

# USO DE CALCIO EN LA PREVENCIÓN DE LA HIPERTENSIÓN INDUCIDA POR EL EMBARAZO<sup>1</sup>

Patricio López-Jaramillo<sup>2</sup> y Mónica de Félix<sup>2</sup>

*La población andina ecuatoriana está expuesta a importantes factores de riesgo asociados con la hipertensión inducida por el embarazo (HIE). La enfermedad presenta una alta frecuencia y elevadas tasas de mortalidad perinatal y materna. Recientemente se planteó una relación causal entre la deficiencia de calcio en la dieta y la HIE, y se propuso la administración de suplementos de calcio desde comienzos de la gestación para prevenir la enfermedad. En este artículo se revisan tres ensayos clínicos realizados entre 1984 y 1989 que mostraron que el suplemento de calcio es una medida eficaz y de bajo costo para reducir la frecuencia de HIE en mujeres con bajo consumo de este elemento en la dieta.*

*Todavía no se sabe cómo el calcio reduce el riesgo de HIE. No obstante, se sugiere que una ingesta adecuada del elemento mantiene los niveles de calcio sérico dentro de sus estrechos límites fisiológicos; estos son cruciales para la síntesis del óxido nítrico en el endotelio vascular, sustancia que parece ser la responsable de mantener la vasodilatación que caracteriza el embarazo normal. Sin embargo, antes de recomendar la utilización generalizada de los suplementos de calcio, es necesario realizar estudios epidemiológicos con mayor número de mujeres.*

La toxemia gravídica o hipertensión inducida por el embarazo (HIE) afecta a alrededor de 10% de todas las embarazadas del mundo (1). Constituye una causa importante de morbilidad y mortalidad maternas, especialmente en países en desarrollo, donde las tasas de incidencia alcanzan hasta 30% (2, 3). La HIE es, además, un factor importante de riesgo del retraso del crecimiento intrauterino, la prematuridad, el bajo peso al nacer y la mortalidad neonatal (4-6).

En este trabajo se ha utilizado la definición del Comité de Terminología del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, modificada por Pritchard *et al.* (7), que define la hipertensión como una tensión diastólica de al menos 90 mm Hg o una tensión sistólica de al menos 140 mm Hg, o un aumento en la primera de al menos 15 mm Hg, o en la última de al menos 30 mm Hg. Las tensiones sanguíneas citadas deberán estar presentes al menos en dos ocasiones separadas por 6 horas o más. La HIE se divide en tres categorías: 1) hipertensión aislada; 2) preeclampsia y 3) eclampsia. La preeclampsia se caracteriza por hipertensión más proteinuria. La eclampsia presenta además convulsiones. La razón de utilizar estas definiciones es para distinguir entre la hipertensión inducida por el embarazo y la hipertensión que solamente coexiste con él. Por consiguiente, cuando hablamos de prevención de HIE nos referimos a sus tres categorías.

<sup>1</sup> Este estudio se realizó con la ayuda financiera del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología y del Consejo Nacional de Universidades y Escuelas Politécnicas, Ecuador

<sup>2</sup> Unidad de Metabolismo Mineral, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central, Quito, Ecuador. Dirección postal: Dr. Patricio López-Jaramillo, Unidad de Metabolismo Mineral, Facultad de Ciencias Médicas, Iquique y Sodiro, Quito, Ecuador.

A pesar de la importancia de esta enfermedad para la salud pública, todavía no se han determinado con certeza los mecanismos etiopatogénicos de la HIE (1). Sin embargo, es bien conocida la asociación entre una incidencia alta de HIE y ciertas características maternas o factores de riesgo tales como la edad, primigravidez, residencia en zonas de gran altitud, deficiencias nutricionales y falta de atención prenatal adecuada (3). Todos estos factores son comunes entre la población andina ecuatoriana y posiblemente determinan la gran incidencia de HIE (17%) y su influencia como primera causa de mortalidad materna en el Ecuador (8).

Durante siglos la HIE ha sido objeto de diferentes tratamientos, muchos de los cuales no se han evaluado adecuadamente o han resultado ineficaces (3). Sin duda, el mejor tratamiento para cualquier enfermedad es su prevención y en los últimos años se ha avanzado hacia la prevención de la HIE. En el presente artículo se revisa nuestra experiencia en la utilización de suplementos de calcio y se explica el posible mecanismo por el cual esta medida disminuye la frecuencia de HIE.

## RELACIÓN ENTRE EL CALCIO Y LA HIE

En 1980, Belizán y Villar (9) propusieron la existencia de una relación causal entre la deficiente ingesta de calcio y la HIE, a partir de observaciones realizadas en Guatemala, donde la población presenta una baja incidencia de preeclampsia-eclampsia asociada con una alta ingesta de calcio. Estudios epidemiológicos posteriores demostraron una relación inversa entre la ingesta de calcio y los niveles de tensión arterial en diferentes poblaciones (10, 11).

