

Calcio y embarazo

Calcium and pregnancy

Jorge Diaz¹

RESUMEN

Se revisa la relación calcio y embarazo y en especial la relación calcio y pre-eclampsia. Se utilizó PubMed Clinical Queries y en aspectos puntuales UptoDate para fisiología del calcio y el documento OPS/OMS para situación de salud materna. En países de la región es notoria la baja ingesta de calcio que llega hasta 86% en embarazadas y la gran importancia que tiene pre-eclampsia/eclampsia en la mortalidad materna. Es la segunda causa de muerte materna en Argentina, Paraguay y Perú. Si bien los avances en el estudio de la etiología de la pre-eclampsia, aun utilizando técnicas modernas, no permiten saber su origen y definir su prevención, se ha utilizado suplementos de calcio para tratar de disminuir la incidencia de la enfermedad. Según las intervenciones revisadas a partir del año 2000, ensayos clínicos, meta análisis, revisiones sistemáticas, trabajos con diferente definición de baja ingesta de calcio y diferente dosis de calcio, las controversias sobre la utilidad de usar suplementos de calcio para prevenir pre-eclampsia apuntan a recomendar el uso de calcio en embarazadas de alto riesgo para pre-eclampsia y baja ingesta de calcio.

PALABRAS CLAVE: Micronutrientes, preeclampsia, embarazo de alto riesgo. (**Fuente:** DeCS BIREME)

SUMMARY

A PubMed search, a calcium physiology review on Up to Date and a review of the PAHO/WHO maternal health report were performed to review the relationship between calcium and pregnancy, in particular the relationship between calcium and pre-eclampsia. The South American population has a low calcium consumption, about 86% of pregnant women have a low calcium diet; additionally, the region has a high incidence of pre-eclampsia/eclampsia that impacts maternal mortality. pre-eclampsia/eclampsia is the second cause of maternal death in Argentina, Paraguay and Peru. The etiology of pre-eclampsia remains unknown, despite the use of advanced technology. However, calcium supplementation has been used to try to decrease its incidence. Clinical trials, meta-analysis and systematic reviews from the year 2000 to date, that worked with different low calcium consumption definitions and different calcium doses, report controversial results, but it seems that calcium supplementation on high risk pregnancies and population with low calcium intake may prevent pre-eclampsia.

KEYWORDS: Micronutrients, Pre-Eclampsia, High-Risk Pregnancy. (**Source:** MeSH NLM)

Magnitud del problema

Uno de los micronutrientes más estudiados en relación al embarazo es el calcio, el cual tiene a enero 2012, 158 revisiones sistemáticas y 2 771 estudios clínicos según PubMed; de acuerdo a la misma fuente, cuarenta y tres de las revisiones sistemáticas están relacionadas con Pre-eclampsia.

En América Latina Pre eclampsia/Eclampsia representa una de las primeras causas de mortalidad materna. Es primera causa de muerte materna en Brasil y segunda causa de muerte materna en Argentina, Paraguay y Perú. En Perú, la mortalidad materna se redujo de 185 por 100000 a 93 por 100000 nacidos vivos, teniendo como meta llegar a 66 por 100000 nacidos vivos para cumplir con el objetivo de desarrollo del milenio (1).

¹ Ginecólogo obstetra. Profesor Principal. Facultad de Medicina Alberto Hurtado. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

La ingesta de calcio y otros micronutrientes ha sido estudiada en el Perú por Sacco y col (2), quienes tomaron un subgrupo de su estudio sobre administración de zinc en gestantes y encuestaron a 168 mujeres a las 10-24 semanas y 120 a las 28-32 semanas. En ambas muestras hubo una alta prevalencia de ingesta inadecuada de calcio: 86 y 82% de acuerdo a la media de ingesta recomendada por la United States recommended daily allowance (US RDA).

En Chile en un artículo publicado el 2007 con encuestas realizadas en 1996 encontraron que el 54,7% de gestantes estaban consumiendo este micronutriente por debajo del 75% de la recomendación de FAO/OMS/UNU 2001(3); esta situación se repetía en Venezuela y México (3).

