



## ¿ALGO MÁS QUE HIERRO Y ÁCIDO FÓLICO COMO SUPLEMENTACIÓN DURANTE EL EMBARAZO?

*Dras. Stephanie Viroga y Noelia Speranza*

Los mejores resultados neonatales se asocian con el buen estado nutricional preconcepcional de la mujer y durante el embarazo. (1) Este estado no está ligado al consumo de suplementos multivitamínicos sino a la correcta alimentación. Las medidas de suplementación nutricional que cuentan con mayor evidencia de su beneficio para el recién nacido son sin dudas el uso de ácido fólico y hierro. Para muchos otros componentes de los preparados multivitamínicos utilizados en el embarazo, la evidencia es aún controvertida.

**Tabla 1.** Composición de multivitamínicos disponibles en nuestro país que contienen hierro y ácido fólico\*

Complejo multivitamínico	Vitaminas	Minerales	Oligoelementos
Supradyn pronatal®	Vitamina A 2,2 mg Vitamina B1 1,6 mg Vitamina B2 1,8 mg Vitamina b6 2,6 mg Vitamina b12 4 mcg Vitamina c 100 mg Vitamina d 12,5 mg Vitamina e 15 mg Nicotinamida 19 mg Biotina 0,2 Pantotenato de calcio 10 mg Acido fólico 0,8 mg	Calcio 124,6 mg Hierro 60 mg Magnesio 100 mg Fosforo 125 mg	Cobre 1 mg Manganeso 1 mg Zinc 7,5 mg

Complejo multivitamínico	Vitaminas	Minerales	Oligoelementos
Multi-day multivitamin plus iron nature 's bounty®	Vitamina a 5000 UI Vitamina c 60 mg Vitamina B1 1.5 mg Vitamina b2 1.7 mg Vitamina b6 2 mg Vitamina b12 6 m Vitamina e 30 UI Vitamina d 400 UI Niacina 20 mg Acido fólico 400 mcg Acido pantotenico 10 mg	Hierro 18 mg	
Supradyn forte®	Vitamina A 3333UI Vitamina B1 4.5 mg Vitamina B2 5.1 mg Vitamina b6 6 mg Vitamina b12 6 mcg Vitamina c 180 mg Vitamina d3 200 mg Vitamina e 14.9 mg Nicotinamida 57 mg Biotina 0,3 mg Acido fólico 0,2 mg Pantoténico 21 mg	Calcio 50 mg Magnesio 40 mg Fosforo 50 mg Cromo 10 mcg Hierro 3,6 mg	Cobre 0.4 mg Manganeso 0,5 mg Zinc 3 mg
Ultra teen good 'n natural®	Vitamina A 1666.7UI Vitamina B1 1.5 mgrs Vitamina B2 1.7 mgrs Vitamina b6 2 mgrs Vitamina b12 6mcg Vitamina c 116.7 mgrs Vitamina d 133.3 mgrs Vitamina e 10 mgrs Vitamina k 3.33mcg niacina.1.67mg Acido fólico 0.133 mgrs Biotina 15 mcg Pantoténico 3.3 mgr	Calcio 33.3 mgrs Hierro 6 mgrs Iodo 0.05mg Magnesio 16.67 mg Fosforo 6.67 mgrs Selenio 1.667mcg	Zinc 5 mg Cobre 0,667 mg Manganeso 0.667 mcg Cromo 6.67 mcg

\*Según datos Farmanuario 2018.

Un estudio retrospectivo publicado en 2016 mediante análisis de una base de datos valoró el impacto del uso de micronutrientes en la edad gestacional de nacimiento y demostró que aquellas pacientes que recibían hierro y ácido fólico en combinación con multivitamínicos tenían el doble de riesgo de nacimiento más allá de las 41 semanas que quienes no lo recibían (OR 2.054, 95% CI 1.310-7.383, p=0.038). Además, aquellas que no recibieron suplementos tuvieron menor riesgo de necesidad de inducción (OR 0.483, 95% CI 0.278-0.840, p=0.01).(2)

