



CÂMARA MUNICIPAL DE PIRASSUNUNGA

Rua Joaquim Procópio de Araújo, 1662 - Fone/Fax: (19) 3561.2811

Estado de São Paulo

E-mail: legislativo@camarapirassununga.sp.gov.br

Site: www.camarapirassununga.sp.gov.br

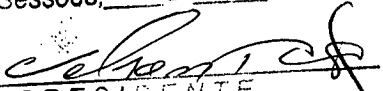
REQUERIMENTO

Nº 4891/2008

PROVEDO

Providencie-se a respeito

Sala das Sessões, 14 de JUL de 2008


PRESIDENTE

Senhor Presidente,
Nobres Pares,

Com a edição da Lei Municipal nº 3599, de 20 de agosto de 2007, constatamos junto à Secretaria Municipal de Saúde que não existem registros de indicações de cálcio para gestantes, visando complementar o processo gestacional e com isso preventivamente conferir uma melhor saúde ao feto e à gestante.

A Legislação aprovada por esta Casa é de extrema importância para as crianças e gestantes do Município, dado os inúmeros benefícios que o cálcio proporciona.

É necessário que a Secretaria Municipal da Saúde promova ampla campanha de divulgação entre os médicos e entre as gestantes, inclusive com a aposição de faixas e cartazes demonstrando os benefícios do cálcio.

Dessa forma, *requero* à Mesa, pelos meios regimentais, seja oficiado ao Excelentíssimo Senhor *Ademir Alves Lindo*, Digníssimo Prefeito Municipal para que:

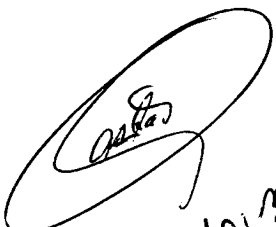
a) Determine a Secretaria Municipal de Saúde, em cumprimento a Lei Municipal nº 3.599/07 promova distribuição a todos os médicos que fazem pré-natal na Rede Municipal de Saúde, informações médicas a respeito do uso do cálcio durante a gestação, e seus benefícios.

b) Coloque em prática tal Lei, independente, de prescrição, por se tratar de um assunto de saúde pública, semelhante a outras ações como vacinações preventivas, etc., que salva vidas de gestantes, parturientes e recém-natos.

Para tanto, encaminhamos em anexo, o material que subsidiou a edição da referida lei e a justificativa do projeto, como forma de apoio aos trabalhos de conscientização da população.

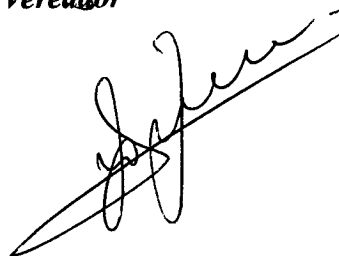
Sala das Sessões, 14 de julho de 2008.

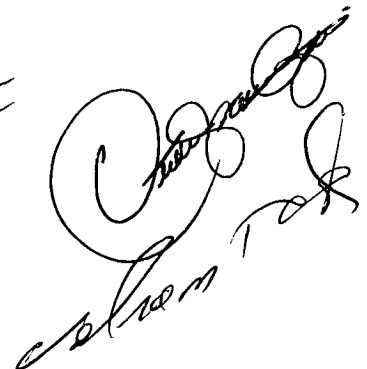

José Arantes da Silva
Vereador



VALMORA







CÂMARA MUNICIPAL DE PIRASSUNUNGA

**Rua Joaquim Procópio de Araújo, 1662 - Fone/Fax: (19) 3561.2811
Estado de São Paulo**

**E-mail: legislativo@camarapirassununga.sp.gov.br
Site: www.camarapirassununga.sp.gov.br**

LEI Nº 3.599, DE 20 DE AGOSTO DE 2007

"Autoriza o fornecimento de Carbonato de Cálcio para Gestantes".

NELSON PAGOTI, Presidente da Câmara Municipal de Pirassununga, com fulcro nos §§ 3º e 7º, do Artigo 37, da Lei Orgânica do Município, faz saber que a Câmara Municipal de Pirassununga promulga a seguinte Lei:

Art. 1º Fica autorizado o Executivo Municipal, através da Secretaria de Saúde do Município a obter e fornecer carbonato de cálcio para gestantes, durante todo período de gestação até o nascimento.

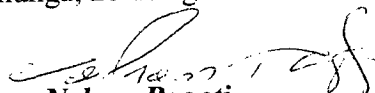
Art. 2º A responsabilidade pela execução desta lei fica a cargo da Secretaria Municipal de Saúde, na pessoa de seu Representante, ou Gestor, nomeado pelo Secretário Municipal de Saúde.

Art. 3º O descumprimento a presente lei, implicará ao infrator a multa de 1.000 UFM's (Unidade Fiscal do Município) por infração, sendo que a reincidência a multa será cobrada em dobro, independente da responsabilidade civil.

Art. 4º As despesas decorrentes da presente lei serão suportadas por dotações orçamentárias próprias, autorizado a suplementá-las, se necessário.

Art. 5º Esta Lei entrará em vigor na data da sua publicação.

Pirassununga, 20 de agosto de 2007.


Nelson Pagoti
Presidente

Publicada na Portaria e I.O.M.
Data supra.

