“Suplementación materna durante el embarazo y efecto en el peso del producto al nacer: cohorte de embarazadas derechohabientes del IMSS Morelos”

Romero-Pascual I[1], López-Caudana AE[1], Zamorano-Andrés AE[1], González-Castell LD[2], Zamora-Muñoz S[3], Leyva-López AG[2].

[1] Instituto Mexicano del Seguro Social, Delegación Morelos, [2] Instituto Nacional de Salud Pública, [3] Universidad Nacional Autónoma de México.

Keywords: supplementation, pregnancy, birthweight, folate, zinc

Título corto: Suplementación prenatal temprana y peso al nacer

Introducción

El buen desarrollo del producto depende de la ingesta diaria de micro nutrimentos, teniendo un impacto directo en el crecimiento intrauterino con reducción del riesgo de prematurez, peso bajo para la edad gestacional y muerte neonatal(1). La Organización Mundial de la Salud (OMS), junto con otras organizaciones para la protección del niño como el Fondo de Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF o United Nations International Children's Emergency Fund siglas en Ingles), ha desarrollado estrategias para la protección del binomio madre-hijo específicamente referidas a la suplementación con micro nutrimentos como el ácido fólico(2).

La UNICEF sugiere el consumo diario de suplementos a todas las mujeres embarazadas hasta tres meses después del parto, teniendo como objetivo el disminuir la deficiencia de micro nutrimentos en esta etapa(3). A pesar de esto, se ha debatido sobre cuándo se debe realizar; algunos estudios mencionan su consumo apenas inicia el embarazo, y otros hasta el tercer trimestre de la gestación(4).En estudios como el de Alwan y colaboradores, se ha reportado que conforme avanza el embarazo la ingestión de micro nutrimentos por suplementación disminuye, pasando desde un 82% hasta 33% al final del embarazo(5); resultados similares reportaron Osrin y colaboradores, con ingestión en 79% en el primer trimestre y sólo 3% en el tercero(6).

Es importante reconocer la importancia de los micronutrientes durante el embarazo; sin embargo, en México se ha reportado muy poco acerca de la ingesta de micronutrientes en forma de suplementación (7, 8) o del uso de suplementos alternativos, ni de su posible efecto en características clínicas de la madre o del recién nacido. El único reporte sobre la ingesta de suplementos fue el de la Encuesta Nacional de Nutrición (ENSA 1999) que refirió una prevalencia de 18.8% para consumo de cualquier tipo de suplementación únicamente en mujeres en edad reproductiva (9); no existen evidencia de uso de suplementación en mujeres incorporadas en programas gubernamentales como Oportunidades, que contempla el uso de suplementos para mujeres embarazadas en situación de riesgo. En instituciones de salud como el IMSS, si bien la guía institucional de práctica clínica para la vigilancia prenatal establece

lineamientos acerca del uso de suplementación durante el embarazo, no existen reportes acera de su uso(10).

Por lo que el objetivo de este trabajo fue estimar la prevalencia de consumo de suplementos en mujeres en etapa pre-gestacional y durante los dos primeros trimestres del embarazo, y evaluar el efecto de la suplementación con zinc y ácido fólico durante estas etapas en el peso del producto al nacer en una cohorte de mujeres embarazadas derechohabientes del IMSS en el estado de Morelos, implementada de Diciembre 2005 a Octubre 2007, Ese proyecto fue autorizado por los Comités locales de Investigación en la Delegación Morelos del IMSS.

Antecedentes:

Diversos estudios han señalado que el efecto de la suplementación depende de las condiciones de la madre; se observa un beneficio de dicha suplementación principalmente en mujeres con desnutrición, disminuyendo la incidencia de bajo peso al nacer y de enfermedades neonatales de la primera semana de vida extrauterina (11-13). Entre otras medidas antropométricas que se incrementan además del peso en los productos son: la circunferencia cefálica, la circunferencia del brazo (14) y la circunferencia abdominal (11, 15). No obstante estas ventajas, en países desarrollados los proveedores de atención prenatal tienen reservas sobre el uso generalizado e indiscriminado de suplementos en embarazadas, ya que si bien se han comprobado sus efectos benéficos en poblaciones en condiciones vulnerables, también se ha mostrado que la administración de suplementos hasta el tercer trimestre se puede asociar con un riesgo tres veces mayor de tener un producto pre-término sobre todo en primíparas aunque el mecanismo de esta reducción de riesgo aun no es del todo claro(5). Por otra parte , no existe evidencia suficiente respecto a la posible teratogenicidad y los efectos secundarios en poblaciones bien alimentadas por lo que los resultados acerca de la suplementación materna y sus efectos en el producto al nacer no son del todo concluyentes(16, 17). En embarazadas con nutrición deficiente, se ha considerado insuficiente la información sobre el tiempo óptimo de suplementación y posibles efectos combinados de alimentos y suplementación con diversos micro nutrimentos sobre el crecimiento del producto (12).

Zinc y peso al nacer

Entre los minerales que más se destacan en el desarrollo del producto se encuentra el zinc, componente esencial de un gran número de enzimas que participan en la síntesis y degradación de los hidratos de carbono, lípidos, proteínas y ácidos nucleicos, así como en el metabolismo de otros micros nutrientes. Además de que estabiliza las estructuras moleculares de los componentes celulares y las membranas, contribuye al mantenimiento de la integridad celular y de diversos órganos; entre otras funciones, tiene un papel esencial en la transcripción de polinucleótidos y por lo tanto en el proceso de la expresión genética(18).

Según los indicadores internacionales de la ONU/FAO (Organización de las Naciones Unidas/ siglas en ingles de Food and Agriculture Organization), la ingesta recomendada para mujeres adultas se sitúa en 8 mg/día; durante etapas tempranas del embarazo esta recomendación alcanza hasta 11 mg/día, y depende de la biodisponibilidad del zinc por el tipo de dieta consumida(19). También se ha estimado que la necesidad adicional de zinc durante el embarazo es de 100 mg, que representa 5-7% de la concentración corporal total de zinc de una mujer no embarazada; poco más de la mitad (57%) del zinc obtenido por dieta y suplementos se deposita de manera directa en el feto, y un 24% en los músculos uterinos. Esta necesidad adicional de zinc durante el embarazo puede ser satisfecha por un aumento de la ingesta de zinc o por ajustes en su homeostasis (regulando la absorción del zinc y modulando la cantidad de zinc volcado en la luz intestinal) (20).

El papel del estado del zinc materno sobre los resultados del embarazo todavía no es claro. Se han reportado asociaciones tanto positivas como negativas entre concentraciones plasmáticas y crecimiento fetal o complicaciones del parto, y los resultados de suplementación con zinc, incluyendo su efecto en el peso del producto, tampoco son concluyentes (21). Al respecto, en 1995 se documentó una asociación positiva entre suplementación con zinc iniciada en la semana 19 de gestación y el peso del producto al nacer, que fue más evidente en mujeres con IMC <26 kg/m^2 (22). Una revisión de 7 ensayos aleatorizados controlados, publicada en el año 2000, no mostró evidencia de efectos benéficos de la suplementación general con zinc durante el embarazo, proponiendo como posible explicación que la mayoría de los ensayos incluidos

eran demasiado pequeños y no habían sido uniformemente diseñados para detectar efectos sobre resultados del embarazo(23); resultados similares se documentaron en una revisión sistemática posterior(24). En el año 2011, una meta-análisis desarrollada para evaluar la asociación entre la suplementación con zinc y el peso del producto concluyó que no existieron diferencias estadísticamente significativas en el peso del producto al nacer entre mujeres suplementadas y no suplementadas(25). Revisiones más recientes tampoco mostraron evidencia para apoyar un efecto significativo de la suplementación con zinc en el peso al nacer, longitud al nacimiento, edad gestacional o circunferencia cefálica al nacimiento (26, 27).Otro reporte, realizado en el mismo año, señaló que la suplementación con zinc incrementa el peso al nacer y la circunferencia cefálica en mujeres con función gastrointestinal deficiente y con deficiencia de zinc, sin encontrar evidencia de efectos benéficos de la suplementación generalizada con este micronutrimento(18).

Un aspecto fundamental es que los ensayos clínicos incluidos en la última revisión (2012) contemplaron el uso de suplementos con zinc a lo largo de todo el embarazo, desde una etapa gestacional no menor a las 10 semanas (22, 28-31), sin existir reportes del efecto de la suplementación gestacional temprana con zinc en el peso del producto al nacer.

Ácido fólico y peso al nacer

El ácido fólico tiene como función la síntesis del ADN y la replicación celular que pueden influir en el crecimiento fetal y la duración del embarazo. La función del metabolismo del folato como coenzima tiene como objetivo el transporte de fragmentos de un solo carbón para la composición de otro aminoácido en el metabolismo y la síntesis de ácido nucleico. Durante el embarazo, al existir un incremento materno y proliferación de células fetales, el requerimiento es aún mayor y la probabilidad de deficiencia también, lo que puede dañar la mitosis y alterar la síntesis de las proteínas. Por ello, la deficiencia de ácido fólico puede interferir en el crecimiento del producto, la eritropoyesis materna y el crecimiento uterino y de la glándula mamaria y la placenta. Una baja ingesta de este nutrimento en la dieta o por suplementos se asocia con las características maternas reflejando un pobre status nutricional,

que incluye baja ingesta de energía, baja ganancia gestacional, y alto incremento de deficiencia de hierro (32).