Una revisión Cochrane del año 2015, que incluyó 21 estudios y 22.000 pacientes aproximadamente, sobre el uso de vitamina E en el embarazo, no evidenció beneficio en el riesgo de óbito (Riesgo Relativo (RR) 1.17, IC 95% 0.88-1.56), muerte neonatal (RR 0.81, IC95% 0.58 - 1.13), riesgo de preeclampsia (RR 0.91, IC 95% 0.79- 1.06), pretérmino (RR 0.98, IC95% 0.88 - 1.09) o RCIU (RR 0.98, IC 95% 0.91 -1.06). En uno de los estudios incluidos asoció el uso con aumento de dolor abdominal (RR 1.66, IC 95% 1.16 -2.37) y en 2 estudios con rotura prematura de membranas (RPM) (RR 1.77, IC 95% 1.37- 2.28). Se concluyó que no hay evidencia suficiente que sustente el beneficio de su uso.(3)

Otra revisión Cochrane del 2015 sobre los beneficios de la suplementación de vitamina C, que incluyó 29 estudios con 24.300 pacientes, no demostró beneficio en reducción de óbitos (RR 1.15, IC 95% 0.89 a1.49), muerte neonatal (RR 0.79, IC 95% 0.58 a 1.08), peso al nacer (Diferencia Media 26.88 g, IC95% -18.81 a 72.58), Retraso Crecimiento Intrauterino (RCIU) (RR 0.98, IC 95% 0.91 a 1.06), pretérmino (RR promedio 0.99, IC 95% 0.90 a 1.10), RPM pretérmino (RR promedio 0.98, IC 95% 0.70 a 1.36), y riesgo de preeclampsia (RR 0.92, IC 95% 0.80 a 1.05), con mayor riesgo de dolor abdominal (RR 1.66, IC 95% 1.16 a 2.37). (4)

Otra revisión Cochrane del año 2016 que analizó la suplementación con vitaminas para prevenir el aborto, e incluyó 40 estudios, con 276.820 mujeres and 278,413 embarazos, no encontró diferencias en el riesgo de aborto con el uso de vitaminas A, C y E. Sin embargo se evidenció diferencias en aquellas que recibían multivitamínicos con hierro y ácido fólico (RR 0.92, IC 95% 0.85 a 0.99, alto nivel de evidencia), pero la incidencia no fue distinta a cuando se comparó con el uso de hierro o ácido fólico solos (RR 0.96, IC 95% 0.93 a 1.00, alto nivel de evidencia) (5)

Otras líneas de investigación han evaluado el uso de multivitamínicos durante el embarazo y la disminución del riesgo de trastornos del espectro autista (TEA). En un estudio de cohortes se evaluó esta posible relación, y la prevalencia del trastorno fue 0,26% en el grupo que usó multivitamínico (con o sin hierro y/o ácido fólico) versus 0,48% en el que no los utilizó.(6) Un estudio de casos y controles publicado este año valoró la aparición de este trastorno y el uso de ácido fólico y un suplemento multivitamínico (conteniendo vitamina A,B,C y D). La exposición materna al ácido fólico y/o multivitamínicos tanto antes del embarazo como durante el embarazo se asoció significativamente a menor probabilidad de TEA (RR 0.39; IC95% 0.30 a 0.50;  $p < .001$  y RR, 0.27; IC95% 0.22 a 0.33;  $p < .001$ , respectivamente)(7). Otro trabajo observacional publicado este año evidenció que la asociación podría estar vinculada con la dosis, dado que el consumo (referido por las madres mediante una encuesta) de suplementos 3 a 5 veces por semana (definido en el estudio como consumo moderado) se asoció con disminución del riesgo, pero usos  $\leq 2$  o mayor a 5 veces por semana se asoció con aumento del riesgo. Así mismo se estableció un correlato similar con las concentraciones de folato y vitamina B12.(8) Estos hallazgos, si bien prometedores, deben confirmarse con estudios clínicos experimentales, que aporten evidencia más contundente, como son los ensayos clínicos controlados, a través de los

cuales se pueden establecer asociaciones más fuertes y determinantes entre una intervención y un determinado efecto; utilizando controles validados para determinar su potencial beneficio y eliminando posibles sesgos y factores confundentes para la interpretación de los resultados.

