTF		
Grado	Definición	Sugerencias para la práctica
A	La USPSTF recomienda el servicio. Existe una alta certeza de que el beneficio neto es sustancial.	Ofrecer o brindar este servicio.
B	La USPSTF recomienda el servicio. Existe una alta certeza de que el beneficio neto es moderado, o hay una certeza moderada de que el beneficio neto es moderado a sustancial.	Ofrecer o brindar este servicio.
C	La USPSTF recomienda ofrecer o brindar este servicio selectivamente a pacientes individuales según el criterio profesional y las preferencias del paciente. Existe al menos una certeza moderada de que el beneficio neto es pequeño.	Ofrecer o proporcionar este servicio para pacientes seleccionados dependiendo de las circunstancias individuales.
D	La USPSTF recomienda contra el servicio. Existe una certeza moderada o alta de que el servicio no tiene un beneficio neto o que los daños son mayores que los beneficios.	Desaliente el uso de este servicio.
Declaración I	La USPSTF concluye que la evidencia actual es insuficiente para evaluar el equilibrio de beneficios y daños del servicio. La evidencia es insuficiente, de baja calidad o conflictiva, y no se puede determinar el balance de beneficios y daños.	Lea la sección Consideraciones clínicas de la declaración de recomendaciones de la USPSTF. Si se ofrece el servicio, los pacientes deben comprender la incertidumbre sobre el balance de beneficios y daños.

Niveles de certeza de la USPSTF	
Nivel de certeza	Descripción
Alta	La evidencia disponible generalmente incluye resultados consistentes de estudios bien diseñados y bien realizados en poblaciones representativas de atención primaria. Estos estudios evalúan los efectos del servicio preventivo en los resultados de salud. Por lo tanto, es poco probable que esta conclusión se vea fuertemente afectada por los resultados de futuros estudios.
Moderada	La evidencia disponible es suficiente para determinar los efectos del servicio preventivo en los resultados de salud, pero la confianza en la estimación está limitada por factores tales como el número, el tamaño o la calidad de los estudios individuales, la inconsistencia de los hallazgos en los estudios individuales, la generalización limitada de los hallazgos a la práctica habitual de atención primaria y la falta de coherencia en la cadena de evidencia. A medida que haya más información disponible, la magnitud o dirección del efecto observado podría cambiar, y este cambio puede ser lo suficientemente grande como para alterar la conclusión.
Baja	La evidencia disponible es insuficiente para evaluar los efectos en los resultados de salud. La evidencia es insuficiente debido al número limitado o al tamaño de los estudios, fallas importantes en el diseño o los métodos del estudio, inconsistencia de los hallazgos en los estudios individuales, brechas en la cadena de evidencia, hallazgos no generalizables a la práctica de atención primaria ordinaria, falta de información sobre resultados de salud importantes. Más información puede permitir la estimación de los efectos sobre los resultados de salud.

La USPSTF define la certeza como «la probabilidad de que la evaluación del beneficio neto de un servicio preventivo de la USPSTF sea correcta». El beneficio neto se define como el beneficio menos el daño del servicio preventivo implementado en una población general de atención primaria. La USPSTF asigna un nivel de certeza basado en la naturaleza de la evidencia general disponible para evaluar el beneficio neto de un servicio preventivo.

## Anexo 4

### Evaluación de la evidencia de acuerdo con el *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG)*<sup>21,22</sup>

Clasificación de los niveles de evidencia		Grados de recomendación	
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados o ensayos controlados aleatorizados con muy bajo riesgo de sesgo.	A	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ECA calificado como 1++, y directamente aplicable a la población objetivo. O una revisión sistemática de ECA o un conjunto de pruebas que consista principalmente en estudios calificados como 1+, directamente aplicables a la población objetivo y que demuestren la consistencia general de los resultados.
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados o ensayos controlados aleatorizados con bajo riesgo de sesgo.		
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados o ensayos controlados aleatorizados con alto riesgo de sesgo.	B	Un conjunto de evidencia que incluye estudios calificados como 2++ directamente aplicables a la población objetivo y que demuestran la consistencia general de los resultados. O evidencia extrapolada de estudios calificados como 1++ o 1+.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de casos y controles o de cohortes o estudios de casos y controles de alta calidad con un riesgo muy bajo de confusión, sesgo o casualidad y una alta probabilidad de que la relación sea causal.	C	Un conjunto de evidencia que incluye estudios calificados como 2+ directamente aplicables a la población objetivo, y que demuestran la consistencia general de los resultados. O evidencia extrapolada de estudios calificados como 2++.
2+	Estudios bien realizados de casos y controles o de cohortes con un bajo riesgo de confusión, sesgo o casualidad y una probabilidad moderada de que la relación sea causal.	D	Nivel de evidencia 3 o 4.
2-	Estudios de casos y controles o de cohortes con un alto riesgo de confusión, sesgo o casualidad y un riesgo significativo de que la relación no sea causal.	✓	O evidencia extrapolada de estudios calificados como 2+. Puntos de buenas prácticas. Mejores prácticas recomendadas basadas en la experiencia clínica del grupo de desarrollo de la guía.
3	Estudios no analíticos, por ejemplo, informes de casos, series de casos.		
4	Opinión de expertos.		

