



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE POSTGRADO
DEPARTAMENTO CLÍNICO INTEGRAL DE LA COSTA
HOSPITAL "DR. ADOLFO PRINCE LARA"
ESPECIALIZACIÓN EN OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA



CONSUMO DE CALCIO Y CALCIO SÉRICO COMO PRONÓSTICO DE PREECLAMPSIA. UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Trabajo de Investigación Especial de Grado para optar al Título de Especialista en Ginecología y Obstetricia.
Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Sede Hospital "Dr. Adolfo Prince Lara".

AUTOR: Keiber Herrera

TUTOR CLÍNICO: Dra. Carmen V. Medina C.

TUTOR METODOLÓGICO: MSc. Liliana Lessire

PUERTO CABELLO, 2023



ACTA DE DISCUSIÓN DE TRABAJO ESPECIAL DE GRADO

En atención a lo dispuesto en los Artículos 127, 128, 137, 138 y 139 del Reglamento de Estudios de Postgrado de la Universidad de Carabobo, quienes suscribimos como Jurado designado por el Consejo de Postgrado de la Facultad de Ciencias de la Salud, de acuerdo a lo previsto en el Artículo 135 del citado Reglamento, para estudiar el Trabajo Especial de Grado titulado:

CONSUMO DE CALCIO Y CALCIO SÉRICO COMO PRONÓSTICO DE PRECLAMPSIA. UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Presentado para optar al grado de **Especialista en Obstetricia y Ginecología** por el (la) aspirante:

HERRERA G., KEIBER J.

C.I. V – 19130210

Habiendo examinado el Trabajo presentado, bajo la tutoría del profesor(a): Carmen Medina C.I. 16204734, decidimos que el mismo está **APROBADO**.

Acta que se expide en valencia, en fecha: **23/02/2024**

Prof. Laura E. Murillo

(Pdte)

C.I. 19087697

Fecha 23-02-2024

Prof. Carmen Medina

C.I. 16204734

Fecha 23/02/2024

TG:119-23



Prof. Shirley Moreno

C.I. 13.799.133

Fecha 23/02/2024.

AUTORIZACIÓN DE LA TUTOR

Yo, **Especialista. Carmen Victoria Medina Castellano**, portador de la C.I. V- 16.204.734, profesor(a) de la Universidad de Carabobo adscrito(a) a la cátedra/departamento de Perinatología en mi carácter de Tutor del Trabajo de Investigación Especial de Grado titulado: **“CONSUMO DE CALCIO Y CALCIO SERICO COMO PRONOSTICO DE PREECLAMPSIA. UNA REVISION SISTEMATICA”**, presentado por la ciudadano(a) **Keiber Herrera**, titular de la Cédula de Identidad N° 19.130.210 para desarrollar y optar al título de **ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**, considero que dicho trabajo reúne los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la presentación pública y evaluación por parte del jurado examinador que se designe.

En Puerto Cabello a los 17 días del mes de Abril del año 2023

Especialista Carmen V. Medina C.
C.I. N° 16.204.734
Sello



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE POSTGRADO
DEPARTAMENTO CLÍNICO INTEGRAL DE LA COSTA
HOSPITAL “DR. ADOLFO PRINCE LARA”
ESPECIALIZACIÓN EN OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA



CONSUMO DE CALCIO Y CALCIO SÉRICO COMO PRONÓSTICO DE PREECLAMPSIA. UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

AUTOR: KEIBER HERRERA
TUTOR CLÍNICO: DRA. CARMEN V. MEDINA C.
TUTOR METODOLÓGICO: MSC. LILIANA LESSIRE
AÑO: 2023

RESUMEN

La preeclampsia (PE) sigue desempeñando un rol importante en lo que respecta a la morbilidad y la mortalidad materno-fetal en todo el mundo. **Objetivo:** Analizar la evidencia científica documental sobre consumo de calcio y calcio sérico como pronóstico de preeclampsia. **Materiales y métodos:** Siguiendo las indicaciones del Manual Cochrane, la Declaración PRISMA y las indicaciones de los instrumentos CASPe, una revisión sistemática de literatura científica en español, proveniente de datos e información electrónica en base SciELO y Google Académico, se llevó a cabo. Se combinaron los descriptores “preeclampsia”, “calcio sérico”, “embarazo” y “pronóstico”, totalizando la inclusión de 16 artículos y trabajos de investigación del periodo 2018 al 2022. **Resultados:** La evidencia revisada arrojó 6 categorías: 1) Preeclampsia: etiología compleja, 2) Historia clínica fundamental en diagnóstico de PE, 3) Consumo de calcio o suplementos de calcio como medida preventiva para PE, 4) Consumo de calcio o suplementos de calcio como medida no preventiva para PE, 5) Calcio sérico no predictor de PE, 6) Marcadas limitaciones en otros predictores de PE. **Conclusiones:** No hay evidencia actualizada que avale que el calcio sérico sea un factor útil para el pronóstico de PE. Al ser de etiopatogenia compleja y multifactorial, tampoco ningún otro factor ha sido avalado con alto rango predictivo para esta patología. Sin embargo, el consumo de calcio o suplementos de calcio destaca la presencia de criterios menores de riesgo para PE con el consecuente menor desarrollo de la enfermedad. Finalmente, y en correspondencia a las marcadas limitaciones costo-efectivas en otros predictores de preeclampsia, la historia clínica de la paciente es fundamental para un diagnóstico oportuno, clasificación correcta y manejo apropiado por parte del médico especialista.

Palabras clave: Preeclampsia, calcio sérico, embarazo, pronóstico.



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE POSTGRADO
DEPARTAMENTO CLÍNICO INTEGRAL DE LA COSTA
HOSPITAL “DR. ADOLFO PRINCE LARA”
ESPECIALIZACIÓN EN OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA



DETERMINATION OF SERUM CALCIUM AS A PREDICTOR OF PREECLAMPSIA IN PREGNANT WOMEN. A SYSTEMATIC REVIEW

AUTHOR: KEIBER HERRERA

CLÍNICAL TUTOR: DRA. CARMEN V. MEDINA C.

METHODOLOGICAL TUTOR: MSC. LILIANA LESSIRE

YEAR: 2023

ABSTRACT

Preeclampsia (PE) continues to play an important role in maternal-fetal morbidity and mortality worldwide. **Objective:** To analyze the documentary scientific evidence on calcium intake and serum calcium as a predictor of preeclampsia. **Materials y methods:** Following the indications of the Cochrane Manual, the PRISMA Statement and the indications of the CASPe instruments, a systematic review of scientific literature in Spanish, from electronic data and information in SciELO and Google Scholar databases, was carried out. The descriptors "preeclampsia", "serum calcium", "pregnancy" and "prognosis" were combined, totaling the inclusion of 16 articles and research papers from the period 2018 to 2022. **Results:** The evidence reviewed yielded 6 categories: 1) Preeclampsia: complex etiology, 2) Clinical history fundamental in the diagnosis of PE, 3) Calcium intake or calcium supplementation as a preventive measure for PE, 4) Calcium intake or calcium supplementation as a non-preventive measure for PE, 5) Serum calcium not predictive of PE, 6) Marked limitations in other predictors of PE. **Conclusions:** There is no current evidence to support that serum calcium is a useful factor for the prognosis of PE. Since the etiopathogenesis is complex and multifactorial, no other factor has been endorsed with a high predictive rank for this pathology. However, the consumption of calcium or calcium supplements highlights the presence of lower risk criteria for PE with a consequent lower development of the disease. Finally, and in correspondence to the marked cost-effectiveness limitations in other predictors of preeclampsia, the patient's clinical history is fundamental for a timely diagnosis, correct classification and appropriate management by the specialist physician.

Keywords: Preeclampsia, serum calcium, pregnancy, prognosis.

INTRODUCCIÓN

El embarazo es un estado fisiológico que puede desencadenar algunas complicaciones en vista de una mala adaptación vascular, entre ellas está la Preeclampsia (PE). El Consenso de Obstetricia FASGO 2017 informa que un importante factor predisponente es una respuesta materna anormal durante el periodo de placentación, pero no es la causa de la PE. Por lo tanto, la placentación anormal es una enfermedad independiente producida por los genes fetales (paternos) que generan en la madre una respuesta inflamatoria exagerada que, probablemente por una susceptibilidad particular del endotelio generada por factores de riesgo pre gestacionales como diabetes, hipertensión o enfermedades relacionadas con el endotelio; desencadena el llamado síndrome materno de esta enfermedad¹. Es una enfermedad asociada a la hipertensión arterial que surge de forma repentina durante este periodo del embarazo exponiendo en grave peligro la vida de la madre durante el trabajo de parto.