Etiología de la pre-eclampsia

El conocimiento etiológico actual de la pre-eclampsia no permite conocer con exactitud que desencadena esta entidad y la forma en que el calcio actúa para ejercer sus efectos. En la década anterior fueron prometedores los trabajos acerca del rol de la angiogénesis y se vincularon a la interrelación entre factor de crecimiento placentario (PIGF), factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), con niveles elevados de una proteína parecida a tirosina kinasa (sFlt-1)(4-7). Las últimas publicaciones, investigaciones iniciadas en la década pasada, discuten acerca de la cascada proteica (placental notch pathway), una secuencia de proteínas que interviene en varios procesos como comunicación intercelular y angiogénesis. Indican que una disminución significativa de la inmunoreactividad de la cascada proteica (Notch Proteins) afectaría las células del endotelio vascular en pacientes con pre-eclampsia (8). También discuten el uso del análisis proteómico en la búsqueda de potenciales biomarcadores para pre-eclampsia (9), el rol genético y el potencial uso de intervenciones farmacogenómicas (10). Existen algunos marcadores bioquímicos en el mercado, la relación sFlt-1 (VEGF-1)/PIGF y la proteína placentaria 13: PP-13, autorizados en Europa (11).

Fisiología del calcio durante la gestación

En el embarazo, el calcio depende de varios factores: Ingesta, absorción intestinal, metabolismo óseo y excreción urinaria (12).

Un reciente reporte del Institute of Medicine (IOM) de la Academia Nacional de Ciencias, recomienda

1300 mg de calcio diario para gestantes menores de 18 años, y 1 000 mg para mayores de 18 años (13). El valor superior permitido durante la gestación es 9,5 mg/dl de calcio total sérico. Durante el embarazo la madre provee entre 25 a 30 g para el desarrollo del esqueleto fetal (12), llegando a alcanzar un pico de depósito de 350 mg por día en el tercer trimestre (13).

La absorción se incrementa en el segundo y tercer trimestres y es mayor cuando consumen cantidades menores de calcio (438 - 514 mg/día). En este cambio en la absorción, intervienen hormonas calciotrópicas que en el caso de la gestante no es directamente Paratohormona (PTH), sino un péptido parecido a PTH que es reconocido por los receptores para PTH y producido por tejidos fetales (14,15). Un efecto importante es ejercido por la vitamina D: 1,25(OH) 2D que aumenta al doble en la gestante y permite también doblar la absorción de calcio (13). Contribuye a la acción de 1,25(OH) 2D el aumento de la 1- α -hidroxilasa y su producción adicional en placenta que convierten 25(OH) D a la forma activa.

El recambio óseo materno o pérdida ósea parece ser pequeña alrededor de 2% en estudios realizados mediante el seguimiento de marcadores de formación y resorción, limitados por el embarazo al estudio de radio y cadera (16,17).

Hiper calciuria es un evento fisiológico normal en el embarazo, responde al aumento en la absorción, con incremento postprandial y ocurre aun en gestantes con ingesta baja de calcio, menos de 500 mg por día (18).

Rol del calcio en la pre-eclampsia

La relación calcio con pre-eclampsia ha sido explorada desde diferentes puntos de vista. Se ha estudiado la excreción urinaria de calcio como predictora de pre-eclampsia; Sánchez-Ramos (19), considerando un punto de corte de 12 mg/dl reportó que pacientes con valores menores a esta cifra desarrollaron pre eclampsia, la sensibilidad fue 85%, especificidad 91%, valor predictivo negativo (VPN) 85% y valor predictivo positivo (VPP) 91%. Suárez y col (20), reportaron que el test más eficiente para predecir pre-eclampsia era la excreción urinaria de calcio en 24 horas ajustada por peso corporal. Usando como punto de corte 3,4 mg/Kg/24h, en primigestas jóvenes, en buen estado de salud, encontraron una sensibilidad de 80%, especificidad de 64,8, VPN: 92,1%, VPP: 38,7% (20). Este estudio es referido en una revisión sistemática sobre los test predictores

de pre-eclampsia realizado por la Organización Mundial de la salud (OMS), junto a otros 8 estudios transversales (Nivel III de evidencia) pero esta categoría de estudios no logró ser evaluada en conjunto por la heterogeneidad en el punto de corte utilizado y en la diferencia de parámetros utilizado (21).

La siguiente línea de estudio fue la administración de calcio para investigar la fisiología del calcio y ensayos clínicos para evaluar la frecuencia de pre-eclampsia y otros eventos mórbidos en la salud materna y fetal. Suarez y otros médicos peruanos junto con investigadores de la Universidad de Loyola, estudiaron el efecto de la administración de 1 g de carbonato de calcio en embarazadas con hipocalciuria y normales usando el punto de corte de 3,4 mg/kg/24h; midieron la razón calcio/creatinina en orina y obtuvieron 0,60 en gestantes con hipocalciuria y 3,09 en normales. A pesar de ser 5 veces mayor no hubo diferencia estadística significativa (22).

En el año 2000 se hacían evidentes los hallazgos diferentes en los ECA. Villar (23), en una revisión sistemática reportó que el suplemento de calcio era beneficioso en pacientes con baja ingesta de calcio, RR: 0,32; IC 95% 0,21-0,41. Consideró los trabajos que definieron ingesta baja, menos de 900 mg.

