

## SUPLEMENTACION DIETETICA CON CALCIO EN LA HIPERTENSION INDUCIDA POR EL EMBARAZO \*

Dr. PATRICIO LOPEZ—JARAMILLO

*Laboratorio de Investigaciones, Facultad de Ciencias Médicas, Quito-Ecuador.*

### RESUMEN

La hipertensión inducida por el embarazo constituye la primera causa de morbi-mortalidad materna en Ecuador. Su etiopatogenia continúa siendo controvertida, a pesar de que se ha demostrado de que se trata de un estado de deficiencia de prostaciclina. Observaciones epidemiológicas han llevado a proponer una relación entre ingesta de calcio e incidencia de la enfermedad. Nosotros hemos estudiado esta aparente relación inversa y hemos demostrado que la suplementación con calcio disminuye significativamente la incidencia de la enfermedad. Resultados experimentales nos han llevado a proponer que esta acción de la suplementación con calcio podría estar mediada por estimulación de la síntesis vascular de prostaciclina. (Revista de la Facultad de Ciencias Médicas (Quito), 12: 34., 1987).

La HIE constituye una importante causa de mortalidad materna y perinatal (1), así como de prematuridad, retardo de crecimiento intrauterino y bajo peso al nacer (1, 2). Esta enfermedad constituye una de las principales causas de morbi-mortalidad materna en el Ecuador, siendo su incidencia en el Hospital Gineco-Obstétrico "Isidro Ayora" de Quito del 15 o/o (3).

### EVIDENCIAS DE LA RELACION CALCIO-PRESION SANGUINEA

Estudios epidemiológicos recientes han sugerido la existencia de una fuerte asociación entre deficiente ingesta dietética de calcio y aumentado riesgo para hipertensión esencial en grupos de personas no embarazadas (4-6). Así, McCarron y cols. han demostrado en una mues-

tra representativa de la población norteamericana, que las personas incluidas con hipertensión arterial esencial tenían un consumo significativamente menor de calcio en relación a los individuos normotensos (5). Masironi y cols. habían demostrado previamente que los niveles de tensión arterial de comunidades africanas que viven a las márgenes de los ríos y beben de sus aguas con alto contenido de calcio son menores, en relación a similares comunidades que viven alejadas de los ríos y que tienen otras fuentes de agua (7).

Belizán y Villar (8) y Villar y cols. (9) también han reportado una similar asociación entre baja ingesta de calcio y HIE en diversas poblaciones del mundo.

Existe también un creciente cuerpo de evidencias que sugieren que la adición de suple-

mentos de calcio a la dieta disminuye significativamente la presión sanguínea en individuos con hipertensión esencial (10-12) e inclusive en algunas personas normotensas (13). Este efecto también ha sido reportado en mujeres embarazadas que cursaban la segunda mitad de su gestación, y se ha sugerido una aparente relación dosis-respuesta entre los niveles de suplementación de calcio (ejemplo: un gramo y dos gramos versus placebo) y niveles de presión sanguínea (14).

### **METABOLISMO DEL CALCIO DURANTE LA GESTACION**

Durante la gestación los requerimientos dietéticos de calcio están aumentados, y la oficina nacional de alimentos de USA sugiere la necesidad de consumo de al menos 1600 mg por día de calcio en embarazadas jóvenes (15). Sin embargo otros autores han sugerido la necesidad de al menos 2000 mg por día de calcio para mantener un balance positivo del mineral (16). Este aumento de los requerimientos se debe fundamentalmente al paso placentario de calcio de la madre al feto, quien hacia el final de su embarazo ha requerido de aproximadamente 30 gramos de calcio para efectos de mineralización de sus huesos (17).

