

# Suplementación con calcio para la prevención de la pre-eclampsia entre mujeres con baja ingesta de calcio

Villar J, Abdel-Aleem H, Merialdi M, Mathai M, Ali M, Zavaleta N,  
Purwar M, Hofmeyr GJ, Ngoc NTN, Campódonico L , Landoulsi S,  
Carroli G y Lindheimer MD

En representación del Grupo del Estudio de Suplementación con Calcio  
para la Prevención de la Pre-eclampsia

En todo el mundo, los trastornos hipertensivos del embarazo afectan aproximadamente al 9% de todos los partos y son responsables de una proporción considerable de la morbimortalidad materna y perinatal.

Aún se desconocen la etiología y la fisiopatología de la pre-eclampsia y la eclampsia y, a excepción del parto, no existen medidas preventivas o curativas eficaces.

# Programa global de la OMS para conquistar la pre-eclampsia

I will paste here the picture  
with the cover of the  
document

- Revisiones sistemáticas de procedimiento de tamizaje e hipótesis etiológica
- ECA para intervenciones preventivas
- ECAs para tratamientos
- Estudios epidemiológicos

Son pocas las intervenciones potencialmente eficaces para la prevención de la pre-eclampsia (es decir, calcio, vitaminas C y E, antiagregantes plaquetarios).

Villar J, Merialdi M et al. *J Nutr.* 2003;131: 606S-1625S  
Knight M et al. *The Cochrane library* 2004

La revisión sistemática de estudios aleatorizados de suplementación con calcio durante el embarazo ha demostrado un efecto protector sobre la pre-eclampsia (que es mayor en las mujeres con baja ingesta de calcio y con alto riesgo).

Atallah AN, Hofmeyr GJ, Duley L. Cochrane Library 2004

Para brindar confirmación, la OMS realizó un estudio de suplementación con calcio multicéntrico, aleatorizado y con gran número de pacientes destinado específicamente para poblaciones con baja ingesta de calcio (< 600 mg/día).