A nivel mundial La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece que los trastornos hipertensivos del embarazo son una causa importante de morbilidad grave, discapacidad crónica y muerte entre las madres, los fetos y los recién nacidos. En África y Asia, casi una décima parte de las defunciones maternas están relacionadas con estos trastornos, mientras que en América Latina, una cuarta parte de las defunciones maternas se relacionan con esas complicaciones. Entre los trastornos hipertensivos que complican el embarazo, la preeclampsia y la eclampsia sobresalen como las causas principales de morbilidad y mortalidad materna y perinatales.²

La PE causa un gran impacto en la sociedad, influyendo significativamente en la morbilidad como en la mortalidad materno-fetal. Es más común en países en vías de desarrollo por la falta de compromiso que existe por parte de las gestantes para el control oportuno de su embarazo, el estilo de vida inadecuado y la falta de conocimiento de las pacientes con respecto a signos de alarma en el embarazo.³

Los trastornos hipertensivos del embarazo son diagnosticados después de las 20 semanas de gestación. Dado esto, se pueden plantear fines diagnósticos y terapéuticos en una paciente previamente normotensa. Las cifras tensionales establecidas ≥ 140 mmHg para la sistólica y ≥ 90 mmHg para la diastólica, en dos ocasiones, medida en el mismo brazo con un intervalo de

al menos de 06 horas, pudiendo estar acompañada o no de proteinuria, alteraciones hematológicas y ante la presencia de síntomas neurológicos.⁴⁻⁶

Dada la complejidad de esta patología es que se presenta una alta incidencia de casos, de los cuales lamentablemente se asocian a la mortalidad materna. En países en vías de desarrollo la tasa de PE puede alcanzar hasta un 18% y en países desarrollados entre 5 al 10%. A nivel de América Latina, la PE es una de las principales causas de muerte materna. Se presentan 2.1 millones de embarazos cada año y cerca de 250000 a 300000 tienen complicaciones; fallecen anualmente 1000 mujeres.⁷

En Venezuela se reportó, basado en los boletines epidemiológicos emitidos por el Ministerio del Poder Popular para la Salud para el año 2011, que ocurrieron 377 muertes maternas, y los años 2012 y 2013, 370 defunciones respectivamente; con una tasa promedio de 62,06 por cada 100.000 nacidos vivos registrados por circunstancias dadas a la preeclampsia⁸. Cabe señalar que a la presente no se han encontrado registros oficiales actualizados referentes a este problema de salud en las embarazadas.

Las complicaciones que pueden presentarse por esta patología son convulsiones, accidente cerebro vascular, síndrome de HELLP, desprendimiento de placenta normoincorta, edema agudo de pulmón, insuficiencia renal aguda, compromiso del bienestar fetal e inclusive muerte fetal intrauterina o muerte materna⁹. A pesar de ello, se han intentado poner en práctica múltiples estrategias para prevenir este trastorno hipertensivo, la gran mayoría de éstos no han tenido éxito, probablemente por la compleja fisiopatología asociada¹⁰. Aun cuando se realizan estudios y ensayos sobre el tema es poco lo que se ha logrado resolver con este problema de salud, el cual no es fácil de diagnosticar en las consultas de obstetricia.

No se tienen aún predictores tempranos para el desarrollo de la PE, la anamnesis es una de las consideraciones más importantes en el cuidado prenatal con preguntas sobre factores clínicos de riesgo tales como: primiparidad, embarazo previo con preeclampsia, hipertensión crónica, enfermedad renal crónica, o ambas; historia de trombofilia, embarazo multifetal; la gestación triple es un riesgo mayor que el embarazo gemelar y fertilización in vitro. También se debe tener en cuenta pariente de primer grado con historia médica de PE, factores de riesgo cardiovascular, diabetes mellitus tipo I o tipo II, obesidad, lupus eritematoso sistémico y edad

materna avanzada (mayor de 40 años). La impresión diagnóstica debe adelantarse a la aparición del cuadro florido de la PE, cuando ya puede ser muy tarde para salvar la vida de la madre o del bebe.^{11,12}

En los casos de PE hay una invasión trofoblástica superficial dando como resultado de esto una remodelación vascular insuficiente durante la primera oleada trofoblástica, donde se tiene una arteria uterina normal con bajo flujo y alta resistencia, creando durante esta primera oleada un vaso dilatado con alto flujo y baja resistencia, lo que conduce a hipoperfusión uterina y velocidad de flujo sanguíneo más alta de lo normal hacia el espacio intervilloso, lo cual crea cambios placentarios que incluyen: aterosclerosis, estrechamiento esclerótico de las arterias y arteriolas, depósitos de fibrina e infartos que son compatibles con hipoperfusión e isquemia placentaria.¹³

Sin embargo, se plantean una serie de medicamentos, así como el consumo de alimentos para reducir los efectos de hipertensión durante el desarrollo gestacional, siendo el consumo de calcio uno de los mecanismos optados en las consultas médicas a fin de reducir las altas tasas de morbilidad y mortalidad maternal a causa de la PE y considerando que nutricionalmente se ha postulado que el bajo consumo de calcio puede representar un factor de riesgo para su desarrollo, ya que este mineral actúa en la modulación de la presión arterial¹⁴. En base a esto, una de las alternativas que pueden gestionarse tanto en el control prenatal como durante el período de parto es solicitar el estudio de calcio sérico debido a que éste es un elemento que ayuda a disminuir los riesgos de PE.

La Organización Mundial para la Salud (OMS) recomienda la suplementación con altas dosis de calcio (1.5 a 2.0 g/d) para prevenir la PE, particularmente en mujeres con alto riesgo de desarrollar enfermedades hipertensivas del embarazo, y en contextos donde el consumo de calcio sea bajo¹⁵. Sin embargo, su consumo está asociado a diversos factores tal como lo reporta una investigación realizada en Huancayo, Perú. La gran mayoría de gestantes refirieron consumir calcio con una mayor frecuencia a mayor edad gestacional, entre las que percibían que tomarlo trae beneficios y en las que percibían que consumirlas tenía un alto costo. Por el contrario, tomaron menos calcio las que tenían estudios técnicos, las que

trabajaban y las que tenían alguna discapacidad; ajustado por el que les hayan explicado los beneficios de tomarlas.¹⁶

La predicción o pronóstico de la PE y su relación con los niveles de calcio sérico no está definida totalmente por la literatura. La patogénesis de la hipocalcemia en la PE es controvertida, y teóricamente podría ser debida a la disminución de la absorción intestinal, al incremento de la captación de calcio por el feto o a la alteración de la reabsorción del calcio. Esta disminución de las concentraciones del calcio sérico puede ser explicada por las alteraciones en la reabsorción de calcio tubular más que por una modificación en la filtración glomerular¹⁷. Por su parte, la excreción urinaria de calcio disminuye con el aumento de la gravedad de los trastornos hipertensivos inducidos por el embarazo, pero esta tendencia no se observa en la hipertensión crónica¹⁸. Se ha demostrado que la hipocalciuria está presente en la PE, sugiriendo que los valores de excreción de calciuria pueden ser útiles en su predicción y en la diferenciación entre varias formas de hipertensión durante el embarazo.¹⁹

La alteración del calcio durante el embarazo se ha relacionado con aumento en las cifras tensionales maternas y la aparición de PE, lo que conlleva un aumento de la prematuridad²⁰. Por ello, el calcio a dosis efectiva (> 1 g) disminuye de manera significativa el riesgo para desarrollar PE y el riesgo de parto prematuro. Especialmente en mujeres con baja ingesta de calcio (< 900 mg diarios) se recomienda la suplementación de calcio 1,5 g de calcio elemental diario dividido en tres tomas después de las comidas desde las 12 semanas de gestación hasta el parto¹⁹. De esta manera, resulta conveniente el consumo de calcio en las mujeres embarazadas, pero resulta además beneficioso establecer un control del conteo de los niveles de calcio para lograr establecer la posibilidad de PE durante el periodo gestacional o, más grave aún, durante el trabajo de parto, siendo éste una complicación de alto riesgo para la vida de la madre y hasta del niño por nacer.