Múltiples reportes documentan que la deficiencia de folato puede conducir a malformaciones congénitas (daño a tubo neural, paladar hendido, anomalías cardiacas), anemia y aborto espontáneo, pre-eclampsia, desprendimiento de placenta, y que concentraciones bajas de folato se asocian con riesgo aumentado de parto pretérmino, peso bajo al nacer y retardo en el crecimiento fetal, acotando que la suplementación pregestacional con ácido fólico previene estos defectos, recomendándose una dosis de suplementación de 400 mg/día (18). Otros estudios han mostrado que el consumo de ácido fólico en el embarazo temprano incluso influye en el desarrollo del lenguaje (33), y reduce el riesgo de problemas conductuales (34)en los primeros años de vida del niño. Tamura, en 1992, reportó que las concentraciones séricas de folato mayores de 40 nmol/L, medidas en la semana 18 de gestación, tuvieron efectos favorables en el peso al nacer y el APGAR del recién nacido (35, 36).

Con respecto al efecto de consumo de folato en el peso del producto, diversos estudios realizados en las últimas décadas documentaron un efecto positivo(37-44). en contraste con reportes que no mostraron esta asociación (39, 45-48). Posibles razones para esta discrepancia incluyen el papel de variables como la raza, la talla materna, el estado del folato materno, nivel socioeconómico y hábitos dietéticos, incluidos la ingesta de ácido fólico y de otros nutrientes (48). El resultado de la evaluación no ha sido diferente en años recientes; (49-51) sin embargo, de manera similar a lo que ocurre con el zinc, el efecto de la suplementación con ácido fólico en etapas previas y durante el embarazo temprano está poco documentado. En una revisión sistemática reciente que incluyó únicamente estudios que realizaron mediciones pre y periconcepcionales de suplementos y vitaminas en la madre y el producto y evaluaron su efecto en el binomio (52), sólo un estudio, basado en un diseño de cohorte prospectiva, evaluó la asociación entre suplementación temprana con ácido fólico en mujeres con menos de 8 semanas de gestación y peso al nacer (53), siendo posible proponer que el efecto del ácido fólico a lo largo del embarazo aún no es claro, aunque la evidencia puede apoyar un efecto benéfico sobre el crecimiento fetal (18).

En México, y a pesar del uso aparentemente extendido de suplementos durante el embarazo, no se cuenta con reportes recientes del uso de suplementos antes o durante esa etapa, ni del efecto de esta exposición en la madre y el producto.

Con base en estos antecedentes, el objetivo de este trabajo fue estimar la prevalencia de consumo de suplementos en mujeres en etapa pregestacional y durante los dos primeros trimestres del embarazo, y evaluar el efecto de la suplementación con zinc y ácido fólico durante estas etapas en el peso del producto al nacer.

Métodos

El diseño de este estudio corresponde a una cohorte retrospectiva que incluyó 279 mujeres mayores de 18 años de edad, con embarazo menor de 16 semanas, sin antecedente de disglucemia ni hipertensión arterial, que solicitaron atención prenatal en una unidad de Medicina Familiar del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en Zacatepec, Morelos, en el periodo de Diciembre del 2005 a Octubre del 2007. El objetivo inicial de la cohorte fue identificar el efecto del consumo de antioxidantes en la dieta en la incidencia de disglucemia gestacional. (Figura 1)

Mediciones basales:

Se realizó un análisis de la información disponible de las participantes en la cohorte, que se complementó con información sobre mediciones de presión arterial y número de consultas, obtenida por revisión de sus expedientes clínicos.

En la cohorte, las características sociodemográficas, reproductivas y de estilos de vida se identificaron por interrogatorio directo. Las participantes dieron información sociodemográfica como edad, ocupación, y escolaridad. El IMC se calculó con la fórmula de Quetelet dividiendo el peso (kg) y la talla al cuadrado (m^2), esta información fue obtenida por el interrogatorio directo a la embarazada y la medición de la talla al momento de la entrevista (este cálculo fue mediante la medición vertical desde el punto más alto de la cabeza a los talones). Las concentraciones séricas al inicio del embarazo como la hemoglobina y la glucosa

en ayuno se obtuvieron mediante la revisión del expediente clínico en el primer trimestre del embarazo.

Se definieron las características de la dieta en el año anterior y en el segundo trimestre del embarazo, mediante un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos, cuya información se analizó con el programa estadístico SNUT, clasificando a las mujeres de acuerdo con el consumo normal o deficiente de zinc (punto de corte en mujeres no embarazadas menor de 8 mg/dl y en embarazadas 11mg/dl) o de ácido fólico (punto de corte en no embarazadas 400µg/dl y 600 µg/dl en embarazadas)(19) en la dieta en cada una de esas etapas; se documentó disglucemia gestacional en el segundo trimestre de embarazo, mediante curva de tolerancia a la glucosa con base en criterios vigentes propuestos por la ADA (54). Una cifra de tensión arterial media mayor a 95 mmHg se consideró indicativa de elevación de ese indicador clínico; la edad gestacional se definió por el número de semanas transcurridas desde la fecha de última menstruación hasta el nacimiento del producto. La ganancia de peso gestacional fue obtenido mediante la diferencia entre el peso final y el peso inicial para cada trimestre del embarazo. Las entrevistadoras responsables de la medición y las entrevistas fueron previamente capacitadas y estandarizadas. El protocolo correspondiente fue autorizado por la Coordinación de Investigación en Salud en la Delegación Morelos del IMSS. Las participantes fueron sometidas a un proceso de consentimiento informado; la revisión de los expedientes clínicos y registros institucionales fueron autorizados por el Comité Local de Investigación y la Comisión Nacional de Investigación Científica del IMSS.

Peso al nacer

El sexo, peso y talla del producto al nacer, se identificaron de los registros clínicos disponibles en la sala de toco cirugía del hospital de referencia de la unidad de Medicina Familiar que fue sede del estudio.

Suplementación materna

Las mujeres informaron sobre la frecuencia de consumo, tipo, cantidad y duración de diferentes suplementos en el año previo y en el primero y segundo trimestres del embarazo. Además de

identificar la frecuencia de suplementación en cada una de estas etapas, se estimó el consumo diario de hierro elemental, zinc y ácido fólico obtenidos por suplementación con base en el contenido de esos micro nutrimentos documentados para cada suplemento referido (apéndice A). Para el consumo de hierro, se diferenciaron las posibles fuentes, clasificadas en las categorías de sulfato ferroso, fumarato ferroso u otras fuentes de hierro. De la misma manera, el ácido fólico se clasificó en diferentes tipos de fuente como sólo ácido fólico, hierro-ácido fólico y ácido fólico-minerales (con o sin hierro).

Para la suplementación con zinc se consideraron dos tipos diferentes de suplementación, correspondientes a consumo de minerales con zinc y a consumo de minerales sin zinc.

En los cuestionarios se preguntó acerca de tipos/marcas, tiempo (meses, semanas y días), y cuantas veces se consumía durante el día los suplementos ingeridos por las mujeres evaluadas. Se estimó de manera independiente el consumo diario de ácido fólico, hierro y zinc obtenida por suplementación, esta cantidad diaria se obtuvo con la suma del contenido de todos los suplementos que cada mujer refirió consumir en cada una de las etapas evaluadas. Esta evaluación fue posible al investigar las sustancias activas y la cantidad de cada suplemento que referían las mujeres embarazadas.

Adicionalmente, se identificaron mujeres con consumo total (suma del reporte de consumo por dieta más consumo por suplementación) deficiente de estos micronutrimento en el año anterior y durante el segundo trimestre del embarazo.

Análisis estadístico

Se aplicó estadística descriptiva para resumir el comportamiento de las variables cuantitativas mediante medidas de tendencia central y de dispersión; en variables cualitativas se calcularon proporciones. Mediante la técnica estadística de regresión lineal, se evaluó la asociación con peso al nacer de cada una de las variables predictoras (escolaridad)) y de confusores potenciales (edad de la madre, número de hijos, IMC previo, disglucemia gestacional, talla del producto, sexo del producto y edad gestacional) , y se estimaron modelos múltiples que incorporaron suplementación con zinc o suplementación con ácido fólico en los dos primeros trimestres del

embarazo como factores de exposición, además de evaluar este efecto para diferentes grupos de mujeres, clasificadas por su condición de consumo total deficiente de zinc o de ácido fólico. Se realizaron pruebas de bondad de ajuste, análisis de puntos influyentes y evaluación de colinealidad para cada uno de los modelos estimados, con verificación de los supuestos de la regresión lineal. Mujeres con información incompleta en cada etapa se excluyeron automáticamente del análisis; la información se analizó con el programa estadístico Stata V. 10.0.