Hofmeyer (24), en una revisión sistemática Cochrane 2003, con ECA en los que se administró 1g de calcio vs placebo, encontró una reducción modesta en pacientes de bajo riesgo, RR 0,68 (IC 95% 0,57-0,81), mientras que en pacientes de alto riesgo, 587 mujeres, el RR fue 0,25 (IC 9% 0,11-0,39), parecido al RR en pacientes de baja ingesta de calcio, 10 154 mujeres, 0,32 (IC 95% 0,21-0,49).

En 2006, OMS patrocinó un ensayo clínico que es frecuente fuente de referencia. Se administró 1,5 g/día de calcio vs placebo, en mujeres con baja ingesta de calcio menos de 600 mg desde las 20 semanas de embarazo. No hubo diferencia en la incidencia de pre-eclampsia en ambos grupos, pero si disminuyó el riesgo relativo de presentar pre-eclampsia severa (RR: 0,76; IC 95% 0,66-0,81) y eclampsia, 1,2% vs 2,4% en pacientes con suplemento de calcio (25).

Una revisión Cochrane, también el 2006, reuniendo 15 206 pacientes provenientes de 12 estudios de muy buena calidad que recibieron al menos 1g de calcio, encontró reducción del riesgo de pre-eclampsia (RR: 0,48; IC 95% 0,33-0,69) y el efecto fue mayor en

pacientes de alto riesgo, 587 mujeres (RR: 0,22; IC 95% 0,12-0,42) y en aquellas con baja ingesta de calcio, 10 154 mujeres (RR: 0,36; IC 95% 0,18-0,70) (26). Estos hallazgos se repiten en el informe Cochrane de 2010 (27).

En un meta análisis que considera solo ECA de países en vías de desarrollo publicado el 2011, todos con población con ingesta baja de calcio (menos de 900 g), y suplemento de calcio entre 1,5 y 2 g/día, se encontró que el brazo de pacientes con suplemento de calcio disminuyó en 45% el riesgo de hipertensión gestacional y 59% el riesgo de pre-eclampsia (RR 0,41; IC 95% 0,24-0,69) (28).

Otro meta análisis del año 2012, que incluye los ECA registrados por PubMed, con 10 154 pacientes en el grupo de baja ingesta de calcio, encontró disminución en la incidencia de pre-eclampsia (RR: 0,73; IC 95% 0,61-0,87); en el grupo de alto riesgo conformado por 346 pacientes, las cifras de disminución fueron mayores (RR: 0,17; IC 95% 0,07-0,41). El grupo con adecuada ingesta de calcio no mostró reducción consistente de pre-eclampsia (RR: 0,88; IC 95% 0,77-1,02)(29).

Calcio y otros eventos mórbidos

Algunos de los artículos citados tratan sobre la administración de calcio y reducción de otros eventos como prematuridad y no encuentran efecto favorable (26). Una revisión Cochrane de 2011 dirigida a evaluar otros eventos, no pre-eclampsia, encuentra que no hay beneficio con la administración suplementaria de calcio con respecto a prematuridad y bajo peso (30).

CONCLUSIONES

La falta de un conocimiento preciso de la etiología de la pre-eclampsia no permite ejecutar una prevención efectiva; sin embargo, intervenciones como la administración de calcio a gestantes, reúnen la mejor evidencia para recomendar suplemento de calcio en poblaciones con baja ingesta de calcio y alto riesgo de presentar pre-eclampsia. Estudios posteriores en los que se puedan limar la disparidad de definiciones, precisión de dosis, darán mayor conocimiento al respecto.

Declaración de conflictos de intereses:

El autor declara no tener conflictos de intereses.

Correspondencia:

