

CALCIO E HIPERTENSION INDUCIDA POR EL EMBARAZO

M. MARGARET WEIGEL, Ph.D.

*Department of Obstetrics & Gynecology, & Department of Medical Psychology
School of Medicine Oregon Health Sciences University Portland, Oregon, USA*

RESUMEN

La hipertensión inducida por el embarazo es un factor mayor en la morbilidad y mortalidad materna y perinatal. Aunque esta enfermedad es relativamente común, su etiopatogenia es desconocida. Sin embargo, nuevas evidencias epidemiológicas, experimentales y clínicas en personas no embarazadas y en embarazadas indican que el calcio tiene un rol importante en la regulación de la presión arterial. Específicamente estos estudios sugieren que dietas con bajo contenido de calcio y trastornos en el metabolismo del mismo se asocian con un riesgo aumentado de hipertensión inducida por el embarazo e hipertensión esencial. Teorías recientes se han propuesto para explicar esta relación, las mismas que incluyen defectos sub-celulares en el transporte y/o "binding" de calcio, vasoconstricción inducida por altos niveles de paratohormona y deficiencia en la síntesis de prostaciclina asociada con bajos niveles de calcio extracelular. Prescindiendo de los mecanismos involucrados en la relación entre calcio y presión arterial, los resultados de ensayos clínicos sugieren fuertemente que la suplementación diaria con 2g de calcio desde el segundo trimestre de gestación parece ser una medida efectiva previniendo o reduciendo el riesgo de hipertensión inducida por el embarazo en un número significativo de mujeres. (*Revista de la Facultad de Ciencias Médicas (Quito)*, 12: 13., 1987).

La hipertensión inducida por el embarazo (HIE) es reconocida como un factor principal de riesgo en la morbimortalidad materna y perinatal (1-5); por ejemplo, existe una mayor incidencia de hemorragia cerebral, edema pulmonar e insuficiencia renal maternas, prematuridad, bajo peso al nacer y retardo de crecimiento intrauterino (1, 2, 6-8). Además algunos investigadores han sugerido que la hipertensión durante el embarazo puede incrementar el riesgo de hipertensión en el post parto (9, 10) y en la niñez (10, 11).

La incidencia mundial de HIE es estimada en un rango del 5-15o/o, siendo amplia la variación entre países y grupos (1, 5, 7, 12, 13); esto se puede explicar por los diferentes criterios usados en el diagnóstico de HIE y por las

características del grupo en estudio como primiparidad, edad materna, etnicidad y factores socioeconómicos deficientes (1, 7, 12).

Aunque la HIE es una enfermedad relativamente común con serias complicaciones médicas, personales y económicas; el factor o factores responsables de esta patogenia permanecen todavía desconocidos. Las numerosas teorías previamente propuestas aún no explican la etiología de HIE e incluyen factores inmunológicos, sustancias tóxicas, placentación anormal, anormalidades hemodinámicas, disfunción endocrina y factores dietéticos; estas teorías se han discutido en detalle por varios autores (1, 7, 12). Los investigadores no están de acuerdo en reconocer, si los mencionados factores explican la etiopatogenia de HIE o si son consecuen-

cia de la enfermedad; sin embargo, algunas líneas nuevas de investigación sugieren que dietas con bajo contenido de calcio y trastornos en el metabolismo del mismo, se asocian con la patogénesis de HIE.

Las evidencias de esta interrelación entre calcio y presión arterial, se basan en observaciones epidemiológicas, estudios clínicos y experimentales en poblaciones gestantes y no gestantes. El objetivo principal de esta revisión es analizar el conjunto de evidencias directas e indirectas y discutir los mecanismos teóricos por los cuales la baja ingesta de calcio y/o su alterado metabolismo, pueden influir en la presión arterial materna y en la patogénesis de HIE.

EVIDENCIA EPIDEMIOLOGICA

Hace aproximadamente 50 años algunos investigadores propusieron específicamente que la baja ingesta de calcio y otros nutrientes se asociaban con un incrementado riesgo de "toxemia del embarazo" (14-16); sin embargo, esta línea de investigación no fue estudiada debido a numerosas razones metodológicas y teóricas las cuales han sido previamente analizadas por Belizan y Villar en su clásica revisión (13).

Durante los últimos cinco años, numerosos estudios epidemiológicos han demostrado una relación consistente entre baja ingesta de calcio e incremento de la presión arterial en adolescentes, adultos, mujeres no embarazadas y ancianos (tabla 1). Al mismo tiempo, Belizan y Villar (13) y Villar y cols. (36) han reportado una asociación similar entre baja ingesta de calcio y una mayor incidencia de HIE en diversas poblaciones. Estos autores observaron que en Colombia, Jamaica e India, la ingesta diaria de calcio fue baja (menos de 350 mg), mientras que la incidencia de eclampsia fue alta (1.59-12.00/00). En contraste, en Guatemala, Etiopia, Gran Bretaña y Estados Unidos, donde la ingesta promedio diaria de calcio fue de 800 mg. o más, la incidencia de eclampsia fue relativamente baja (0.06-0.90/00), (13, 36).

Aunque las observaciones de Belizan y Villar son muy sugestivas, la ingesta de calcio

y la incidencia de HIE no fue medida dentro de la misma población de gestantes y no se consideró la posibilidad de una interacción entre calcio y otros nutrientes, lo cual podría explicar la correlación observada.

En resumen, estas observaciones epidemiológicas sugieren la existencia de una interrelación negativa entre consumo dietético de calcio y presión arterial; sin embargo, esto no se puede utilizar como prueba causal, por lo que se han realizado estudios experimentales y clínicos para demostrar más directamente esta hipótesis.

EVIDENCIA EXPERIMENTAL

Algunos estudios experimentales han reportado la existencia de una asociación negativa entre ingesta de calcio y presión arterial en ratas hipertensas espontáneas (RHE) no embarazadas (37-41). Por ejemplo, se ha demostrado que el incremento característico de la presión arterial sistólica asociado a una mayor edad en RHE, fue significativamente atenuado cuando se suplementó con un 20% de calcio dietético desde la sexta semana de edad, en comparación a lo ocurrido en RHE suplementadas con solo 10% de calcio (figura 1).