Resultados:

La media de edad fue de 26.6 (±4.8) años; el mayor número de mujeres refirió trabajar fuera de su hogar, y en casi la mitad de ellas la escolaridad máxima fue secundaria o menor; una de cada 10 refirió haber consumido más de 100 cigarros en toda su vida. Sólo 24 mujeres (8.6%) refirieron más de 4 hijos y 1 de cada 2 recibieron más de 10 consultas para control prenatal. La mediana de IMC previo al embarazo fue 24.4 [21.8,28.1] kg/m^2. La incidencia de intolerancia a la glucosa durante el embarazo, o diabetes gestacional fue de 20.1%, con una media de tensión arterial media igual a 82.1 (± 7.8) y 80.6 (±7.6) mmHg en el primero y segundo trimestres, respectivamente. La media de la ganancia de peso fue de 1(±2.7) y de 4.8 (±3.2) en el primer y segundo trimestre del embarazo.

De 245 mujeres que contaban con información sobre la duración del embarazo, en tres de cada 4 mujeres mujeres laduración del embarazo fue mayor de 38 semanas. En 7 de las mujeres (2.9%) cuyo embarazo duró más de 37 semanas, el peso del producto al nacer fue menor o igual a 2500 gramos. En 47 de 181 mujeres (19.2%) con esa misma edad gestacional, la talla fue menor a 50 cms, con un ligero predominio de recién nacidos de sexo masculino (datos no mostrados en tablas).

Al analizar los datos por consumo de micro nutrimentos por dieta, 264 mujeres proporcionaron información en el año previo al embarazo y 228 mujeres en el segundo trimestre de gestación. La mediana de hierro en esta etapa fue de 415.2[300.4, 537.6] y zinc 10.7 [8.4, 13.9]. En el segundo trimestre la mediana fue de 351.1 [260.9, 465.9] para folato y para zinc 9.12 [7.1, 11.7] (datos no mostrados en tablas).

Al identificar el consumo diario deficiente de micro nutrimentos en mujeres al sumar el reporte por dieta más consumo por suplementación, se obtuvo que 264 mujeres proporcionaron información antes del embarazo y 227 en el segundo trimestre. Una de cada 5 mujeres (n=52,19.7%) refirió un deficiente consumo de zinc en la dieta en el año previo al embarazo. La prevalencia de cualquier tipo de suplementación pre-gestacional fue 26.4%, siendo los tipos de suplementos más utilizados las vitaminas, solas o con ácido fólico; un número pequeño de mujeres (n=10, 13.7%) consumieron más de un suplemento. Por tipo de micro nutrimentos, las prevalencias de suplementación pre-gestacional para ácido fólico (n=41, 14.9%) y zinc (n=11, 4%). De las mujeres al clasificarlo por fuentes de ácido fólico, 10 (25%) lo hicieron sin otro micro nutrimento; en todos los casos, el zinc se consumió en suplementos que contenían también otros minerales (Tabla 2).

La media de consumo diario de suplementos pre-gestacional fue 0.1 (±1.0) mg para zinc y 325 (±1253.3) µg para ácido fólico (datos no mostrados en tabla). La evaluación de prevalencia de consumo deficiente de estos dos micro nutrimentos en la etapa pre-gestacional fue de 19.7% y 42.4% respectivamente.

En el primer trimestre del embarazo, 268 mujeres (96.1%) consumieron algún tipo de suplemento, en estas encuestadas el consumo más frecuente fue el de ácido fólico y hierro (n=185, 66.3%), seguido del consumo de vitaminas y minerales además de esos dos micro nutrimentos. La mayoría de las mujeres (n=246, 91.8%) consumían al menos dos suplementos, correspondiendo la más alta prevalencia al consumo de ácido fólico (93.6%) solo o con otros micro nutrimentos; 49 (18.3%) refirieron suplementación con zinc en esta etapa. La suplementación con hierro por fuente más frecuente (n=72, 28.2%) fue el hierro elemental acompañado de ácido fólico, minerales, vitaminas. En relación con la suplementación por fuente de ácido fólico, la forma más frecuente de su consumo fue simultánea con hierro (n=185, 70.9%) (tabla 2). En promedio, el consumo diario de zinc obtenido por este origen fue 0.8 (±2.6) mg, el de ácido fólico 1983.5 (1558.4) µg (datos no mostrados en tabla)

Todas las mujeres recibieron algún suplemento en el segundo trimestre del embarazo, con predominio en el consumo de ácido fólico y hierro (n=168,60.2%); de estas mujeres 11(3.9%)

recibieron un solo suplemento. Por consumo hierro por fuentes el más común fue el consumo de sulfato ferroso y otras fuentes con 28.2%. En esta etapa se reportaron las prevalencias más altas de suplementación con zinc (27%) y ácido fólico (98.6%) en las mujeres del estudio, con deficiencia de consumo total de 58% y 3 %, respectivamente (tabla 2). La media de consumo por suplementación de 1.8 (±5.1) mg para zinc y de 5139.1 (±3420.7) µg para ácido fólico (datos no mostrados en tabla).

En el análisis bivariado del cuadro tres, se muestran las características sociodemográficas de la madre y del recién nacido y su asociación con el peso del producto al nacer. Entre las características que muestran asociaciones positivas con diferencias estadísticamente significativas ($p<0.01$) son: la edad con un aumento en promedio de 16.3 gramos por cada incremento en el año de edad de la madre, número de consultas prenatales con un aumento en promedio de 19.6 gramos por cada consulta prenatal de la madre, ganancia de peso durante el segundo trimestre con un aumento en promedio de 25.2 gramos por cada incremento en kilogramo de peso de la madre, la duración del embarazo con un aumento en promedio de 134.9 gramos por cada incremento en la semana gestacional y la talla del producto con un aumento en promedio de 147 gramos por cada por cada cm del recién nacido. El sexo del producto estaba asociado de manera negativa con una reducción en promedio de 195.7 gramos de peso en el sexo femenino en comparación con el masculino siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p<0.01$).

En el cuarto cuadro se muestra el efecto de diferentes tipos de suplementación materna antes y durante el embarazo en el peso del producto. Se observó que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las mujeres que se suplementaban y las que no en el año previo y en el primer trimestre con el evento de interés ($p=0.5$ y 0.4 respectivamente), no se pudo realizar el comparativo en el segundo trimestre ya que toda la población estudiada se suplementaba.

Entre los tipos de suplementación en el año previo hubo una diferencia marginalmente significativa ($p=0.07$) con una disminución en promedio de 250.4 gramos de peso del producto en aquellas mujeres que se suplementaban con vitaminas y minerales con hierro y ácido fólico

en comparación con las no suplementadas, en las otras categorías no hubo diferencias estadísticamente significativas. En el primer trimestre y segundo trimestre no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tipos de suplementación y las no suplementadas y el peso del producto al nacer. (Cuadro 4)

No hubo diferencias estadísticamente significativas en el año previo y durante los dos primeros trimestre con las diferentes fuentes de ácido fólico y zinc en comparación con el peso del producto al nacer. (Cuadro 4)

En la cantidad diaria por suplementación con zinc en el año previo hubo una asociación inversa con una reducción en promedio de 71.7 gramos de peso por cada incremento de mg de zinc ($p<0.01$). En los otros trimestres así como con los otros micronutrientes no hubo diferencias estadísticamente significativas. (Cuadro 4)

En la evaluación del efecto de la suplementación materna se decidió realizar la diferencia entre el primer y segundo trimestre del embarazo en variables como cantidad de zinc, hierro, ácido fólico, ganancia de peso, tensión arterial media que permiten incluir información de cambios entre dos momentos del embarazo. Al realizar la regresión múltiple con estas variables y al ser ajustadas también por edad, escolaridad, paridad, IMC previo , disglucemia gestacional, sexo, talla y edad del producto, mostró que en 128 mujeres embarazadas la diferencia de la cantidad diaria de zinc del primer al segundo trimestre del embarazo tuvo un efecto negativo en el peso del recién nacido, con una disminución promedio de 22.6 gramos de peso del producto por cada miligramo diario más obtenido por suplementación en ese periodo, en las variables de las diferencias de hierro y ácido fólico en los dos trimestres del embarazo no se observaron efecto con el peso del producto al nacer.(cuadro 5); el análisis de regresión lineal cumple con los supuesto de esta metodología después de quitar los puntos influyentes para ajustar al modelo final. Con respecto a las cantidades de hierro, zinc y ácido fólico diaria por suplementación en el primer y segundo trimestre del embarazo no tuvo efecto en el peso del producto ajustado por las variables ya mencionadas (datos no mostrados).

Discusión:

Uno de los objetivos del presente trabajo fue estimar la prevalencia del consumo de suplementos antes y durante el embarazo. La prevalencia documentada de consumo de suplementos en la etapa pregestacional (26.4%) fue mayor a la referida en un reporte basado en la Encuesta Nacional de Nutrición de 1999, donde la frecuencia con suplementación de cualquier tipo fue de 18.8%(9) , y a la reportada en países como Estados Unidos, de 11.7%(55), y menor a la reportada en Dinamarca, donde la prevalencia es de 63.6%(56), siendo muy baja la prevalencia de suplementación con ácido fólico por cualquier fuente antes del embarazo (41, 14.9%), e insuficiente la suplementación con este micronutrimento (93.9%) en el primer trimestre, a pesar de las recomendaciones establecidas en las guías de práctica clínica de atención prenatal disponibles en el Instituto Mexicano del Seguro Social (10), y a las altas prevalencias de suplementación que se documentaron durante el embarazo, comportamiento que fue diferente al mostrado en otros estudios, donde la prevalencia de suplementación disminuye a medida que el embarazo avanza (5).