Dr. Jorge Díaz Herrera
jorge.diaz@upch.pe

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Salud en las Américas. 15° Edición. Washington DC: OPS/OMS; 2012.
- Sacco L, Caufield L, Zavaleta N, Retamozo L. Dietary pattern and usual nutrient intakes of Peruvian women during pregnancy. *Eur J Clin Nutr.* 2003; 57(11): 1492-7.
- Durán E, Soto D, Labraña A, Pradenas F. Adecuación dietética de micronutrientes en embarazadas. *Rev Chil Nut.* 2007; 34(4): 321-29.
- Chaiworaponga T, Romero R, Espinoza J, Bujold E, et al. Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of Pre-eclampsia. Young Investigator Award. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 190(6): 1541-7.
- Levine R, Maynard S, Qian C, Lim HH, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of pre-eclampsia. *N Engl J Med.* 2004; 350: 672-83.
- Levine J, Thadhani R, Qian C, et al. Urinary placental growth factor and risk of pre-eclampsia. *JAMA.* 2005; 293(1): 77-85.
- Crispi F, Domínguez C, Llurba E, Martín-Gallán P, Cabero L, Gratacós E. Placental angiogenic growth factors and uterine Doppler findings for characterization of different subsets in pre-eclampsia and in isolated intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 195: 201-7.
- Zhao WX, Lin JH. Notch signaling pathway and human placenta. *Int J Med Sci.* 2012; 9(6): 447-52.
- Liu Ch, Zhang N, Yu H, et al. Proteomic analysis of human serum for finding pathogenic factors and potential biomarkers in pre-eclampsia. *Placenta.* 2011; 32(2): 168-74.
- Williams PJ, Morgan L. The role of genetics in pre-eclampsia and potential pharmacogenomic interventions. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2012; 5: 37- 51.
- Monte S. Biochemical markers for prediction of pre-eclampsia: a review of the literature. *J Prenat Med* 2011; 5(3): 69-77.
- Holt E. Calcium physiology in pregnancy (Internet); 2013. (Citado el 14 de febrero del 2013). Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/calcium-physiology-in-pregnancy>
- Hacker AN, Fung EB, King JC. Role of calcium during pregnancy: maternal and fetal needs. *Nutrition Reviews.* 2012; 70(7): 397-409.
- Mitchell DM, Juppner H. Regulation of calcium homeostasis and bone metabolism in the fetus and neonate. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010; 17(1): 25-30.
- Kovacs CS, Kronenberg HM. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium and lactation. *Endocr Rev.* 1997; 18: 832-72.
- Kaur M, Pearson D, Godber J, et al. Longitudinal changes in bone mineral density during normal pregnancy. *Bone.* 2003; 32:449-54.
- Ardawi MS, Nasrat HA, BA'Aqueel HS. Calcium-regulating hormones and parathyroid hormone-related peptide in normal human pregnancy and postpartum: a longitudinal study. *Eur J Endocrinol.* 1997; 137: 402.
- O'Brien KO, Donangelo CM, Zapata CL, et al. Bone calcium turnover during pregnancy and lactation in woman with low calcium diets is associated with calcium intake and circulating insulin-like growth factor 1 concentrations. *Am J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 83: 317-23.
- Sánchez-Ramos L, Sandroni S, Frank J, Kaunitz A. Calcium excretion and pre-eclampsia. *Obstet Gynecol.* 1991; 77(4): 510-13.
- Suárez V, Trelles J, Miyahira J. Urinary calcium in asymptomatic primigravidas who later developed pre-eclampsia. *Obstet Gynecol.* 1996; 87(1): 79-82.
- Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. World Health Organization Systematic Review of screening tests for pre-eclampsia. *Obstet Gynecol.* 2004; 104: 1367-91.
- Suárez V, Miyahira J, Guinn D, Tomich PG, Trelles J. Calciuria in system-free primigravid women remote from term: Is the response to an oral calcium challenge predictable? *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 180: 1419-21.
- Villar J, Belizan JM. Same nutrient, different hypothesis: disparities in trials of calcium supplementation during pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71(S5): S1375-S79.
- Hofmeyr GJ, Rodat A, Atallah AN, Duley L. Calcium supplementation to prevent preeclampsia a systematic review. *S Af Med J.* 2003; 93(3): 224-8.
- Villar J, Abdel-Aleem H, Merialdi M, et al. World Health Organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 194: 639-49.
- Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; (3):CD001059.
- Hofmeyr GJ, Lawrie JA, Atallah AN, Duley C. Calcium supplementation during pregnancy

- for preventing hypertension disorders and related problems (Internet). Cochrane Database Syst Rev. 2010;(8):CD001059. (Citado el 12 de febrero del 2013) Disponible en: <http://apps.who.int/whl/reviews/CD001059.pdf>
28. Imdad A, Jabeen A, Bhutta ZA. Role of calcium supplementation during pregnancy in reducing risk of developing gestational hypertensive disorders: a meta-analysis of studies from developing countries. BMC Public Health. 2011; 11(S3): S18.
29. Patrelli TS, Dall'Asta A, Gizzo S, Pedrazzi G, Piantelli G. Calcium supplementation and prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012; 25(12): 2570-4.
30. Buppasiri P, Lumbiganon P, Thinkhamrop J, Ngamjarus C, Laopaiboon M. Calcium supplementation (other than for preventing or treating hypertension) for improving pregnancy and infant outcomes. Cochrane Database Syst Rev 2011; (10): CD007079.

| |
|----------------------|
| Recibido: 03/03/2013 |
|----------------------|

| |
|----------------------|
| Aceptado: 31/07/2013 |
|----------------------|