Belizan y cols. (42) también reportaron que ratas hembras Wistar alimentadas con una dieta libre de calcio, incrementan significativamente su presión arterial sistólica durante los períodos de pregestación, embarazo y postparto; en comparación a animales que ingieren una dieta normal de calcio (592 ± 25.8 mg/100g de peso corporal).

Además Hatton y cols. (43) han encontrado que dietas con diferentes concentraciones de calcio (0.10%, 1.00% y 2.00%), administrados a RHE desde la sexta semana antes de la gestación, durante el embarazo y lactancia, tuvieron un significativo efecto en la presión arterial de los neonatos a las 3-4 semanas de edad (figura 2).

De tal manera que la ingesta dietética de calcio puede ser un factor crítico en la presión arterial de RHE gestantes y de su descendencia.

Tabla 1.— *Los Estudios Epidemiológicos del Calcio e Hipertensión*

Localidad	No.	Datos Dietéticos	Origen de Calcio	Estadísticas	Edad	Sexo	Otros Nutritivos Estudiados	Referencias
Portland, Or (USA)	96	24 hr	Calcio dietético	t-test	25-26	H.M	Mg	17
San Diego, CA (USA)	5.050	C	Productos de lechería	ANOVA/ ANCOVA	30-79	H.M	—	18
Puerto Rico (USA)	7.932	14 hr.	Productos de lechería/leche	MR	45-64	H	alcohol, café	19
US/NHANES I (USA)	2.055	24 hr.	Calcio dietético	MR	25-74	H.M	alcohol, PO ₄	20
US/NHANES I (USA)	10,419	24 hr.	Calcio dietético	PA	18-74	H.M	K, vitamina C.A	21
Chicago, IL (USA) Western Electric	1.652	HD	Calcio dietético	MR	40-56	H	PUFA, alcohol	22
US/NHANES I (USA)	?	24 hr.	Calcio dietético	MR	18-74	H.M	Alcohol, Na/K	23
US/NHANES I (USA)	3.854	24 hr.	Calcio dietético	MR	25-74	H.M	Alcohol, PO ₄	24
US/NHANES II (USA)	5.305	24 hr. FC	Calcio dietético	MR	12-74	H.M.	— — —	25
Wisconsin (USA)	133	RC	Calcio dietético	NP	35-65	M	— — —	26

Zutphen, Netherlands	605	HD	Calcio dietético	MR	45-70
Portland, OR (USA)	80	24 hr	Calcio dietético	t-test	25-70
Honolulu, HI (USA)	6.496	24 hr.	Calcio dietético leche	MR	46-65
US/NHANES I (USA)	5.585	24 hr.	Calcio dietético	MR	18-74
Pittsburgh, PA (USA)	1.937	FC	Calcio dietético	MR	34-56
US/MRFIT (USA)	?	24 hr.	Calcio/ KCal	MR	---
Minnesota (USA)	56	FC	Productos de lechería	NP	25-74
Erasmus, Netherlands	2.291	HD	Calcio dietético	MR	40-65
Italy	6.699	FC	Leche	MR	20-59

Datos Dietéticos

24 Hr. = 24-hour "recall"
 C = cuestionario
 HD = historia dietética
 FC = frecuencia de las comidas
 RC = Record de las comidas

Estadísticas

MR = múltiple regression
 DA = discriminant analysis
 NP = non-parametric statistics

H.	PO ₄ alcohol	27
H.M.	---	28
H.	PO ₄ proteína	29
---	30	
H.M.	---	31
H	K, alcohol PUFA	32
H.M	---	33
H.M	---	34
H.M	---	35

Nutritivos

PUFA = ácidos grasos poliinsaturados
 K = potasio
 PO₄ = fósforo
 Mg = magnesio

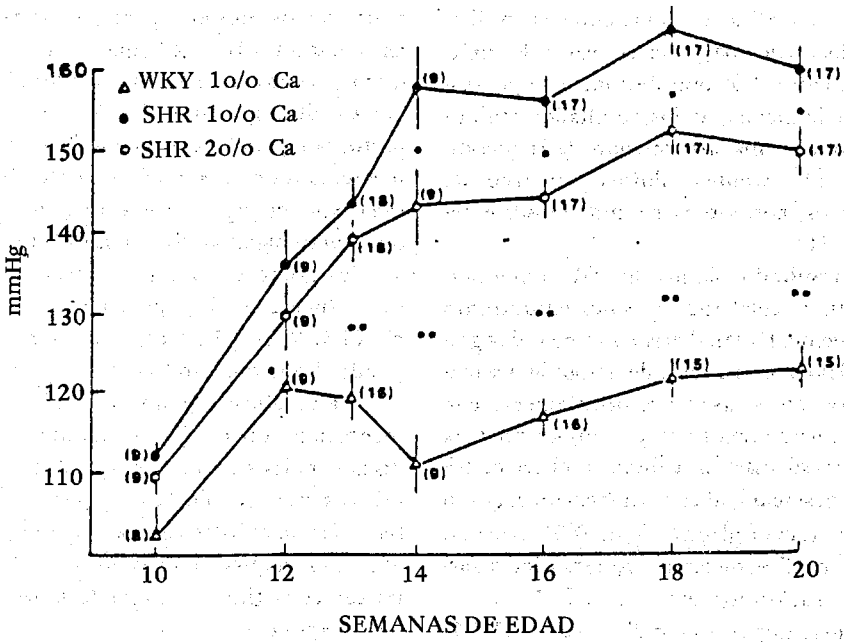


Figura 1.— Efecto de calcio dietético en la presión sanguínea de ratones hipertensos espontáneos (SHR) y en su control normotenso, el ratón Wistar—Kyoto (WKY). Las dietas fueron instauradas a las 6 semanas de edad.