Nosotros observamos (12), mediante una encuesta nutricional en 74 jóvenes gestantes de la zona andina ecuatoriana, que la ingesta de calcio era muy reducida, apenas 60% de la recomendada por la Organización Mundial de la Salud (13). Esta deficiencia era particularmente grave entre las adolescentes embarazadas, que constituían un tercio de la muestra estudiada, y entre las cuales la incidencia de HIE fue notablemente mayor. Se observó, además, que las mujeres que desarrollaron HIE consumían un promedio de 100 mg/d menos de calcio que las gestantes que permanecieron normotensas. Estos resultados apoyaban la hipótesis de Belizán y Villar (9), y sugerían que el deficiente consumo de calcio podría constituir un factor de riesgo adicional de HIE en la población andina del Ecuador.

Realizamos, a continuación, dos ensayos clínicos con el objetivo de averiguar el efecto del suplemento alimentario con calcio en la incidencia de HIE en mujeres con una ingesta deficiente del mineral. La inclusión de las mujeres en el grupo tratado con calcio o en el grupo tratado con placebo fue aleatoria y ni las pacientes ni el médico sabían en qué grupo estaba siendo incluida cada paciente (ensayo "doble ciego"). En el primer estudio (14), que incluyó 106 primigrávidas sanas, jóvenes, residentes en Quito (2 800 metros de altitud), se observó que la administración de 2 g/d de calcio elemental a partir de las 24 semanas de gestación hasta el día del parto produjo una incidencia de HIE de 4,1% en el grupo tratado, frente a 27,9% en el grupo que recibió placebo. Además los valores promedio de tensión sistólica y diastólica durante el embarazo y postratamiento, ajustados según los valores pretratamiento (semana 24), en cada grupo, fueron significativamente más bajos en el grupo que recibió calcio que en el grupo placebo (ANCOVA, tensión sistólica  $p < 0,001$  y tensión diastólica  $p = 0,015$ ). Las variaciones de la tensión sistólica y diastólica, semana a semana, fueron significativamente diferentes entre los grupos (ANCOVA, tensión sistólica  $p = 0,01$  y tensión diastólica  $p = 0,004$ ), con un incremento mayor en el grupo placebo que en el grupo con suplemento.

El segundo ensayo clínico (15) incluyó 56 primigrávidas de iguales características a las anteriores, pero que fueron consideradas de alto riesgo de desarrollo de HIE por presentar una prueba del cambio de decúbito (*roll-over-test*) positiva. Esta prueba sirve para la identificación de embarazadas en riesgo de preeclampsia. Consiste en observar la variación de la tensión arterial que se produce al cambiar de la posición de decúbito lateral izquierdo a la de decúbito supino. Si la tensión diastólica se incrementa en 20 mm Hg la prueba es positiva. En un estudio anterior realizado en 113 primigrávidas andinas, se demostró que esta prueba fue útil para predecir la aparición de HIE con una sensibilidad de 87%, una especificidad de 92%, un valor predictivo positivo de 87,5% y un valor predictivo negativo de 92,5% (16). En el segundo ensayo clínico, el suplemento de calcio redujo sensiblemente la frecuencia de HIE, que fue 71% en el grupo placebo y 14% en el grupo con suplemento. Además, el suplemento de calcio se asoció con una mayor duración de la gestación y un mayor peso del recién nacido. Estos resultados confirmaron informes previos de que el suplemento con calcio baja la tensión arterial materna durante el embarazo (17, 18) y demostraron que en gestantes con ingesta insuficiente de calcio se reduce la frecuencia de HIE.

Sobre la base de estos estudios sugerimos que en poblaciones similares a las estudiadas (jóvenes primíparas que residen a gran altitud y consumen poco calcio), que presentan alta frecuencia de HIE y altas tasas de mortalidad materna y perinatal asociadas con HIE, suplementar la alimentación con calcio o conseguir una ingesta adecuada del elemento durante el embarazo es un método barato y eficaz para reducir la incidencia de la enfermedad. Este tratamiento debe ser considerado de elección frente a otras medidas propuestas, tales como la administración de dosis bajas de aspirina (19).

## Metabolismo del calcio

**En el embarazo normal.** El metabolismo del calcio se modifica durante el embarazo, sobre todo para compensar el flujo activo transplacentario de calcio al feto, que aumenta desde 50 mg/24 h a las 20 semanas de gestación hasta un máximo de 350 mg/24 h a las 35 semanas. El total de calcio acumulado en el feto a término es aproximadamente de 30 g, de los cuales 20 se depositan durante el tercer trimestre (20). Además, el equilibrio del calcio es afectado por la dilución que produce en este elemento la expansión de volumen del líquido extracelular, así como por la hipercalcemia fisiológica que resulta del aumento de la tasa de filtración glomerular durante el embarazo (21). Para mantener un balance positivo del elemento, la embarazada necesita asimilar más calcio de la dieta que la mujer no embarazada. De hecho, los niveles plasmáticos de 1,25-dihidroxicolecalciferol, posiblemente de origen placentario (22), aumentan durante el embarazo para facilitar la absorción intestinal de calcio (23). Además, se ha recomendado que se incremente sustancialmente la ingesta del mineral durante el embarazo, para asegurar que se satisfaga esta mayor necesidad de calcio (24).