La concentración de calcio intracelular es un importante determinante del tono, contractilidad y reactividad vascular. El calcio intraplaquetario se ha visto que tiende a aumentar en la 2ª mitad del embarazo normal, el cual es mayor en mujeres con PE y eclampsia. El magnesio intracelular medido en células rojas está disminuido en mujeres con PE. La administración de magnesio o antagonistas del calcio en PE y eclampsia reduce la respuesta presora en estas

pacientes. Un estudio escandinavo no encontró relación con dieta baja en magnesio y el desarrollo de PE.²¹

En Pinar del Río, Cuba, en el Hospital Ginecoobstétrico "Justo Legón Padilla" se realizó una investigación que buscó como objetivo conocer el comportamiento del ión calcio en los estados hipertensivos durante el embarazo. Se obtuvo que el nivel bajo de calcio fue significativo en todos los subgrupos del grupo estudio, por lo que se concluyó que las pacientes que sufren de hipertensión durante el embarazo, cualquiera sea su estado, se acompañan de una disminución en los niveles plasmáticos de calcio.²²

Otro estudio fue realizado en la Sala de Labor y Parto del Hospital Escuela, Tegucigalpa, Honduras. Su objetivo fue determinar la relación que existe entre los niveles de calcio sérico y la hipertensión inducida por el embarazo. Los resultados fueron que de las 425 pacientes con hipertensión inducida por el embarazo, 231 (54.4%) mostraron datos de calcio sérico bajo (<8.5) vs 6 pacientes del grupo control (1.3%). Se concluyó que las pacientes embarazadas con preeclampsia severa presentan niveles de calcio sérico por debajo del normal en comparación con las demás categorías de pacientes con hipertensión inducida por el embarazo, de modo significativo ($p < 0.05$).²³

Asimismo, una revisión sistemática realizada en Lima, Perú, arrojó que la falta de un conocimiento preciso de la etiología de la preeclampsia no permitía 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 preeclampsia²⁴. En la práctica clínica sólo se recomienda y se considera eficaz el uso de calcio y aspirina en dosis bajas. La suplementación con calcio (carbonato cálcico, 1.000-2.000 mg/día) y el uso de pequeñas dosis diarias (50-170 mg) de aspirina para grupos de riesgo son las únicas alternativas que han demostrado cierto grado de eficacia en ensayos clínicos aleatorizados (Grado A de recomendación).²⁵

En el contexto nacional, en la consulta prenatal en el Hospital Central Dr. Urquinaona de Maracaibo, se llevó a cabo una investigación con el objetivo de establecer la utilidad de las concentraciones séricas de calcio total e ionizado en el segundo trimestre del embarazo como predictor del desarrollo de preeclampsia. Se encontró que las pacientes que desarrollaron

preeclampsia presentaron valores significativamente más bajos de calcio total (6.6 ± 2.3 mg/dl) e ionizado (0.9 ± 0.2 mmol/l) comparado con las pacientes que no desarrollaron preeclampsia (8.1 ± 0.9 mg/dl y 1.2 ± 0.4 mmol/l; respectivamente; $p < 0.001$). Sin embargo, se observó que ninguno de los marcadores presentó un valor de área bajo la curva mayor de 0.75 que fuese significativa y permitiera su uso para la predicción de la preeclampsia. Se concluyó que las concentraciones séricas de calcio total e ionizado en el segundo trimestre no son útiles en la predicción del desarrollo de preeclampsia.²⁶

Finalmente una revisión sistemática también fue realizada con el objetivo de analizar la evidencia sobre el tema referido a la aspirina, calcio y prevención de preeclampsia. Los resultados arrojaron que el suplemento de calcio demostró una reducción de la preeclampsia, en general del 52 %, que fue más evidente en las mujeres de alto riesgo (78 %-88 %) y en las de bajo consumo de calcio (64 %). En el grupo que recibió suplemento de calcio, también hubo reducción estadísticamente significativa de hipertensión severa de la gestación (29 %-30 %). De acuerdo a las investigaciones revisadas se concluyó que la reducción de la preeclampsia, la morbilidad severa y la mortalidad materna, apoyan el uso de suplemento de calcio durante el embarazo, particularmente en mujeres con bajo consumo.²⁷

Con todo, el calcio sérico representa un estudio clínico de laboratorio el cual podría ser una herramienta efectiva para el diagnóstico preventivo de la PE, sobre todo en los actuales momentos en los que Venezuela debe enfrentar una inseguridad alimentaria en términos de acceso, disponibilidad, o bio-utilización de los alimentos, los cuales generan importantes impactos en el estado nutricional de sus miembros, sobre todo de aquellos pertenecientes a los grupos más vulnerables como por ejemplo mujeres embarazadas, mujeres lactantes, adultos mayores y niños menores de cinco años.²⁸

Con todo lo anterior se coincide en la importancia de establecer en el control prenatal el uso del calcio sérico como elemento pronóstico de la preeclampsia, coincidiendo que esta enfermedad es categorizada como un problema de salud pública. Situación que no es distinta en la localidad de Puerto Cabello del estado Carabobo, específicamente en el hospital “Dr. Adolfo Prince Lara”, en el cual se ha podido constatar por observaciones exploratorias una alta incidencia de embarazadas que acuden al área de maternidad por trabajo de parto, entre las

cuales en su mayoría presentan trastornos hipertensivos asociados a la PE, lo que conlleva a desarrollar toda una serie de complicaciones médicas que pueden acarrear mortalidad materna. Cabe señalar que en la consulta prenatal del mismo centro de salud se evidencia algunas embarazadas con problemas hipertensivos, por lo que no es una constante real al momento del parto reconocer los síntomas de esta patología a no ser que se realicen los exámenes de rutina.

Uno de los objetivos del milenio es la disminución de muerte materna, y siendo la PE, y la eclampsia sus primeras causas de muerte materna en el país y una de las principales causas de morbimortalidad a nivel mundial, es fundamental el conocimiento apropiado de estas patologías y sobre todo lo relacionado con el diagnóstico y el manejo actualizado y oportuno en base a la evidencia científica más actualizada, lo cual ayudará a disminuir la morbimortalidad materna-perinatal y todas las complicaciones que pueden presentarse. Además, los establecimientos de salud y el personal médico que atiende a gestantes deben adoptar políticas, protocolos y directrices para hacer frente a las complicaciones maternas.²⁹

Existen diferentes intervenciones para la prevención de la preeclampsia: dieta baja en sal, diuréticos, antioxidantes, aspirina³⁰ o heparina, suplementación con calcio³¹⁻³⁴. Sin embargo, se necesita conocer si por ejemplo este último, a modo de muestra de calcio sérico, podría dar luces como elemento predictor de preeclampsia. En tal sentido resulta relevante investigar si el calcio sérico puede ser un elemento para detección a tiempo de este problema de salud que aqueja a esta población, que en su mayoría se encuentra vulnerable a condiciones socio-económicas adversas que puedan establecer un control prenatal efectivo.

De lo planteado anteriormente se buscó responder la interrogante ¿Cuál es el estado actual de los hallazgos científicos sobre el calcio sérico como factor pronóstico de preeclampsia en las embarazadas? Para responderla el objetivo principal fue analizar la evidencia científica documental sobre el calcio sérico como factor pronóstico de preeclampsia en las embarazadas. El estudio aporta conocimientos en este campo científico a otros investigadores que aborden la temática, considerándose que la relación del calcio y la preeclampsia aún no está del todo definida, por lo tanto, esta investigación genera un mayor análisis de acciones que lleven al diagnóstico efectivo de la preeclampsia en las embarazadas a través de exámenes confiables.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo una revisión sistemática siguiendo las indicaciones del Manual Cochrane³⁵ y las recomendaciones del informe PRISMA³⁶. Se efectuó una búsqueda en revistas científicas en español provenientes de datos e información electrónica en base SciELO y Google Académico. Para la búsqueda de la literatura científica se utilizaron los siguientes Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS)³⁷: preeclampsia, calcio sérico, embarazo y pronóstico. La búsqueda sistemática se realizó utilizando las combinaciones de descriptores antes mencionados, así como también su definición y sinónimos (Tabla 1).

Tabla 1. Descriptores en Ciencias de la Salud, definiciones y sinónimos.