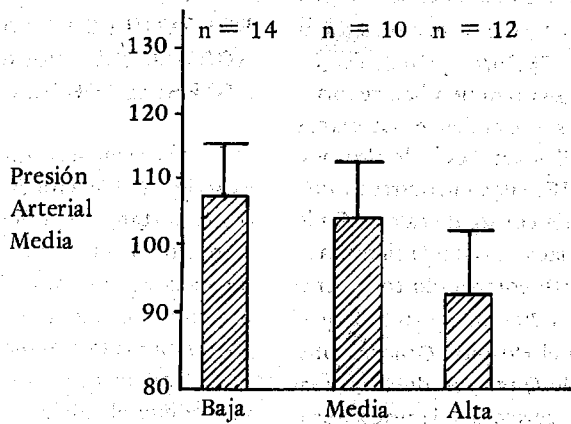


Figura 2.— Presión arterial media de ratones hipertensos espontáneos de 28 días de edad sometidos a diferentes contenidos de calcio en la dieta: baja (0.1o/o), media (1.0o/o) y alta (2.0o/o). Todas las diferencias son significativas

EVIDENCIA CLINICA

Recientemente algunos investigadores han comenzado a realizar estudios clínicos en diferentes poblaciones para determinar si la suplementación con calcio oral disminuye la presión arterial en humanos; y los resultados indican que se produce una disminución de la presión arterial en adolescentes, adultos y ancianos de los dos sexos, normotensos e hipertensos esenciales (44-51).

Un resultado similar ha sido reportado por Belizan y cols. (52) quienes encontraron que la suplementación diaria con uno o dos gramos de calcio, a partir de la décimoquinta semana de gestación, se asoció respectivamente con una significativa atenuación y disminución de la presión arterial diastólica durante el tercer trimestre de gestación, al compararse con el grupo control que recibe placebo ($p < 0.01$, $n=36$); por lo tanto ellos sugieren que este efecto farmacológico fue dosis respuesta.

Además López-Jaramillo y cols. (53, 94) han demostrado una atenuación del incremento característico de la presión arterial que ocurre al final de la gestación y también una significativa reducción en la incidencia de HIE en mujeres embarazadas que recibieron 2g diarios de suplementación con calcio, desde la semana 24 de gestación, al compararse con lo ocurrido en gestantes de similares características que recibieron placebo (6.5 versus 28.2o/o $p < 0.001$, $n=92$). Narváez y cols. (54) también han reportado similares resultados al estudiar ecuatorianas identificadas por "Roll-over Test" de alto riesgo para desarrollar HIE, ellos encontraron que la suplementación diaria con 2g de calcio, desde las 28 semanas de gestación, reducía significativamente el riesgo de HIE comparado con el grupo placebo (13.6o/o vs 70.6o/o, $p < 0.001$, $n=56$). Una encuesta en el Hospital Gineco-Obsétrico Isidro Ayora de Quito, en donde se realizaron estos estudios, reveló que la ingesta promedio diaria de calcio en 100 pacientes que acudieron a control prenatal fue solamente de 290 mg (53), un nivel muy inferior de los 1200 mg recomendados normalmente para mujeres

embarazadas.

Un estudio japonés ha demostrado una reducción significativa de la reactividad vascular a los efectos presores de angiotensina II en mujeres gestantes ($n = 22$) que recibieron 156 mg diarios de calcio elemental en forma de L-aspartato de calcio, desde las 20 semanas hasta el parto, comparado a un grupo de mujeres no suplementadas que no recibieron placebo ($n=72$) (55). Sin embargo, estos autores no observaron diferencias significativas en la presión arterial de los dos grupos; y aunque la incidencia de HIE fue reducida en el grupo suplementado con calcio (4.5o/o vs. 21.2o/o), esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

En realidad algunos resultados de la suplementación con calcio son variables, pero estas discrepancias pueden deberse a la cantidad de calcio suplementado (156 mg vs. 2000 mg), diferencias metodológicas (por ejemplo, Kawasaki et al. (55) no usaron placebo) y/o diferencias en las características de las poblaciones (ecuatoriana vs. japonesa).

Además la ingesta de calcio dietético no fue controlada en estos estudios; es posible que tenga un mínimo efecto en los estudios que utilizan una suplementación de uno o dos gramos, pero tendrá un efecto mayor en los que utilizan sólo 156 mg de suplementación.

ROL TEORICO DE LA REGULACION NORMAL Y ANORMAL DE LA PRESION ARTERIAL POR EL CALCIO

La evidencia disponible epidemiológica, experimental y clínica sugiere fuertemente un rol importante del calcio en el control de la presión arterial en humanos y animales de experimentación; por tal razón se ha discutido teóricamente los mecanismos fisiológicos por los cuales este catión actuaría (56-59).

Trabajos previos sugirieron fundamentalmente que el calcio es un requisito para el funcionamiento apropiado de varios factores que influyen en la presión arterial, como son el control neurohormonal, la regulación del volumen sanguíneo y el funcionamiento del músculo liso

vascular. El principal rol propuesto para el calcio en la regulación de la presión arterial, ha sido enfocado en los efectos sobre la membrana y citosol celulares del músculo liso vascular; en otras palabras, regularía la resistencia vascular periférica.

Aunque todavía permanece conjetural, McCarron y cols. (57) han sugerido que los factores que disminuyen la concentración de calcio extracelular, o que alteran el transporte y almacenamiento del calcio en las células vasculares, producen un incremento de la reactividad vascular y de la resistencia vascular periférica. En presencia de uno o más de estos factores, la membrana celular del músculo liso vascular se vuelve menos estable, su permeabilidad y flujos para el calcio aumentan; y por tanto el tono, reactividad y contractilidad del músculo liso vascular también se incrementan, produciéndose una elevación de la presión arterial.

De tal manera que el incremento de calcio dietético, que ha sido hipotetizado, revertiría los efectos mencionados en el músculo liso vascular.

Sin embargo, otros investigadores han sugerido hipótesis alternativas para explicar los efectos benéficos de la suplementación de calcio en la regulación de la presión arterial; estas hipótesis incluyen la mediación del calcio a través de otras vías como la depleción de fosfato (59), vasoconstricción por niveles altos de 1,25 (OH) vitamina D (60) y natruresis (61).

Todos estos mecanismos todavía son teóricos y requieren más investigaciones para explicar específicamente el rol del calcio en el control de la presión arterial normal y anormal.