ECA: ensayo clínico aleatorizado.

**Anexo 5****Suplementación de folato vs. no intervención, placebo u otros micronutrientes sin folato**

Embarazadas de menos de 12 semanas, 9 países de alto ingreso, 1 de bajo ingreso.

Resultados Infantiles	Riesgos comparativos (IC 95%)		Efecto relativo (IC 95%)	Número de participantes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)
	Asumido	Correspondiente			
	Sin tratamiento, placebo u otros micronutrientes sin folato	Folato			
Defectos del tubo neural	Población del estudio		RR: 0.31 (0.17-0.58)	6,708 (5 ECA)	Alta
	13 por 1,000	4 por 1,000 (2 a 7)			
	Moderado				
Labio leporino	Población del estudio		RR: 0.79 (0.14-4.36)	5,612 (3 ECA)	Baja
	1 por 1,000	1 por 1,000 (0 a 6)			
	Moderado				
Paladar hendido	Población del estudio		RR: 0.73 (0.05-10.89)	5,612 (3 ECA)	Baja
	1 por 1,000	0 por 1,000 (0 a 8)			
	Moderado				
Anomalías congénitas cardiovasculares	Población del estudio		RR: 0.57 (0.24-1.33)	5,612 (3 ECA)	Baja
	5 por 1,000	3 por 1,000 (1 a 7)			
	Moderado				
Otras anomalías congénitas	Población del estudio		RR: 0.94 (0.52-1.66)	5,612 (3 ECA)	Baja
	16 por 1,000	15 por 1,000 (8 a 26)			
	Moderado				
	17 por 1,000	16 por 1,000 (8 a 26)			

IC: intervalo de confianza; GRADE: *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*; ECA: ensayo clínico aleatorizado; RR: riesgo relativo.

## Anexo 6

### Suplementación diaria de hierro en comparación con otros suplementos sin hierro o placebo

Mujeres embarazadas de cualquier edad gestacional, paridad. Intervención: cualquier suplementación de hierro vs. suplementos sin hierro o placebo.

Resultados infantiles	Efecto relativo (IC 95%)	Número de participantes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)
Anemia materna (Hb < 110 g/l) y ≥ 37 semanas	RR: 0.30 (0.19-0.46)	2,199 (14 ECA)	Baja
Anemia por deficiencia de hierro (algún indicador de hierro) y ≥ 37 semanas	RR: 0.43 (0.27-0.66)	1,256 (7 ECA)	Baja
Muerte materna	RR: 0.33 (0.01-8.19)	12,560 (2 ECA)	Muy baja
Efectos secundarios (cualquiera reportado en el embarazo)	RR: 1.29 (0.83-2.02)	2,423 (11 ECA)	Muy baja
Anemia materna severa (< 70 g/l) en segundo y tercer trimestre	RR: 0.22 (0.01-3.20)	2,125 (9 ECA)	Muy baja
Infección durante el embarazo	RR: 1.21 (0.33-4.46)	727 (1 ECA)	Baja

IC: intervalo de confianza; GRADE: *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*; ECA: ensayo clínico aleatorizado; RR: riesgo relativo.

**Anexo 7****Suplementación de hierro intermitente (con o sin otras vitaminas y minerales) en comparación con la suplementación diaria de hierro (con las mismas vitaminas y minerales)**