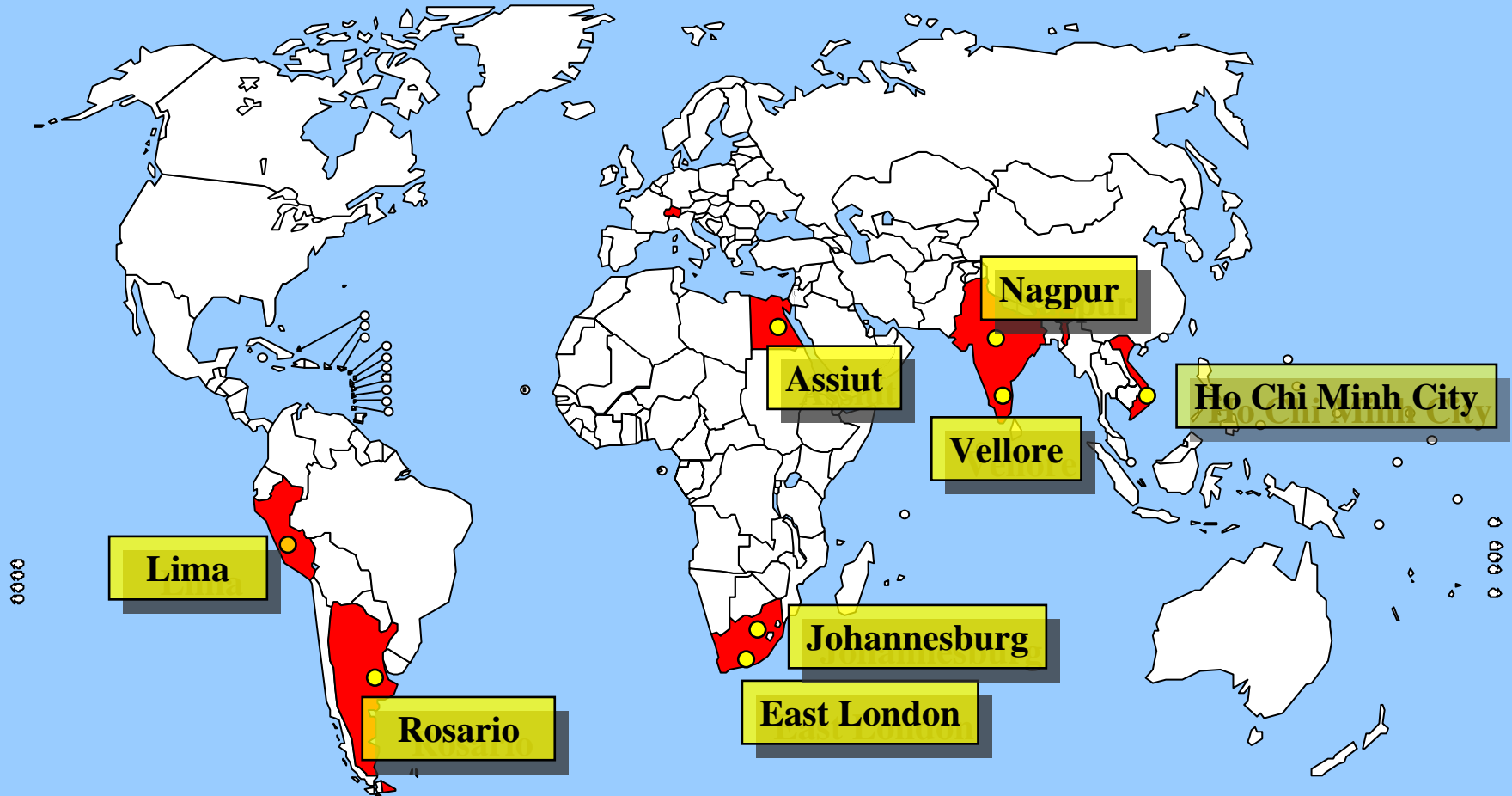
# Hipótesis

1500 mg/día de calcio elemental administrado a poblaciones de nulíparas con baja ingesta de calcio (< 600 mg/day) reduce el riesgo de pre-eclampsia y parto pretérmino en comparación con el grupo de placebo.

# Diseño del estudio

Estudio controlado aleatorizado, multicéntrico, doble ciego de suplementación con calcio en clínicas de control prenatal que atienden poblaciones de mujeres embarazadas con baja ingesta de calcio. Las mujeres individuales eran la unidad de aleatorización.

# Centros Colaboradores de la OMS que participan en el estudio



# Población de estudio

Las mujeres embarazadas que se presentaron para control prenatal entre noviembre de 2001 y julio de 2003 en las Clínicas participantes eran elegibles si su edad gestacional era inferior a 20 semanas, eran nulíparas y estaban dispuestas y tenían la capacidad de dar su consentimiento por escrito.

# Número de mujeres enroladas según los grupos de

País (ciudad)	tratamiento Calcio	Placebo
---------------	-----------------------	---------

Argentina (Rosario)	791	794
Egipto (Assiut)	350	350
India (Nagpur)	500	500
(Vellore)	499	501
Sudáfrica (East London/ Johannesburg)	541	545
Vietnam (Ho Chi Minh)	827	831
Perú (Lima)	649	647

Total enroladas

4157

4168

País (ciudad)	Ingesta de calcio media antes del estudio (mg/día)	Mujeres enroladas
---------------	--	-------------------