METABOLISMO ANORMAL DEL CALCIO ASOCIADO CON HIPERTENSION ARTERIAL

Estudios recientes han identificado defectos significativos en el metabolismo del calcio asociados con enfermedad hipertensiva, como disminución del calcio iónico sérico, incremento de paratohormona (PTH) y calciuria (tabla 2); también estos defectos y otros han sido verificados en animales (tabla 2). Estas observa-

ciones indican que la hipertensión ocurre en organismos con déficit de calcio y pérdida de su capacidad para almacenar calcio.

Tabla 2.— *Defectos reportados en el metabolismo de calcio asociados con hipertensión en humanos y en el modelo de ratones hipertensos espontáneos (SHR).*

Anormalidad	Hipertensos Humanos	Modelo SHR
Calcio iónico sérico	disminuido	disminuido
Calcio sérico total	sin cambios	sin cambios
Paratohormona	aumentada	aumentada
Excreción urinaria de calcio	aumentada	aumentada
Fósforo sérico	disminuido	
AMPC urinario	aumentado	aumentado
Calcio en saliva 1,25 (OH) vitamina D	disminuido	
Densidad ósea	?	disminuida
	disminuida	disminuida

METABOLISMO NORMAL DEL CALCIO DURANTE EL EMBARAZO

Algunos investigadores han identificado numerosos ajustes en el metabolismo del calcio materno durante la gestación normal humana, se ha sugerido que tales cambios ocurren en respuesta al incremento del volumen extracelular, aumento de la función renal, influencia de los niveles hormonales y a un incremento en el transporte placentario de calcio hacia el feto (62).

Algunos de estos cambios aparecen en forma similar a lo citado anteriormente en estudios de hipertensión humana; por ejemplo, los niveles incrementados de paratohormona (PTH) durante la etapa final del embarazo (63-65). Sin embargo, la resorción ósea está inhibida en la mayoría de mujeres gestantes debido probablemente a los efectos de los niveles altos de estrógenos (66). Otra evidencia para esto es que el embarazo no se asocia con una significa-

tiva disminución de la densidad ósea (67-70). Por tanto, parece ser que el reservorio disponible del calcio óseo está severamente restringido durante el embarazo normal.

La mayoría de investigadores también han encontrado que durante la etapa final de la gestación se produce una ligera disminución del calcio iónico sérico (63, 64, 71, 72) y un incremento de calciuria (73, 74), de vitamina D y de absorción de calcio intestinal (75-77). El incremento de calciuria está asociado a la aumentada tasa de filtración glomerular, pero está en oposición al aumento de PTH y a la disminución del calcio iónico sérico (84). Las variaciones de calcitonina sérica son inconsistentes (62).

Estas alteraciones en el metabolismo del calcio materno están más pronunciadas durante el tercer trimestre del embarazo, debido a que los requerimientos fetales de las fuentes maternas aumentan dramáticamente, desde 109 mg de calcio /24 horas a las 20-24 semanas hasta 289 mg a las 36-40 semanas (78).

Los estudios del balance del calcio son inconsistentes ya que algunos indican un balance positivo durante el trimestre final del embarazo, mientras otros han encontrado que a pesar de incrementar la ingesta de calcio dietético durante el embarazo, se puede producir una pérdida de aproximadamente 10 g de calcio al final de la gestación (79), especialmente en mujeres añosas y adolescentes (74).

Por todo lo anterior, es evidente que el organismo materno tiene que hacer ajustes substanciales para permitir la acumulación de calcio fetal, mientras aún mantiene su propia homeostasis del calcio; esto puede ser logrado solamente por el incremento de la ingesta de calcio dietético y/o incremento en la eficiencia del metabolismo del calcio.

La mayoría de mujeres parece que pueden compensar adecuadamente; sin embargo, ante una ingesta deficiente o una respuesta exagerada del metabolismo del calcio al embarazo, como ocurre en ciertos estados patológicos o en incrementadas necesidades de calcio (por ejemplo en la adolescencia), la habilidad compensatoria normal materna para mantener un balance

positivo de calcio puede estar significativamente comprometida.

METABOLISMO ANORMAL DEL CALCIO ASOCIADO CON HIE

Belizan y Villar (13) han propuesto que las mujeres que desarrollan HIE pueden tener exagerados cambios en el metabolismo del calcio comparadas con las gestantes normotensas. Alguna evidencia que confirma esta proposición ha sido recientemente reportada en un estudio preliminar de Resnick y cols. (80), quienes encontraron que los niveles de calcio iónico sérico estuvieron disminuidos en mujeres con HIE; sin embargo en un estudio subsecuente, los mismos investigadores no encontraron diferencias significativas en los niveles de calcio iónico sérico entre gestantes con diferentes formas de hipertensión y normotensas (81). Este estudio reportó que durante el tercer trimestre de gestación, una significativa disminución de calciuria presentaron las mujeres con preeclampsia o con preeclampsia sobreañadida a hipertensión crónica, en relación a embarazadas normotensas y que esto se debe a una incrementada reabsorción tubular de calcio; también no encontraron diferencias significativas en fosfato sérico y 1,25 (OH) vitamina D. Los valores de PTH no se reportaron, aún cuando en su primer estudio se encontró niveles de PTH más altos en pacientes con HIE, en relación a normotensas.

Interesantemente, Richards y cols. (82) no encontraron diferencias significativas en las concentraciones de calcio iónico sérico, entre gestantes con varias formas de hipertensión incluyendo HIE y normotensas; a pesar de que estos resultados pueden ser confusos por no haber controlado la edad gestacional. Por otro lado, Varner y cols. (83) reportaron una disminución de calcio iónico sérico, PTH baja y fósforo alto en embarazadas con hipertensión crónica, en relación a gestantes normotensas.

Las inconsistencias entre estos estudios no son claras, pero podrían deberse a diferencias en la clasificación de hipertensión (i.e., HIE vs. hipertensión crónica); poblaciones distintas

respecto a edad, paridad, edad gestacional, tamaño de la muestra, etnicidad y estado socioeconómico; y diseño del estudio ya que unos son de tipo epidemiológico y otros clínicos.

A pesar de estas controversias, existe una evidencia preliminar que sugiere una interrelación entre disturbios importantes en la homeostasis del calcio materno y el incremento tanto de la presión arterial durante el final del embarazo, como del riesgo de desarrollar HIE.