La mayor parte de los estudios realizados han demostrado que los niveles de calcio sérico total disminuyen en la embarazada paralelamente con las concentraciones séricas de albúmina (21, 25). A pesar de que algunos informes indican que los niveles de calcio iónico sérico están disminuidos o que no se alteran durante el embarazo (26, 27), recientemente se ha sugerido que el "calcio iónico verdadero" (calcio iónico sérico corregido según las concentraciones de albúmina, ya que los valores determinados mediante analizadores de calcio iónico varían según los niveles de albúmina sérica) aumenta durante el embarazo normal (28). Estas discrepancias pueden deberse a que, como nosotros hemos observado, las concentraciones de calcio iónico durante la gestación están relacionadas con el consumo de calcio en la dieta. Así, las mujeres con baja ingesta del mineral presentaron una disminución del mismo durante el

embarazo, en tanto que las mujeres que recibieron suplemento de calcio mostraron un aumento considerable de las concentraciones séricas de calcio iónico (14).

Estos datos sugieren que las principales adaptaciones fisiológicas del metabolismo del calcio durante la gestación están dirigidas a mantener los niveles de calcio iónico sérico dentro de sus estrechos límites fisiológicos para compensar la expansión del volumen extracelular, el aumento de la excreción urinaria y la transferencia de calcio al feto. En poblaciones con baja ingesta del elemento, el suplemento con calcio es crítico para asegurar su adecuada disponibilidad.

**En las mujeres con HIE.** A pesar de que algunos autores han observado niveles normales de calcio iónico sérico (29, 30) en pacientes con HIE, otros han descrito importantes reducciones (31, 32). Además, la HIE se asocia con una menor excreción urinaria del catión (33). Es interesante notar que en nuestro propio estudio, en el que demostramos que el suplemento de calcio disminuye la incidencia de HIE, observamos que las dos únicas mujeres en el grupo con suplemento que desarrollaron HIE no mostraron un aumento en las concentraciones de calcio iónico sérico, en tanto que las 47 que permanecieron normotensas sí lo mostraron (14).

## Cambios hemodinámicos

**En el embarazo normal.** Durante el embarazo ocurren importantes variaciones en la fisiología cardiovascular y renal. Generalmente se produce disminución de la tensión sanguínea y de la resistencia vascular periférica y aumento del gasto cardíaco, del volumen sanguíneo, del flujo renal y de la tasa de filtración glomerular (34). El gasto cardíaco aumenta entre 30 y 40% y esto ocurre a partir del cuarto mes (12 semanas de gestación), probablemente como resultado de una reducción en el retorno venoso a consecuencia de la vasodilatación periférica que se observa en este período (35). Además, hay un aumento del volumen plasmático (de más de 50%) que

comienza en el primer trimestre y se mantiene hasta el término de la gestación (36). A pesar de los incrementos en el gasto cardíaco y en el volumen plasmático, la tensión sanguínea disminuye durante el embarazo normal. Esta reducción es considerable al final del primer trimestre y alcanza su máximo en el segundo trimestre, momento a partir del cual la tensión arterial se incrementa gradualmente hasta llegar a los niveles del preembarazo al final de la gestación (37). Las razones de la disminución de la resistencia vascular periférica son desconocidas, pero se presume que son debidas a un aumento en la producción vascular de sustancias vasodilatadoras como la prostaciclina (38). Además, durante el embarazo normal hay una resistencia relativa al efecto hipertensor de la angiotensina II (39) y se ha postulado que la sensibilidad vascular a este mediador puede ser restaurada por los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas (40). Sin embargo, esto no siempre ha sido observado por otros autores (41).

**En las mujeres con HIE.** En la HIE no ocurren las alteraciones hemodinámicas que hemos descrito, pero en cambio, se observan aumentos de la resistencia vascular periférica y de la sensibilidad a la acción hipertensora de sustancias como la angiotensina II, deficiencia para desarrollar la hipervolemia fisiológica del embarazo y reducción de la tasa de filtración glomerular y del flujo renal (3). Esta mayor sensibilidad a la acción de agentes vasoconstrictores es una de las características más importantes de la HIE, y está presente meses antes de que aparezcan las manifestaciones clínicas de la enfermedad (39). Así, las mujeres que van a desarrollar HIE son más sensibles a los efectos de la angiotensina II, noradrenalina y vasopresina incluso a las 14 semanas de gestación. Esto resulta cada vez más evidente a medida que progresa el embarazo (42).