Un dato de gran importancia es la baja frecuencia (3.6%) con que las mujeres refirieron haber consumido ácido fólico solo antes de su embarazo, ya que si bien su consumo fue mayor al considerar otras fuentes (16.3%), es probable que ese consumo no se haya realizado con el propósito de disminuir la incidencia de malformaciones en el producto, que constituye su principal indicación en esta etapa. Además de ello, estas cifras son inferiores a las reportadas en un meta-análisis que documentó una baja prevalencia de consumo de ácido fólico en mujeres en edad reproductiva en varios países, que varió entre 0.9 y 50% (57). La comparación de la prevalencia de suplementación con zinc muestra que aun cuando en este estudio fue de 4% en el año previo, se incrementó a 18 y 27% durante el primer y segundo trimestres del embarazo, cifras que difieren mucho de reportes de prevalencias menores a 1% en estas mismas etapas (5), por lo que es necesario considerar la posibilidad de que esa diferencia se deba al criterio en que se basó la decisión de considerar como positiva la característica de suplementación con zinc. Esta misma dificultad en la definición del criterio de clasificación puede explicar las diferencias encontradas para el comportamiento en el consumo de diversos tipos de suplementos, donde los estudios mencionados reportan ácido fólico como forma más frecuente

(69%) de suplementación en el primer trimestre, y multivitaminas (62%) en el segundo (5), o bien aceite de bacalao (58.6%), seguida del consumo de multivitaminas y minerales (38.8%) y de ácido fólico (35.6%) durante el embarazo(58).

Zinc y peso al nacer

La importancia del zinc en el desarrollo del feto ha diferido en diversos estudios, ya que si bien es cierto que han demostrado su importancia en el proceso de organogénesis, previene en el embarazo abortos espontáneos o partos prematuros y en el producto previene defectos en el tubo neural, malformaciones congénitas y retraso en el crecimiento intrauterino(59). En la literatura en relación a la asociación de la suplementación materna con zinc y el peso del producto al nacer no han sido del todo concluyentes.

Mientras que en países como Estados Unidos, Noruega e India muestras asociaciones positivas(22, 60, 61), en otras no existía tal asociación. (23, 30, 62-64). Estudios de los últimos 10 años tampoco muestran resultados consistentes(29, 30, 65-69), en tanto 3 revisiones sistemáticas recientes no documentaron diferencias estadísticamente significativas en la media de peso al nacer entre grupos con o sin suplementación con zinc(25-27).

En este estudio se indagó la asociación entre la diferencia de la cantidad de zinc en el primer y segundo trimestre del embarazo y el peso del producto al nacer siendo esta correlación negativa. Una posible explicación a esta asociación negativa puede ser porque los fetos crecen mucho más rápido (con altos requerimientos de zinc) que bajan las concentraciones séricas de la madre, por esta razón, la suplementación mejora el estado de nutrición de zinc de la madre, más que un impacto directo al feto(70).

El pico general de crecimiento fetal se acelera a las dos semanas de gestación y alcanza sus picos más altos a la semana 36 de embarazo (71). En el caso del zinc, los requerimientos fetales de este micro nutrimento para su desarrollo aumentan durante el primer trimestre, incrementándose hasta 7 veces durante la quinta semana, parte del zinc en suero se asocia libremente con la albumina de suero y una parte está unida más firmemente a la globulina. La concentración de zinc en el suero en la semana 10-26 en el feto es alta y tiende a disminuir

hasta el término, aunque esta concentración es más alta que el de la madre sea el producto prematuro o no(72, 73). Posterior a este periodo, el feto humano acumula el 70% de sus reservas de cobre y zinc perinatales durante el tercer trimestre y se incrementa en más de 50 veces en zinc hepático total durante el segundo y tercer trimestre (74). Además del feto, el zinc se deposita en la placenta, líquido amniótico, tejido mamario y uterino y sangre materna. Aproximadamente 60% del Zinc total es acumulado en el feto y el 40% en el tejido materno (59).

Autores como Metcoff describe que la deficiencia fetal de este nutriente no es necesariamente debida a una deficiencia materna, la pobre transferencia materno-fetal puede ser otra razón. Esta hipótesis es sustentada por la observación de concentraciones elevadas de zinc en el suero materno que parece ser predictor de retraso en el crecimiento (71). La disminución en la circulación materna de zinc puede ser resultado del crecimiento fetal y no una causa. Una alta demanda fetal en combinación con una transferencia eficiente puede contribuir a la disminución de zinc en el suero materno(59, 71). Esta misma relación inversa entre el peso al nacer y el zinc plasmático ha sido comprobada por otros autores (31, 75-77), Mukherjee y col midió la correlación de zinc plasmático de la madre en cada trimestre del embarazo, hubo una correlación negativa entre el peso al nacer y el zinc en plasma materno en el segundo trimestre, dada la rápida absorción de zinc por el feto(76). En el embarazo tardío las concentraciones de circulación de zinc en el embarazo es de 15 a 35% menor que en las mujeres no embarazadas. El descenso ocurre en el primer mes gestacional y parece estabilizarse durante el segundo trimestre (59, 74). La disminución en este periodo es independiente de la suplementación con Zinc ya que aunque se suplemente no impide la disminución de la circulación de la concentración de zinc, lo que indica que la disminución es fisiológica (59).

Los ajustes fisiológicos satisfacen de manera general las demandas del feto, pero la transferencia suficiente de zinc para el feto también depende de las concentraciones de zinc en el suero materno normal. Las condiciones en las que puede interferir con la absorción de zinc: son la ingesta en dieta a base de cereales ricos en fitato, alto consumo de suplementación de hierro o cualquier disfunción gastrointestinal(18, 27). Esto se debe a que dichos nutrimentos compiten en el desplazamiento de su absorción en el lumen intestinal y en el torrente

sanguíneo, interactuando con una tercera sustancia que forma un complejo insoluble para la absorción de ambos minerales, lo que afecta a su vez a las concentraciones plasmáticas del zinc de la madre (20). La mayoría de estos estudios analizan los efectos del zinc como el único suplemento, pero este enfoque no explica las interacciones de nutrientes, y la adición de un solo nutriente puede no ser suficiente para mejorar los resultados del embarazo en las comunidades donde muchas deficiencias de nutrientes (por ejemplo, energía y proteína, ácido fólico, vitamina A, calcio) también pueden influir en el resultado(65).

También es necesario señalar que los estudios realizados para evaluar el efecto del consumo de zinc durante el embarazo en el peso del producto han incluido poblaciones con características diversas, condiciones variables de IMC, estado nutricional o consumo de zinc deficientes, diversidad en la cantidad y tipo de suplementación utilizados, y la han iniciado predominantemente al final del primer trimestre, sin uniformidad en los potenciales confusores incluidos en cada evaluación.

Ácido fólico y peso al nacer

Este estudio no documentó un efecto de la suplementación con ácido fólico antes o durante el embarazo en el peso del producto al nacer, para mujeres con consumo previo normal o deficiente de ácido fólico en la dieta, resultado similar al reportado en otros estudios longitudinales realizados en diferentes tipos de poblaciones (49-51, 78) y en una revisión sistemática publicada en el año 2012, en que la exposición de interés fue la suplementación con ácido fólico entre otros suplementos iniciados en etapas gestacionales tempranas(52).

Una de las limitantes de este estudio es no haber incluido información relativa a biodisponibilidad y a indicadores séricos del estado de zinc. Si bien no incorporó información relativa a características socioeconómicas de la madre, sí incluyó información relativa a varios otros factores que han mostrado su asociación con el peso del producto al nacer (20), y tiene la fortaleza de haber documentado el comportamiento de la suplementación antes del nacimiento del producto, lo que disminuye la probabilidad de errores asociados a la condición de exposición.

Su resultado principal muestra que en mujeres con consumo pregestacional adecuado de zinc en su dieta, la suplementación con zinc en el primer trimestre del embarazo disminuye el peso del producto al nacer, al ajustar por confusores potenciales; ofrece además un panorama del comportamiento de la suplementación en mujeres que demandan atención prenatal en una de las principales instituciones de salud en el país. Paralelamente, permiten confirmar la importancia de realizar estudios de seguimiento, idealmente experimentales, que permitan evaluar el impacto de la suplementación materna en los resultados del embarazo, considerando como áreas críticas para la investigación futura el desarrollo de mejores métodos para evaluar el estado del zinc de individuos y poblaciones, la identificación de biomarcadores del estado de zinc accesibles y de bajo costo y su relación con resultados funcionales de deficiencia y exceso de zinc (79), además de la evaluación de intervenciones periconcepcionales con suplementos alimenticios, multivitamínicos y minerales y/o micro nutrimentos específicos (52).