Recientemente algunos mecanismos teóricos han sido propuestos para explicar la fisiopatogenia de la HIE, a través de los disturbios en el metabolismo del calcio.

MECANISMOS TEORICOS

Aunque se reconoce que hipertensión esencial e HIE son entidades diversas, existe evidencia que sugiere algunas similitudes entre estas dos enfermedades. La interrelación entre baja ingesta de calcio y disturbios en su metabolismo con la presión arterial, ha permitido a los investigadores hipotetizar algunos mecanismos que explicarían el rol de estos factores en la etiopatogenia de HIE.

McCarron y cols. (84), por ejemplo, han postulado que la ingesta baja de calcio, con la demanda incrementada de calcio fetal y/o la capacidad disminuida para conservar calcio permiten un incremento de presión arterial durante el segundo y tercer trimestre de gestación; la presencia de uno o más de estos factores sería suficiente para inducir hipertensión en el embarazo. La capacidad disminuida para conservar calcio puede resultar de alteraciones en la homeostasis del calcio durante el embarazo o más probablemente de un defecto pan-celular mínimo en el músculo vascular liso, intestino y riñón; además estos autores han hipotetizado que tales defectos celulares no podrían producir hipertensión, a menos que exista stress añadido e inadecuada ingesta del calcio. También sería posible que la variabilidad de cada feto en el requerimiento de calcio, sea un componente en estos procesos y la falla de ingesta del calcio para llenar demandas del mismo durante el em-

barazo, produciría cambios funcionales que deterioran las células del músculo liso vascular, llevando a un incremento de la reactividad vascular, de la resistencia periférica y finalmente de la presión arterial.

En contraste, Belizan y cols. (85, 86) han hipotetizado que la interrelación entre baja ingesta de calcio y disturbios en su metabolismo con la presión arterial, podría estar mediada a través de los efectos de los niveles de PTH altos en el torrente sanguíneo materno; en esencia estos autores han sugerido que la ingesta materna baja de calcio produce niveles deficientes de calcio iónico sérico, que a su vez causan un aumento de la concentración de PTH sérica, la cual promueve vasoconstricción en el músculo liso vascular, originando un incremento de la resistencia vascular periférica e hipertensión arterial materna. Sin embargo, no es evidente que la PTH actúe como vasoconstrictor "in vivo", ya que algunos estudios experimentales han demostrado que "in vitro" tiene efecto vasodilatador potente sobre el músculo liso vascular (87, 88); es posible al menos teóricamente que bajo ciertas condiciones, la PTH pueda tener una acción vasoconstrictora. López-Jaramillo y cols. (89) han anotado que la PTH puede estar indirectamente involucrada en HIE, ya que es un regulador del calcio extracelular.

Finalmente, López-Jaramillo y cols. (89) junto con otros autores (90) han reportado una correlación positiva significativa entre las concentraciones de calcio extracelular y la síntesis de prostaciclina (PGI-2) "in vitro". La deficiencia de PGI-2 ha sido previamente propuesta como un defecto central en la patogenia de HIE (91, 92). Se ha argumentado que la deficiencia de la PGI-2 o el desbalance entre PGI-2 y tromboxano-A₂ pueden producir un incremento de la reactividad vascular, aumento de la agregación plaquetaria y vasoconstricción que se observa en las pacientes con HIE. Por otro lado, estos autores han argumentado que los efectos benéficos de la suplementación de calcio en la presión arterial, son a través del incremento en los niveles de calcio extracelular, que son esenciales para la adecuada síntesis

sis de la PGI-2; y así mantener una normal vasodilatación (53).

CONCLUSIONES

El control de la presión arterial es un proceso extremadamente complejo, que involucra numerosos factores fisiológicos como: electrolitos, hormonas, órganos, sistemas, herencia genética e influencias emocionales y ambientales. Además, el embarazo complica la regulación de la presión arterial por los ajustes circulatorios, hematológicos, hormonales y alteraciones en el funcionamiento de órganos y sistemas.

A pesar de que todavía no ha sido identificado un solo factor responsable en la patogenesis de HIE, los datos de estudios epidemiológicos, experimentales y clínicos sugieren que una dieta baja en calcio y su metabolismo alterado juegan un rol importante en la fisiopatología de la enfermedad.

Aunque la evidencia circunstancial es sugestiva para la hipotetizada asociación negativa entre ingesta baja de calcio e HIE, esta interrelación no ha sido directamente comprobada en el mismo grupo de mujeres embarazadas. Además, es reconocido que los efectos de un nutriente está relacionado con su ingreso y biodisponibilidad de otros nutrientes; por lo tanto las interacciones y efectos sinérgicos de los nutrientes deben ser consideradas. Esto no ha sido investigado en HIE y no está bien estudiado en hipertensión esencial; estas áreas podrían ser objeto de futuras investigaciones.

Los efectos de los derivados de las fuentes nutritivas en la gestación sobre la presión arterial al final de gestación, todavía no ha sido directamente investigada. Las fuentes naturales de calcio son preferidas en relación a la suplementación; porque los alimentos con altos niveles de calcio también contiene otros nutrientes esenciales.

Algunos productos diarios pueden proveer del 60-70% de los 1200 mg de calcio recomendados durante el embarazo y también su-

plen proteínas, potasio y magnesio; sin embargo, muchas mujeres están incapacitadas o no desean consumir estos productos por una variedad de razones médicas, económicas, estéticas y culturales. Para estas personas existen algunas formas diferentes de suplementación con calcio.

El carbonato de calcio está comercialmente disponible en forma de tabletas de 500-600 mg, tiene una proporción mayor de calcio elemental, es fácilmente absorbido y usualmente es el menos caro de los compuestos de calcio. Recientemente se ha introducido otro producto que contiene 600 mg de calcio elemental ("Suplical", Warner-Lambert, Morris Plains, N.J., EEUU), el cual viene en forma de caramelos muy agradables.

Las personas en general y las gestantes particularmente deberían evitar carbonato de calcio derivado de huesos de animales y dolomites, ya que pueden contener metales pesados tóxicos y trazas de plomo (93).