### Encuesta de calcio 2001 de la OMS:

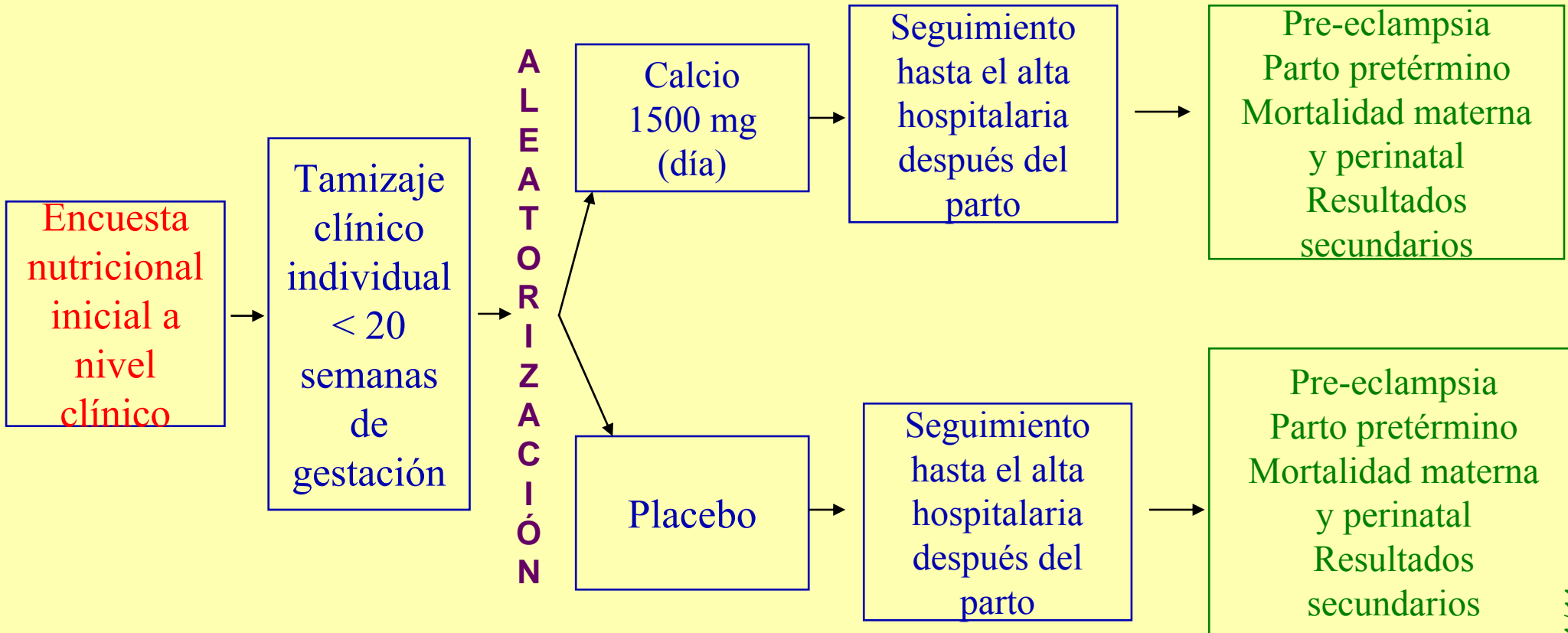
Argentina (Rosario)	481	1585
Egipto (Assiut)	242	700
India (Nagpur)	236	1000
India (Vellore)	481	1000
Sudáfrica (East London/ Johannesburg)	567	1086
Vietnam (Ho Chi Minh)	277	1658

### Encuesta previa (1995-1997):

Perú (Lima)	480	1296
-------------	-----	------

8325

# Diseño del estudio y flujo de pacientes



I will paste here the picture with  
the cover of the manual of operations

# Resultado primario materno

- Pre-eclampsia definida como hipertensión de-novo (presión arterial  $\geq 140$  mmHg sistólica y/o 90mmHg diastólica) y nuevo comienzo de proteinuria (como  $\geq 300$ mg/24 horas, o  $\geq 2+$  por tiras reactivas provistas por la OMS) después de 20 semanas de gestación, cada una con  $\leq 7$  días de separación  
y/o
- Eclampsia definida como convulsiones en ausencia de trastornos convulsivos conocidos.

# Indicador resumen materno

Se definió el indicador resumen “complicaciones pre-eclámpticas severas” por uno o más de los siguientes eventos:

pre-eclampsia severa o de inicio temprano (<32 semanas),

eclampsia, síndrome de HELLP, desprendimiento normoplacentario e hipertensión gestacional severa (presión arterial sistólica  $\geq 160$  mm Hg y/o presión arterial diastólica  $\geq 110$ mmHg).

# Resultados neonatales

- **Primarios:** parto pretérmino (< 37 semanas)  
espontáneo  
indicado médicamente
- **Secundarios:** parto pretérmino temprano (< 32 semanas)  
bajo peso al nacer (< 2500 g)  
 $\geq 7$  días en UCIN  
Mortalidad neonatal

# Índice resumen materno

Se definió un “índice de morbilidad severa” resumen para la madre como la presencia de al menos uno de los siguientes eventos: admisión materna a la unidad de cuidados intensivos, eclampsia, pre-eclampsia severa, desprendimiento normoplacentario, síndrome de HELLP, insuficiencia renal o muerte materna.

# Obtención de los datos

- Se registró la presión arterial con un esfigmomanómetro de mercurio después de dos mediciones, a intervalos de 3 minutos, con la mujer sentada durante  $\geq 5$  minutos; el manguito al nivel del corazón en el brazo derecho (procedimiento estandarizado por Shared Care, Inc. California, EE.UU.).
- Proteinuria detectada seguida de ruptura de membranas verificada por cateterización uretral.