Descriptores	Definición del descriptor	Sinónimos	Descriptor en inglés
Preeclampsia	Complicación del embarazo caracterizada por un complejo de síntomas que incluyen hipertensión materna y proteinuria, con o sin edema patológico. Los síntomas pueden ir de más benigno a grave.	- Gestosis - Toxemias del Embarazo	Pre-Eclampsia
Calcio sérico	El calcio sérico es un examen de laboratorio para medir la cantidad de calcio en la sangre. Presencia de calcio en la sangre. Concentración de calcio en la sangre.	Calcemia	Serum calcium
Embarazo	Estado durante el que los mamíferos hembras llevan a sus crías en desarrollo (embrión o feto) en el útero, antes de nacer, desde la fertilización hasta el nacimiento.	Gestación	Pregnancy
Pronostico	Predicción de las probables consecuencias de una enfermedad que se basa en las condiciones individuales y en el curso usual de la enfermedad que ha sido visto previamente en situaciones similares.	Factor Pronóstico	Prognosis

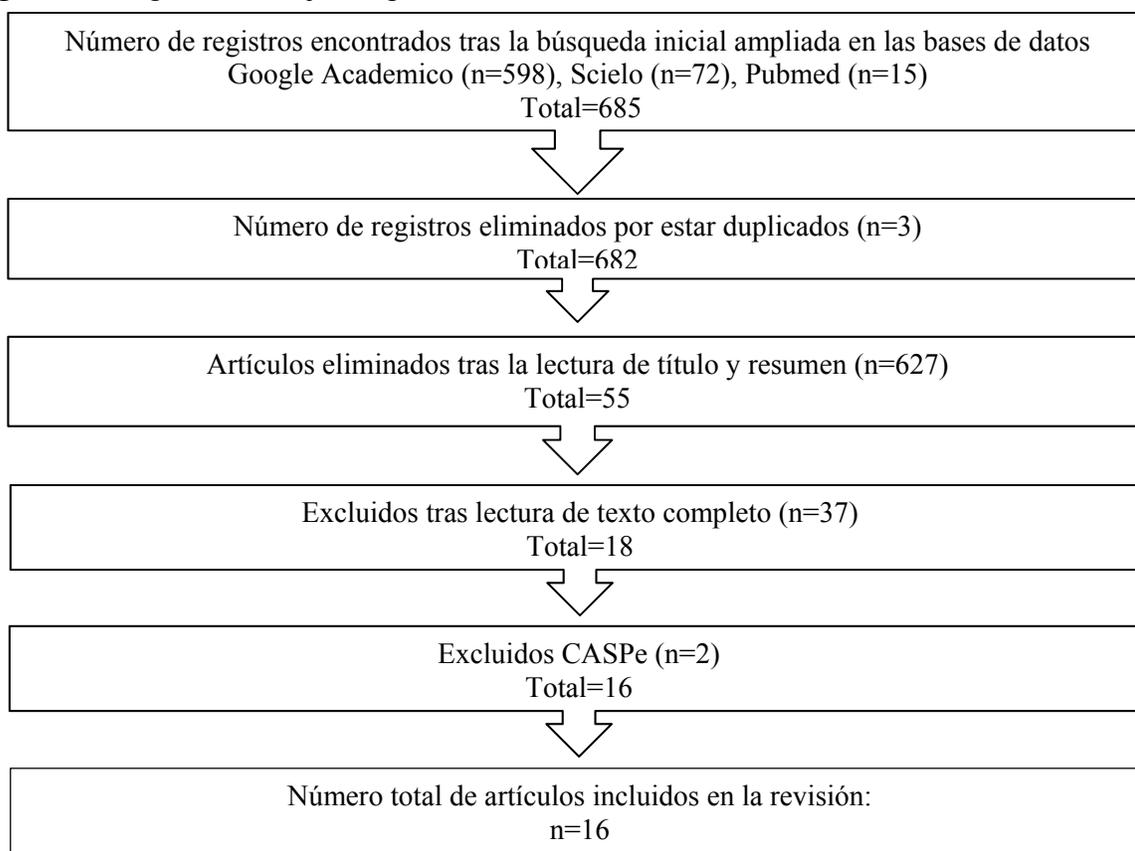
Fuente: (Herrera K, 2023).

En lo referente a los criterios de inclusión, se tomaron en cuenta artículos publicados con evidencia científica relacionada al calcio sérico como factor pronóstico de la preeclampsia en las embarazadas, con cualquier enfoque o metódica en la investigación registrada. La revisión incluyó artículos y trabajos de investigación científica en español tanto cualitativos como

cuantitativos publicados desde el año 2018 hasta el 2022, que hayan estudiado dicha temática. Para los criterios de exclusión se tomó en cuenta que las investigaciones no fuesen de otra área diferente al de ciencias de la salud y, sumado a ello, que tuviesen baja calidad metodológica después de aplicar la herramienta de evaluación de acuerdo a cada una de sus matrices metodológicas.

En lo referente a los criterios de exclusión se determinó lo siguiente: 1) estudios que no cumplieron con los criterios de calidad de CASPe³⁸, 2) estudios publicados hace más de 5 años. Inicialmente se realizó la búsqueda y primera selección de los artículos científicos utilizando los descriptores mencionados y que arrojó un total de 685 resultados, de los cuales fueron excluidos 3 por estar repetidos, de los 682 artículos restantes se descartaron 627 luego de leer el título y el resumen, quedando un total de 55 artículos. Después se procedió a leer los artículos completos, quedando un total de 18 estudios, que luego fueron analizados con los instrumentos de CASPe para evaluar la calidad metodológica. Finalmente, 16 artículos, todos de enfoque positivista, fueron incluidos en esta revisión (Figura 1).

Figura 1: Diagrama de flujo del proceso de selección de artículos.



Fuente: (Herrera K, 2023).

La información extraída de los estudios para efectos de análisis fue: título, objetivo, autor(es), año, lugar, tipo de artículo, enfoque, metódica, resultados y conclusiones principales. Las principales características de los estudios fueron sistematizadas en la tabla de evidencia (En resguardo del investigador), y que permitió su posterior categorización y análisis. Se logró combinar, integrar y describir en torno a categorías lo emergente de las principales características generales y hallazgos de los estudios que se seleccionaron. Los resultados fueron descritos mediante síntesis narrativa en cada una de las categorías identificadas previamente. Finalmente, fueron discutidos los resultados y presentadas las conclusiones en términos de implicaciones para la práctica e investigación médica.

RESULTADOS

Se resumieron las características básicas de cada artículo incluido, que fueron realizados en Venezuela³⁹, Reino Unido^{40,48}, Ecuador^{41,42,49,52,53,54}, Cuba⁴³, Perú^{44,47}, Mexico⁴⁵, Costa Rica⁴⁶, Brazil⁵⁰ y España⁵¹. Se incluyeron 3 revisiones sistemáticas^{39,47,51}, 1 revisión sistemática y meta-análisis combinado⁴⁰, 4 prospectivas observacionales^{43,49,52,53}, 2 retrospectivas^{41,54}, 4 revisiones bibliográficas^{42,45,46,50}, 1 descriptivo⁴⁴ y 1 ensayo multipaís⁴⁸.

Emergieron seis (06) categorías: 1) Preeclampsia: etiología compleja, 2) Historia clínica fundamental en diagnóstico de preeclampsia, 3) Consumo de calcio o suplementos de calcio como medida preventiva para preeclampsia, 4) Consumo de calcio o suplementos de calcio como medida no preventiva para preeclampsia, 5) Calcio sérico no predictor de preeclampsia, 6) Marcadas limitaciones en otros predictores de preeclampsia.

Preeclampsia: etiología compleja

El conocimiento sobre los síndromes hipertensivos ha progresado, sin embargo, su etiología aún sigue siendo compleja, multifactorial y aún no se comprende completamente³⁹. La preeclampsia (PE) particularmente tiene una compleja fisiopatología asociada.⁴⁶ La predicción de la PE involucra varias cuestiones, como las lagunas en su fisiopatología, la diversidad de formas clínicas y la heterogeneidad entre las poblaciones.⁵⁰

Historia clínica fundamental en diagnóstico de preeclampsia

La evaluación clínica inicial debe comenzar con una anamnesis y un examen físico materno-fetal completo, incluyendo un perfil biofísico fetal (ecografía fetal para estimar el peso fetal y la cantidad de líquido amniótico, y pruebas anteparto). Se debe solicitar un hemograma con recuento de plaquetas, creatinina, LDH, AST, ALT, ácido úrico y pruebas de proteinuria.³⁹

En cualquier contexto, la historia clínica es fundamental, ya que proporciona datos importantes y sigue siendo la forma eficaz de identificar a las mujeres embarazadas con mayor riesgo de desarrollar PE⁵⁰. A través de criterios clínicos y de laboratorio, la PE puede

diagnosticarse de forma correcta, sin tener confusión sobre otros trastornos hipertensivos durante el embarazo⁴⁶. En efecto, conocer los criterios de severidad de la PE ayuda en la decisión del manejo definitivo para cada paciente, por lo tanto, un adecuado abordaje clínico más exámenes de laboratorio y técnicos (rayos X, electrocardiograma, electroencefalograma, densitometría ósea) forman parte de la evaluación a realizar previo al manejo definitivo.⁴⁶