Además, se debería considerar la interacción potencial entre calcio y otros minerales y vitaminas; por ejemplo es conocido que el calcio inhibe el metabolismo del hierro, mientras la vitamina C favorece la absorción de calcio intestinal. De tal forma que, sería recomendable para las gestantes consumir suplementos de calcio con jugos cítricos a la hora del desayuno con hierro en otras comidas.

En conclusión, prescindiendo de los mecanismos involucrados en la relación entre calcio y presión arterial, según estudios recientes la suplementación con 2g de calcio desde el segundo trimestre de gestación parece ser una medida efectiva previniendo o reduciendo el riesgo de HIE en un número significativo de mujeres, incluyendo las de alto riesgo para desarrollar HIE.

AGRADECIMIENTOS

La autora agradece a los doctores Amparo López y Camilo Félix y al Sr. Manuel Baldeón por su excelente ayuda.

BIBLIOGRAFIA

1. MacGillveray, I.: *Pre-eclampsia*. W.S. Saunders, Co., London, 1983.
2. Kruppel, R.A. and Drukker, J.E.: *High risk pregnancy*. W.B. Saunders, C., Philadelphia, 1986.
3. Page, E.W. and Christensen, R.: The impact of mean arterial pressure in the middle trimester upon the outcome of pregnancy. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 125: 740, 1976.
4. Friedman, E.A. and Neff, R.K.: *Pregnancy hipertensión: a systematic evaluation of clinical diagnostic criteria*. P.S.G. Publishing Co., Littleton, Mass., 1977.
5. López-Llera, M.: *La toxemia del embarazo*. Editorial LIMUSA. 2nd ed., México City, 1985.
6. Long, P.A., Abell, D.A. and Beisher, N.A.: Fetal growth retardation and pre-eclampsia. *Brit. J. Obstet. Gynecol.*, 87: 13, 1980.
7. Sullivan, J.M. *Hypertension and pregnancy*. Yearbook Med. Publ. Co., Chicago, 1986.
8. Gant, N.F. and Worley, R.J.: *Hypertension in pregnancy*. Appleton-Century-Crofts, 1980.
9. Deutscher, S., Kjelsberg, M.O. and Epstein, F.H. Relationship between toxemia of pregnancy and essential hypertension in a total community. *Amer. J. Epidem.* 85 (11): 72, 1967.
10. Svensson, A., Sigstrom, L., Andersch, B. et al. Maternal hypertension during pregnancy and high blood pressure in children. *Clin. Exp. Hypert in Preg.* 82 (2): 203.
11. Higgins, M., Keller, J. Moore, F., et al.: Studies of blood pressure in Tecumseh, Michigan. I. Blood pressure in young people and familial characteristics and complications of pregnancy. *Amer. J. Epidem.* 11: 142, 1980.
12. Chesley, L.C.: *Hypertension disorders of pregnancy*. Appleton-Century-Crofts, New York, 1978.
13. Belizan, J.M. and Villar, J.: The relationship between calcium intake and edema-, proteinuria- and hypertension gestosis: an hypothesis. *Amer. J. Clin. Nutr.* 33: 2202, 1980.
14. Medenhall, A.M. and Drake, J.C.: Calcium deficiency in pregnancy and lactation. *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 27: 800, 1934.
15. Theobald, C.W.: Effect of calcium and vitamins A and D on incidence of pregnancy toxemia. *The Lancet* I: 1397, 1937.
16. Chaudhuri, S.T.: Role of nutrition in the etiology of toxemia of pregnancy. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 110: 46, 1970.
17. McCarron, D.A. Morris, C.D. and Cole, C.: Dietary calcium vs human hypertension. *Science*. 21: 267, 1982.
18. Ackley, S. Barrett-Connor, E. and Suarez, L.: Dairy products, calcium and blood pressure. *Amer. J. Clin. Nutr.* 38: 457, 1983.
19. García-Palmieri, M.R., Costas, R. Jr., Cruz-Vidal, M. et al.: Milk consumption, calcium intake and decreased hypertension in Puerto Rico: Puerto Rico Heart Health Program Study. *Hypertension*. 6:322, 1984.
20. Harlan, W.R., Hull, A.L., Schmouder, R.L., et al.: Blood pressure and nutrition in adults. *Amer. J. Epidem.* 120: 17, 1984.
21. McCarron, D.A., Morris, C.D., Henry, H.J., et al.: Blood pressure and nutrient intake in the United States. *Science*. 224:1392, 1984.
22. Nichaman, N.M., Shekelle, R., Paul, O.: Diet, alcohol, and blood pressure in the Western Electric Study. *Amer. J. Epidem.* 120:469, 1984.
23. Gruchow, H.W., Sobocinski, K.A. and Barboriak, J.J. Alcohol, nutrient intake and hypertension in US adults. *JAMA*. 253:530, 1985.
24. Harlan, W.R., Hull, A.L., Landis, J.L., et al.: High blood pressure in older Americans: The First National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension*. 6:802, 1985.
25. Harlan, W.R., Landis, J.R. and Schmouder, R.L.: Blood lead and blood pressure: relationship in adolescent and adult U.S. population. *JAMA*. 253: 530, 1985.
26. Johnson, N.E., Smith, E.L., and Freudenheim, J. L.: Effects of blood pressure of calcium supplementation of women. *Amer. J. Clin. Nutr.* 42: 12, 1985.