I will paste here the cover  
of the blood pressure manual

# Tamaño muestral y poder estadístico

Los cálculos a priori indicaron que un tamaño muestral de 8500 mujeres habría proporcionado un poder estadístico del 80% con un nivel de significancia de 0.05 para detectar una reducción del 30% en la tasa de pre-eclampsia en el grupo de calcio (2.8%) hasta la tasa en el grupo de placebo (4.0%).

WHO calcium trial protocol, Geneva, October 2001

# Análisis estadístico

- Se incluyeron los datos de todos los sujetos, independientemente del cumplimiento o de las pérdidas de seguimiento (principio de intención de tratar).
- Las características iniciales fueron utilizadas para comparar los grupos al inicio del estudio.
- Las comparaciones de los resultados fueron realizadas utilizando el riesgo relativo y el IC del 95%.
- Se utilizaron las estimaciones de Kaplan-Meier para calcular los riesgos de los resultados a diferentes edades gestacionales
- El modelo de riesgos proporcionales de Cox fue utilizado para estimar el riesgo de los resultados por semana de gestación y para ajustar para factores de pronóstico (incluyendo edad materna, índice de masa corporal (IMC), número de embarazos y centro).
- Los niveles de presión arterial para cada grupo fueron calculados como cambio promedio en los valores sistólicos y diastólicos desde el inicio para cada mujer.

# Análisis estratificado

El análisis estratificado fue realizado por:

- ingesta de calcio al inicio del estudio
- edad gestacional al inicio del estudio (<16 semanas;  $\geq 16$  semanas)
- edad materna ( $\leq 20$  años;  $> 20$  años)

# Resultados

# Perfil del estudio

14362 mujeres tamizadas

8788 mujeres elegibles

8325 mujeres aleatorizadas

4157 mujeres en el Grupo de Calcio

4 No embarazadas / 2 sólo  
formulario de admisión al estudio

143 Pérdidas de  
seguimiento – sin  
información de  
parto (3.4%)

4008 disponibles  
para análisis de  
parto pretérmino

4151 disponibles para  
análisis de pre-eclampsia  
(al menos 1 visita CPN)

4168 mujeres en el Grupo de Placebo

5 No embarazadas / 2 sólo  
formulario de admisión al estudio

155 Pérdidas de  
seguimiento – sin  
información de  
parto (3.7%)

4006 disponibles  
para análisis de  
parto pretérmino

4161 disponibles para  
análisis de pre-eclampsia  
(al menos 1 visita CPN)

# Características iniciales

	Calcio (4151)	Placebo (4161)
Edad materna (años)	22.6 (4.4)	22.7 (4.4)
Edad materna <20 años (%)	24.1	24.6
Fumadora (%)	5.3	5.3
Años de educación	10.1 (3.4)	10.0 (3.5)
Número de embarazos incluyendo el actual	1.1 (0.4)	1.1 (0.5)
Peso materno (kg)	53.4 (11.1)	53.3 (11.3)
Altura materna (cm)	156.0 (6.2)	155.9 (6.4)
Índice de masa corporal (kg / cm <sup>2</sup> )	21.9 (3.9)	21.9 (4.1)
Edad gestacional al momento de la aleatorización (sem)	15.1 (3.5)	15.1 (3.5)
Presión arterial sistólica al momento de la aleatorización	105.0 (10.7)	105.1 (10.9)
Presión arterial diastólica al momento de la aleatorización	60.8 (9.5)	60.8 (9.5)
Algún medicamento al momento de la aleatorización (%)	23.0	22.6
Algún problema de salud al momento de la aleatorización (%)	13.1	13.0

Los números son medias (DE) a menos que se especifique lo contrario.

# CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO

	Calcio (4151) %	Placebo (4161) %
Índice de cumplimiento de pastillas (tomadas/entregadas)	84.5	86.2
Razones para la interrupción del tratamiento:		
• No se presentó a la próxima visita de CPN	5.8	5.6
• Se niega a continuar el tratamiento	5.4	4.6
• Cálculo renal	0.1	0.1
• Problemas de salud	0.4	0.3
• Complicación médica/Admisión al hospital	0.2	0.3
• Todas las pastillas fueron tomadas antes del parto	1.5	1.8