Se ha postulado que el aumento de la sensibilidad a las sustancias vasoconstrictoras se debe a una reducción de la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras (43). Además, se ha indicado que en la HIE se produce un cambio en el equilibrio entre prostaciclina y tromboxano  $A_2$ , a favor de este último (44). Sin embargo, si una alteración en el metabolismo de los derivados del ácido araquidónico fuera la causa primaria de la enfermedad, deberían producirse tempranamente en el embarazo cambios en los niveles de prostaciclina y tromboxano. Los pocos datos que existen en la literatura sobre cuantificación de eicosanoides (tromboxano, prostaciclina) durante el embarazo, sugieren que el equilibrio entre estos no está alterado en los comienzos de la gestación. Un estudio de Ylikorkala *et al.* (45) demostró que la excreción urinaria de prostaciclina no se redujo hasta que la enfermedad fue clínicamente evidente. Esto sugiere que la alteración del metabolismo de los eicosanoides puede ser importante en las manifestaciones clínicas de la enfermedad, pero no constituye la alteración primaria.

### Mecanismo de acción del calcio

Originalmente propusimos que el suplemento con calcio podía afectar la síntesis vascular de prostaciclina (46), en la medida en que esta síntesis es relativamente dependiente del calcio extracelular (47). Sin embargo, recientemente demostramos que el suplemento de 2 g/d de calcio elemental en la segunda mitad del embarazo no aumenta la producción de prostaciclina en el tejido vascular materno-fetal (48). Por lo tanto, lo que se propone es que el suplemento con calcio reduce la frecuencia de HIE porque mantiene los niveles de calcio iónico sérico dentro de

sus estrechos márgenes fisiológicos, cruciales para la producción de óxido nítrico (NO) en el endotelio vascular. Esta poderosa sustancia vasodilatadora podría ser la responsable de mantener la vasodilatación que caracteriza el embarazo normal.

Esta hipótesis se basa en el hecho de que el endotelio vascular es capaz de producir, a partir de L-arginina, NO (49), que sería el denominado factor relajante derivado del endotelio (EDRF) (50). Se ha demostrado que el NO tiene una función fundamental en el control del flujo sanguíneo y de la tensión arterial (51, 52). Así, el sistema cardiovascular se mantendría en un estado de vasodilatación por la generación basal de NO a partir de L-arginina (53).

Recientemente se ha demostrado que las arterias de animales gestantes presentan una mayor actividad de EDRF (54), y que las arterias umbilicales de mujeres con HIE presentan una síntesis menor de NO que las de mujeres con embarazo normal (Pinto, A., comunicación personal, marzo 1990). El suplemento con calcio en mujeres embarazadas produce una disminución de la sensibilidad vascular a la infusión de angiotensina II (55) y es bien conocido que el EDRF tiene una función importante en el control de la reactividad de los vasos sanguíneos (56). Años atrás se demostró que la liberación de EDRF es dependiente del flujo de calcio iónico a través de la membrana (57) y recientemente se ha caracterizado a la enzima sintetizadora de NO en el endotelio vascular como una enzima calcio-dependiente (58). Hace poco demostramos que pequeñas variaciones en las concentraciones de calcio iónico extracelular, similares a las observadas en las mujeres gestantes andinas, afectan profundamente la formación de NO en el endotelio vascular (59). Así, la liberación basal de NO fue máxima cuando la concentración de calcio iónico extracelular utilizada para perfundir una aorta con endotelio intacto fue 1,25 mmol. Cuando las concentraciones de calcio se aumentaron a 1,5 mmol o se disminuyeron a 1,0 mmol se observó una disminución significativa (ANOVA;  $p < 0,05$ ) en la liberación basal de NO. Además, la liberación de NO inducida

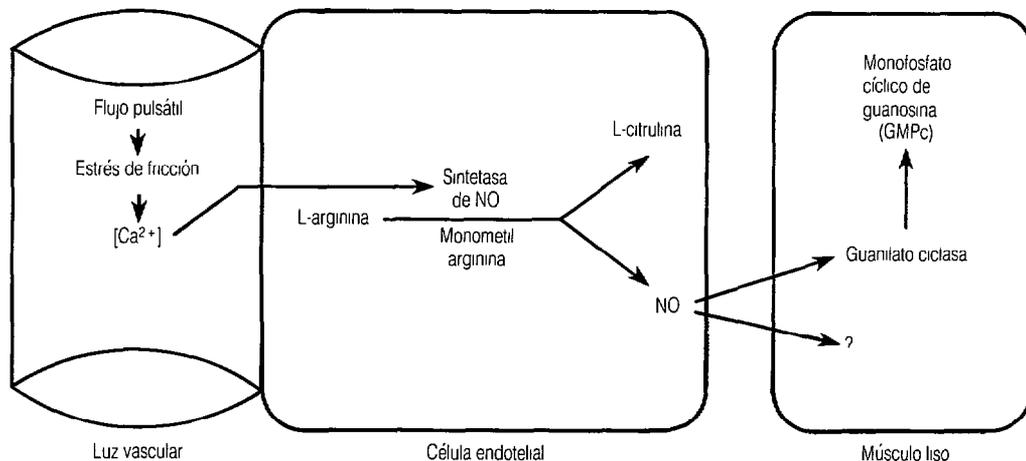
por acetilcolina fue también dependiente de la concentración de calcio iónico extracelular (60). Factores mecánicos como el "estrés de fricción" y el flujo pulsátil, en presencia de concentraciones fisiológicas de calcio, son los estímulos fisiológicos probables para la liberación de NO.