Asimismo, un adecuado seguimiento prenatal ayuda a la identificación de factores de riesgo para tener una oportuna prevención⁵⁴. Algunas condiciones clínicas más asociadas a tener en cuenta con el desarrollo de PE son hipertensión crónica (PAD entre 80 y 89 mmHg en 1ª visita prenatal), edad > 40 años y primíparas, edad > 40 años y multíparas, IMC > 30 en 1ª visita prenatal, antecedentes familiares de preeclampsia (madre, abuela, hermana), nuliparidad, gestación múltiple, diabetes mellitus preexistente, historia previa de preeclampsia y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.⁵⁰

La interpretación de la magnitud de los riesgos relativos asociados a cada una de estas condiciones clínicas puede ser diferente según la experiencia de cada profesional, y los riesgos serán menos o más valorados⁵⁰. La conducta posterior dependerá de los resultados de la evaluación inicial y la edad gestacional [3].³⁹

Consumo de calcio o suplementos de calcio como medida preventiva para preeclampsia

Generalmente, se resalta la importancia de las medidas preventivas a través del consumo de calcio^{39,40,42,47,49,52,53} con el fin de minimizar el riesgo de PE.

Con evidencia de moderada calidad, una investigación concluyó que se debe usar suplementos de calcio (1 g por día) para la reducción del riesgo de PE⁴⁷. Mientras que otra investigación arrojó que su uso a dosis altas (≥ 1 g/día), en particular para las mujeres con dietas bajas de calcio [112, 113], reduce el riesgo de PE; con evidencia de baja calidad.³⁹

Otra investigación arrojó que el calcio a dosis efectiva (> 1 g) disminuye de manera significativa el riesgo para desarrollar PE y el riesgo de parto prematuro, especialmente en mujeres con baja ingesta de calcio (< 900 mg diarios). Los autores recomiendan la

suplementación de calcio 1,5 g de calcio elemental diario dividido en tres tomas después de las comidas desde las 12 semanas de gestación hasta el parto. [3,15,16].⁴²

Asimismo, se realizó una comparación entre las cifras tensionales de pacientes que no desarrollaron PE, dividiéndolos en dos grupos; las que usaron suplemento de calcio y las que no usaron suplemento de calcio, lo que reflejó de manera relativa una relación positiva entre la administración de calcio y el desarrollo de PE; es decir, las pacientes que recibieron calcio o suplementos de éstos manejaron cifras tensionales bajas en comparación a las pacientes que no recibieron el suplemento de calcio.⁵³

Otra investigación reportó que existe una relación importante entre los niveles bajos de calcio y la hipertensión grave en el embarazo⁴³. Un consumo bajo de calcio fue el único factor que influyó en el desarrollo de PE leve y severa informa otra investigación⁵². Así que los suplementos de calcio en dosis bajas y altas son efectivos para la prevención de la PE en mujeres con bajo consumo de calcio. Esto tiene implicaciones para la implementación a nivel de la población donde el calcio en la dieta es bajo y la implementación específica donde la ingesta promedio es adecuada.⁴⁰

Por tanto existe una asociación positiva a favor del efecto preventivo del calcio o suplementos del calcio reduciendo este riesgo hasta 12 veces⁴⁹. Es además una intervención costo efectiva, donde el beneficio mayor lo tendrían los grupos de gestantes de alto riesgo.^{41,42,47}

Consumo de calcio o suplementos de calcio como medida no preventiva para preeclampsia

Tan sólo dos investigaciones arrojaron que el consumo del calcio no se considera como un factor preventivo o de riesgo para el desarrollo de la enfermedad^{44,48}. La primera concluyó que no existía relación entre tales variables (OR = 0.1393; IC 95%: 0.034 – 1.163)⁴⁴. La otra arrojó que la suplementación con calcio desde antes del embarazo y hasta las 20 semanas de gestación no mostró una reducción significativa en la PE recurrente en comparación con el placebo. Para esta última, como el ensayo se diseñó para detectar un tamaño de efecto grande, no se pudo descartar un efecto pequeño a moderado de esta intervención.⁴⁸

Calcio sérico no pronóstico de preeclampsia

No se obtuvo evidencia científica actualizada que respalde el uso del calcio sérico como predictor de PE. Por lo tanto, no se pudo respaldar o contradecir investigaciones antecedentes como la de Balestena y Padilla²², y la de Wood y Gómez²³. La primera concluyó que cualquiera fuese el estado de las pacientes que sufrían de hipertensión durante el embarazo, presentaban una disminución en los niveles plasmáticos de calcio. Mientras que la segunda concluyó que las pacientes embarazadas con PE severa presentaban de modo significativo niveles de calcio sérico por debajo del normal en comparación con las demás categorías de pacientes con hipertensión inducida por el embarazo.

Marcadas limitaciones costo-efectivas en otros predictores de preeclampsia

En cuanto a otros predictores, la tendencia no es alentadora. Una investigación reporta que hasta la actualidad se han desarrollado múltiples y muy variados modelos para la predicción de la PE, sin embargo, el alto grado de heterogeneidad entre los estudios impide la selección del mejor modelo o un análisis agregado de los modelos de pronóstico[87].³⁹

Considerando la introducción de biomarcadores en el contexto de la predicción de la PE, no hay evidencia de que deban incorporarse de forma rutinaria, debido a las limitaciones en la sensibilidad y a los costos de su incorporación⁵⁰. Meads et al, en un análisis realizado en 2008 en el Reino Unido, incluyendo factores maternos, UAPI, proteinuria, fibronectina total y hormona gonadotropina coriónica, concluyeron que desde la perspectiva del Servicio Nacional de Salud del Reino Unido, la estrategia de cribado en el primer trimestre no era coste-efectiva.⁵¹

No todas las pruebas predictivas ofrecen una sensibilidad razonable. Por lo tanto, al igual que el Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (ACOG, siglas en inglés) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), se recomienda basar la predicción de la PE en la historia clínica de la paciente [1,7].⁵⁰

DISCUSIÓN

Los hallazgos indican que la PE es una patología de etiología bastante compleja^{3,46,50}, lo cual concuerda con De Jesús et al⁷ y Pereira et al¹⁰. Su fisiopatología ha estado sujeta a investigación por décadas dada tal complejidad y poca claridad; no sólo depende de las condiciones periconcepcionales, del feto y del genotipo placentario, sino también depende de la pareja-susceptibilidad paterna y de la capacidad del sistema inmune materno para tratar con el embarazo; así como de factores genéticos.⁵⁵

Cuatro investigaciones apoyan como fundamental la realización de un buen historial clínico^{39,46,50,54}, comenzando con una anamnesis y un examen físico materno-fetal completo^{39,50} incluidos los de laboratorio y técnicos⁴⁶. También un adecuado seguimiento prenatal para identificar factores de riesgo⁵⁴. La conducta posterior dependerá de los resultados de la evaluación inicial y la edad gestacional [3]³⁹. Todo lo anterior concuerda con Pacheco¹¹ y Rodríguez¹² quienes manifiestan que la anamnesis es una de las consideraciones más importantes en el cuidado prenatal con preguntas sobre factores clínicos de riesgo.