Las CDF son formulaciones únicas, que pueden comercializarse en diferentes formas farmacéuticas (cápsula, comprimido, gotas, etc.) que contienen dos o más principios activos. El beneficio potencial es la conveniencia a la hora de la administración y la potenciación o sinergia de efectos beneficiosos, es decir lo que ocurre cuando el beneficio de la combinación supera el que se logra por cada principio activo por separado. Incluso muchas veces pueden utilizarse dosis más bajas de cada uno de los mismos. Entre las desventajas se destacan el aumento de riesgo de efectos adversos e interacciones (sobre todo en personas que tengan otras comorbilidades), la imposibilidad de titular las dosis de cada principio activo por separado y las potenciales interferencias entre los diferentes principios activos en la absorción y metabolización. En este caso, importan sobre todo las interacciones que pudiesen existir sobre el hierro y ácido fólico. La OMS en su listado de medicamentos esenciales contiene como únicas combinaciones a hierro y ácido fólico, algunos antiparkinsonianos, algunos antiasmáticos, algunos anticonceptivos orales y la combinación de algunos antirretrovirales o antivirales y antimicrobianos. (9)

Los diferentes organismos y sociedades científicas internacionales han establecido sus recomendaciones sobre el control del embarazo en cuanto al uso de otras vitaminas y nutrientes durante el embarazo. La OMS (10) recomienda el uso de vitamina A como método de prevenir la ceguera solo en embarazadas de zonas donde el déficit de vitamina A sea un problema (es decir poblaciones con 5 o más % de embarazadas con antecedentes de ceguera nocturna en su embarazo más reciente con un recién nacido en los 3-5 años previos, o en poblaciones con más de 20% de las embarazadas con un nivel de retinol en suero menor a 0,70 micromol por litro). Para la vitamina A es conocido su riesgo teratogénico, que si bien se ve a altas dosis es fundamental respetar las dosis máximas recomendadas. Se recomienda evitar dosis superiores a 2500 UI/día. (11) Según la OMS, en caso de suplementación por déficit, la dosis recomendada es 10000 UI/día y no se debe superar los valores de 25000 UI/día. (10) Dentro de los demás nutrientes que menciona las recomendaciones de la OMS, señala el uso de zinc sólo en casos de estudios de investigación y no recomienda la suplementación con vitamina B6, C, D ni E. (10) (Tabla 2)

**Tabla 2.** Recomendaciones OMS sobre suplementación en el embarazo

Hierro y ácido fólico	Hierro diariamente entre 30 y 60 mg elemental y 0,4 mg de ácido fólico para prevenir anemia materna, sepsis puerperal, bajo peso al nacer y pretérmino.
Calcio	En poblaciones con baja ingesta de calcio en la dieta para prevenir el riesgo de preeclampsia
Vitamina A	Solo recomendado en embarazadas en áreas donde el déficit de vitamina A es un problema severo de salud pública para prevenir ceguera nocturna
Zinc	Solo recomendado en el contexto de rigurosas investigaciones
Múltiples micronutrientes	No está recomendado
Vitamina B 6	No está recomendado
Vitamina E y C	No está recomendado
Vitamina D	No está recomendado

El uso de vitaminas en casos no recomendados puede determinar riesgos, por ejemplo exacerbación de algunas enfermedades como insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca, hiperfosfatemia, hiperlipidemia, hipertiroidismo, trastornos intestinales, precipitación de cálculos renales. En los pacientes con diabetes puede alterar los valores plasmáticos de glucemia. También pueden alterar resultados de laboratorio como aumento de bilirrubina y glucosuria. Entre las interacciones más destacadas se describen la de los complejos con vitamina D y los antiácidos que contienen aluminio y magnesio con mayor riesgo de toxicidad por estos metales. (12)

El embarazo es un momento de la vida de las personas donde aumentan el número y calidad de los cuidados. En este contexto el uso de complejos multivitamínicos también aumenta bajo el concepto que es mejor este tipo de preparados en CDF que el uso de hierro y ácido fólico juntos o separados o mantener una alimentación equilibrada.