Referencias bibliográficas:

1. Huffman S, Baker J, Shumann J EZ. The case for promoting multiple vitamin/mineral supplements for women of reproductive age in developing countries. . Academy for Educational Development 1998.
2. Organización Mundial de la Salud.Objetivos del desarrollo del milenio. Indicadores de desarrollo del milenio. OMS. 2000.
3. United Nations Children's Fund WHO. United Nations University workshop held at UNICEF headquarters. Composition of a multi-micronutrient supplement to be used in pilot programmes among pregnant women in developing countries. 1999.
4. Shah PS, Ohlsson A, on behalf of the Knowledge Synthesis Group on Determinants of Low Birth Weight and Preterm B. Effects of prenatal multimicronutrient supplementation on pregnancy outcomes: a meta-analysis. Canadian Medical Association Journal. 2009;180(12):E99-E108.
5. Alwan NA, Greenwood DC, Simpson NAB, McArdle HJ, Cade JE. The relationship between dietary supplement use in late pregnancy and birth outcomes: a cohort study in British women. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2010;117(7):821-9.
6. Osrin D, Vaidya A, Shrestha Y, Baniya RB, Manandhar DS, Adhikari RK, et al. Effects of antenatal multiple micronutrient supplementation on birthweight and gestational duration in Nepal: double-blind, randomised controlled trial. The Lancet. 2005;365(9463):955-62.
7. Rosado J. Deficiencia de zinc y sus implicaciones funcionales. Salud Pública de México. 1998;40:181-9.
8. Hunt IF, Murphy NJ, Martner-Hewes PM, Faraji B, Swendseid ME, Reynolds RD, et al. Zinc, vitamin B-6, and other nutrients in pregnant women attending prenatal clinics in Mexico. The American Journal of Clinical Nutrition. 1987;46(4):563-9.
9. Mejía-Rodríguez Fabiola, Camacho-Cisneros Martha, García-Guerra Armando, Monterrubio-Flores Eric, Shamah-Levy Teresa, Villalpando Hernández Salvador. Factores asociados al uso de suplementos alimenticios en mujeres mexicanas de 12 a 49 aÃ±os de edad. Archivos Latinoamericanos de NutriciÃ³n. 2008;58:164-73.
10. Instituto Mexicano del Seguro Social. Guía práctica clínica para el control prenatal con enfoque de Riesgo. México. 2008.
11. Christian P, Khatry SK, Katz J, Pradhan EK, LeClerq SC, Shrestha SR, et al. Effects of alternative maternal micronutrient supplements on low birth weight in rural Nepal: double blind randomised community trial. BMJ. 2003;326(7389):571.

12. Khan A, Kabir I, Ekstrom E-C, Asling-Monemi K, Alam D, Frongillo E, et al. Effects of prenatal food and micronutrient supplementation on child growth from birth to 54 months of age: a randomized trial in Bangladesh. Nutrition Journal. 2011;10(1):134.
13. Gupta P, Ray M, Dua T, Radhakrishnan G, Kumar R, Sachdev HP. Multimicronutrient supplementation for undernourished pregnant women and the birth size of their offspring: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arch Pediatr Adolesc Med. 2007;161(1):58-64.
14. Friis H, Gomo E, Nyazema N, Ndhlovu P, Krarup H, KÃ¦stel P, et al. Effect of multimicronutrient supplementation on gestational length and birth size: a randomized, placebo-controlled, double-blind effectiveness trial in Zimbabwe. The American Journal of Clinical Nutrition. 2004;80(1):178-84.
15. Roberfroid D, Huybregts L, Lanou H, Henry M-C, Meda N, Menten J, et al. Effects of maternal multiple micronutrient supplementation on fetal growth: a double-blind randomized controlled trial in rural Burkina Faso. The American Journal of Clinical Nutrition. 2008;88(5):1330-40.
16. van Eijsden M, Smits LJM, van der Wal MF, Bonsel GJ. Association between short interpregnancy intervals and term birth weight: the role of folate depletion. The American Journal of Clinical Nutrition. 2008;88(1):147-53.
17. Ramakrishnan U, GonzÃ¡lez-CossÃo T, Neufeld LM, Rivera J, Martorell R. Multiple micronutrient supplementation during pregnancy does not lead to greater infant birth size than does iron-only supplementation: a randomized controlled trial in a semirural community in Mexico. The American Journal of Clinical Nutrition. 2003;77(3):720-5.
18. Hovdenak N, Haram K. Influence of mineral and vitamin supplements on pregnancy outcome. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2012;164(2):127-32.
19. FAO/World Health Organization. Human Vitamin and Mineral Requirements. In: FAO/WHO expert consultation on human vitamin and mineral requirements. 2011.
20. King JC. Determinants of maternal zinc status during pregnancy. Am J Clin Nutr. 2000;71(5):1334S-43S.
21. FAO/World Health Organization. Zinc. In: FAO/WHO expert consultation on human vitamin and mineral requirements. 2011:257-60.
22. Goldenberg RL, Tamura T, Neggers Y, Copper RL, Johnston KE, DuBard MB, et al. The effect of zinc supplementation on pregnancy outcome. JAMA. 1995;274(6):463-8.
23. Mahomed K, James DK, Golding J, McCabe R. Zinc supplementation during pregnancy: a double blind randomised controlled trial. BMJ 1989;299(6703):826-30.
24. Mahomed K, Bhutta Z, Middleton P. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. Cochrane Database Syst Rev. 2007;7(2).
25. Gebreselassie SG, Gashe FE. A systematic review of effect of prenatal zinc supplementation on birthweight: meta-analysis of 17 randomized controlled trials. J Health Popul Nutr. 2011;9(2):134-40.
26. Chaffee BW, King JC. Effect of Zinc Supplementation on Pregnancy and Infant Outcomes: A Systematic Review. Paediatric and Perinatal Epidemiology. 2012;26:118-37.
27. Mori R, Ota E, Middleton P, Tobe-Gai R, Mahomed K, Bhutta ZA. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. Cochrane Database Syst Rev. 2012;7(2).
28. Merialdi M, Caulfield LE, Zavaleta N, Figueroa A, Costigan KA, Dominici F, et al. Randomized controlled trial of prenatal zinc supplementation and fetal bone growth. The American Journal of Clinical Nutrition. 2004;79(5):826-30.
29. Saaka M. Effect of prenatal zinc supplementation on birthweight. J Health Popul Nutr. 2009;27(5):619-31.
30. Osendarp SJM, van Raaij JMA, Arifeen SE, Wahed MA, Baqui AH, Fuchs GJ. A randomized, placebo-controlled trial of the effect of zinc supplementation during pregnancy on pregnancy outcome in Bangladeshi urban poor. The American Journal of Clinical Nutrition. 2000;71(1):114-9.
31. Caulfield LE, Zavaleta N, Figueroa A, Leon Z. Maternal Zinc Supplementation Does Not Affect Size at Birth or Pregnancy Duration in Peru. The Journal of Nutrition. 1999;129(8):1563-8.
32. Scholl TO, Johnson WG. Folic acid: influence on the outcome of pregnancy. The American Journal of Clinical Nutrition. 2000;71(5):1295s-303s.
33. Roth C, Magnus P, Schjølberg S, Stoltenberg C, Surén P, McKeague IW, et al. Folic Acid Supplements in Pregnancy and Severe Language Delay in Children. JAMA. 2011;306(14):1566-73.