En sospecha de PE es necesaria una anamnesis “clinométrica” que permita el acercamiento a aquellos factores de riesgo manifiestos. La anamnesis así como una historia clínica completa no es sólo una habilidad importante que se debe aprender sino que además esta última se deben notifica con claridad, ya que constituye un documento legal al que se puede recurrir para casos médico-legales⁵⁶. La ventana de actuación en la prevención de la PE está en el primer trimestre, por lo que cada institución debe asumir un modelo de cribado que pueda adaptarse a los medios que disponga y a sus circunstancias organizativas.⁵⁷

Siete investigaciones resaltaron la importancia del consumo de calcio o suplementos de calcio para la reducción del riesgo de PE^{39,40,42,47,49,52,53}, en particular para las mujeres con dietas bajas de calcio^{39,40,42}. Además, tres investigaciones sustentan esto como de mayor beneficio para los grupos de gestantes de alto riesgo^{41,42,47}. Lo anterior guarda relación con González¹⁴ sobre que el bajo consumo de calcio puede representar un factor de riesgo para el desarrollo de

PE, y la Organización Mundial de la Salud (OMS) que recomienda la suplementación con altas dosis de calcio (1.5 a 2.0 g/d) para prevenir la PE, particularmente en mujeres con alto riesgo de desarrollar enfermedades hipertensivas del embarazo, y en contextos donde el consumo de calcio sea bajo¹⁵. El nivel de evidencia para esta recomendación prenombrada es de moderada calidad, lo cual, en la revisión, concuerda con la investigación realizada por Guevara y cols⁴⁷, pero contrario a la de Carrión y cols³ cuyo nivel de evidencia mostró ser de baja calidad. Con todo, los esquemas de suplementación de vitaminas y minerales deben de individualizarse según el contexto específico de cada mujer, tomando en cuenta su perfil de riesgo y condiciones que puedan afectar la adherencia.⁴⁵

Sólo dos investigaciones arrojaron que el consumo de calcio o suplemento de calcio no se considera un factor preventivo o de riesgo para el desarrollo de la enfermedad^{44,48}, sin embargo, las evidencias epidemiológicas soportan que la incidencia de PE es inversamente proporcional al consumo de calcio. Una investigación de Cochrane que incluyó trece investigaciones clínicas aleatorizadas reportó que existe gran heterogeneidad para algunas investigaciones y que la PE se reduce cerca del 50%, siendo mayor en poblaciones de alto riesgo de PE^{27,58}

Contrario a lo anterior, la determinación del calcio sérico como pronóstico de PE no se observó en los hallazgos de ninguna de las investigaciones en esta revisión. Tampoco se observó investigación actualizada que respalde los hallazgos de Balestena y Padilla²² sobre que las pacientes que sufren de hipertensión durante el embarazo, cualquiera que sea su estado, se acompañan de una disminución en los niveles plasmáticos de calcio. Tampoco se observó lo concluido por Wood y Gómez²³, de que las pacientes embarazadas con PE severa presentan niveles de calcio sérico por debajo del normal y de modo significativo en comparación con las demás categorías de pacientes con hipertensión inducida por el embarazo.

Aunado a lo anterior, dos investigaciones arrojaron que no hay evidencia que respalde el uso de algún predictor para la preeclampsia^{50,51} debido principalmente a las marcadas limitaciones en la sensibilidad y los costos elevados de su incorporación^{50,51}. Esta premisa incluye el Doppler de arterias uterinas en el 1 ° y 2 ° trimestre y los siguientes marcadores sanguíneos: proteína A plasmática asociada al embarazo (PAPP-A), desintegrina y metaloproteasa-12 (ADAM-12), proteína placentaria-13 (PP-13), ácido úrico, leptina, homocisteína, tirosina

quinasa-1 tipo fms soluble (sFlt-1) y factor de crecimiento placentario (PIGF), así como marcadores urinarios como albuminuria y calciuria.⁵⁰

La falta de estandarización de los marcadores angiogénicos, y la escasez de estudios prospectivos y de investigaciones que determinasen la mejor combinación predictiva de PE para su aplicación en la práctica clínica han ralentizado el consenso hasta ahora. Aunque la relación sFlt-1/PIGF destacó hace años como el marcador más prometedor, tan solo las guías alemanas lo habían incluido explícitamente [77]. Y para 2016 ya se inicia la recomendación por parte de la guía NICE del uso del PLGF^{Triage} de Alere®, con punto de corte⁵¹. Sin embargo, es notable que los miembros del comité en la guía 2022, junto a la recomendación de su uso, notifica que no hay en la actualidad un procedimiento internacional normalizado o de referencia para las pruebas de PLGF o sFlt-1 o método de referencia internacional para tales pruebas. Y añade que es algo importante para la garantía de calidad externa de los laboratorios que ofrecen estas pruebas, y el comité exhorta al desarrollo de tales normas.⁵⁹

Finalmente, la identificación de los riesgos de desarrollar un problema es lo que entendemos por predicción. Se basa en suposiciones de que los fenómenos se repetirán de manera constante¹². La presente revisión no encontró evidencia actualizada que indicase el calcio sérico como predictor de PE. Para la predicción de esta patología lo más importante son los antecedentes en la historia clínica de las pacientes que pueden desencadenarla^{39,46,50,54}; el detectar tales factores de riesgo provocará una mejor atención y cuidado durante el control del embarazo. Los biomarcadores, el Doppler, el índice de masa corporal, la presión arterial media, solos o en combinación, tienen un valor predictivo pobre para PE, y los estudios son heterogéneos, tal como lo refiere la investigación de Rodríguez y Neri¹². Como todo trastorno hipertensivo del embarazo, el control prenatal con profesionales capacitados en su diagnóstico y clasificación correcta es el primer paso necesario para disminuir sus complicaciones. El éxito con esta patología depende del diagnóstico oportuno, de la edad gestacional y del manejo apropiado, y no son necesarios sofisticados equipos o tecnologías, ni drogas poderosas; se requiere un recurso humano capacitado en su diagnóstico y manejo.⁵⁸

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Los hallazgos de la presente revisión sistemática permiten concluir que no hay evidencia actualizada que avale que el calcio sérico sea un factor útil para el pronóstico de preeclampsia. Al ser de etiopatogenia compleja y multifactorial, tampoco ningún otro factor ha sido avalado con alto rango predictivo para esta patología. Sin embargo, el consumo de calcio o suplementos de calcio destaca la presencia de criterios menores de riesgo para preeclampsia con el consecuente menor desarrollo de la enfermedad. Finalmente, y en correspondencia a las marcadas limitaciones costo-efectivas en otros predictores de preeclampsia, la historia clínica de la paciente es fundamental para un diagnóstico oportuno, clasificación correcta y manejo apropiado por parte del médico especialista.

Se recomienda ampliar la búsqueda sistemática a otras bases de datos y otros idiomas. Asimismo, realizar estudios observacionales que hagan un mayor seguimiento longitudinal a través de la medición de los niveles de calcio sérico en pacientes con diagnóstico de PE.

Los médicos especialistas y residentes deben tomar en cuenta su papel fundamental en la redacción de una historia clínica clara y completa, adaptándose, asimismo, a los medios que se dispongan y a las circunstancias organizativas de la institución sanitaria en la que labore. Igualmente, seguir recomendando el consumo de calcio y suplementos de calcio a embarazadas con bajos niveles o con riesgo de PE.

REFERENCIAS

1. Estados hipertensivos y embarazo 2017. Consenso de Obstetricia FASGO 2017. [Citado enero 2023] Disponible http://www.fasgo.org.ar/archivos/consensos/Consenso_Fasgo_2017_Hipertension_y_embarazo.pdf
2. Recomendaciones de la OMS para la prevención y el tratamiento de la preeclampsia y la eclampsia. 2014. [en Línea]. Organización Mundial para la Salud. [Citado enero 2023] Disponible: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/138405>
3. Monar, E. Prevención de preeclampsia en gestantes de alto riesgo: uso de calcio y aspirina. Riobamba 2018 [en línea]. Ecuador: Universidad Nacional de Chimborazo, Facultad de Ciencias de la Salud; 2021. [Citado 11 sep 2022] Disponible <http://dspace.unach.edu.ec/bitstream/51000/8287/1/5.TESIS%20Erika%20Paulina%20Monar%20Naranjo-MED.pdf>
4. Garcia ML. Evaluación Doppler en los trastornos hipertensivos del embarazo. Hospital “Dr. Adolfo Prince Lara”. Estado Carabobo años 2011-2013. 2014. [Tesis Especialista Perinatología]. Venezuela: Universidad de Carabobo, Facultad de Ciencias de la Salud; 2014. [Citado 11 sep 2022]. Disponible: <http://mriuc.bc.uc.edu.ve/bitstream/handle/123456789/5801/mgarc%c3%ada.pdf?sequence=1>
5. Martín R, Marín I, Gorostidi M. Hipertension arterial y embarazo. Revistanefrologia. 2011 [Citado 11 sep 2022]; 4(2): 1-56. Disponible: <https://www.revistanefrologia.com/es-hipertension-arterial-embarazo>
6. Lapidus A. Coord. Consenso de Obstetricia “Estados hipertensivos y embarazo”. FASGO. 2017 [Citado 11 sep 2022]. Disponible: http://www.fasgo.org.ar/archivos/consensos/Consenso_Fasgo_2017_Hipertension_y_embarazo.pdf
7. De Jesús A, Jiménez M, González D, De la Cruz P, Sandoval L, Kuc L. Características clínicas, epidemiológicas y riesgo obstétrico de pacientes con preeclampsia-eclampsia. Rev Enferm Inst Mex Seguro Soc. 2018. [Citado 11 sep 2022]. 26(4): 256-262. Disponible: <https://www.medigraphic.com/pdfs/enfermeriaimss/eim-2018/eim184e.pdf>
8. Rojas, A. Patiño, A. Factores de riesgo que inciden en la mortalidad materna en el Hospital Central de Maracay. Venezuela. Universidad Militar Bolivariana Academia Técnica Militar Bolivariana Núcleo de Ciencias de la Salud. Disponible: <http://saber.ucv.ve/bitstream/10872/11615/1/LIBRO%20DE%20RESUMENES%20REV%2022072015.pdf>