Adriana Aparecida Merenciano
Diretora Geral
asdba./



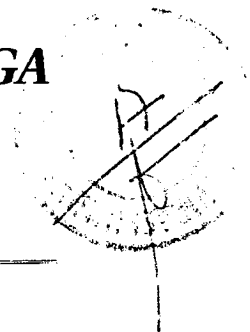
CÂMARA MUNICIPAL DE PIRASSUNUNGA

Rua Joaquim Procópio de Araújo, 1662 - Fone/Fax: (19) 3561.2811

Estado de São Paulo

E-mail: legislative@camarapirassununga.sp.gov.br

Site: www.camarapirassununga.sp.gov.br



JUSTIFICATIVA

Pelos vários trabalhos realizados em todo o mundo, o suplemento de cálcio na dieta das gestantes reduzem pela metade risco de pré eclampsia (doença que ocorre na gravidez) e reduzem a aparição de resultado composto “morte ou morbidade grave” nas gestantes.

Os suplementos de cálcio ajudam a prevenir a pré eclampsia, diminuem o risco de morte para as mulheres mesmo aquelas que apresentam problemas graves.

A pré-eclampsia é uma causa importante de morte em gestantes e em recém nascidos em todo o mundo. O parto prematuro (*nascimento antes das 37 semanas*) é a miúdo provocado pela hipertensão e é a principal causa de morte nos recém nascidos em particular nos países mais pobres. A revisão dos trabalhos concluiu que os suplementos de cálcio durante a gravidez são um meio seguro e relativamente barato de reduzir o risco de pré eclampsia nas mulheres com alto risco e nas mulheres de comunidades com cálcio dietético baixo. As mulheres teriam também menos probabilidades de morrer ou apresentar problemas graves devido à pré eclampsia.

Em 1980 se descreveu pela primeira vez uma relação inversa entre a ingesta de cálcio e transtornos hipertensivos da gravidez. (Belizan 1980). Esta relação se baseou na observação dos índios maias da Guatemala, que tradicionalmente misturam cal a um tipo de comida antes de cozinhá-la, e por isso têm uma alta ingestão de cálcio e uma baixa incidência de pré eclampsia e eclampsia. Na Etiópia também foi observado um prevalência muito baixa de pré eclampsia donde se descobriu que , entre outras características, a dieta continha altos níveis de cálcio (Hamlim 1962). Outros estudos confirmaram tais observações, cujos ensaios fiz questão de anexá-los neste projeto.

1

CÂMARA MUNICIPAL DE PIRASSUNUNGA

Rua Joaquim Procópio de Araújo, 1662 - Fone/Fax: (19) 3561.2811

Estado de São Paulo

E-mail: legislativo@camarapirassununga.sp.gov.br

Site: www.camarapirassununga.sp.gov.br

A revisão sistemática dos mais importantes trabalhos conhecidos e escolhidos dentro dos melhores critérios científicos supervisionados por professores de renome, e dentre eles o nome do professor Dr. Álvaro Attalah, que representa uma instituição de conceito internacional em prol de uma Medicina realmente baseada em evidências, a THE COCHRANE COLLABORATION, possibilita-nos chegar à seguinte conclusão com a suplementação de pelo menos 1g diária de cálcio:

1- Cai pela metade o risco relativo de pré eclampsia nas gestantes.

2- Diminui em 20% os partos prematuros.

3- Diminui em 11% a mortalidade neonatal.

4- Diminui em 5% os partos cesareana.

5- As crianças cujas mães suplementaram cálcio na gestação tiveram na infância menores níveis pressóricos.

6- Começar a administração no 2º Trimestre pode ser demasiado tarde para que seja completamente efetivo.

Parece-nos factível que uma redução da hipertensão gestacional (pré-eclâmpsia) e eclampsia, possa dar lugar a custos menores com a saúde pública na atenção ao pré natal, com menos consultas, menos induções do trabalho de parto, e mortes perinatais, e efetiva economia, pois o município arca hoje com grande soma na compra de medicamentos paliativos para tratar a hipertensão tanto na gravidez quanto após a gravidez por tempo indeterminado, isto é, por anos a fio para a mãe e possivelmente para o filho futuramente.

É importante ressaltar a grande vantagem do preço. O custo com esse suplemento é muito baixo, uma vez que o cálcio é encontrado com muita facilidade na natureza e mesmo em forma de Carbonato de Cálcio, o que vem a ser um investimento de baixíssimo custo em comparação com outros itens obrigatórios na saúde pública.

E por fim, parece – nos também que pela primeira vez o legislativo faz esse elo de ligação entre os trabalhos com suplemento de cálcio e saúde pública, promovendo um projeto de lei com finalidade específica e comprovada.

Peço aos nobres colegas a vossa distinta contribuição nesse projeto de lei fazendo com que o fornecimento de 1g diária a todas as gestantes desde o início da gravidez seja conduta obrigatória e se transforme em lei no nosso município. Tenho a certeza que será um benefício não só para a Saúde da nossa população mas certamente também uma economia para os cofres públicos.

CÂMARA MUNICIPAL DE PIRASSUNUNGA

Rua Joaquim Procópio de Araújo, 1662 - Fone/Fax: (19) 3561.2811

Estado de São Paulo

E-mail: legislativo@camarapirassununga.sp.gov.br

Site: www.camarapirassununga.sp.gov.br

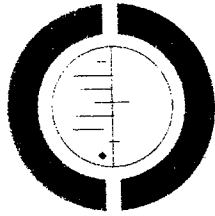


Finalmente esse projeto de lei visa diminuir a incidência de morbidade e mortalidade com a pré-eclampsia e eclampsia no município, doença muito comum e de alto risco para as gestantes e recém-nascidos.