27. Kromhout, D., Bosscheiter, E.B. and Coulander, G.: Potassium, calcium, alcohol intake and blood pressure: the Zutphen Study. *Amer. J. Clin. Nutr.* 41: 1299, 1985.
28. McCarron, D.A. and Morris, C.D.: Blood pressure response to oral calcium in mild to moderate hypertension: a randomized, double blind, placebo-controlled crossover trial. *Ann. Intern. Med.* 103: 825, 1985.
29. Reed, D., McGee, D., Yamo, K., et al.: Diet, blood pressure and multicollinearity. *Hypertension.* 7:405, 1985.
30. Sempos, C.T., Cooper, R.S. Johnson, C., et al.: Association of dietary and serum calcium to blood pressure in adults 40-74 years. *Amer. J. Epidemiol.* 122: 548, 1985.
31. Yanamoto, M. and Kuller, L.: Calcium and elevated blood pressure—further evidence from the Three-Area Stroke Mortality Study (1971-1974). *Amer. J. Epidemiol.* 122:512, 1985.
32. Caggiula, A.W., Milas, N.C., McKenzie, J.M. et al.: Nutrition intake and blood pressure in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Twenty-sixth Conference on Cardiovascular Disease Epidemiology.* Abstract, 1986.
33. Folsom, A.R., Smith, C.L., Princeas, R.J., et al.: Serum calcium fractions in essential hypertension and matched normotensive subjects. *Hypertension.* 8:11, 1986.
34. Kok, F.J., Vandenbrouke, V., Vander-Heide-Wessel, C., et al.: Dietary sodium, calcium and potassium in blood pressure. *Amer. J. Epidemiol.* 123: 1043, 1986.
35. Trevisan, M., Krough, V., Farinaro, E., et al.: Relationship between total and varied sources of dietary calcium intake and blood pressure. *Society of Epidemiologic Research Annual Meeting.* Abstract, 1986.
36. Villar, J., Belizan, J.M., Fischer, P.J.: Epidemiologic observations on the relationship between calcium intake and eclampsia. *Internat. J. Gynecol. Obstet.* 21: 271, 1983.
37. McCarron, D.A., Yung, N.N., Ugoretz, B.A. et al.: Disturbances of calcium metabolism in the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension.* 3 (suppl. I): 1162, 1981.
38. Bukowski, R.D. and McCarron, D.A.: Altered aortic reactivity and lowered blood pressure associated with high calcium intake. *Amer. J. Physiol.*, submitted manuscript, 1986.
39. Ayachi, S.: Increased dietary calcium lowers blood pressure in the spontaneously hypertensive rat. *Metabolism.* 28: 1234, 1979.
40. Schleiffer, R.F. Prenot, Bertheolot, A.: Low calcium diet enhances development of hypertension in the spontaneously hypertensive rat. *Clin. Exp. Hyperten.* A6: 783, 1984.
41. Stern, N., Golub, M., Nyby, M., et al.: The hypotensive effect of high calcium intake in the SHR is not mediated by decreased vascular reactivity. *Clin. Research.* 34:44A, 1986.
42. Belizan, J.M., Pineda, O, Sainz, E. et al.: Rise of blood pressure in calcium-deprived pregnant rats. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 141: 163, 1981.
43. Hatton, D.C., Huie, P.E., Muntzel, M.S., et al.: Stress induced blood pressure responses in SHR: effect of dietary calcium. *Amer. J. Physiol.* 252: R48, 1987.
44. Grobbee, D.E. and Hoffman, A.: Calcium supplementation lowers blood pressure in young mildly hypertensive subjects: a randomized controlled trial. *The Lancet* II. 703, 1986.
45. Luft, F.C., Aronoff, G.R., Sloan, R.S., et al.: Short-term augmented calcium intake has no effect on sodium homeostasis. *Clin. Pharmacol. Ther.* 39: 414, 1986.
46. Belizan, J.M., Villar, J. Pineda, O., et al.: Reduction of blood pressure with calcium supplementation in young adults. *JAMA.* 249:1161, 1983.
47. Resnick, L.M. and Laragh, J.H.: The hypotensive effect of short-term oral calcium loading in essential hypertension. *Clin. Research.* 31: 334, 1983.
48. McCarron, D.A. and Morris, C.D.: Blood pressure response to oral in persons with mild to moderate hypertension: a randomized, double-blind placebo-controlled, cross-over trial. *And. Intern. Med.* 103: 825, 1985.
49. Morris, C.D. and McCarron, D.A.: Calcium supplementation in hypertension: effect after 8

- and 16 weeks of treatment. *Second Annual European Meeting on Hypertension*. Abstract, 1985.
50. Bierenbaum, M.L., Wolf, E., Kleym, D., et al.: Dietary calcium a method of lowering hypertension and hypercholesterolemia. *Twenty-sixth Conference on Cardiovascular Disease Epidemiology, American Heart Association*. Abstract, 1986.
 51. Tabuchi, Y., Ogihara, T., Hashizume, K., et al.: Hypotensive effect of long-term oral calcium supplementation in elderly patients with hypertension. *J. Clin. Hyperten.* 1986.
 52. Belizan, J.M., Villar, J., Zalazar, A., et al.: Preliminary evidence of the effect of calcium supplementation on blood pressure in normal pregnant women. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 146: 175, 1983.
 53. López-Jaramillo, J.P., Narváez, M., Yépez, R.: Effect of calcium supplementation on the vascular sensitivity to angiotensin II in pregnant women. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 156: 261; 1987.
 54. Narváez, M., Yépez, R. y López-Jaramillo, J. P.: Prevención con calcio de hipertensión por el embarazo en gestantes de riesgo identificadas por "Roll Over Test". *Rev. Facult. de Cienc. Méd. (Quito)*, in press, 1987.
 55. Kawasaki, N., Matsui, K. Ito, M., et al.: Effect of calcium supplementation on the vascular sensitivity to angiotensin II in pregnant women. *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 153:576, 1985.
 56. Resnick, L.M.: Calcium and hypertension: the emerging connection. *Ann. Intern. Med.* 103: 944, 1985.
 57. McCarron, D.A.: Is calcium more important than sodium in the pathogenesis of essential hypertension? *Hypertension*, 7: 607, 1986.
 58. Bohr, D.F. and Webb, R.C.: Mechanism of membrane stabilization by calcium in vascular smooth muscle. *Amer. J. Physiol.* 246: H324, 1978.
 59. Lau, K., Chen, S., Eby, B.: Evidence for the role of PO deficiency in antihypertensive actions of a high-Ca diet. *Amer. J. Physiol.* 246: H324, 1984.
 60. Ayachi, S.: Increased dietary calcium lowers blood pressure in the spontaneously hypertensive rat. *Metabolism*, 28: 1234, 1979.
 61. Stern, N., Golub, M., Nyby, M.: The hypotensive effect of high calcium intake in the SHR is not mediated by decreased vascular reactivity. *Clin. Research*, 34: 44A.
 62. Pitkin, R.M.: Calcium metabolism in pregnancy: a review. *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 15:99, 1985.
 63. Reitz, R.E., Duane, T.A., Woods, J.R., et al.: Calcium, magnesium, phosphorus and parathyroid hormone inter-relationship in pregnancy and newborn infants. *Obstet. Gynecol.*, 50:701, 1977.
 64. Pitkin, R.M., Reynolds, W.A., Willimas, G.A., et al.: Calcium metabolism in normal pregnancy: a longitudinal study. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 133: 781, 1979.
 65. Cushard, W.G., Creditor, S., Canterbury, J.M., et al.: Physiologic hyperparathyroidism in pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 34:767, 1972.
 66. Pitkin, R.M.: Calcium metabolism in pregnancy: a review. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 121:724, 1975.
 67. Goldsmith, N.F. and Johnson, J.O.: Bone mineral: effects of oral contraceptives, pregnancy, and lactation. *J. Bone Joint Surg.* 57:657, 1975.
 68. Christensen, C., Rodro, R.P. and Heinild, B.: Unchanged total body calcium in normal human pregnancy. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 55: 141, 1976.
 69. Walker, A.R.P., Richardson, B. and Walker, F.: The influence of numerous pregnancies and lactation on bone dimensions in South African Bantu and Caucasian mothers. *Clin. Sci.* 42: 189, 1972.
 70. Raman, L., Rajalakshmi, K., Krishnamachari, K., et al.: Effect of calcium supplementation to undernourished mothers during pregnancy on the bone density of neonates. *Amer. J. Clin. Nutr.* 31: 466, 1978.
 71. Pitkin, R.M. and Gebhardt, M.P.: Serum calcium