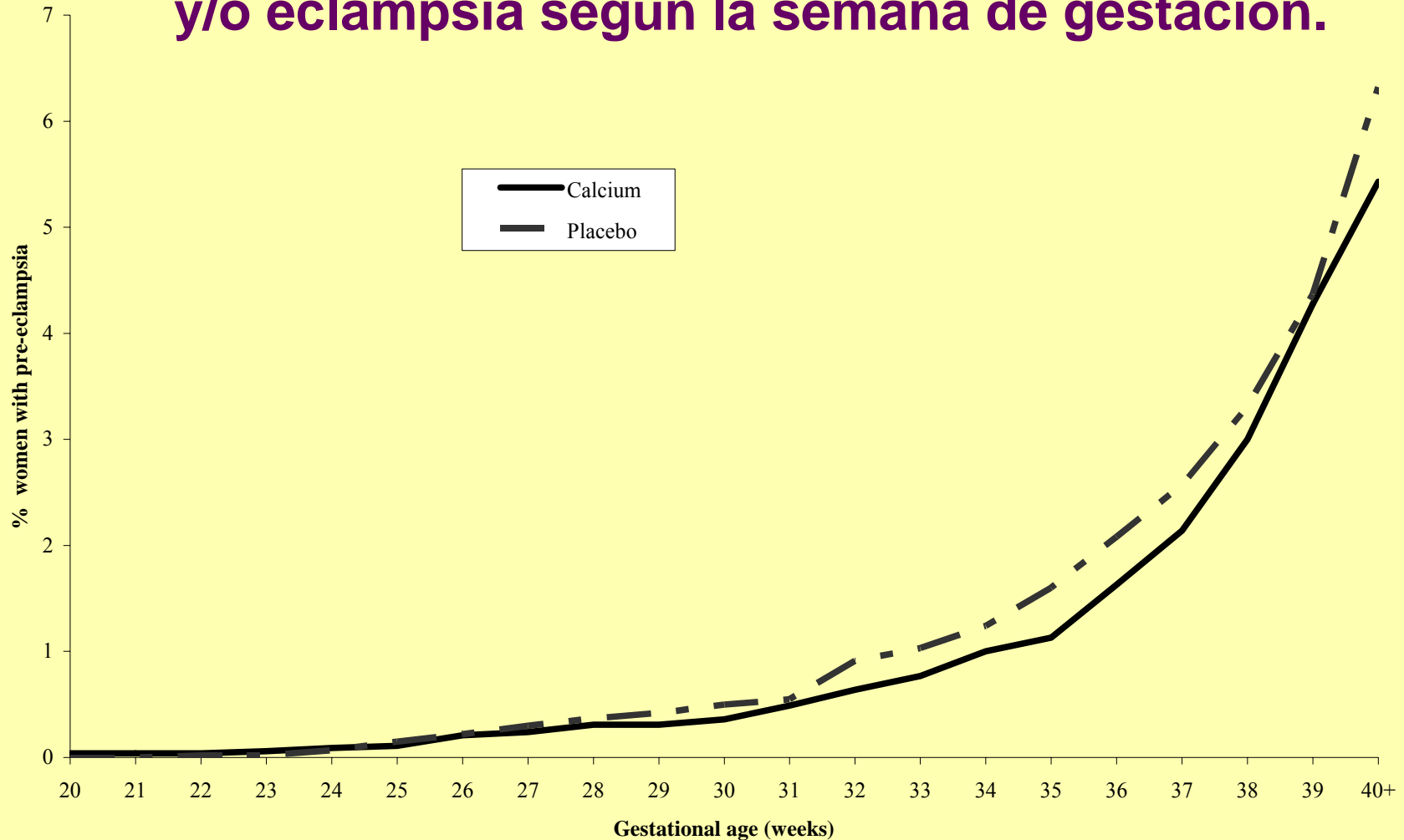
# Pre-eclampsia y complicaciones relacionadas según el grupo de tratamiento

Resultado	Calcio n/N	Placebo n/N	Razón de tasas	Intervalo de confianza del 95%
Pre-eclampsia y/o eclampsia	171/4151	186/4161	0.91	0.69 - 1.19
Pre-eclampsia severa y/o eclampsia	35/4151	47/4161	0.73	0.49 - 1.07
Pre-eclampsia de inicio temprano o eclampsia (<32 semanas)	19/4151	22/4161	0.77	0.54 - 1.11
Eclampsia solamente	17/4151	25/4161	0.68	0.48- 0.97
Desprendimiento normoplacentario	17/4151	22/4161	0.77	0.43 - 1.39
Hipertensión gestacional	442/4151	459/4161	0.96	0.86 - 1.06
Hipertensión gestacional severa ( $\geq 160$ y/o $110$ mmHg)	43/4151	59/4161	0.71	0.61 - 0.82
Proteinuria gestacional (sin hipertensión)	201/4151	194/4161	1.04	0.93 - 1.17
Complicaciones pre-eclámpticas severas (*)	114/4151	146/4161	0.76	0.66 - 0.89