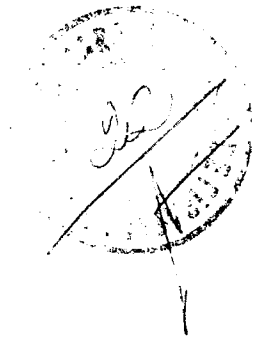
Pirassununga, 25 de junho de 2007.

Dr. José Arantes da Silva
Vereador

Cmp/asdba.



THE COCHRANE
COLLABORATION



Suplementos de calcio durante el embarazo para la prevención de los trastornos hipertensivos y problemas relacionados

Hofmeyr GJ, Atallah AN, Duley L.

Reproducción de una revisión Cochrane, traducida y publicada en *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007, Número 1

Producido por

UPD • TE

Si desea suscribirse a "La Biblioteca Cochrane Plus", contáctese con:

Update Software Ltd, Summertown Pavilion, Middle Way, Oxford OX2 7LG, UK

Tel: +44 (0)1865 513902 Fax: +44 (0)1865 516918

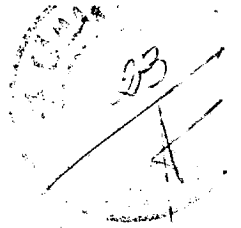
E-mail: info@update.co.uk

Síno web: <http://www.update-software.com>



Este documento es de propiedad de John Wiley & Sons, Ltd. / John Wiley & Sons, Ltd. Ninguna parte de este documento puede ser reproducida o publicada sin la autorización de Update Software Ltd. No se permite el uso comercial de este documento. El logo Wiley & Sons, Ltd. y otros símbolos de propiedad intelectual de Update Software Ltd. están protegidos por la ley. Este documento es un producto de la aplicación de la tecnología de actualización de la biblioteca Cochrane Plus. Update Software Ltd. no se responsabiliza por los errores de impresión o por los cambios de formato de los documentos. Update Software Ltd. no se responsabiliza por los errores de impresión o por los cambios de formato de los documentos. Update Software Ltd. no se responsabiliza por los errores de impresión o por los cambios de formato de los documentos.

[Handwritten signature]



ÍNDICE DE MATERIAS

RESUMEN 1

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS..... 2

ANTECEDENTES..... 2

OBJETIVOS..... 3

CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN..... 3

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACION DE LOS ESTUDIOS..... 4

MÉTODOS DE LA REVISIÓN..... 4

DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS..... 5

CALIDAD METODOLOGICA..... 5

RESULTADOS..... 5

DISCUSIÓN..... 7

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES..... 8

AGRADECIMIENTOS..... 8

POTENCIAL CONFLICTO DE INTERÉS..... 8

FUENTES DE FINANCIACIÓN..... 8

REFERENCIAS..... 8

TABLAS..... 13

 Characteristics of included studies..... 13

 Characteristics of excluded studies..... 18

 Characteristics of ongoing studies..... 20

CARÁTULA..... 21

RESUMEN DEL METANÁLISIS..... 22

GRÁFICOS Y OTRAS TABLAS..... 24

 01 Administración habitual de suplementos de calcio en el embarazo según el calcio dietético inicial..... 24

 01 Hipertensión (con o sin proteinuria)..... 24

 02 Preeclampsia..... 25

 03 Muerte materna/morbilidad grave..... 25

 04 Desprendimiento placentario..... 26

 05 Cesárea..... 26

 06 Proteinuria (gestacional sin proteinuria)..... 27

 07 Preeclampsia grave..... 27

 08 Eclampsia..... 28

 09 Síndrome HELLP..... 28

 10 Ingreso a la UCI..... 29

 11 Muerte materna..... 29

 13 Parto prematuro..... 30

 14 Peso al nacer < 2500 g..... 30

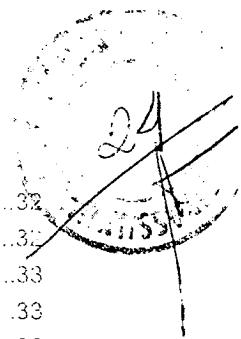
 15 Neonato pequeño para la edad gestacional tal como lo definieron los autores del ensayo..... 31

 16 Ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales..... 31

Suplementos de calcio durante el embarazo para la prevención de los trastornos hipertensivos y problemas relacionados i