En la figura 1 se propone el mecanismo fisiológico de liberación de óxido nítrico (NO) derivado del endotelio vascular. El flujo pulsátil y la fricción que ejerce este sobre las células endoteliales abren canales de calcio (61), el cual activa la enzima sintetizadora de NO. Este NO producido en el endotelio activa a su vez la enzima guanilato ciclasa soluble e incrementa los niveles de monofosfato cíclico de guanosina (GMPc), el cual relaja el músculo liso vascular. Es probable, por tanto, que ocurra un incremento en la liberación basal de NO durante el embarazo como respuesta al aumento del volumen plasmático que, a su vez, aumentaría las fuerzas de fricción, las cuales determinarían un ingreso de calcio y una activación de la enzima sintetizadora del NO. Además, parece que el NO

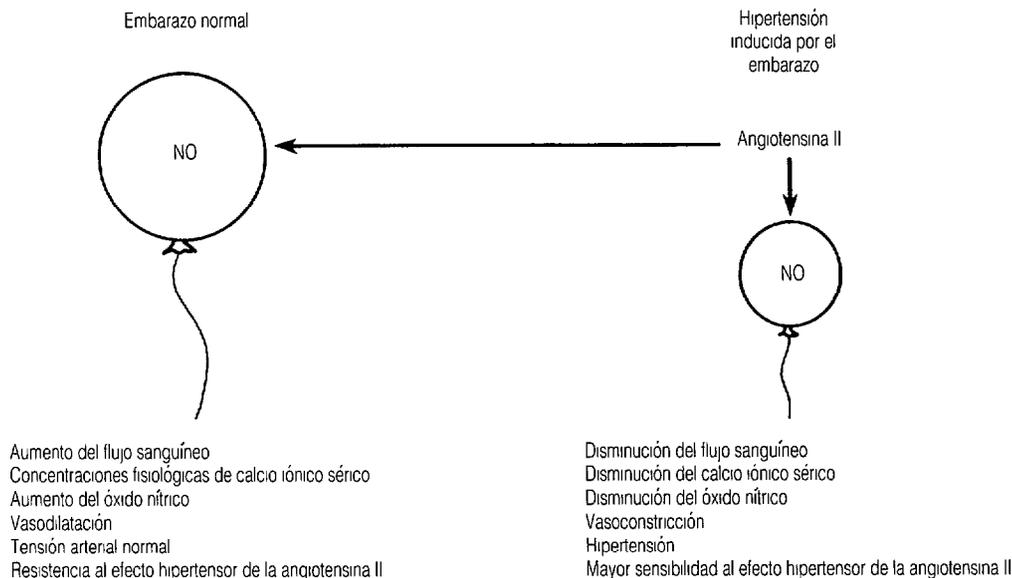
podría ser la sustancia endógena vasodilatadora responsable de la disminución de la tensión arterial en pacientes con HIE grave a las que se administraron expansores del volumen plasma (62). Cualquier disminución en la concentración de calcio sérico necesaria para estos procesos de adaptación puede favorecer la generación de HIE.

En la figura 2, por último, se representa la participación del óxido nítrico derivado del endotelio vascular (NO) en las adaptaciones hemodinámicas durante el embarazo normal y la HIE. En el embarazo normal el aumento del flujo sanguíneo y del gasto cardíaco, en presencia de concentraciones fisiológicas de calcio iónico sérico, incrementa la producción de NO que, a su vez, es responsable de mantener la vasodilatación que caracteriza el embarazo normal. En la HIE parece haber una alteración de estos procesos de adaptación.