- concentration in human pregnancy. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 127: 775, 1977.
72. Tan, C.M., Raman, A. and Sinnathray, T.A.: Serum ionic calcium levels during pregnancy. *J. Obstet. Gynecol. Br. Commonwealth.* 76: 694, 1972.
 73. Hogarth, A.T., Morgen, D.B. and Payne, R.B.: Urinary excretion of calcium in late pregnancy and its relationship to creatinine clearance. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 129:499, 1977.
 74. Duggin, G.G., Lyneham, R.C., Dale, N.E., et al.: Calcium balance in pregnancy. *The Lancet II:* 499, 1974.
 75. Markstead, T., Ulstein, M., Arnes, L., et al.: Serum content of vitamin D metabolites in vitamin D supplemented women. *Acta Obstet. Scand.* 65: 63.
 76. Reddy, G., Norman, A.W. and Willis, D.M.: Regulation of vitamin D metabolism in normal human pregnancy. *J. Clin. Endocrin. Metabol.* 56: 363, 1979.
 77. Villar, J. and Belizan, J.M.: Calcium during pregnancy. *Clin. Nutr.* 5: 55, 1986.
 78. Widdowson, E.M.: The demands of fetal and maternal tissues for nutrients and the bearing of these on the needs of the mother to "eat for two". In: Bobbing, J. (Editor), *Maternal Nutrition in Pregnancy—Eating for Two?* Academic Press, New York, 1981.
 79. Heaney, R.P. and Skillman, T.G.: Calcium metabolism in normal pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 33: 661, 1971.
 80. Resnick, L.M., Taufield, P.A., and Ales, K.L.: Abnormalities of calcium metabolism in pre-eclampsia. *Clin. Research.* 31:505A.
 81. Taufield, P.A., Ales, K.L., Druzin, M.L., et al.: Decreased urinary calcium excretion in pre-eclampsia. *Stud. Hyperten. Preg.* B3: 200, 1984.
 82. Richards, S.R., Nelson, D.M., Zuspan, F.P., et al.: Calcium levels in normal and hypertensive pregnant patients. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 149: 169, 1984.
 83. Varner, M.W., Cruikshank, and Pitkin, R.: Calcium metabolism in the hypertensive mother, fetus and newborn infant. *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 147:762, 1983.
 84. McCarron, D.A., Kirk, P.E. and Hatton, D.C.: Calcium intake, metabolism, and gestational blood pressure. National Institutes of Health, grant proposal, submitted, 1987.
 85. Belizan, J.M.: Etiopatogenia de HIE: enfermedad de las teorías. *Seminario Nacional sobre la Prevención de Hipertensión Inducida por el Embarazo*, 1986.
 86. Belizan, J.M., Villar, J., Self, S., et al.: The mediating role of the parathyroid gland on the effect of low calcium intake on blood pressure in the rat. *Archiv. Lationamer. Nutr.* 24: 667, 1984.
 87. Charbon, G.A.: A rapid and selective vasodilator effect of parathyroid hormone used as a bioassay. *Europ. J. Pharmacol.* 3:275, 1968.
 88. McCarron, D.A., Ellison, D.H. and Anderson, S.: Vasodilation mediated by human PTH 1-34 in the spontaneously hypertensive rat. *Am. J. Physiol.* 24: F96, 1984.
 89. López-Jaramillo, P., Guarner, F. and Moncada, S.: Effects of calcium of parathyroid hormone on prostacyclin synthesis by vascular tissue. *Life Sci.* 40: 983, 1987.
 90. Nadler, J.L., McKay, M., Campese, V., et al.: Evidence that prostacyclin synthesis modulates the vascular actions of calcium in man. *J. Clin. Invest.* 77: 1278, 1986.
 91. Lewis, P.J.: Does prostacyclin deficiency play a role in pre-eclampsia? In: Lewis, P.J., Moncada, S and O'Grady, J. (Editors), *Prostacyclin in Pregnancy*. Raven Press, New York, p. 215, 1983.
 92. Makila, U.M., Viinikka, L. and Ylikorkala, D.: Evidence that prostacyclin deficiency is a specific feature in pre-eclampsia. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 148: 772, 1984.
 93. Roberts, H.J.: Potential toxicity due to dolomite and bone meal. *South. Med. J.* 76: 556, 1983.
 94. López-Jaramillo, P., Narváez, M., Alvarez, M., Gaibor, M., Moscoso, H. and Yépez, R.: Reduction in the risk of pregnancy induced hypertension by calcium supplementation. *Am. J. Obstet Gynecol.* Submitted.