9. Rojas PL, Villagómez VM, Rojas-Cruz CA, Rojas-Cruz AE. Preeclampsia - eclampsia diagnóstico y tratamiento. Rev Eug Esp. 2019. [Citado 9 sep 2022]. 13(2). Disponible: http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?pid=S2661-67422019000200079&script=sci_arttext
10. Pereira, J., Pereira, Y., Quirós L., Actualización en preeclampsia. [en línea]. Revista Médica Sinergia. Vol. 5. Num. 1. enero 2020, e340 ISSN: 2215-4523, e-ISSN: 2215-5279 [Citado 9 sep 2022] Disponible: <https://doi.org/10.31434/rms.v5i1.340>.
11. Pacheco-Romero J. Introducción al Simposio sobre Preeclampsia. Rev Peru Ginecol Obstet. 2017. [Citado 10 abr 2023]. 63(2). Disponible: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322017000200007
12. Rodríguez-Ballesteros R, Neri-Ruz E. Preeclampsia: ¿es posible su predicción y prevención en la actualidad? Rev Sanid Milit Mex.2017. [Citado 10 abr 2023]. 71(5). Disponible: <https://revistasanidadmilitar.org/index.php/rsm/article/view/122/123>
13. Phipps, E. A., Thadhani, R., Benzinger, T., & Karumanchi, S. A. (2019). Pre-eclampsia: Pathogenesis, novel diagnostics and therapies. Nature Reviews Nephrology, 15(5), 275-289. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0119-6> Recuperado en: Monar, E. Prevención de preeclampsia en gestantes de alto riesgo: uso de calcio y aspirina. Riobamba 2018
14. González, J. Calcio y preeclampsia. Pontificia Universidad Javeriana. 2013.
15. Organización Mundial de la Salud. Ginebra: OMS; 2013. Directriz: suplementos de calcio en mujeres embarazadas. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85120/9789241505376_eng.pdf
16. Lazo-Escobar D, Egoavil-Araujo I, Verastegui-Díaz A, Mejía CR. Factores asociados a la toma de suplementos de calcio en gestantes en la ciudad de Huancayo, 2018. Rev. chil. obstet. ginecol. 2018. [Citado 11 sep 2022]. 83(6). Disponible: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262018000600595
17. Bermúdez-Peñaloza X, Reyna-Villasmil E, Mejía-Montilla J, Santos-Bolívar J, Torres-Cepeda D, Reyna-Villasmil N, Fernández-Ramírez A. Calcio sérico total e ionizado en el segundo trimestre del embarazo como predictor de preeclampsia. Perinatología y Reproducción Humana; 2017. [Citado 11 sep 2022]. Disponible: <https://www.elsevier.es/es-revista-perinatologia-reproduccion-humana-144-avance-resumen-calcio-serico-total-e-ionizado-S0187533717300043>
18. McMaster K, Kaunitz AM, Burbano de Lara P, Sánchez-Ramos L. Una revisión sistemática y metanálisis de la hipocalciuria en la preeclampsia. Int J Gynaecol Obstet. 2017. [Citado 11 sep 2022]. 138(1). Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28369876/>
19. Ingec M, Nazik H, Kadanali S. Excreción urinaria de calcio en preeclampsia severa y eclampsia. Clin Chem Lab Med. 2006. [Citado 13 oct 2022]. 44(1). Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16375585/>

20. Reina-Caro AJ, Velázquez-Barrios M, Díaz-Jiménez D. Necesidad de suplementos antes y durante la gestación. *Sanum*. 2017. [Citado 13 oct 2022]. 3. Disponible: https://www.revistacientificasanum.com/pdf/sanum_v1_n3_a8.pdf
21. Barranco F et al. Principios de Urgencias, Emergencias y Cuidados Críticos. [en línea]. España: Uni.Net 2022. [Citado 13 oct 2022] Disponible: <https://uninet.edu/tratado/indautor.html>
22. Balestena JM, Padilla SP. El calcio en los estados hipertensivos del embarazo. *Rev Cubana Obstet Ginecol*. 2000. [Citado 10 abr 2023]. 26(1). Disponible: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2000000100007
23. Wood-Granwell M, Gómez-Montes A. Niveles de calcio sérico en mujeres embarazadas y su relación con la hipertensión inducida por el embarazo. *Rev Med Post Unah*. 2001. [Citado 10 abr 2023]. 6(1). Disponible: <http://www.bvs.hn/RMP/pdf/2001/pdf/Vol6-1-2001-10.pdf>
24. Díaz-Herrera J. Calcio y embarazo. *Rev Med Hered*. 2013. [Citado sep 2022]. 24(3). Disponible: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2013000300011
25. Lopes-Ramos JG, Sass N, Martins-Costa SH. Preeclampsia. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2017. [Citado 11 sep 2022]. 39:496–512. Disponible: <https://www.scielo.br/j/rbgo/a/y7nQvgTR59tPFyWfLBbYWpN/?format=pdf&lang=en>
26. Bermúdez, PX. Reyna VE. Mejía, MJ. Bolívar, Santos BJ. Torres, CD. Reyna VN, B, Fernández RA. Calcio sérico total e ionizado en el segundo trimestre del embarazo como predictor de preeclampsia. *Perinatol Reprod Hum*. 2016. [Citado 10 abr 2023]. 30(3) Disponible: <https://www.elsevier.es/es-revista-perinatologia-reproduccion-humana-144-pdf-S0187533717300043>
27. Carlos Briceño-Pérez C, Briceño-Sanabria L. Aspirina, calcio y prevención de preeclampsia. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2009. [Citado 10 abr 2023]. 69(4). Disponible: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322009000400008
28. Cardozo-Álvarez R. (In)seguridad alimentaria y desnutrición en Venezuela. *DW América Latina*. 2022 Ago; [Citado 10 abr 2023]. (Col Actualidad). Disponible: <https://www.dw.com/es/inseguridad-alimentaria-y-desnutrici%C3%B3n-en-venezuela/a-62871194>
29. Amaliev G, Uchikova E, Dimitrakova E, Amaliev I, Mladenova M. Calcium levels in urine sample in pregnant women with preeclapmsia. *Akush Ginekol (Sofia)*. 2016. [Citado 10 Abr 2023]. 55(3). Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27514141/>
30. Greene MF, Solomon CG. Aspirina para prevenir la preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017. [Citado 10 Abr 2023]. 377. Disponible: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMe1708920>

31. Marleni Hernández-Parets M, Zayas-González M, Escobar-Blanco A. Utilidad del ácido acetil salicílico en la prevención de la preeclampsia. Acta méd centro.2019. [Citado 13 oct 2022]. 13(1). Disponible: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2709-79272019000100110
32. Hofmeyr GJ, Belizan JM, von Dadelszen P. On behalf of the calcium and pre-eclampsia (CAP) study Group. Low-dose calcium supplementation for preventing pre-eclampsia: a systematic review and commentary. BJOG 2014. [Citado 13 oct 2022]. 121. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24621141/>
33. Nápoles MD. Actualización sobre las bases fisiopatológicas de la preeclampsia. Medisan 2015. [Citado 13 oct 2022].18(8). Disponible: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192015000800012
34. Organización Mundial de la Salud. (OMS). Recomendaciones de la oms para la prevención y el tratamiento de la preeclampsia y la eclampsia: consecuencias y medidas. 2014. [citado 13 oct 2022]. Disponible: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/119742?locale-attribute=es&>
35. Versión en español: Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [actualizada en marzo de 2011] [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012. Disponible <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>.
36. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ [Internet] 2021 Mar [citado 27 Oct 2021]; 372(71): Disponible: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71>
37. Descriptores en Ciencias de la Salud: DeCS [Internet]. ed. 2017. Sao Paulo (SP): BIREME / OPS / OMS. 2017 [actualizado 18 May 2017; citado 30 Oct 2021]. Disponible: <http://decs.bvsalud.org/E/homepagee.htm>
38. Instrumentos para la lectura crítica. CASPe. Programa de Habilidades en Lectura Crítica Español. [Citado 27 Oct 2022]. Disponible: <http://www.redcaspe.org/herramientas/instrumentos>
39. Carrión-Nessi FS, Omaña-Ávila OD, Romero SR, Mendoza DL, Lahoud AC, Marchis MJ, Forero-Peña DA. Síndromes hipertensivos del embarazo: pautas actualizadas para la conducta clínica. Rev Obstet Ginecol Venez. 2022. [Citado 17 Mar 2023]. 82(2): 242-263. Disponible: <https://www.sogvzla.org/wp-content/uploads/2022/04/13-R-82-2-Sindromes-hipertensivos-del-embarazo-pautas-actualizadas-para-la-conducta-clinica.pdf>
40. Woo-Kinshella ML, Sarr C, Sandhu A, Bone JN, Vidler M Moore SE, Elango R et al. Calcio para la prevención de la preeclampsia: una revisión sistemática y un metanálisis en red para guiar la atención prenatal personalizada. Obstetrics & Gynaecology. 2022. [Citado 17