Resultados infantiles	Riesgos comparativos (IC 95%)		Efecto relativo (IC 95%)	Número de participantes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)
	Asumido	Correspondiente			
	Régimen diario	Régimen intermitente			
Bajo peso al nacer (< 2,500 g)	Población del estudio		RR: 0.82 (0.55-1.22)	1,898 (8 ECA)	Baja
	58 por 1,000	48 por 1,000 (32-71)			
	Moderado				
	131 por 1,000	108 por 1,000 (72-160)			
Peso al nacer (g)		El peso promedio en el grupo de intervención fue 5.13 g más (29.46 g menos-39.72 g más)	Dif. media: 5.13 (29.46-39.72)	1,939 (9 ECA)	Baja
Parto pretérmino (< 37 semanas de gestación)	Población del estudio		RR: 1.03 (0.76-1.39)	1,177 (5 ECA)	Baja
	128 por 1,000	131 por 1,000 (97-177)			
	Moderado				
	162 por 1,000	167 por 1,000 (123-225)			
Muerte neonatal (primeras 28 días de vida)	Población del estudio		RR: 0.49 (0.04-5.42)	795 (1 ECA)	Muy baja
	5 por 1,000	2 por 1,000 (0-27)			
	Moderado				
	5 por 1,000	2 por 1,000 (0-28)			

  

Resultados maternos	Riesgos comparativos (IC 95%)		Efecto relativo (IC 95%)	Número de participantes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)
	Asumido	Correspondiente			
	Régimen diario	Régimen intermitente			
Anemia materna (a término) (Hb < 110 g/l > 37 semanas)	Población del estudio		RR: 1.22 (0.84-1.80)	676 (4 ECA)	Muy baja
	169 por 1,000	206 por 1,000 (142-304)			
	Moderado				
	162 por 1,000	198 por 1,000 (136-292)			
Anemia por deficiencia de hierro a término (Hb < 110 g/l + 1 indicador bioquímico y > 37 semanas)	Población del estudio		RR: 0.71 (0.08-6.63)	156 (1 ECA)	Muy baja
Efectos secundarios (cualquiera reportado)	Población del estudio		RR: 0.56 (0.37-0.84)	1,777 (11 ECA)	Muy baja
	330 por 1,000	185 por 1,000 (122-277)			
	Moderado				
	400 por 1,000	224 por 1,000 (148-336)			
Anemia severa (< 70 g/l) en segundo o tercer trimestre	Población del estudio		Sin eventos	1,240 (6 ECA)	Muy baja
	0 por 1,000	0 por 1,000			

IC: intervalo de confianza; GRADE: *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*; ECA: ensayo clínico aleatorizado; RR: riesgo relativo.

## Anexo 8

### *Suplementación habitual de calcio (mínimo 1.0 g/d) en comparación con placebo, estratificado por el consumo de calcio*

Resultado	Número de estudios	Número de participantes	Tamaño del efecto
<b>Presión arterial elevada</b>	12	15,470	RR: 0.65 (0.53-0.81)
Consumo adecuado de calcio	4	5,022	RR: 0.90 (0.81-0.99)
Bajo consumo de calcio	7	10,418	RR: 0.44 (0.28-0.70)
Sin especificar el consumo de calcio	1	30	RR: 0.91 (0.57-1.45)
<b>Preeclampsia</b>	13	15,730	RR: 0.45 (0.31-0.65)
Consumo adecuado de calcio	4	5,022	RR: 0.62 (0.32-1.20)
Bajo consumo de calcio	8	10,678	RR: 0.36 (0.20-0.65)
Sin especificar el consumo de calcio	1	30	RR: 0.14 (0.02-1.02)
<b>Parto pretérmino</b>	11	15,275	RR: 0.76 (0.60-0.97)
Adecuado consumo de calcio	4	5,033	RR: 0.59 (0.26-1.33)
Bajo consumo de calcio	7	10,242	RR: 0.81 (0.64-1.02)

RR: riesgo relativo.

**Anexo 9****Suplementación de calcio en comparación con placebo para prevenir enfermedades hipertensivas del embarazo y otros resultados relacionados**

Resultados	Riesgos comparativos (IC 95%)		Efecto relativo (IC 95%)	Número de participantes (estudios)	Grado de evidencia
	Asumido	Correspondiente			
	Placebo	Alta dosis de calcio (> 1.0 g/d)			
Preeclampsia	Global		RR: 0.45 (0.31-0.65)	15,730 (13)	Baja
			RR: 0.36 (0.20-0.65)	10,678 (8)	Baja
			RR: 0.22 (0.12-0.42)	587 (5)	Baja
	65 por 1,000	29 por 1,000 (20-42)			
	Bajo consumo de calcio				
	57 por 1,000	21 por 1,000 (11-37)			
	Alto riesgo de preeclampsia				
	176 por 1,000	38 por 1,000 (21-74)			
Parto pretérmino (< 37 semanas)	Global				
	104 por 1,000	79 por 1,000 (62-101)	RR: 0.76 (0.60-0.97)	15,275 (11)	Baja
Síndrome HELLP	1 por 1,000	3 por 1,000	RR: 2.67 (1.05-6.82)	12,901 (2)	Alta

IC: intervalo de confianza; RR: riesgo relativo; HELLP: *hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count*.