Como es conocido el calcio en el organismo humano se encuentra fundamentalmente a nivel del hueso, siendo que el 99o/o de todo el contenido de calcio se encuentra en este tejido. El calcio extracelular circulante representa apenas el 0,1o/o del calcio corporal total, y circula en tres formas: ligado a la albúmina, como complejos ultrafiltrantes y en forma iónica. Es esta última la biológicamente activa y por lo tanto fisiológicamente importante. El metabolismo del calcio es un complejo proceso en el que intervienen factores no endócrinos como la relación entre ingesta dietética de calcio y fósforo; y de factores endócrinos que incluyen hormonas esteroideas y prolactina, sin embargo de que el control predominante está mediado por paratohormona (PTH), calcitonina (CT) y metabolitos activos de la vitamina D. Trabajos

sucesivos de Pitkin y cols. (18-21), y de López-Jaramillo y cols. (22) en nuestro medio, han demostrado una significativa disminución del calcio sérico total, especialmente de la fracción ligada a la albúmina, y también del calcio iónico durante la segunda mitad del embarazo. Los mecanismos homeostáticos que mantienen constantes los niveles de calcio en una concentración de 1.20 mM, se alteran durante la gestación. Así, si bien de frente a la disminución de calcio iónico la secreción de PTH aumenta (22, 23), llevando al conocido hiperparatiroidismo fisiológico secundario del embarazo, la PTH no consigue mantener el nivel de calcio iónico plasmático, ya que los altos niveles de estrógenos circulantes durante el embarazo, por un mecanismo todavía no bien definido impiden la capacidad de resorción del calcio óseo materno (24). De frente a esta situación, se ha observado un aumento de hasta dos veces en la absorción intestinal de calcio en mujeres gestantes en relación a mujeres no gestantes, situación que se explica por las aumentadas concentraciones de 1,25 (OH) 2 Vitamina D que se encuentra durante el embarazo y que parece ser debido a la mayor activación de la enzima renal 1 alfa hidroxilasa por estímulo de PTH, estrógenos (25) y prolactina (26), siendo este el único mecanismo que permite mantener un adecuado balance de calcio durante la gestación. Para una mayor información sobre este aspecto referimos los trabajos de Pitkin (17) y de López-Jaramillo y cols. (27).

### **SUPLEMENTACION DIETETICA CON CALCIO E HIE**

En los últimos tres años hemos estudiado los efectos de la suplementación diaria con dos gramos de calcio elemental en la incidencia de HIE en mujeres ecuatorianas. Además hemos evaluado la interrelación existente entre suplemento dietético con calcio, niveles de calcio iónico sérico y presión sanguínea durante los dos últimos trimestres del embarazo.

Nuestros resultados demuestran que el consumo de calcio dietético en las mujeres que

asisten a control prenatal en el Hospital Gineco Obstétrico "Isidro Ayora" de Quito, es de apenas 290 mg/día (López-Jaramillo y Calle, resultados no publicados), cifra muy inferior a las recomendadas para mujeres gestantes. En verdad, si la hipótesis de la ingesta dietética de calcio es correcta es lógico pensar que nuestras mujeres deberían tener un aumentado riesgo para desarrollar HIE. Nosotros hemos reportado (28, 29) que la suplementación con dos gramos de calcio por día, iniciada a las 24 semanas de edad gestacional, disminuye significativamente el riesgo para presentar HIE en el grupo de primigestas estudiadas. Así, la incidencia de HIE en el grupo control estudiado que tomo placebo fue de 27.4o/o en tanto que en el grupo tratado con calcio fue de apenas 5.4o/o. La alta incidencia de HIE en nuestro grupo placebo puede ser debido a la baja ingesta de calcio o a la presencia de otros conocidos factores de riesgo como son gestantes jóvenes (18.2 años de edad) o nuliparidad.

De otro lado, hay una falta de consenso en la literatura respecto al comportamiento del calcio iónico sérico durante el embarazo; como citamos anteriormente, varios grupos han demostrado una disminución del calcio iónico (18-22, 30), sin embargo hay otros autores que indican más bien un aumento del calcio iónico durante la gestación (31). Los resultados de nuestros estudios muestran que en el grupo suplementado con calcio los niveles de calcio iónico sérico aumentan después de que la suplementación fue iniciada, y que posteriormente se mantienen constantes hasta el final de la gestación en concentraciones semejantes a las observadas durante el postparto. En contraste, el grupo placebo experimenta una significativa disminución en las concentraciones del calcio iónico sérico durante el mismo período, y son significativamente menores a los observados en el postparto. Estos resultados sugieren que el comportamiento del calcio iónico durante el embarazo está relacionado con la ingesta de calcio.