**FIGURA 1. Mecanismo fisiológico de liberación de óxido nítrico (NO) derivado del endotelio vascular, propuesto por los autores**



**FIGURA 2. Participación del óxido nítrico (NO) derivado del endotelio vascular en las adaptaciones hemodinámicas durante el embarazo normal y en la hipertensión inducida por el embarazo (HIE)**



## CONCLUSIONES

Independientemente del mecanismo, nuestros resultados demuestran que el suplemento dietético de calcio durante la gestación es una medida económica, sin riesgos y que disminuye efectivamente la frecuencia de HIE en mujeres jóvenes cuyo consumo de calcio es insuficiente. Las dificultades operativas y financieras de instaurar programas masivos de adecuación nutricional en países como el Ecuador son factores importantes que es preciso considerar. Sin embargo, la prueba de cambio de decúbito puede detectar las gestantes en las que es alto el riesgo de HIE. Esto nos permite proponer que esta prueba sencilla se utilice regularmente en el control prenatal clínico de poblaciones similares. En el caso de pruebas positivas, debe iniciarse la intervención con suplementos dietéticos de calcio. Pensamos

que esta medida debe ser utilizada todavía bajo un protocolo bien controlado que permita confirmar los resultados de nuestros ensayos clínicos iniciales. También es necesario hacer todo lo posible para garantizar que las embarazadas adolescentes, que todavía se encuentran en período de crecimiento esquelético, tengan acceso a fuentes dietéticas de calcio. Estas son necesarias para cubrir las demandas de su propio crecimiento y fundamentales para asegurar una adecuada evolución del embarazo y su producto.

## REFERENCIAS

- 1 Sullivan, J. M. *Hypertension and Pregnancy* Chicago, Year Book Medical Publishers, 1986, pp. 3-7.
- 2 World Health Organization International Collaborative Study of Hypertensive Disorders of Pregnancy. Geographic variation in the incidence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 158:80-83, 1988.

- 3 MacGuillivray, I. *Pre-eclampsia. The Hypertensive Disease of Pregnancy*. Londres, W. B. Saunders, 1983.
- 4 Page, E. W. y Christianson, R. The impact of mean arterial pressure in the middle trimester upon the outcome of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 125:740-746, 1976.
- 5 Long, P. A., Long, D. A. y Beischer, N. A. Fetal growth retardation and pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 87:13-18, 1980.
- 6 Organización Panamericana de la Salud. Elementos básicos para el estudio y la prevención de la mortalidad materna. *Bol Epidemiol* 7(5-6):1-6, 1986.
- 7 Pritchard, J. A., MacDonald, P. C. y Gant, N. F. Hypertensive disorders in pregnancy. In: Pritchard, J. A., MacDonald, P. C. y Gant, N. F. eds. *Williams Obstetrics*. Norwalk, Appleton-Century-Crofts, 1985. pp 525-560.
- 8 Moscoso, H. y Guzmán, L. Situación de la salud materna y Programa Nacional de Atención Perinatal. *Rev Fac Cienc Med* (Quito) 12:7-12, 1987.
- 9 Belizán, J. M. y Villar, J. The relationship between calcium intake and edema-proteinuria and hypertension-gestosis: an hypothesis. *Am J Clin Nutr* 33:2202-2210, 1980.
- 10 Kesteloot, H. y Joossens, J. V. Relationship of dietary sodium, potassium, calcium and magnesium with blood pressure. Belgian Interuniversity Research on Nutrition and Health. *Hypertension* 12:594-599, 1988.
- 11 McCarron, D. A., Morris, C. D. y Cole, C. Dietary calcium in human hypertension. *Science* 217:267-269, 1982.
- 12 Weigel, M., Narváez, M., Félix, C., López, A. y López-Jaramillo, P. Prenatal diet, nutrient intake and pregnancy outcome in urban Ecuadorian primiparas. *Arch Latinoam Nutr* 39, 1990. En prensa.
- 13 Organización Mundial de la Salud y Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación. *Protein and Energy Requirements*. Ginebra, 1985. Serie de Monografías 724.
- 14 López-Jaramillo, P., Narváez, M., Weigel, R. M. y Yépez, R. Calcium supplementation reduces the risk of pregnancy-induced hypertension in an Andes population. *Br J Obstet Gynaecol* 96:648-655, 1989.
- 15 López-Jaramillo, P., Narváez, M., Félix, C. y López, A. Dietary calcium supplementation and prevention of pregnancy hypertension. *Lancet* 335:293, 1990.
- 16 Narváez, M., Weigel M., Félix, C., López, A. y López-Jaramillo, P. The clinical utility of the roll-over test in predicting pregnancy-induced hypertension in a high-risk Andean population. *Int J Gynaecol Obstet* 31:9-14, 1990.
- 17 Villar, J., Repke, J., Belizán, J. M. y Pareja, G. Calcium supplementation reduces blood pressure during pregnancy: results of a randomized controlled clinical trial. *Obstet Gynaecol* 70:317-322, 1987.
- 18 Marya, R. K., Rathee, S. y Marow, M. Effect of calcium and vitamin D supplementation on toxemia of pregnancy. *Gynaecol Obstet Invest* 24:38-42, 1987.
- 19 Cunningham, F. G. y Gant, N. F. Prevention of preeclampsia—a reality? *N Eng J Med* 312:606-607, 1989.
- 20 Widdowson, E. M. y Dickerson, J. W. T. Chemical composition of the body. In: Comar, C. L., Bronner, F., eds. *Mineral Metabolism*, II. Nueva York, Academic Press, 1964.
- 21 Pitkin, R. M. Calcium metabolism in pregnancy and the perinatal period: a review. *Am J Obstet Gynecol* 151:99-109, 1985.
- 22 Okonofua, F., Menon, R. K., Houlder, S. et al. Calcium, vitamin D and parathyroid hormone relationships in pregnant Caucasian and Asian women and their neonates. *Ann Clin Biochem* 24:22-28, 1987.
- 23 Kumar, R., Cohen, W. R., Silva, P. y Epstein, F. H. Elevated 1,25 dihydroxyvitamin D levels in normal human pregnancy. *J Clin Invest* 63:342-344, 1979.
- 24 Committee on Dietary Allowances, Food and Nutrition Board. *Recommended daily allowances*, 9ª ed. Washington, D.C., National Academy of Sciences, p 130, 1980.
- 25 Pitkin, R. M. y Gebhardt, M. P. Serum calcium concentrations in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 127:775-778, 1977.
- 26 Tan, C. M., Raman, A. y Sinnathayray, T. A. Serum ionic calcium levels during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 79:694-697, 1972.
- 27 López-Jaramillo, P., Yépez, R., Narváez, M., Gaibor, M., Moscoso, H. y Corrado, A. P. Calcium metabolism in normal pregnancy and pregnancy-induced hypertension. *J Bras Ginecol* 98:189-191, 1988.