ÍNDICE DE MATERIAS

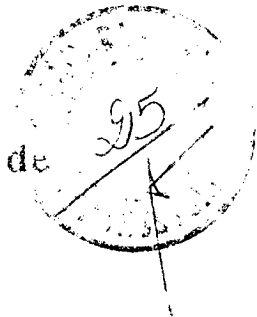


18	Nacimiento de mortinatos o muerte antes del alta hospitalaria.....	32
21	Presión arterial sistólica en la infancia > percentilo 95.....	32
22	Presión arterial diastólica en la infancia > percentilo 95.....	33
02	Administración habitual de suplementos de calcio en el embarazo según el riesgo de hipertensión.....	33
01	Hipertensión (con o sin proteinuria).....	33
02	Preeclampsia.....	34
13	Parto prematuro.....	34
16	Ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales.....	35
18	Nacimiento de mortinatos o muerte antes del alta hospitalaria.....	35
03	Administración habitual de suplementos de calcio en el embarazo según el tamaño de la muestra del estudio.....	36
01	Hipertensión (con o sin proteinuria).....	36
02	Preeclampsia.....	37
13	Parto prematuro.....	37
16	Ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales.....	38
18	Nacimiento de mortinatos o muerte antes del alta hospitalaria.....	38
04	Administración habitual de suplementos de calcio en el embarazo según el calcio dietético inicial y el tamaño de la muestra del estudio.....	39
02	Preeclampsia.....	39

ii Suplementos de calcio durante el embarazo para la prevención de los trastornos hipertensivos y problemas relacionados



Suplementos de calcio durante el embarazo para la prevención de los trastornos hipertensivos y problemas relacionados



Hofmeyr G.J., Atallah AN, Duley L.

Esta revisión debería citarse como:

Hofmeyr GJ, Atallah AN, Duley L. Suplementos de calcio durante el embarazo para la prevención de los trastornos hipertensivos y problemas relacionados (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2007 Issue 1, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

Fecha de la modificación significativa más reciente: 02 de marzo de 2006

RESUMEN

Antecedentes

La preeclampsia y la eclampsia son causas frecuentes de morbilidad grave y muerte. Los suplementos de calcio pueden reducir el riesgo de preeclampsia a través de varios mecanismos y pueden ayudar a prevenir el trabajo de parto prematuro.

Objetivos

Evaluar los efectos de los suplementos de calcio durante el embarazo sobre los trastornos hipertensivos del embarazo y los resultados maternos e infantiles relacionados.

Estrategia de búsqueda

Se realizaron búsquedas en el Registro de Ensayos del Grupo Cochrane de Embarazo y Parto (Cochrane Pregnancy and Childbirth Group Trials Register) (febrero de 2006) y en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials) (*The Cochrane Library*, 2005, Número 4), y se estableció contacto con los autores de los estudios.

Criterios de selección

Ensayos aleatorios que compararan al menos 1 g diario de calcio durante el embarazo con placebo.

Recopilación y análisis de datos

Dos autores evaluaron la calidad del ensayo, extrajeron los datos y los ingresaron por duplicado.

Resultados principales

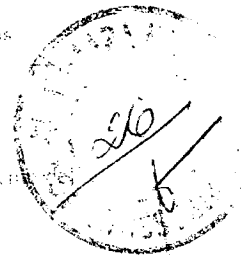
Se incluyeron doce ensayos de buena calidad. El riesgo de hipertensión se redujo cuando se utilizó suplementos de calcio, en lugar de placebo (11 ensayos, 14 946 mujeres; riesgo relativo [RR] 0,70; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,57 a 0,86). También hubo una reducción en el riesgo de preeclampsia, que se asoció con los suplementos de calcio (12 ensayos, 15 206 mujeres; RR 0,48; IC del 95%: 0,33 a 0,69). El efecto fue mayor para las mujeres con alto riesgo (cinco ensayos, 587 mujeres; RR 0,22; IC del 95%: 0,12 a 0,42) y para aquellas con ingesta baja de calcio al inicio (siete ensayos, 10 154 mujeres; RR 0,36; IC del 95%: 0,18 a 0,70).

El resultado compuesto muerte materna o morbilidad grave se redujo (cuatro ensayos, 9732 mujeres; RR 0,80; 0,65 a 0,97). Casi todas las mujeres en estos ensayos tenían bajo riesgo y una dieta baja en calcio. Las muertes maternas solamente se informaron en un ensayo. Ocurrió una muerte en el grupo de calcio y seis en el grupo placebo, una diferencia que no fue estadísticamente significativa (RR 0,17; IC del 95%: 0,02 a 1,39).

No hubo un efecto general sobre el riesgo de parto prematuro (diez ensayos, 14 751 mujeres; RR 0,81; IC del 95%: 0,64 a 1,03) ni sobre el nacimiento de mortinatos ni la muerte antes del alta hospitalaria (diez ensayos, 15 141 recién nacidos; RR 0,89; IC del 95%: 0,73 a 1,09).

En un estudio se evaluó la presión arterial en la infancia; se redujo la presión arterial sistólica en la infancia mayor del percentilo 95 (514 niños; RR 0,59; IC del 95%: 0,39 a 0,81).





Conclusiones de los autores

Al parecer, los suplementos de calcio reducen en cierta medida el riesgo de parto prematuro y de problemas graves debidos al resultado de la hipertensión durante el embarazo. No se han encontrado beneficios para la mortalidad.

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

Los suplementos de calcio ayudan a reducir la preeclampsia, disminuyen el riesgo de muerte para las mujeres o que las mismas presenten problemas graves.

La preeclampsia es una causa importante de muerte en las mujeres embarazadas y los recién nacidos en todo el mundo. El parto prematuro (nacimiento antes de las 37 semanas) es a menudo provocado por la hipertensión y es la principal causa de muerte en los recién nacidos, en particular en los países de bajos ingresos. La revisión de los ensayos encontró que los suplementos de calcio durante el embarazo son un medio seguro y relativamente barato de reducir el riesgo de preeclampsia en las mujeres con alto riesgo, y en las mujeres de comunidades con calcio dietético bajo. Las mujeres tenían también menos probabilidad de morir o presentar problemas graves debidos a la preeclampsia. No se han encontrado efectos adversos pero se necesitan investigaciones adicionales sobre la dosis ideal para la administración de los suplementos.