En relación a la presión sanguínea nosotros observamos un incremento en ambos grupos a partir del valor basal a las 24 semanas has-

ta el parto. Este patrón en el aumento de la presión sanguínea está bien documentado en la literatura (32). Además, demostramos una significativa diferencia en el comportamiento de la presión sanguínea entre el grupo que tomó calcio y el grupo placebo, siendo que los valores de tensión arterial absolutos, así como la tasa de incremento a lo largo de la gestación son mayores en el grupo placebo que en el grupo suplementado con calcio. Estos resultados están en concordancia con previos estudios que han sugerido una interrelación entre ingesta de calcio y disminución de la presión sanguínea en mujeres normotensas (33), adultos jóvenes normotensos (13), hipertensos moderados (12) y pacientes con hipertensión esencial (11).

En otra investigación nuestra hemos ratificado el rol de suplementación con calcio en la incidencia de HIE. En este estudio (34), trabajamos con mujeres con alto riesgo para desarrollar HIE, detectadas con "roll over test" y demostramos que 70.6o/o de las mujeres con test positivo, que no tomaron calcio efectivamente desarrollaron HIE, en tanto que las mujeres con test positivo que tomaron calcio, apenas 13.6o/o presentaron HIE.

Por otro lado, López-Jaramillo y cols. (35), demostraron una interrelación entre concentraciones de calcio extracelular y síntesis vascular de prostaciclina, una potente sustancia vasodilatadora, y que conocidamente se encuentra disminuida en mujeres con HIE (36). Nosotros en base a estos resultados hemos sugerido que la ingesta de calcio y los niveles de calcio iónico pueden afectar la síntesis vascular de prostaciclina, y que este sería el mecanismo por el cual la suplementación con calcio reduce el riesgo para HIE, así como los niveles de presión sanguínea (28, 29). Sin embargo, otras hipótesis han sido propuestas para explicar el mecanismo por el cual la suplementación con calcio actúa reduciendo la presión sanguínea (11, 37). Independientemente del mecanismo, nuestros resultados sugieren que la suplementación dietética con calcio es una medida de intervención efectiva, barata, no complicada, sin serios efectos secundarios y que efectivamente reduce el riesgo

y la incidencia de HIE.

## PERSPECTIVAS

Consideramos que nuestros resultados son muy alentadores en perspectiva de resolver un grave problema de Salud Pública en el Ecuador como es la HIE, una de las principales causas de morbi-mortalidad materno fetal. Para esto es indispensable la realización de un estudio epidemiológico en la población ecuatoriana, que demuestre la factibilidad de la medida de intervención (suplementación con calcio) en el propio terreno. En este sentido la División Materno Infantil del Ministerio de Salud Pública con apoyo técnico y financiero de la UNICEF se encuentra al momento, dentro de su plan de atención perinatal, implementando un programa de suplementación con calcio en dos comunidades rurales de la provincia de Chimborazo. Creemos que este es el primer resultado práctico de nuestro esfuerzo multidisciplinario, y que demuestra el importante papel de la investigación universitaria en la resolución de los problemas nacionales.

Por otro lado, creemos necesario continuar con nuestra línea de investigación que nos permita demostrar la propuesta hipótesis de la interrelación calcio-prostaciclina, así como también el rol de la suplementación dietética con calcio en el recién nacido, y en otras áreas como hipertensión esencial y osteoporosis postmenopausal.

El auxilio financiero proporcionado por CONACYT y CONUEP ha permitido el desarrollo de una infraestructura física y humana suficientemente capacitada como para enfrentar esta problemática de salud. Es fundamental que se continúe en este apoyo, para lo cual hemos presentado una serie de proyectos que han sido positivamente acogidos por el CONACYT, y que esperamos sean igualmente aceptados por el CONUEP.

## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo es producto de un esfuerzo

multiinstitucional y multidisciplinario que ha contado con la participación de: Laboratorio de Investigaciones de Bioquímica, Instituto de Investigaciones y Post-Grado de Gineco-Obstetricia de la Facultad de Ciencias Médicas, Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, Consejo Nacional de Universidades y Escuelas Politécnicas, Coordinación de Investigaciones de la Universidad Central, Ministerio de Salud Pública y Hospital Gineco-Obstétrico "Isidro Ayora" de Quito. A todas estas instituciones nuestro reconocimiento.

Somos gratos con el equipo de investigación constituido por Dr. Rodrigo Yépez, Dr. Marcelo Narváez, Dr. Marco Alvarez, Dr. Andrés Calle, Dr. Mario López, Dr. Hernán Moscoso, Dra. Mariana Gaibor, Dra. Maritza Cepeda, Sr. José Rivera, Sr. Manuel Baldeón, Sr. Fernando Mariño y Sr. Carlos Valverde.

## BIBLIOGRAFIA

1. López-Llera, M.: *La toxemia del embarazo*. Ciudad de México: Editorial Limusa, 2nd. ed., 1985.
2. Long, P.A., Abell, D.A., and Beisher, N.A.: Fetal growth retardation and pre-eclampsia. *Br. J. Obstet Gynecol.*, 87:13, 1980.
3. Jijón, A.: Actualización del tratamiento de la preeclampsia y eclampsia. *Educación Médica Continuada*, 12: 25, 1985.
4. McCarron, D.A., and Morris, C.D.: Calcium, parathyroid hormone, and hypertension. In: *Year Book Medical Publishers, Inc.* 1984.
5. McCarron, D.A., Morris, C.D., and Cole, G.: Dietary calcium in human hypertension. *Science*, 217:267, 1982.
6. McCarron, D.A., Morris, C.D., Henry, H.J., et al.: Blood pressure nutrient intake in the United States. *Science*, 224:1392, 1984.
7. Masironi, R., Koirtzohann, S.A., Pierse, J.O., and Schamachula, R.A.: Calcium content of river water, trace element concentration in toenails, and blood pressure in village populations in New Guinea. *Sci Total Environ* 6: 41: 1976.