- 28 Payne, R. P., Little, A. J. y Evans, R. T. Albumin-adjusted calcium concentration in serum increases during normal pregnancy. *Clin Chem* 36:142-144, 1990.
- 29 Richards, S. R., Nelson, D. M. y Zuspan, F. P. Calcium levels in normal and hypertensive pregnant patients. *Am J Obstet Gynecol* 149:168-171, 1984.
- 30 Pederson, E. B., Johannesen, P., Kristensen, S. et al. Calcium, parathyroid hormone and calcitonin in normal pregnancy and preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 18:156-164, 1984.
- 31 Varner, V. M., Cruikshank, D. P. y Pitkin, R. M. Calcium metabolism in the hypertensive mother, fetus and newborn infant. *Am J Obstet Gynecol* 147:762-765, 1983.
- 32 Ohara, N., Yamasaki, M., Morikawa, H., Ueda, Y. y Mochizuki, M. Dynamics of calcium metabolism and calcium-regulating hormones in pregnancy-induced hypertension. *Nippon Naibumpi Gakkai Zasshi* 62:882-896, 1986.
- 33 Taufield, P. A., Ales, K. L., Resnick, L. M., Druzin, M. L., Gertner, J. M. y Laragh, J. H. Hypocalcemia in preeclampsia. *N Eng J Med* 316:715-718, 1987.
- 34 Bader, M. E. y Bader, R. A. Cardiovascular hemodynamics in pregnancy and labor. *Clin Obstet Gynecol* 11:924-939, 1968.
- 35 Lees, M. M., Taylor, S. H., Scott, D. B. y Kerr, M. G. A study of cardiac output at rest throughout pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 74:319-328, 1967.
- 36 Metcalf, J. y Veland, K. Maternal cardiovascular adjustments to pregnancy. *Prog Cardiovasc Dis* 16:363-374, 1974.
- 37 Moutquin, J. M., Rainville, C., Giroux, L. et al. A prospective study of blood pressure in pregnancy: prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 151:191-206, 1985.
- 38 Lewis, J. P., Moncada, S. y O'Grady, J. *Prostacyclin in Pregnancy*. Nueva York, Raven Press, 1983.
- 39 Gant, N. F., Daley, G. L., Chand, S., Whalley, P. J. y MacDonald, P. C. A study of angiotensin II pressor response throughout primigravid pregnancy. *J Clin Invest* 52:2682-2689, 1973.
- 40 Everett, R. B., Worley, R. J., MacDonald, P. C. y Gant, N. F. Effect of prostaglandin synthetase inhibitors on pressor response to angiotensin II in human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 46:1007-1010, 1978.
- 41 Conrad, K. P. y Colpoys, M. C. Evidence against the hypothesis that prostaglandins are the vaso-depressor agents of pregnancy: serial studies in chronically instrumented, conscious rats. *J Clin Invest* 77:236-245, 1986.
- 42 Talledo, O. E., Chesley, L. C. y Zuspan, F. P. Renin-angiotensin system in normal and toxemic pregnancies. III. Differential sensitivity to angiotensin II and norepinephrine in toxemia of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 100:218-221, 1968.
- 43 Makila, U. M., Viinikka, L. y Ylikorkala, O. Evidence that prostacyclin deficiency is a specific feature in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 148:772-774, 1984.
- 44 Friedman, S. A. Preeclampsia: a review of the role of prostaglandins. *Obstet Gynecol* 71:122-137, 1988.
- 45 Ylikorkala, O., Pekonen, F. y Viinikka, L. Renal prostacyclin and thromboxane in normotensive and preeclamptic pregnant women and their infants. *J Clin Endocrinol Metab* 63:1307-1312, 1986.
- 46 López-Jaramillo, P., Narváez, M. y Yépez, R. Effect of calcium supplementation on the vascular sensitivity to angiotensin II in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 156:261-262, 1987.
- 47 López-Jaramillo, P., Guarner, F. y Moncada, S. Effect of calcium and parathyroid hormone on prostacyclin synthesis by vascular tissue. *Life Sci* 40:983-986, 1987.
- 48 Félix, C., Jacome, P., López, A., Moya, W., Narváez, M. y López-Jaramillo, P. Hypotensive effect of calcium supplementation during normal pregnancy is not related to vascular production of prostacyclin. *J Obstet Gynaecol* En prensa.
- 49 Palmer, R. M. J., Ashton, D. A. y Moncada, S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 333:664-666, 1988.
- 50 Palmer, R. M. J., Ferrige, A. G. y Moncada, S. Nitric oxid release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 327:524-526, 1987.
- 51 Vallance, P., Collier, J. y Moncada, S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet* ii:997-1000, 1989.
- 52 Rees, D. D., Palmer, R. M. J. y Moncada, S. Role of endothelium-derived nitric oxide in the regulation of blood pressure. *Proc Nat Acad Sci USA* 86:3374-3378, 1989.
- 53 Moncada, S. Introduction. In: Moncada, S. y Higgs, E. A., eds. *Nitric Oxide from L-arginine: a bioregulatory system*. Amsterdam, Elsevier, 1990, pp. 11-15.