ANTECEDENTES

La hipertensión con o sin proteinuria es una causa importante de muerte materna y morbilidad en todo el mundo (HMSO 1994; NIMKIC 1993), así como de morbilidad y mortalidad perinatal. Se ha calculado que la hipertensión complica el 5% de todos los embarazos y el 1.5% cuando se trata de un primer embarazo, en la mitad de ellos se asocia con preeclampsia y representa anualmente hasta 40 000 muertes maternas (Villar 2004). Por este motivo, las estrategias para reducir el riesgo de los trastornos hipertensivos del embarazo han recibido una atención considerable (Bucher 1996; Carroll 1994; CLASP 1994; FICPA 1996).

El parto prematuro, que se asocia con frecuencia a los trastornos hipertensivos, es la principal causa de muerte neonatal temprana y morbilidad infantil, en particular en los países de bajos ingresos (Villar 1994). Los sobrevivientes prematuros tienen un alto riesgo de morbilidad significativa, en especial por enfermedades respiratorias y sus secuelas, así como morbilidad neurológica a largo plazo (Joffe y van 1993). Las intervenciones para reducir el parto prematuro han sido analizadas por Villar y cols. (Villar 1998).

Durante el primer trimestre de embarazo normalmente la presión arterial se reduce y aumenta lentamente en los trimestres siguientes hasta llegar al término, donde alcanza niveles similares a los de antes del embarazo (Villar 1989). Estos cambios normales en la presión arterial dificultan el diagnóstico de hipertensión durante el embarazo. Los métodos clínicos de medición de la presión arterial también están sujetos a una inexactitud considerable (Villar 2004). Sin embargo, una definición ampliamente aceptada es una presión arterial sostenida igual o mayor de 160/90 mmHg antes del inicio del trabajo

de parto, o un aumento de la presión arterial sistólica de 30 mmHg o más, o en la presión arterial diastólica de 15 mmHg o más. Las consecuencias de la hipertensión son más graves si se asocia con proteinuria. La hipertensión y la proteinuria significativa (2+ por prueba de tiras reactivas, igual o mayor de 300 mg en 24 horas, o igual o mayor de 500 mg por litro) generalmente indican la presencia de preeclampsia. Recientemente, se utiliza cada vez más la proporción proteinuria-creatinina como una medida de proteinuria (Namasmit 2004). Las variables predictivas de resultado deficiente incluyen edad gestacional temprana y niveles de proteinuria altos (von Dadelszen 2004).

En 1980 se describió por primera vez una relación inversa entre la ingesta de calcio y los trastornos hipertensivos del embarazo (Belizan 1980). Esta relación se basó en la observación de que los indios Mayas en Guatemala, que tradicionalmente remojan su maíz en cal antes de cocinarlo, tenían una ingesta alta de calcio y una incidencia baja de preeclampsia y eclampsia. En Etiopía se había informado una prevalencia muy baja de preeclampsia, donde la dieta, entre otras características, contenía niveles altos de calcio (Hamlin 1962). Otros estudios epidemiológicos y clínicos apoyaron estas observaciones (Belizan 1988; Hamlin 1952; Repke 1991; Villar 1983; Villar 1987; Villar 1993), y dieron lugar a la hipótesis de que un aumento de la ingesta de calcio durante el embarazo podría reducir la incidencia de hipertensión y preeclampsia entre las mujeres con ingesta baja de calcio. Se ha encontrado asociación entre preeclampsia e hipocalcemia (Segovia 2004); una menor proporción de calcio en orina creatinina (Kazerooni 2003); hipocalcemia (Kunru 2003); menor calcio plasmático y mayor calcio en la membrana (Kisters 2000); menor ingesta dietética de calcio (Dunkley 2002); y entre eclampsia e hipocalcemia (Liem 2004).

La ingesta baja de calcio puede provocar hipertensión al estimular la hormona paratiroidea o la liberación de renina, de manera que aumenta el efecto intracelular en el músculo liso vascular (Bellizzi 1988) que provoca vasoconstricción. Una vía posible de acción de los suplementos de calcio es que reducen la liberación paratiroidea y el calcio intracelular al modo que reduce la contractilidad del músculo liso. Por un mecanismo similar, los suplementos de calcio también pudieran reducir la contractilidad del músculo liso uterino y prevenir el trabajo de parto y el parto prematuro (Villar 1990). Es posible que el calcio también tenga un efecto indirecto sobre la función de músculo liso al aumentar los niveles de magnesio (Replek 1989).

Los suplementos de calcio son interesantes como una intervención potencial para reducir el riesgo de que una mujer desarrolle preeclampsia. Además, la posibilidad de un efecto protector sobre el riesgo de hipertensión durante la infancia lo hace aún más importante (Bellizzi 1997). Es relativamente económico y fácil de conseguir en todo el mundo. También es probable que sea segura para la mujer y su recién nacido, aunque es necesario demostrar de forma clara esta seguridad durante el embarazo antes de intentar una introducción generalizada en la práctica clínica. No se han confirmado los riesgos teóricos de un aumento en la formación de cálculos renales ni se han documentado otros efectos adversos de los suplementos de calcio.