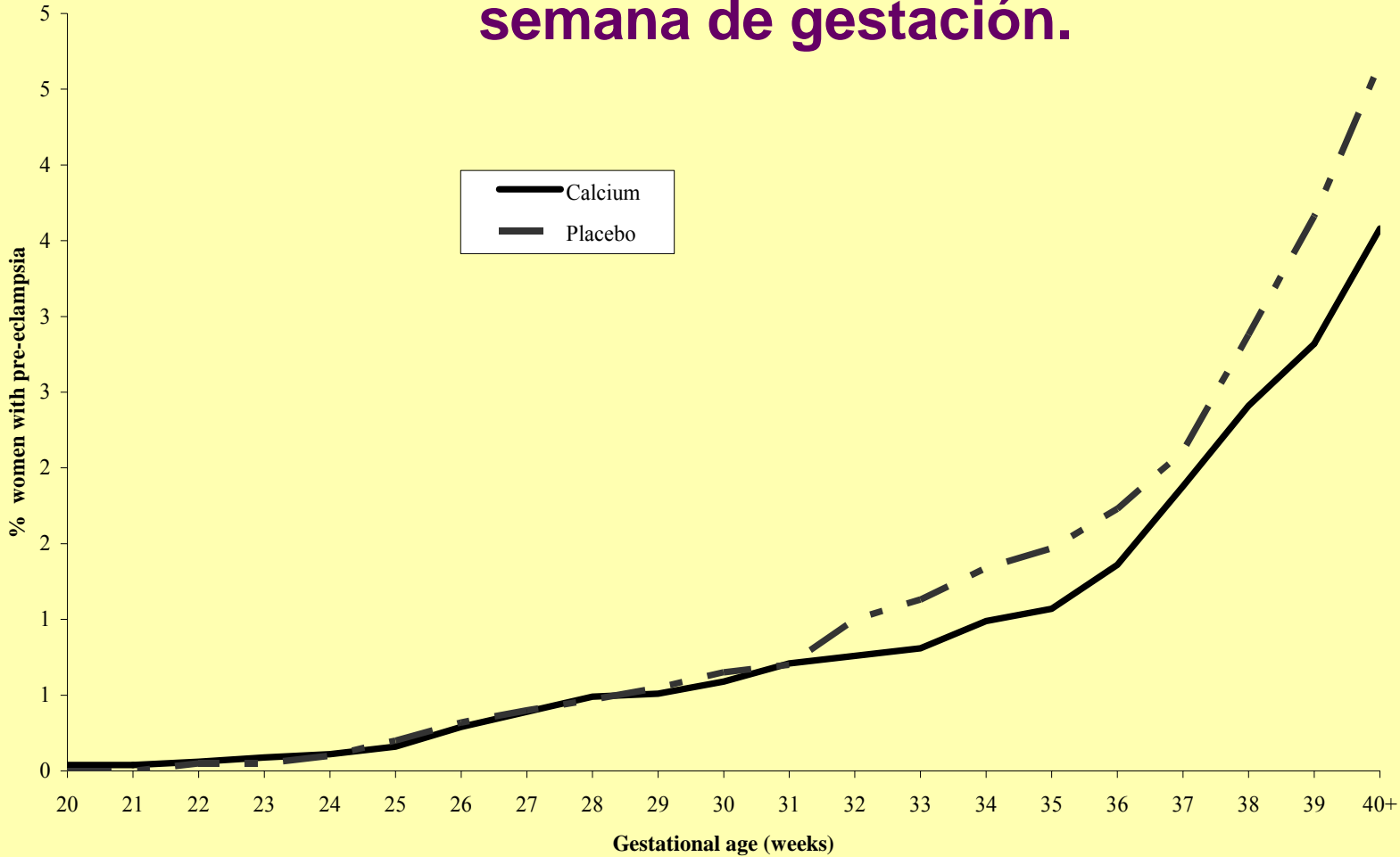
(\*) Cualquiera de los siguientes eventos: Pre-eclampsia severa, pre-eclampsia de inicio temprano, eclampsia, desprendimiento normoplacentario, síndrome de HELLP, o hipertensión gestacional severa.