- 54 Weiner, C. P., Martínez, E., Zhu, L. K., Ghodsi, A. y Chestnut, D. In vitro release of endothelium-derived relaxing factor by acetylcholine is increased during guinea-pig pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 161:1599–1605, 1989.
- 55 Kawasaki, N., Matsui, K., Ito, M. *et al.* Effect of calcium supplementation on the vascular sensitivity to angiotensin II in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 153:576–582, 1985.
- 56 Tolins, J., Palmer, R. M. J., Moncada, S. y Raji, L. Role of endothelium-derived relaxing factor in regulation of renal hemodynamic responses. *Am J Physiol* 258:H655–H662, 1990.
- 57 Luckhoff, A., Pohl, U., Mulsch, A. y Busse, R. Differential role of extra and intracellular calcium in the release of EDRF and prostacyclin from cultured endothelial cells. *Br J Pharmacol* 95:189–196, 1988.
- 58 Palmer, R. M. J. y Moncada, S. A novel citrulline-forming enzyme implicated in the formation of nitric oxide by vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 158:348–352, 1989.
- 59 López-Jaramillo, P., González, M. C., Palmer, R. M. J. y Moncada, S. The crucial role of physiological  $Ca^{++}$  concentrations in the production of endothelial nitric oxide and the control of vascular tone. *Br J Pharmacol* 101:489–493, 1990.
- 60 López-Jaramillo, P., González, M. C., Palmer, R. M. J. y Moncada, S. Modulation of vascular nitric oxide synthesis by physiological  $Ca^{++}$  concentrations. *Eur J Pharmacol* 183:643–644, 1990.
- 61 Lansman, J. B., Hallam, T. J. y Rink, T. J. Single stretch-activated ion channels in vascular endothelial cells as mechanotransducers? *Nature* 325:811–813, 1987.
- 62 Gallery, E. D. M., Mitchell, M. D. M. y Redman, C. W. G. Fall in blood pressure in response to volume expansion in pregnancy-associated hypertension (pre-eclampsia): Why does it occur? *J Hypertens* 2:177–182, 1984.

## SUMMARY

### USE OF CALCIUM IN THE PREVENTION OF HYPERTENSION IN PREGNANCY

The Andean population of Ecuador is exposed to major risk factors associated with pregnancy-induced hypertension (PIH). The disease is very frequent, and perinatal and maternal death rates are high. Recently a causal relationship has been suggested between dietary calcium deficiency and PIH, with the proposal that calcium supplements be given throughout pregnancy in order to prevent the disease. This article reviews a series of clinical tests carried out over a six-year period which have demonstrated that calcium supplementation is an effective low-cost measure for reducing the frequency of PIH in women whose intake of the mineral is low.

It is not yet known how calcium reduces the risk of PIH. It is suggested that adequate intake of the mineral keeps serum levels of calcium within its narrow physiological limits; these are crucial for the synthesis of nitric oxide in the vascular endothelium, a substance that appears to be responsible for maintaining the vasodilatation that characterizes normal pregnancy. However, before the general use of calcium supplements can be recommended, it will be necessary to conduct epidemiological studies on larger numbers of women.