Esta hipótesis se probó en varios ensayos aleatorios que comenzaron a fines de los años ochenta, que indicaron un efecto beneficioso alentador de los suplementos de calcio. Las primeras revisiones sistemáticas señalaron la necesidad de ensayos más grandes que evaluaran los efectos sobre resultados clínicos importantes además de la preeclampsia y el parto prematuro, como la mortalidad perinatal (Carroll 1994; Duley 1995). Una revisión sistemática posterior (Bucher 1996) llevó a conclusiones más entusiastas, pero este optimismo no se confirmó en un ensayo grande en los EE.UU. (CPEP 1997). Estas discrepancias han promovido discusiones en la bibliografía (Villar 2000). Recientemente se informó un ensayo grande realizado en comunidades con ingesta baja de calcio dietético (WHO 2006).

Por lo tanto, es necesaria una revisión sistemática actualizada de las pruebas actuales con respecto a la efectividad de los suplementos de calcio en el embarazo.

OBJETIVOS

Determinar, a partir de las mejores pruebas disponibles, el efecto de los suplementos de calcio durante el embarazo sobre el riesgo de hipertensión y los resultados adversos maternos y fetales o neonatales relacionados. Los análisis de subgrupos probaron si estos efectos estuvieron influidos por:

(1) las mujeres presentaron un riesgo bajo o promedio de trastornos hipertensivos, o un alto riesgo;

(2) las mujeres tenían una ingesta de calcio dietético adecuada antes del ingreso al ensayo.

CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN

Tipos de estudios

Todos los ensayos publicados, no publicados y en curso con asignación aleatoria a suplementos de calcio durante el embarazo versus placebo (ver "Métodos de la revisión"). Se excluyeron los estudios con diseño cuasialeatorio.

Tipos de participantes

Mujeres embarazadas, independientemente del riesgo de trastornos hipertensivos del embarazo. Se excluyeron las mujeres con trastornos hipertensivos del embarazo diagnosticados.

Subgrupos prespecificados para la comparación:

- (1) Mujeres con riesgo bajo o promedio de trastornos hipertensivos del embarazo (no seleccionadas).
- (2) Mujeres con riesgo por encima del promedio de trastornos hipertensivos del embarazo. Ésto incluyó mujeres seleccionadas por los autores de los ensayos sobre la base de un riesgo mayor de trastornos hipertensivos del embarazo (p.ej., adolescentes, mujeres con preeclampsia anterior, mujeres con aumento de la sensibilidad a la angiotensina II, mujeres con hipertensión preexistente). La primiparidad sola no se consideró un factor de alto riesgo.
- (3) Mujeres o poblaciones con ingesta baja de calcio dietético al inicio (tal como la definieron los autores de los ensayos o si no la definieron, media de la ingesta menor de 900 mg por día).
- (4) Mujeres o poblaciones con ingesta adecuada de calcio dietético (tal como la definieron los autores de los ensayos, o si no la definieron, media de la ingesta igual o mayor de 900 mg por día).

Tipos de intervención

Administración de suplementos de calcio desde, como máximo, las 34 semanas de embarazo comparado con tratamiento placebo. Se excluyeron los estudios que no utilizaron placebo.

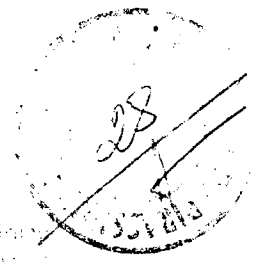
El análisis inicial se limitó a la administración pretendida de suplementos con al menos 1 g de calcio por día. Las actualizaciones futuras de esta revisión incluirán un análisis del efecto por dosis, incluidos los regímenes de dosis inferiores.

Tipos de medidas de resultado

En el protocolo original se prespecificaron 15 medidas clínicas de morbilidad y mortalidad materna y fetal o neonatal. En octubre de 2004 se agregaron siete resultados adicionales (marcados * más adelante):

Para las mujeres

(*) Hipertensión tal como la definieron los autores de los ensayos, con o sin proteinuria. Idealmente, la hipertensión se definiría como una presión arterial diastólica igual o mayor de



o hipertensión inducida en la prueba intrínseca, mayor de 160/110 mmHg o más, o en la presión arterial diastólica de 115 mmHg o más.

(2) Hipertensión con proteinuria significativa, tal como la definen los autores de los ensayos. Idénticamente la proteinuria se define como 2+ por prueba de tira reactiva, igual o mayor de 300 mg/dl 24 horas, o igual o mayor de 50 mg por litro. Aunque la definición exacta de preeclampsia incluye la confirmación de que no existe hipertensión ni proteinuria fuera del embarazo, por conveniencia la definición anterior será referida en esta revisión como preeclampsia.

(3) Muerte materna o morbilidad grave. La morbilidad grave incluye eclampsia; insuficiencia renal; síndrome de hemólisis; enzimas hepáticas elevadas y plaquetas bajas (síndrome HELLP) e ingreso a unidades intensivas. Esto será un resultado compuesto de muerte o al menos una medida de morbilidad grave. Además se presentará cada resultado individual.

- (4) Desprendimiento placentario.
- (5) Cesárea.
- (6) *Proteinuria.
- (7) *Preeclampsia grave según la definen los autores de los ensayos.
- (8) *Eclampsia.
- (9) * Síndrome HELLP.
- (10) * admisión a la unidad de cuidados intensivos.
- (11) *Muerte de la madre.
- (12) Estancia hospitalaria materna durante siete días o más.