34. Roza SJ, van Batenburg-Eddes T, Steegers EA, Jaddoe VW, Mackenbach JP, Hofman A, et al. Maternal folic acid supplement use in early pregnancy and child behavioural problems: The Generation R Study. Br J Nutr. 2010;103(3):445-52.
35. Tamura T, Goldenberg RL, Freeberg LE, Cliver SP, Cutter GR, Hoffman HJ. Maternal serum folate and zinc concentrations and their relationships to pregnancy outcome. Am J Clin Nutr. 1992;56:365-70.
36. Goldenberg RL, Tamura T, Cliver SP, Cutter GR, Hoffman HJ, Copper RL. Serum folate and fetal growth retardation: a matter of compliance? Obstet Gynecol. 1992;79(5):719-22.
37. Baumslag N, Edelstein T, Metz J. Reduction of incidence of prematurity by folic acid supplementation in pregnancy. Br Med J. 1970;1(5687):16-7.
38. Iyengar L, Rajalakshmi K. Effect of folic acid supplement on birth weights of infants. Am J Obstet Gynecol. 1975;122(3):332-6.
39. Fletcher J, Gurr A, Fellingham FR, Prankerd TAJ, Brant HA, Menzies DN. The value of folic acid supplements in pregnancy BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 1971;78(9):781.
40. Iyengar L. Folic acid requirements of Indian pregnant women. Am J Obstet Gynecol. 1971;111(1):13-6.
41. Rolschau J, Date J, Kristoffersen K. Folic acid supplement and intrauterine growth. Acta Obstet Gynecol Scand. 1979;58(4):343-6.
42. Blot I, Papiernik E, Kaltwasser JP, Werner E, Tchernia G. Influence of routine administration of folic acid and iron during pregnancy. Gynecol Obstet Invest. 1981;12(6):294-304.
43. Tchernia G, Blot I, Rey A, Kaltwasser JP, Zittoun J, Papiernik E. Maternal folate status, birthweight and gestational age. Dev Pharmacol Ther. 1982;4:58-65.
44. Agarwal KN, Agarwal DK, Mishra KP. Impact of anaemia prophylaxis in pregnancy on maternal haemoglobin, serum ferritin & birth weight. Indian J Med Res 1991;94:277-80.
45. Czeizel AE, Dudás I, Métneki J. Pregnancy outcomes in a randomised controlled trial of periconceptional multivitamin supplementation. Final report. Arch Gynecol Obstet 1994;255(3):131-9.
46. Giles PF, Harcourt AG, Whiteside MG. The effect of prescribing folic acid during pregnancy on birth-weight and duration of pregnancy. A double-blind trial. Med J Aust. 1971;2(1):17-21.
47. Fleming AF, Martin JD, Hahnel R, Westlake AJ. Effects of iron and folic acid antenatal supplements on maternal haematology and fetal wellbeing. Med J Aust. 1974;2(12):429-36.
48. Tamura T, Picciano MF. Folate and human reproduction. The American Journal of Clinical Nutrition. 2006;83(5):993-1016.
49. Charles DHM, Ness AR, Campbell D, Smith GD, Whitley E, Hall MH. Folic acid supplements in pregnancy and birth outcome: re-analysis of a large randomised controlled trial and update of Cochrane review. Paediatric and Perinatal Epidemiology. 2005;19(2):112.
50. Brough L, Rees GA, Crawford MA, Morton RH, Dorman EK. Effect of multiple-micronutrient supplementation on maternal nutrient status, infant birth weight and gestational age at birth in a low-income, multi-ethnic population. Br J Nutr 2010;104(3):437-45.
51. Pastor-Valero M, Navarrete-Muñoz EM, Rebagliato M, Iñiguez C, Murcia M , Marco A. Periconceptional folic acid supplementation and anthropometric measures at birth in a cohort of pregnant women in Valencia. Spain Br J Nutr. 2011;105(9):1352-60.
52. Ramakrishnan U, Grant F, Goldenberg T, Zongrone A, Martorell R. Effect of Women's Nutrition before and during Early Pregnancy on Maternal and Infant Outcomes: A Systematic Review. Paediatric and Perinatal Epidemiology. 2012;26:285.
53. Timmermans S, Jaddoe VWV, Hofman A, Steegers-Theunissen RPM, Steegers EAP. Periconception folic acid supplementation, fetal growth and the risks of low birth weight and preterm birth: the Generation R Study. Br J Nutr. 2009;102(5):777-85.
54. López-Caudana AE, López-Ridaura R, González-Villalpando C, Lazcano-Ponce EC, Casanueva y López EM(+), Hernández-Ávila M, et al. Prediction of Alterations in Glucose Metabolism by Glucose and Insulin Measurements in Early Pregnancy. Arch Med Res. 2011;42(1):70-6.
55. Scholl TO, Hediger ML, Bendich A, Schall JI, Smith WK, Krueger PM. Use of Multivitamin/Mineral Prenatal Supplements: Influence on the Outcome of Pregnancy. American Journal of Epidemiology. 1997;146(2):134-41.
56. Cueto HT, Riis AH, Hatch EE, Wise LA, Rothman KJ, Mikkelsen EM. Predictors of preconception folic acid or multivitamin supplement use: a cross-sectional study of Danish pregnancy planners. Clin Epidemiol. 20124;259-65.

57. Ray JG, Singh G, Burrows RF. Evidence for suboptimal use of periconceptional folic acid supplements globally. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2004;111(5):399.
58. Haugen M, Brantsæter AL, Alexander J, Meltzer HM. Dietary spplements contribute substantially to the total nutrient intake in pregnant Norwegian women. Ann Nutr Metab. 2008;52(4):272-80.
59. Swanson CA, King JC. Zinc and pregnancy outcome. The American Journal of Clinical Nutrition. 1987;46(5):763-71.
60. Garg HK, Singhal KC, Arshad Z. A study of the effect of oral zinc supplementation during pregnancy on pregnancy outcome. Indian J Physiol Pharmacol. 1993;37(4):276-84.
61. Tamura T, Goldenberg RL. Zinc nutriture and pregnancy outcome. Nutrition Research. 1996;16(1):139.
62. Hunt IF, Murphy NJ, Cleaver AE, Faraji B, Swendseid ME, Browdy BL, et al. Zinc supplementation during pregnancy in low-income teenagers of Mexican descent: effects on selected blood constituents and on progress and outcome of pregnancy. The American Journal of Clinical Nutrition. 1985;42(5):815-28.
63. Simmer K, Lort-Phillips L, James C, Thompson R P. A double-blind trial of zinc supplementation in pregnancy. Eur J Clin Nutr. 1991;45(3):139-44.
64. Robertson JS, Heywood B, Atkinson SM. Zinc supplementation during pregnancy. Journal of Public Health. 1991;13(3):227-9.
65. Castillo-DurÃ¡n C, Weisstaub G. Zinc Supplementation and Growth of the Fetus and Low Birth Weight Infant. The Journal of Nutrition. 2003;133(5):1494S-7S.
66. Hafeez A, Mehmood G, Mazhar F. Oral zinc supplementation in pregnant women and its effect on birth weight: a randomised controlled trial. Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition. 2005;90(2):F170-F1.
67. Fawzi WW, Villamor E, Msamanga GI, Antelman G, Aboud S, Urassa W, et al. Trial of zinc supplements in relation to pregnancy outcomes, hematologic indicators, and T cell counts among HIV-1â€“infected women in Tanzania. The American Journal of Clinical Nutrition. 2005;81(1):161-7.
68. Castillo-DurÃ¡n C, MarÄ±Ì • n VoB, AlcÃ¡zar LS, Iturralde H, Ruz MO. Controlled trial of zinc supplementation in Chilean pregnant adolescents. Nutrition Research. 2001;21(5):715.
69. Aminisani N, Ehdaivand F, Shamshirgaran SM, Mohajery M, Pourfarzi F, Ahari S. Zinc supplementation during pregnancy: A randomized controlled trial. IJPT. 2009;8(67-71).
70. Caulfield LE, Zavaleta N, Shankar AH, Merialdi M. Potential contribution of maternal zinc supplementation during pregnancy to maternal and child survival. The American Journal of Clinical Nutrition. 1998;68(2):499S-508S.
71. Metcoff J, Costiloe JP, Crosby W, Bentle L, Seshachalam D, Sandstead HH, et al. Maternal nutrition and fetal outcome. The American Journal of Clinical Nutrition. 1981;34(4):708-21.
72. Widdowson EM. Trace elements in foetal and early postnatal development. Proc Nutr Soc 1974;33(3):275-84.
73. Jameson S. Zinc Status in Pregnancy: The Effect of Zinc Therapy on Perinatal Mortality, Prematurity, and Placental Ablation. Annals of the New York Academy of Sciences. 1993;678(1):178.
74. McMichael AJ, Dreosti IE, Gibson GT, Hartshorne JM, Buckley RA, Colley DP. A prospective study of serial maternal serum zinc levels and pregnancy outcome. Early Human Development. 1982;7(1):59.
75. Cherry FF, Bennett EA, Bazzano GS, Johnson LK, Fosmire GJ, Batson HK. Plasma zinc in hypertension/toxemia and other reproductive variables in adolescent pregnancy. The American Journal of Clinical Nutrition. 1981;34(11):2367-75.
76. Mukherjee MD, Sandstead HH, Ratnaparkhi MV, Johnson LK, Milne DB, Stelling HP. Maternal zinc, iron, folic acid, and protein nutriture and outcome of human pregnancy. The American Journal of Clinical Nutrition. 1984;40(3):496-507.
77. Murtaugh MA, Weingart J. Individual nutrient effects on length of gestation and pregnancy outcome. Semin Perinatol. 1995;19(3):197-210.
78. Imhoff-Kunsch B, Martorell R. Nutrition Interventions during Pregnancy and Maternal, Newborn and Child Health Outcomes. Paediatric and Perinatal Epidemiology. 2012;26:1.
79. Brown KH, Rivera JA, Bhutta Z, Gibson RS, King JC, Lönnerdal B. International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG). Technical document #1. Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control. Food Nutr Bull. 2004;1.

Cuadro 1. Suplementación materna y peso del producto al nacer. Características generales de la madre y del recién nacido. Cohorte de embarazadas, IMSS Morelos. 2007.

Características de la población	Valor
Sociodemográficas	
Edad (años)[a]	26 [23,30]
Ocupación[b]	
Ama de casa	81 (29.0)
Trabajadora fuera del hogar	198 (71.0)
Escolaridad [b]	
Primaria	29 (10.5)
Secundaria	93 (33.6)
Preparatoria o más	155 (56.0)
Tabaquismo[b]	26 (9.4)
Antecedentes gineco-obstétricos	
Paridad[b]	
1 – 3	255 (91.4)
4 – 9	24 (8.6)
Número de consultas prenatales	10 [8,13]
Medidas antropométricas maternas	
Talla (m)[c]	154 (6)
IMC previo al embarazo (kg/m^2)[a]	24.4 [21.8,28.1]
Ganancia de peso durante el embarazo (kg) [c]	10.3 (5.0)
Ganancia de peso durante el primer trimestre (kg) [c]	1(2.7)
Ganancia de peso durante el segundo trimestre (kg) [c]	4.8 (3.2)
Comorbilidad	
Disglucemia gestacional [b]	56 (20.1)
Elevación de la tensión arterial media [b]	8 (3.5)
Tensión arterial media en el primer trimestre [a]	82.1 (7.8)
Tensión arterial media en el segundo trimestre [a]	80.6(7.6)
Concentraciones séricas al inicio del embarazo	
Hemoglobina (g/dL) [a]	13 [12.3,13.6]
Glucosa en ayuno (mg/dL)[a]	76 [71,82]
Características del recién nacido	
Peso al nacer (g)[c]	3222.5 (484.6)
Talla (cm) [a]	50 [49,51]
Sexo [b]	
Masculino	139 (56.1)
Femenino	109 (43.9)
Edad gestacional (semanas)[a,d]	39.4 [38.4,40.1]

[a] Mediana [límites del rango intercuartil], [b] Frecuencia (%) [c] Media (desviación estándar)
[d] n=245 mujeres

Cuadro 2. Suplementación materna y peso del producto al nacer. Características de la suplementación, en el año previo y en el primero y segundo trimestres del embarazo. Cohorte de embarazadas, IMSS Morelos. 2007.