## Anexo 10

**Suplementación de vitamina D (sola o con otras vitaminas y minerales) en comparación con no recibir la intervención o placebo (sin vitaminas/minerales)**

Intervención: vitamina D sola					
Resultados	Riesgos comparativos (IC 95%)		Efecto relativo (IC 95%)	Número de participantes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)
	Asumido	Correspondiente			
	Sin tratamiento o placebo (sin vitaminas/ minerales)	Vitamina D sola			
Preeclampsia	Población del estudio		RR: 0.52 (0.25-1.05)	219 (2 ECA)	Baja
	155 por 1,000	80 por 1,000 (39-163)			
	Moderado				
	124 por 1,000	64 por 1,000 (31-130)			
Diabetes gestacional	Población del estudio		RR: 0.43 (0.05-3.45)	219 (2 ECA)	Muy baja
	24 por 1,000	10 por 1,000 (1-82)			
	Moderado				
	27 por 1,000	12 por 1,000 (1-94)			
Concentración vitamina D al término (25-hidroxivitamina D) (nmol/l)	La concentración materna promedio de 25-hidroxivitamina D en el grupo de intervención fue 47.24 más alta (35.17-59.31)			868 (7 ECA)	Baja
Efectos secundarios	Población del estudio		RR: 0.17 (0.01-4.06)	135 (1 ECA)	Baja
	22 por 1,000	4 por 1,000 (0-90)			
Parto pretérmino (< 37 semanas)	Población del estudio		RR: 0.36 (0.14-0.93)	477 (3 ECA)	Moderada
	99 por 1,000	36 por 1,000 (14-92)			
	Moderado				
	46 por 1,000	17 por 1,000 (6-43)			
Bajo peso al nacer (< 2,500 g)	Población del estudio		RR: 0.40 (0.24-0.67)	493 (3 ECA)	Moderada
	199 por 1,000	80 por 1,000 (48-133)			
	Moderado				
	193 por 1,000	77 por 1,000 (46-129)			

Intervención: vitamina D más calcio					
Resultados	Riesgos comparativos (IC 95%)		Efecto relativo (IC 95%)	Número de participantes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)
	Asumido	Correspondiente			
	Sin tratamiento o placebo (sin vitaminas/ minerales)	Vitamina D más calcio			
Preeclampsia	Población del estudio		RR: 0.51 (0.32-0.80)	1,114 (3 ECA)	Moderada
	93 por 1,000	48 por 1,000			
	Moderado				
	90 por 1,000	46 por 1,000			
Diabetes gestacional	Población del estudio		RR: 0.33 (0.01-7.84)	54 (1 ECA)	Baja
	37 por 1,000	12 por 1,000			
Parto pretérmino (< 37 semanas)	Población del estudio		RR: 1.57 (1.02-2.43)	798 (3 ECA)	Moderada
	73 por 1,000	114 por 1,000			

IC: intervalo de confianza; GRADE: *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*; ECA: ensayo clínico aleatorizado; RR: riesgo relativo.

## Anexo 11

### Suplementación de diferentes dosis de vitamina D (sola o con otros micronutrientes)

Suplementación de 600 UI/d o menos de vitamina D (con o sin otros nutrimentos) en comparación con más de 600 UI/d (con o sin otros nutrimentos)					
Resultados infantiles	Riesgos comparativos (IC 95%)		Efecto relativo (IC 95%)	Número de participantes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)
	Asumido	Correspondiente			
	600 UI/d o menos con o sin otros micronutrientes	Más de 600 UI/d con o sin otros micronutrientes			
Preeclampsia	Población del estudio		RR: 0.96 (0.65-1.42)	1,553 (5 ECA)	Baja
	63 por 1,000	60 por 1,000 (41-89)			
Diabetes gestacional	Población del estudio		RR: 0.54 (0.34-0.86)	1,846 (5 ECA)	Moderada
	74 por 1,000	40 por 1,000 (25-64)			
Parto pretérmino (< 37 semanas de gestación)	Población del estudio		RR: 1.25 (0.92-1.69)	2,294 (4 ECA)	Baja
	68 por 1,000	85 por 1,000 (63-115)			
Bajo peso al nacer (< 2,500 g)	Población del estudio		RR: 0.90 (0.66-1.24)	1,550 (4 ECA)	Muy baja
	120 por 1,000	108 por 1,000 (80-149)			