Según la evidencia disponible y las recomendaciones internacionales y nacionales la suplementación nutricional debe ser con ácido fólico entre 0,4 a 1 mg/día desde antes del embarazo hasta las 12-14 semanas (para la prevención de anomalías del tubo neural) y 4 mg/día en aquellas mujeres con antecedentes de defectos del tubo neural en gestaciones anteriores; y uso de hierro en todas las embarazadas sin anemia ( $Hb > 11$  g/dl) desde su primer control del embarazo con 30 mg de hierro elemental en días alternos, y en caso de anemia ( $Hb < 11$  g/dl o  $Hto < 33\%$ ) con 60 mg de hierro elemental diario hasta la normalización de la hemoglobina. La administración continúa durante los primeros 6 meses de lactancia (30 mg de hierro elemental en días alternos). (13).

Para el uso de otros nutrientes y vitaminas no existe evidencia contundente de los beneficios y no están recomendados por la OMS. Puede asociarse a riesgos maternos (tanto para el embarazo como para la mujer sobre todo si padece ciertas enfermedades concomitantes) En caso de uso de estas CDF es imprescindible que sean indicados por un médico y respetar las dosis recomendadas, dado que algunos de los componentes pueden tener restricción por dosis máxima durante su uso en el embarazo como el caso de la vitamina A.

Es necesario recordar que estos preparados son medicamentos, independientemente de que puedan comprarse sin receta médica, y como tales tienen beneficios y riesgos que deben considerarse y no naturalizar su uso en forma indiscriminada. Del punto de vista nutricional las embarazadas requieren una dieta equilibrada a base de alimentos saludables y la suplementación con hierro y ácido fólico antedicha.

### **Bibliografía**

1. Ramakrishnan U, Grant F, Goldenberg T et al. Effect of women's nutrition before and during early pregnancy on maternal and infant outcomes: a systematic review. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012; 26: 285–301.
2. McAlpine J., Scott R., Scuffham PA., Perkins AV., Vanderlelie JJ.. The association between third trimester multivitamin/mineral supplements and gestational length in uncomplicated pregnancies. *Women Birth*. 2016 Feb;29(1):41-6
3. Rumbold A, Ota E, Hori H, Miyazaki C, Crowther CA. Vitamin E supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 CD004069
4. Rumbold A, Ota E, Nagata C, Shahrook S, Crowther CA. Vitamin C supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 ;(9):CD004072.
5. Balogun OO, da Silva Lopes K, Ota E, Takemoto Y, Rumbold A, Takegata M, Mori R. Vitamin supplementation for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(5):CD004073.
6. DeVilbiss EA, Magnusson C, Gardner RM, Rai D, Newschaffer CJ, Lyall K, et al Antenatal nutritional supplementation and autism spectrum disorders in the Stockholm youth cohort: population based cohort study. *BMJ*. 2017 (4);359
7. Levine SZ, Kodesh A, Viktorin A, Smith L, Uher R, Reichenberg A, et al . Association of Maternal Use of Folic Acid and Multivitamin Supplements in the Periods Before and During Pregnancy With the Risk of Autism Spectrum Disorder in Offspring. *JAMA Psychiatry*. 2018 ;75(2):176-184.
8. Raghavan R, Riley AW, Volk H, Caruso D, Hironaka L, Sices L, et al Maternal Multivitamin Intake, Plasma Folate and Vitamin B12 Levels and Autism Spectrum Disorder Risk in Offspring *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2018;32(1):100-111.
9. 20th WHO Model List of Essential Medicines (March 2017). Disponible en: [http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th\\_EML2017.pdf?ua=1](http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th_EML2017.pdf?ua=1)
10. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience (2016) Disponible en: [http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal\\_perinatal\\_health/anc-positive-pregnancy-experience](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/anc-positive-pregnancy-experience)
11. Ficha técnica AEMPS vitamina A Disponible en : [https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/24328/FT\\_24328.pdf](https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/24328/FT_24328.pdf)
12. Ficha técnica AEMPS Complejo multivitamínico. Disponible en [https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/ft/44019/FT\\_44019.pdf](https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/ft/44019/FT_44019.pdf)
13. MSP. Manual para la atención de la mujer en el proceso del embarazo, parto y puerperio (2014) Disponible en: [http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos\\_adjuntos/Gu%C3%ADa%20Embarazo%20Parto%20Puerperio%202014.pdf](http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/Gu%C3%ADa%20Embarazo%20Parto%20Puerperio%202014.pdf)