8. Belizan, J.M. and Villar, J.: The relationship between calcium intake and edema—proteinuria—hypertension—gestosis: an hypothesis. *Am. J. Clin. Nut.* 33: 2202, 1980.
9. Villar, J., Belizan, J. M., and Fischer, P.J.: Epidemiologic observations on the relationship between calcium intake and eclampsia. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 21: 271, 1983.
10. Grobbeen, D.E., and Hoffman, A.: Effect of calcium supplementarion on diastolic blood pressure in young people with mild hypertension. *Lancet* i:703, 1986.
11. McCarron, D.A., and Morris, C.D.: Blood pressure respons to oral calcium in persons with mild to moderate hypertension. *Ann, Int. Med.* 103: 825, 1985.
12. Tabuchi, Y., Ogihara, Y., Hashizuma, K., et al.: Hypotensive effect of long-term oral calcium supplementation in elderly patients with essential hypertension. *J. Clin. Hypert.* 3: 254, 1986.
13. Belizan, J.M., Villar, J., Pineda, Q, et al.: Blood pressure reduction in young adults with calcium supplementation: a randomized clinical trial. *JAMA.* 249: 1161, 1983.
14. Belizan, J.M., Villar, J., Salazar, A. et al.: Preliminary evidence of the effect of calcium supplementation on blood pressure in normal pregnant women. *Am. J. Obstet. Gyneco.* 146: 175, 1983.
15. Food and Nutrition Board.: Recommended dietary allowances *National Research Council. National Academy of Sciences*, 1980.
16. Duggin, G.G., Lynehan, R.C., Dale, N.E., et al.: Calcium balance pregnancy. *Lancet*, ii: 499, 1974.
17. Pitkin, R.M.: Calcium metabolism in pregnancy: A review. *Am.J. Obstet. Gyneco.* 150:124, 1985.
18. Pitkin, R.M., and Gebhardt, M.P.: Serum calcium concentrations in human pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 127:775, 1977.
19. Pitkin, R.M., Reynold, W.A., and Williams, G. A.: Calcium metabolism in normal pregnancy: A longitudinal study. *Am. J. Obstet. Gyneco.* 133:781, 1979.
20. Pitkin, R.M., Crvshank, D.P., Schaubergerm C. W., Reynolds, W.A., Williams, G.A. and Hargis, G.K.: Hormonas calcitropicas fetales y homeostasis neonatal del calcio. *Pediatrics* (Ed. Esp.) 10:37.
21. Pitkin, R.M.: Calcium metabolism in pregnancy: A review. *Am J. Obstet. gynecol.* 121:724, 1975.
22. López-Jaramillo, P., Narváez, M., Alvarez, M., Yépez, R.: Niveis de calcio iónico sérico durante a gravidez normal e toxemia. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 29:8, 1985.
23. Cushard, W.G., Creditor, M.A., Canterbury, J.M., and Reiss, F.: Physiology hyperparathyroidis in pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 34:767, 1972.
24. Reitz, R.E., Daane, T.A., Wood, J.R. and Weinstein, R.L.: Calcium, Magnesium, fosforus and parathyroid hormone interrelationship in pregnancy and new borns infants. *Obstet. Gynecol.* 50:701, 1977.
25. Tanaka, Y., Castillo, L. and DeLuca., H.F.: Control of renal Vitamin D hydroxilase in birds by sex hormones. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 73:2701, 1976.
26. Spanos, E., Colston, K.W., Evans, I.M., et al.: Effect on prolactin on Vitamin D metabolism. *Molec. Cell Endocrinol.* 5:163, 1976.
27. López-Jaramillo, P., Narváez, M., Alvarez, M. y Yépez, R.: Toxemia del embarazo, calcio y prostaglandinas: Una revisión. *Revista de la Facultad de Ciencias Médica* (Quito) 9:39, 1984.
28. López-Jaramillo, P., Narváez, M. and Yépez, R.: Effect of calcium supplementations on the vascular sensitivity to angiotensin II in pregnant women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 156:261, 1987.
29. López-Jaramillo, P., Narváez, M., Alvarez, M., Gaibor, M., Moscoso, H. and Yépez, R.: Calcium supplementation reduces the risk of pregnancy induced hypertension. *Am. J. Obstet. Gynecol.* Submitted. 1987.
30. Tan, C.M., Raman, A. and Sinnathyrarm T.A.: Serum ionic calcium levels during pregnancy. *J. Obstet. Gynecol. Br. Commonwlth.* 76: 694, 1972.

34. Narváez, M., Yépez, R. y López—Jaramillo, P.: Prevención de la hipertensión inducida por el embarazo en gestantes de riesgo identificadas por "roll over test" con suplementación dietética de calcio. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas (Quito)* 11: In press.
35. López—Jaramillo, P., Guarner, F. and Moncada, S.: Effects of calcium and parathyroid hormone on prostacyclin synthesis by vascular tissue. *Life Sci* 40: 983, 1987.
36. Makilá, U.M., Viinikka, L., Ylikorkala, O.: Evidence that prostacyclin deficiency is a specific feature in pre-eclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 148:772, 1984.
37. Ayachi, S.: Increase in dietary calcium lowers blood pressure in the spontaneously hypertensive rat. *Metabolism* 28:1234, 1979.
31. Fogh—Andersen, N., Schultz—Larsen, P.: Free calcium ion concentration in pregnancy, *Acta Obstet Gynecol Scand* 60:309, 1981.
32. Moutquin, J.M., Rainville, C., Giroux, L. et al.: A prospective study of blood pressure in pregnancy: Prediction of pre-eclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 151: 191, 1985.
33. Johnson, N.E., Smith, E.I. and Freudenheim, J.L.: Effects on blood pressure of calcium supplementation on women. *Am. J. Clin. Nutr.* 42:12, 1985.