Características de la suplementación	Antes del embarazo	Primer trimestre	Segundo trimestre
	n=276	n=279	n=279
Suplementación materna[a]	73 (26.4)	268 (96.1)	279 (100.0)
Tipos de suplementación[a]			
Sin suplemento	203 (73.6)	11 (3.9)	0 (0)
Sólo ácido fólico	10 (3.6)	9 (3.2)	2 (0.7)
Sólo hierro	5 (1.8)	3 (1.1)	4 (1.4)
Sólo vitaminas	14 (5.1)	0 (0)	0 (0)
Ácido fólico y vitaminas	14 (5.1)	1 (0.4)	0(0)
Vitaminas y minerales con hierro y ácido fólico	13 (4.7)	63 (22.6)	100 (35.8)
Vitaminas y minerales	2 (0.7)	0 (0)	0 (0)
Ácido fólico y hierro	4 (1.5)	185 (66.3)	168 (60.2)
Vitaminas, ácido fólico y hierro	0 (0)	4 (1.4)	5 (1.8)
Sin información	11 (4.0)	3 (1.1)	0 (0)
Número de suplementos[a]			
1	53 (72.6)	22 (8.2)	11 (3.9)
2	8 (11.0)	191 (71.3)	179 (64.2)
>2	2 (2.7)	55 (20.5)	89 (31.9)
Se ignora	10 (13.7)	0 (0)	0 (0)
Suplementación con hierro[a]	22 (8.0)	255 (91.4)	277 (99.3)
Fuentes de hierro[a]			
Sulfato ferroso	8 (36.4)	58 (22.8)	54 (19.5)
Fumarato ferroso	0 (0)	30 (11.8)	24 (8.7)
Otras fuentes*	13 (59.1)	72 (28.2)	59 (21.3)
Sulfato ferroso más otras fuentes	0 (0)	63 (24.7)	78 (28.2)
Fumarato ferroso más otras fuentes	1 (4.6)	28 (11.0)	37 (13.4)
Sulfato ferroso más fumarato ferroso	0(0)	4 (1.6)	12 (4.3)
Sulfato ferroso más fumarato ferroso más otras fuentes	0(0)	0 (0)	13 (4.7)
Suplementación con zinc[a]	11 (4.0)	49 (18.3)	75(27.0)
Suplementación con ácido fólico[a]	41 (14.9)	262 (93.6)	275 (98.6)
Fuentes de ácido fólico[a]			
Sólo ácido fólico	10 (25)	9 (3.5)	2 (0.7)
Ácido fólico y hierro	4 (10)	185 (70.9)	168 (61.1)
Ácido fólico y minerales (con/sin hierro)	26 (65)	67 (25.7)	105 (38.2)
Consumo diario deficiente de micro nutrimentos[a,#]			
Zinc	52 (19.7)	---	132 (58.2)
Ácido fólico	104 (42.4)	---	7 (3.1)
Consumo diario por suplementación[c,£]			
Zinc (mg)	0 [0,0]	0 [0,0]	0 [0,0.3]
Ácido fólico (µg)	0 [0,0]	1727.7[810.3,2801.8]	4745.8[3328.6,6073.5]
Hierro (mg)	0 [0,0]	22.9[9.8,39.4]	69.2[48.1,107.5]

[a] Frecuencia(%) [b] Media(desviación estándar) [c] Mediana [límites del rango intercuartil]. *Hierro elemental acompañado de ácido fólico, minerales, vitaminas.
[#] Suma de consumo por dieta más suplementación. Para antes del embarazo, n=264; para el segundo trimestre, n=227.
[£] Para año previo al embarazo, n=258 (en 7 mujeres que refirieron consumir suplementos no se pudo documentar cantidades específicas de micronutrientes; para primer trimestre, n=275 (cantidad no documentada para 4 mujeres); para segundo trimestre, n=278 (cantidad no documentada para 1 mujer).

Cuadro 3. Asociación entre características de la madre y del recién nacido con el peso del producto al nacer. Cohorte de embarazadas, IMSS Morelos. 2007.

Características	Coeficiente de regresión*	Valor *p*	IC (95%)
Sociodemográficas			
Edad (años)	16.3	<0.01	(4.6,27.9)
Ocupación			
Trabaja fuera de casa	*3209.5*$^{\partial}$		
Ama de casa	44.9	0.48	(-81.1,170.8)
Escolaridad			
Secundaria o menos	*3232.9*$^{\partial}$		
Preparatoria o más	-24.8	0.67	(-140.0, 90.4)
Tabaquismo antes del embarazo			
No	*3186.9*$^{\partial}$	0.70	(-188.3, 279.5)
Sí	45.6		
Antecedentes gineco-obstétricos			
Paridad			
1 – 3	*3221.6*$^{\partial}$		
4 – 9	10.9	0.92	(-193.1,215.0)
Número de consultas durante el embarazo	19.6	0.01	(4.3,34.8)
Medidas antropométricas maternas			
Talla (cms)	508.5	0.32	(-492.1,1509.0)
IMC previo al embarazo (kg/m^2)	6.32	0.28	(-5.26,17.9)
Ganancia de peso durante el embarazo (kg)			
Ganancia de peso durante el 1 trimestre	14.3	0.23	(-9.1, 37.8)
Ganancia de peso durante el 2 trimestre	25.2	0.012	(5.6, 44.9)
Comorbilidad			
Glucemia normal	*3210.7*$^{\partial}$		
Disglucemia gestacional	58.8	0.42	(-83.9, 201.4)
Tensión arterial normal	*3209.7*$^{\partial}$		
Elevación de la tensión arterial media[&]	30.3	0.86	(-318.6, 379.1)
Elevación de la tensión arterial media en el 1 trimestre	2.3	0.57	(-5.8, 10.3)
Elevación de la tensión arterial media en el 2 trimestre	2.2	0.6	(-6.1,10.6)
Concentraciones séricas			
Hemoglobina al inicio del embarazo (g/dL)	-3.5	0.89	(-55.1,48.0)
Glucosa en ayuno (mg/dL)	3.4	0.30	(-3.1,9.8)
Características del recién nacido			
Sexo			
Masculino	*3326.5*$^{\partial}$		
Femenino	-195.7	<0.01	(-316.1,-75.3)
Talla (cms)	147.3	<0.01	(124.4-170.1)
Edad gestacional (semanas)	134.9	<.001	(104.2, 165.7)

*Excepto para los valores marcados con ∂. $^{\partial}$Media de peso al nacer, que corresponde al grupo de referencia. Análisis de regresión lineal simple.

[&] En el primero o segundo trimestres, o en ambos.

Cuadro 4. Asociación entre suplementación materna y peso del producto al nacer. Análisis bivariado. Cohorte de embarazadas, IMSS Morelos. 2007.