Suplementación con < 4,000 UI/d de vitamina D (con o sin otros nutrimentos) en comparación con 4,000 UI/d o más de vitamina D (con o sin otros nutrimentos)					
Resultados infantiles	Riesgos comparativos (IC 95%)		Efecto relativo (IC 95%)	Número de participantes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)
	Asumido	Correspondiente			
	< 4,000 UI/d de vitamina D (con o sin otros micronutrientes)	4,000 UI/d o más de vitamina D (con o sin micronutrientes)			
Preeclampsia	Población del estudio		RR: 0.87 (0.62-1.22)	1,903 (4 ECA)	Baja
	81 por 1,000	71 por 1,000 (50-99)			
Diabetes gestacional	Población del estudio		RR: 0.89 (0.56-1.42)	2,276 (5 ECA)	Baja
	29 por 1,000	26 por 1,000 (16-41)			
Parto pretérmino (< 37 semanas de gestación)	Población del estudio		RR: 0.85 (0.64-1.12)	2,948 (6 ECA)	Baja
	75 por 1,000	64 por 1,000 (48-84)			
Bajo peso al nacer (< 2,500 g)	Población del estudio		RR: 0.92 (0.49-1.70)	1,099 (2 ECA)	Baja
	177 por 1,000	163 por 1,000 (87-300)			

IC: intervalo de confianza; GRADE: *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*; ECA: ensayo clínico aleatorizado; RR: riesgo relativo.

**Anexo 12****Suplementación múltiple de micronutrientos en comparación con hierro con o sin ácido fólico**

Embarazo, países de ingreso bajo y medio					
Resultados infantiles	Riesgos comparativos (IC 95%)		Efecto relativo (IC 95%)	Número de participantes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)
	Asumido	Correspondiente			
	Control (hierro con o sin ácido fólico)	Múltiples micronutrientos			
Parto pretérmino (< 37 semanas de gestación)	Población del estudio		RR: 0.95 (0.90-1.01)	91,425 (18 ECA)	Moderada
	197 por 1,000	188 por 1,000 (178-199)			
Pequeño para la edad gestacional (PEG)	Población del estudio		RR: 0.92 (0.88-0.97)	57,348 (17 ECA)	Moderada
	337 por 1,000	310 por 1,000 (296-327)			
Bajo peso al nacer (< 2,500 g)	Población del estudio		RR: 0.88 (0.85-0.91)	68,801 (18 ECA)	Alta
	212 por 1,000	187 por 1,000 (181-193)			
Muerte perinatal	Población del estudio		RR: 1.00 (0.90-1.11)	63,922 (15 ECA)	Alta
	39 por 1,000	39 por 1,000 (35-43)			
Óbito	Población del estudio		RR: 0.95 (0.86-1.04)	97,927 (17 ECA)	Alta
	30 por 1,000	28 por 1,000 (26-31)			
Mortalidad neonatal	Población del estudio		RR: 1.00 (0.89-1.12)	80,964 (14 ECA)	Alta
	29 por 1,000	29 por 1,000 (26-32)			

IC: intervalo de confianza; GRADE: *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*; ECA: ensayo clínico aleatorizado; RR: riesgo relativo.

## Anexo 13

### Suplementación múltiple más hierro y ácido fólico en comparación con hierro y ácido fólico en la prevención de aborto

Multivitamínico más hierro más ácido fólico vs. hierro más ácido fólico para prevenir el aborto espontáneo Mujeres embarazadas, países asiáticos					
Resultados infantiles	Riesgos comparativos (IC 95%)		Efecto relativo (IC 95%)	Número de participantes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)
	Asumido	Correspondiente			
	Placebo	Multivitamínico			
Pérdidas fetales totales	Población del estudio		RR: 0.96 (0.93-1.00)	94,948 (10 ECA)	Alta
	136 por 1,000	130 por 1,000 (126-136)			
	Moderado				
	218 por 1,000	209 por 1,000 (202-218)			
Aborto temprano o tardío	Población del estudio		RR: 0.98 (0.94-1.03)	94,948 (10 ECA)	Moderada
	84 por 1,000	83 por 1,000 (79-87)			
	Moderado				
	134 por 1,000	132 por 1,000 (126-138)			
Óbito	Población del estudio		RR: 0.92 (0.85-0.99)	79,851 (10 ECA)	Alta
	29 por 1,000	26 por 1,000 (24-28)			
	Moderado				
	46 por 1,000	43 por 1,000 (39-46)			

IC: intervalo de confianza; GRADE: *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*; ECA: ensayo clínico aleatorizado; RR: riesgo relativo.