(+) Todas las razones de tasas están ajustadas por índice de masa corporal materno y **efecto en el centro**.

# Riesgo acumulado para las mujeres en los grupos de calcio y de placebo para el desarrollo de pre-eclampsia y/o eclampsia según la semana de gestación.



# Riesgo acumulado para las mujeres en los grupos de calcio y de placebo para el desarrollo de complicaciones pre-eclámpcticas severas según la semana de gestación.



## Riesgo de pre-eclampsia y trastornos relacionados según el grupo de tratamiento estratificado por edad gestacional al inicio del estudio (RR; IC 95%)

	Edad gestacional	
	< 16 semanas (3594)	≥ 16 semanas (4718)
Pre-eclampsia	0.93 (0.70-1.24)	0.90 (0.68-1.21)
Pre-eclampsia severa	1.06 (0.55-2.05)	0.57 (0.31-1.03)
Pre-eclampsia de inicio temprano (<32 sem)	0.83 (0.36-1.92)	0.90 (0.37-2.22)
Eclampsia	0.40 (0.12-1.28)	0.87 (0.41-1.82)
Desprendimiento normoplacentario	0.80 (0.37-1.70)	0.72 (0.23-2.26)
Hipertensión gestacional	0.88 (0.73-1.06)	1.04 (0.88-1.23)
Hipertensión gestacional severa (≥ 160 y/o 110 mmHg)	0.64 (0.36-1.16)	0.81 (0.48-1.37)
Proteinuria gestacional (sin hipertensión)	1.12 (0.88-1.43)	0.91 (0.67-1.25)
Complicaciones pre-eclámpticas severas	0.76 (0.54-1.09)	0.80 (0.57-1.11)

## Riesgo de pre-eclampsia y trastornos relacionados según el grupo de tratamiento estratificado por edad materna (RR; IC 95%)

	Edad materna	
	≤ 20 años (2921)	> 20 años (5391)
Preeclampsia	0.77 (0.56-1.07)	1.03 (0.80-1.34)
Pre-eclampsia severa	0.56 (0.26-1.22)	0.86 (0.50-1.46)
Pre-eclampsia de inicio temprano (<32 sem)	1.01 (0.36-2.88)	0.80 (0.37-1.70)
Eclampsia	0.76 (0.26-2.19)	0.64 (0.30-1.37)
Desprendimiento normoplacentario	1.01 (0.38-2.70)	0.64 (0.28-1.48)
Hipertensión gestacional	1.03 (0.84-1.28)	0.93 (0.80-1.08)
Hipertensión gestacional severa (≥ 160 y/o 110 mmHg)	0.62 (0.32-1.19)	0.80 (0.49-1.30)
Proteinuria gestacional (sin hipertensión)	0.87 (0.65-1.15)	1.21 (0.93-1.57)
Complicaciones pre-eclámpticas severas	0.74 (0.50-1.10)	0.81 (0.60-1.09)

# Diagnóstico de admisión hospitalaria anteparto (THE relacionados)

	Calcio (821)	Placebo (794)
Diagnóstico	%	%
Eclampsia	0.6	0.7
Desprendimiento normoplacentario	0.5	1.5
HELLP	1.0	0.4
CID	0.1	0.1
Trabajo de parto pretérmino	10.3	8.9
RCIU	4.1	4.5
THE relacionados	2.2	2.8

# Diagnóstico de admisión hospitalaria anteparto (otras)

	Calcio (821)	Placebo (794)
Diagnóstico	%	%
Anemia severa	0.6	2.5
RPM	14.5	13.3
Aborto	2.5	2.1
Muerte fetal	2.4	2.0
Sangrado vaginal	3.3	3.0
IU	10.0	9.2
Diabetes	1.2	0.4
Observación	9.5	9.9
Otra	39.2	41.2

## Incidencia de resultados neonatales según el grupo de tratamiento

Trastorno	Calcio (4008)	Placebo (4006)	RR (IC 95%)
Parto pretérmino ( < 37 semanas)	9.80	10.80	0.91 (0.79-1.05)
Parto pretérmino espontáneo	6.90	7.20	0.97 (0.80-1.18)
Parto pretérmino indicado médicamente	2.60	3.10	0.84 (0.66-1.05)
Parto pretérmino temprano (<32 semanas)	2.60	3.20	0.82 (0.71-0.93)
Bajo peso al nacer	13.00	13.30	0.98 (0.87-1.10)
UCIN $\geq$ 7 días*	2.90	3.10	0.92 (0.72-1.19)