	Antes del embarazo			Primer trimestre			Segundo trimestre		
	*Coeficiente de regresión**	**p**	**IC (95%)**	*Coeficiente de regresión**	**p**	**IC (95%)**	*Coeficiente de regresión**	**p**	**IC (95%)**
Suplementación materna									
No	*3233.1∂*			*3334.1∂*					
Si	-44.9	0.5	(-175.6,85.7)	-116.2	0.4	(-409.8,177.5)			
Tipos de suplementación									
Sin suplemento	*3233.1∂*			*3334.1∂*					
Solo ácido fólico	67.5	0.7	(-243.9, 378.7)	80.4	0.7	(-349.2,509.9)	*3065∂*	---	---
Solo hierro	-32.7	0.9	(-467.8 , 402.4)	-84.1	0.8	(-706.6,538.4)	235	0.6	(-590.8,1060.8)
Solo vitaminas	-124.2	0.4	(-389.7, 141.4)	---	---	---	---	---	---
Ácido fólico y vitaminas	67.3	0.6	(-198.3, 332.8)	207.9	0.7	(-790.3,1206.1)	---	---	---
Vitaminas y minerales con hierro y ácido fólico	-250.4	0.07	(-525.4, 24.6)	-190.4	0.2	(-502.6,121.9)	109.1	0.8	(-571.9,790.1)
Vitaminas y minerales	-163.1	0.6	(-846.0, 519.8)	---	---	---	---	---	---
Ácido fólico y hierro	-83.1	0.7	(-568.4, 402.2)	-103.7	0.5	(-400.3,192.9)	195.2	0.6	(-483.1,873.5)
Vitaminas, ácido fólico y hierro	---	---	---	-309.2	0.3	(-867.1,248.9)	-139.0	0.7	(-936.8-658.8)
Sin información	83.7	0.6	(-213.8,381.2)	199.2	0.5	(-423.2,821.7)	---	---	---
Suplementación con ácido fólico (fuentes)									
Sin suplementación	*3233.1∂*			*3334.1∂*			---		---
Solo ácido fólico	67.4	0.7	(-243.1,377.9)	80.4	0.7	(-350.6,511.3)	*3065.0∂*		
Ácido fólico y hierro *sin minerales*	-83.1	0.7	(-567.1,400.9)	-103.7	0.5	(-401.3,193.9)	195.2	0.6	(-486.6, ,876.9)
Suplementos con ácido fólico* *Ácido fólico y minerales (con/sin hierro)*	-83.9	0.4	(-283.5,115.8)	-189.4	0.2	(-501.3,122.6)	97.3	0.8	(-586.9, 781.4)
Suplementación con minerales (fuentes)									
Sin suplementación	3233.1∂			*3334.1∂*			---		
Suplementos sin minerales	5.2	0.9	(-136.7,147.1)	-93.4	0.5	(-388.5,201.8)	3249.6		
Suplementos con minerales sin zinc	1.9	1.0	(-479.3,483.1)	-277.7	0.2	(-661.9,106.6)	-35.2	0.7	(-238.9,168.6)
Suplementos con minerales con zinc	-326.3	0.03	(-621.3,-31.2)	-165.4	0.3	(-483.6,152.8)	-88.9	0.2	(-220.2,42.3)
Cantidad diaría por suplementación									
Ácido fólico (µg)	-0.01	0.4	(-0.03 ,0.06)	-0.006	0.7	(-0.03,0.04)	0.001	0.8	(-0.01,0.01)
Zinc (mg)	-71.7	0.01	(-127.8,15.7)	-12.1	0.3	(-34.1, 10.0)	-4.2	0.5	(-15.4, 6.9)
Hierro (mg)	2.1	0.2	(-6.0,1.8)	-1.1	0.3	(-3.5, 1.2)	-0.5	0.3	(-1.5, 0.5)

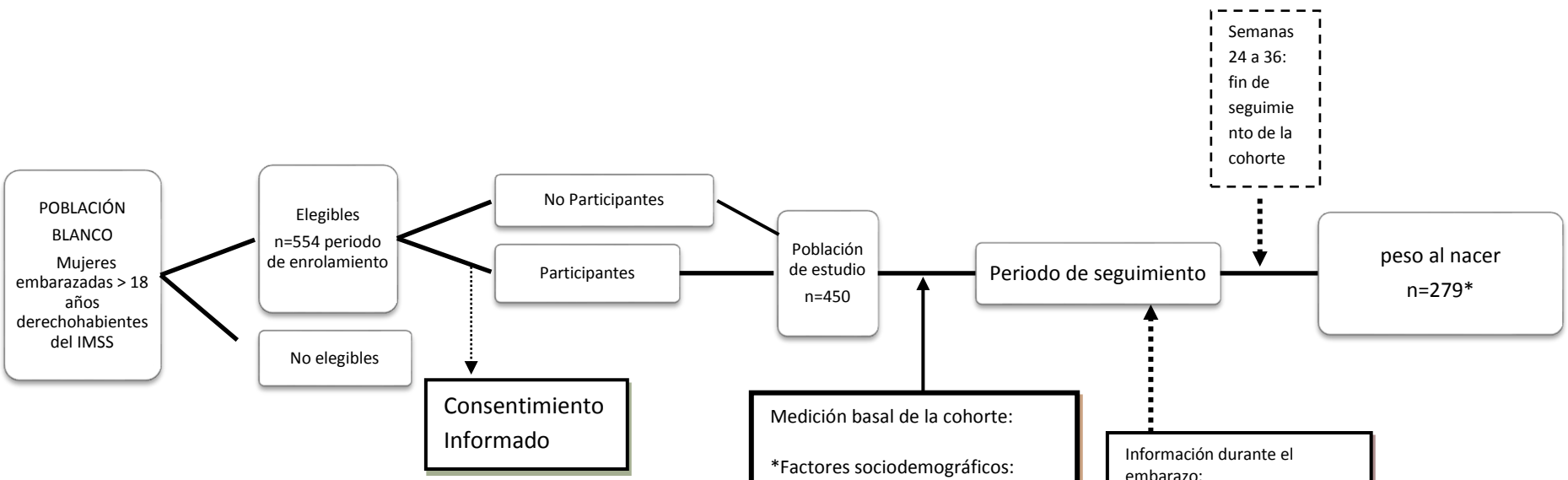
*Excepto para los valores marcados con ∂. ∂Media de peso al nacer, que corresponde al grupo de referencia. Análisis de regresión lineal simple.

Cuadro 5. Efecto de los cambios entre el primer y segundo trimestre del embarazo en la suplementación materna en el peso del producto al nacer. Cohorte de embarazadas, IMSS Morelos, 2007.

Características de la madre y del producto	*Peso al nacer*		
	*R2 ajustada (0.66)** †		
	Coeficiente	IC 95%	p
Diferencia de la cantidad diaria de zinc del primer al segundo trimestre del embarazo (mg/día)	--22.6	40.4,4.8	-0.01
Diferencia de la cantidad diaria de ácido fólico del primer al segundo trimestre del embarazo (mcg/día)	-0.01	-0.04,0.01	0.34
Diferencia de la cantidad de hierro diaria del primer al segundo trimestre del embarazo (mg/día)	1.7	-0.3,3.7	0.10
Características de la madre			
Edad (años)	16.3	4.5,28.2	0.007
Escolaridad			
Secundaria o menos	*Ref.*		
Preparatoria o más	-25.8	-136.5,85.0	0.65
Antecedentes gineco-obstétricos			
Paridad			
1 – 3	*Ref.*		
4 o más	-225.2	-547.7,7.3	0.058
Medidas antropométricas maternas			
IMC previo al embarazo (kg/m^2)	1.5	-9.4,12.5	0.78
Diferencia de ganancia de peso del primer al segundo trimestre	6.03	-7.9,20.0	0.39
Comorbilidad [b]			
Disglucemia gestacional	228.4	89.6,367.1	0.001
Diferencia de la tensión arterial media del primer al segundo trimestre	3.8	-2.1,9.7	0.20
Características del recién nacido			
Talla (cms)	121.8	95.3,148.2	0.000
Sexo			
Masculino	*Ref.*		
Femenino	-90.6	-199.2,18.1	0.101
Edad gestacional (semanas)	61.6	25.9,97.2	0.001
Constante	-5768.5		

*Coeficiente de determinación. †Modelo propuesto para 128 mujeres con información completa para el total de variables incluidas. Peso al nacer medido en gramos. *Ref:* grupo de referencia en variables categóricas.

Figura 1. Diagrama de flujo del estudio



*n=279 mujeres que contaban con información de peso al nacer. Se incluyeron otras medidas antropométricas del producto como talla y sexo

Apéndice 1. Listado de suplementos consumidos por las mujeres antes y durante el embarazo. Cohorte de embarazadas, IMSS Morelos, 2007.

Año previo	**Primer trimestre**	**Segundo trimestre**
Ácido fólico	Ácido fólico	Ácido ascórbico
Bedoyecta	Autrin 600	Ácido fólico
Biometrix	Bedoyecta	Autrin
Calcio de coral	Calcigerol doble	Bruvit
Caltrate	Calcio	Calcigerol
Caseinato de Calcio	Caltrate	Calcio o caltrate u osopan
Centrum	Complejo B	Calcitrol
Complejo B	Elvit Pre.Nat	Centrum
Elevit	Ferranina Complex	Complejo B
Esclerovitan	Ferranina Folico	Elevit
Ferrofólico	Ferrofólico	Ensure
Forze Vit o Q10	Fumarato ferroso	Ferranina complex
Fumarato Ferroso	Futura mama	Ferranina fólico
Herbalife	Herbalife	Fumarato ferroso
Hidroxocobalamina	Hidroxocobalamina	Futura Mama
Higado de bacalao	Materna	Herbalife
Kilovit	Natale	Hierro
Materna	Nueve meses	Hierro inyectado
Omega 3	Nutre T	Iberet
Omnilife	Oportunidades (papilla)	Materna
Pharmaton	Pasture	Natale
Sector Salud	Polivitaminas y minerales	Nueve Meses
Stanhome	Prenatal	Nutre T
Suero Vitaminado	Sector Salud	Nutrivida SSA
Sukrol	Sulfato ferroso	Omega 3
Sulfato Ferroso	Teragran	Osteomin
Suplemento naturista	Tiaminal	Pasture
Teragrán	Tribedoce	Polivitaminas
Tiaminal		Polivyon
Tribedoce		Prenatal
Vitagos		Prenatex
Vitamina A		Protevit
Vitamina C		Sector Salud
Vitamina E (trigo)		Sulfato ferroso
Vitaminas y minerales		Sustagen
		Teragran
		Tiamina
		Vitamina D
		Vitamina E
		Vitamina K
		Vitaminas y minerales