41. Jambay-Reyes MD, Chumacero-Idrovo CA. Eficacia del tratamiento preventivo con calcio y aspirina en embarazadas con alto riesgo de desarrollar preeclampsia. 2022. [Tesis]. Universidad de Guayaquil. Facultad de Ciencias Médicas. [Citado 17 Mar 2023]. Disponible: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/65727>

42. Tacle-Humanante SS, Casillas-Umaginga LE, Estrada-Zamora EM. Ácido acetilsalicílico y calcio para la prevención de preeclampsia. Polo del Conocimiento. 2022. [Citado 17 Mar 2023]. 7(3). Disponible: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8399887>

43. Ferrer-Guerra M. Niveles de calcio en la hipertensión inducida por la gestación grave. Resultados perinatológicos. PortalesMedicos. 2022. [Citado 17 Mar 2023]. 17(19):808. Disponible: <https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/niveles-de-calcio-en-la-hipertension-inducida-por-la-gestacion-grave-resultados-perinatologicos/>

44. Tello-Piña A. Nivel de ingesta de calcio y preeclampsia en gestantes atendidas en centros de salud de la microrred Víctor Larco, [Tesis] Nutrición. Universidad César Vallejo. 2020. [Citado 17 Mar 2023]. Disponible: https://repositorio.ucv.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12692/75078/Tello_PA-SD.pdf?sequence=1&isAllowed=y

45. Perichart-Perera O, Rodríguez-Cano AM, Gutiérrez-Castrellón P. Importancia de la suplementación en el embarazo: papel de la suplementación con hierro, ácido fólico, calcio, vitamina D y multivitamínicos. Gac. Méd. Méx. 2020. [Citado 17 Mar 2023]. 156(3). Disponible: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132020000900001

46. Pereira-Calvo J, Pereira-Rodríguez Y, Quirós-Figueroa L. Actualización en preeclampsia. Rev.méd.sinerg. 2020. [Citado 17 Mar 2023]. 5(1):e340. Disponible: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/340/708>

47. Guevara-Ríos E, Pérez-Aliaga C, De la Peña-Meniz W, Limay Ríos O, Mez-Santibáñez L, Ching-Ganoza L, et al. Prevención y manejo clínico de pre eclampsia y eclampsia: Guía de práctica clínica basada en evidencias del instituto de referencia nacional en salud materna del Perú. An. Fac. med. 2019. [Citado 17 Mar 2023]. 80(2). Disponible: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832019000200020

48. Hofmeyr GJ, Betrán AP, Singata-Madliki M, et al. Suplementos de calcio antes del embarazo y al principio del embarazo en mujeres con alto riesgo de preeclampsia: un ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. The Lancet. 2019. [Citado

24 Mar 2023].393(10169): 330-339. Disponible:
[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)31818-X/fulltext?dgcid=raven_jbs_etoc_email#](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)31818-X/fulltext?dgcid=raven_jbs_etoc_email#)

49. Domínguez-Hermenegildo ML. Prevención de la pre-eclampsia en primigestas juveniles, uso de aspirina y calcio. [Trabajo de titulación de médico]. Universidad de Guayaquil. Facultad de Ciencias Médicas. Escuela de Medicina. [Citado 24 Mar 2023]. Disponible: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/43283>

50. Peraçoli JC, Medeiros-Borges VT, Lopes-Ramos JG, Carvalho-Cavalli R, Almeida-Martins CS, Oliveira LA, Pereira de Souza FL, et al. Preeclampsia/Eclampsia. Rev Bras Ginecol Obstet 2019. [Citado 24 Mar 2023]. 41(05). Disponible: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/html/10.1055/s-0039-1687859318-332>

51. Alcaine-Villarroya J, Barrenechea-Iparraguirre EM, Casals L, González-Rodríguez C, Navas IM, Macher-Manzano, et al. Utilidad de los marcadores bioquímicos de preeclampsia. Revista del Laboratorio Clínico. 2019. [Citado 24 Mar 2023]. 12(3):e9-e24. Disponible: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1888400818300485>

52. Fernández-Álvarez C. Relación de la presencia de preeclampsia con la baja ingesta de calcio en madres embarazadas que asisten al Centro de Salud N° 1 Centro Histórico durante el periodo febrero – marzo, 2018. [Tesis]. Universidad Católica del Ecuador. [Citado 24 Mar 2023]. Disponible: <https://repositorioslatinoamericanos.uchile.cl/handle/2250/2970957>

53. Tivan-Lascano AD. Prevención de preeclampsia en gestantes de alto riesgo: uso de calcio y aspirina. Riobamba 2018. [Trabajo de investigación médica]. Universidad Regional Autónoma De Los Andes “Uniandes”. Facultad de Ciencias Médicas. 2018. [Citado 24 Mar 2023]. Disponible: <https://dspace.uniandes.edu.ec/bitstream/123456789/9378/1/PIUAMED073-2018.pdf>

54. Monar-Naranjo EP. Prevención de preeclampsia en gestantes de alto riesgo: uso de calcio y aspirina. Riobamba 2018. [Trabajo de investigación médica]. Universidad Nacional de Chimborazo. Facultad de Ciencias de La Salud. [Citado 24 Mar 2023]. Disponible: <http://dspace.unach.edu.ec/bitstream/51000/8287/1/5.-TESIS%20Erika%20Paulina%20Monar%20Naranjo-MED.pdf>

55. González-Navarro P, Martínez Salazar GG, García Nájera O, Pérez-Calatayud AA. Preeclampsia, eclampsia y Hellp. En María Bernardette de la Luz Casillas Sánchez et al: Anestesia obstétrica en la mujer con embarazo de alto riesgo. 2019. [citado 14 Abr 2023]; Disponible: https://www.google.co.ve/books/edition/Cap%C3%ADtulo_5_Anestesia_obst%C3%A9trica_en_la/yafDDwAAQBAJ?hl=es&gbpv=1&dq=preeclampsia+compleja+FISIOPATOLOG%C3%8DA+ASOCIADA&pg=PT44&printsec=frontcover

56. Kay S, Sandhu CJ. Lo esencial en ginecología y obstetricia. 4ª. Ed. Quito: Elsevier. 2020. [citado 14 Abr 2023]; Disponible: https://www.google.co.ve/books/edition/Lo_esencial_en_ginecolog%C3%ADa_y_obstetrici/aYfiDwAAQBAJ?hl=es&gbpv=1&dq=importancia+de+anmanesis+preeclampsia&pg=PA17&printsec=frontcover
57. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Trastornos hipertensivos en la gestación. Prog Obstet Ginecol 2020. [Citado 17 Abr 2023]; 63:244-272. Disponible: <https://sego.es/documentos/progresos/v63-2020/n4/GAP-Trastornos%20hipertensivos%20gestacion.pdf>
58. De Gracia PV. Embarazo de alto riesgo II. Estados Unidos: Little French eBooks. 2020. [citado 14 Abr 2023]; Disponible: https://www.google.co.ve/books/edition/Embarazo_De_Alto_Riesgo_2/ZEGFEAAAQBAJ?hl=es&gbpv=1&dq=consumo+de+calcio+previene+preeclampsia&pg=PT142&printsec=frontcover
59. Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Asistencial. Pruebas basadas en PLGF para ayudar a diagnosticar la sospecha de preeclampsia prematura [Guía NICE N° dg49]. (2022). <https://www.nice.org.uk/guidance/dg49/resources/plgfbased-testing-to-help-diagnose-suspected-preterm-preeclampsia-pdf-1053819586501>