\*N (3953, 3956)

## Riesgo de resultados neonatales según el grupo de tratamiento estratificado por edad gestacional al inicio del estudio (RR; IC 95%)

	Edad gestacional al inicio del estudio	
	< 16 semanas (3379)	≥ 16 semanas (4635)
Parto pretérmino ( < 37 semanas)	0.89 (0.74-1.08)	0.97 (0.81-1.17)
Parto pretérmino espontáneo	1.01 (0.81-1.27)	0.93 (0.74-1.16)
Parto pretérmino indicado médicamente	0.65 (0.45-0.95)	1.08 (0.75-1.54)
Parto pretérmino temprano (<32 semanas)	0.76 (0.52-1.13)	0.94 (0.66-1.34)
Bajo peso al nacer	0.97 (0.81-1.15)	0.99 (0.85-1.14)
UCIN ≥ 7 días*	0.87 (0.61-1.25)	0.97 (0.69-1.39)

\*N (3329, 4580)

# Parto pretérmino según el grupo de tratamiento y la edad materna al inicio del estudio (RR; IC 95%)

	Calcio n/N	Placebo n/N	Razón de tasas	Intervalo de confianza del 95%
<b>Población total</b>				
Parto pretérmino (<37 semanas)	398/4038	436/4042	0.91	0.79 - 1.06
Parto pretérmino temprano (<32 semanas)	106/4038	130/4042	0.82	0.71 - 0.93
<b>Mujeres ≤20 años de edad</b>				
Parto pretérmino (<37 semanas)	148/1400	180/1404	0.82	0.67 - 1.01
Parto pretérmino temprano (<32 semanas)	34/1400	53/1404	0.64	0.42 - 0.98
<b>Mujeres &gt;20 años de edad</b>				
Parto pretérmino (<37 semanas)	250/2638	256/2638	0.97	0.83 - 1.15
Parto pretérmino temprano (<32 semanas)	72/2638	77/2638	0.93	0.68 - 1.28

Todas las razones de tasas y el intervalo de confianza están ajustadas al efecto del centro.

# Morbimortalidad materna y neonatal severas según grupo de tratamiento

Resultado	Calcio n/N	Placebo n/N	Razón de tasa s	Intervalo de confianza del 95%
Admisión materna a la unidad de cuidados intensivos / cualquier unidad de cuidados especiales	116/4151	138/4161	0.85	0.75 - 0.95
Muerte materna	1/4151	6/4161	0.17	0.03 - 0.76
Muerte fetal	105/4181	113/4197	0.93	0.74 - 1.17
Mortalidad neonatal	37/3953	53/3956	0.70	0.56 - 0.88

Todas las razones de tasas están ajustadas al **efecto del centro**. Los resultados maternos también están ajustados por el índice de masa corporal materno.

## Efecto de la suplementación con calcio sobre las complicaciones **potencialmente mortales**

	Calcio (4151)	Placebo (4161)	RR (IC 95%)
Morbimortalidad materna severa (*)	167/4151	209/4161	0.80 (0.70-0.91)

(\*) Al menos uno de los siguientes eventos:  
Admisión a la Unidad de Cuidados Intensivos o cualquier unidad de cuidados especiales, eclampsia, pre-eclampsia severa, desprendimiento normoplacentario, HELLP, insuficiencia renal o muerte.

## COMPARACIÓN ENTRE ESTUDIOS CON GRAN NÚMERO DE PACIENTES PUBLICADOS CON ANTERIORIDAD SOBRE EL EFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON CALCIO PARA LA PREVENCIÓN DE LA PRE- ECLAMPSIA (RR IC 95%)

	ARGENTINA 1991	Todos NIH 1997	NIH Estrato de baja ingesta de calcio (<600mg/día)	OMS 2004	Combinados
<b>Número total de mujeres</b>	1194	4589	884	8325	14108
<b>Pre-eclampsia</b>	0.66 (0.35-1.26)	0.94 (0.77-1.16)	0.88 (0.57-1.37)	0.90 (0.73-1.11)	0.91 (0.78-1.05)
<b>Pre-eclampsia severa</b>	-	0.85 (0.58-1.23)		0.78 (0.52 -1.18)	0.82 (0.62-1.08)
<b>Eclampsia</b>	-	-		0.73 (0.38-1.39)	