Para el niño

- (13) Parto prematuro (definido como el nacimiento antes de las 37 semanas de gestación calculada)
- (14) Bajo peso al nacer (primer peso obtenido después del nacimiento menor de 2500 g).
- (15) Neonato pequeño para la edad gestacional, tal como lo definieron los autores de los ensayos.
- (16) Ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN)
- (17) Neonato en la unidad de cuidados intensivos durante siete días o más.
- (18) Nacimiento de mortinatos o muerte antes del alta hospitalaria
- (19) * Muerte o morbilidad neonatal grave.

Resultados a largo plazo

- (20) Discapacidad infantil.
- (21) Presión arterial sistólica mayor del percentilo 95 durante la infancia.
- (22) Presión arterial diastólica mayor del percentilo 95 durante la infancia.

Los resultados primarios son hipertensión, preeclampsia, parto prematuro, ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales y nacimiento de mortinatos o muerte neonatal. Los análisis de subgrupos se limitan a los resultados primarios.

Salvo que los resultados con datos aparecen en las tablas de análisis.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS

Se realizaron búsquedas en el Registro de Ensayos del Grupo Cochrane de Embarazo y Parto mediante contacto con el Coordinador de Búsqueda de Ensayos (febrero de 2006).

El Coordinador de Búsqueda de Ensayos mantiene el Registro Especializado de Ensayos del Grupo Cochrane de Embarazo y Parto, que contiene ensayos identificados mediante:

- (1) búsquedas triales en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials) (CENTRAL).
- (2) búsquedas mensuales en MEDLINE;
- (3) búsquedas manuales en 50 revistas y en los resúmenes de los principales congresos;
- (4) consulta semanal de actualización permanente en otras 37 revistas.

Los detalles sobre las estrategias de búsqueda en CENTRAL y MEDLINE, la lista de revistas consultadas manualmente y los resúmenes de los congresos, así como la lista de revistas revisadas por medio del servicio de información actualizada se pueden encontrar en la sección "Estrategias de búsqueda para la identificación de estudios", dentro de la información editorial sobre el Grupo Cochrane de Embarazo y Parto.

A los ensayos identificados a través de las actividades de búsqueda descritas más arriba se les asigna un código (o códigos) que depende del tema. Los códigos están relacionados con los temas de la revisión. El Coordinador de Búsqueda de Ensayos (Trials Search Co-ordinator) busca el registro para cada revisión mediante estos códigos en lugar de usar palabras clave.

Además, se hicieron búsquedas en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials) (*The Cochrane Library*, 2005, número 4) utilizando los términos *calcium AND pregnan* AND (hypertens* or blood press*)*.

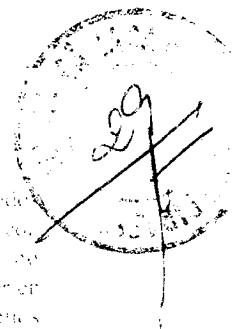
Se incluyó información adicional obtenida a partir de los autores de los ensayos en la versión anterior de esta revisión (Duley 1995) para cinco estudios (Belizan 1991; L-Jaramillo 1989; Murya 1987; Villar 1987; Villar 1990).

No se aplicó ninguna restricción de idioma.

MÉTODOS DE LA REVISIÓN

Dos autores de la revisión evaluaron de forma independiente la calidad metodológica y otros criterios de inclusión de los ensayos identificados. Al menos uno de estos autores no estaba involucrado en el ensayo. Las discrepancias se resolvieron mediante consenso. La evaluación primaria para la inclusión se basó en el ocultamiento de la asignación y si el ensayo fue controlado con placebo.





Los autores extrajeron de forma independiente los datos y los verificaron de forma cruzada. Los datos de los autores incluyeron autores, año de publicación, país, duración del ensayo, edad, sistema, paridad, tipo de suplemento, dosis de calcio y diámetro al nacer, tipo de dosis, número de niños, tamaño de muestra, duración del calcio, en miligramos, en miligramos, en miligramos, en miligramos, en miligramos y en miligramos, en miligramos, en miligramos, en miligramos y en miligramos.

Los datos categóricos se compararon mediante las pruebas relativas y sus intervalos de confianza del 95%. La heterogeneidad estadística entre los ensayos se probó mediante la estadística de I cuadrado, donde los valores superiores a 70% indicaron heterogeneidad significativa. Como no se detectó heterogeneidad significativa, los datos se agruparon mediante un modelo de efectos fijos. De existir heterogeneidad significativa, se hubiera utilizado un modelo de efectos aleatorios y se hubiera intentado identificar posibles fuentes de heterogeneidad (Greenland 1994; Villar 1995) en base a los análisis de subgrupos según los riesgos de trastornos hipertensivos, la ingesta de calcio dietético al inicio, la calidad del ensayo y el tamaño del ensayo.

Para los datos continuos, se calcularon las estimaciones agrupadas del tamaño de efecto a partir de un promedio ponderado, donde la ponderación se basó en la inversa de la varianza (Early Breast Ca 1990). Las comparaciones, los resultados y los subgrupos diferentes de los preespecificados en el protocolo original se identificaron como análisis "post hoc".

DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Se incluyeron 12 estudios. Cuatro fueron estudios multicéntricos, uno en Argentina (Belizan 1991), uno en EE.UU. (CEP 1997), uno en Australia (Crowther 1999) y el cuarto fue internacional (WHO 2006). La mayoría de las 15 206 mujeres reclutadas por estos estudios tenían bajo riesgo (14 619 mujeres) y una ingesta dietética baja de calcio (10,154). La mayoría de los estudios sólo reclutaron mujeres nulíparas o primíparas. Un estudio no declaró la paridad de las mujeres reclutadas (Nirmamesh 2001) y otro señaló que la mayoría de las mujeres eran nulíparas (Villar 1990). Para la mayoría de los estudios la intervención fue 1,5 g a 2 g de calcio por día.

Un estudio incluido realizó un seguimiento a largo plazo de los niños cuyas madres se reclutaron para estos ensayos (Belizan 1991). En este estudio sólo se estableció contacto con el subconjunto de mujeres reclutadas en los consultorios privados.

Otro estudio informó el resultado para un subconjunto pequeño de mujeres (CEP 1997) pero estos datos no cumplieron con los criterios de inclusión para esta revisión.

Se excluyeron 23 estudios de la revisión.

CALIDAD METODOLÓGICA

Los datos de los estudios incluidos. Todos los ensayos bien diseñados, doble ciego y controlados con placebo. Los datos de los resultados preespecificados de estos ensayos en todos los ensayos, se debe tener en cuenta la posibilidad de sesgo de notificación para obtener resultados que no informaron datos en algunos ensayos.

En el caso de Jamail (Jamail 1990), no se toma en cuenta una gran discrepancia en los minutos asignados a cada grupo.

En algunos ensayos no se proporcionan los denominadores individuales para los resultados específicos. Donde estaba claro que los resultados no se midieron en todo el grupo, los denominadores se ajustaron en consecuencia.

En otros aspectos la metodología de los estudios incluidos parece sólida.

RESULTADOS

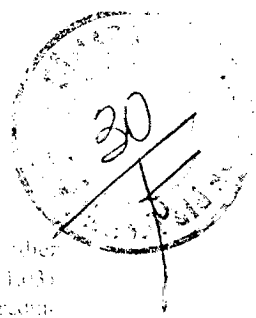
Se incluyeron 12 estudios. Hubo heterogeneidad significativa para cuatro resultados: preeclampsia, hipertensión, parto prematuro y peso al nacer menor de 2500 g. Al parecer los factores que influyeron en la heterogeneidad fueron el riesgo materno al ingreso al ensayo y el calcio dietético. Los ensayos pequeños tienen resultados más extremos que los ensayos grandes, pero como todos los ensayos pequeños reclutaron mujeres con alto riesgo, lo anterior también pudiera estar relacionado con el estado de riesgo. Debido a la heterogeneidad, se utilizó un modelo de efectos aleatorios para estos cuatro resultados.

(1) Hipertensión con o sin proteinuria

Los resultados siguen un patrón similar a los de la preeclampsia (ver más adelante). En general hubo menos hipertensión con los suplementos de calcio en comparación con placebo (11 ensayos, 14 946 mujeres; riesgo relativo [RR] modelo de efectos aleatorios 0,70; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,57 a 0,86). La reducción del riesgo relativo fue mayor para los ensayos pequeños (menos de 400 mujeres; siete ensayos, 675 mujeres; RR 0,38; IC del 95%: 0,21 a 0,68), para las mujeres con alto riesgo de desarrollar preeclampsia (cuatro ensayos, 327 mujeres; RR 0,47; IC del 95%: 0,22 a 0,97) y para aquellas con calcio dietético bajo al inicio (seis ensayos, 9894 mujeres; RR 0,47; IC del 95%: 0,29 a 0,76).

(2) Preeclampsia

En general, hubo una reducción del riesgo de preeclampsia (12 ensayos, 15 206 mujeres; RR 0,48; IC del 95%: 0,33 a 0,69). Esta reducción del riesgo relativo fue mayor para las mujeres con alto riesgo de preeclampsia (seis ensayos, 567 mujeres; RR 0,22; IC del 95%: 0,12 a 0,42) y para aquellas con ingesta baja de calcio al inicio (siete ensayos, 10 154 mujeres; RR 0,36; IC del 95%: 0,18 a 0,70).



Cuando se analizaron en subgrupos según la ingesta de calcio dietético por el tamaño del estudio, el tamaño del efecto no se asoció con más fuerza a la media del estudio con los estudios pequeños, medios relativos (1.2) para los ensayos con 12 a 1000 mujeres y 0.27 para los ensayos con más de 1000 mujeres y con los estudios grandes (0.87 y 0.70 respectivamente).

(3) Muerte materna o morbilidad grave

El riesgo relativo de presentar el resultado compuesto muerte materna o morbilidad grave se redujo para las mujeres asignadas a suplementos de calcio, comparadas con placebo (cinco ensayos, 9732 mujeres; RR 0.80; IC del 95%: 0.65 a 1.00).

(4) Desprendimiento placentario

En los cinco ensayos que informaron este resultado, no hubo diferencias claras entre los grupos (14 309 mujeres; RR 0.85; IC del 95%: 0.55 a 1.34).

(5) Cesárea

No hubo un efecto estadísticamente significativo sobre el riesgo relativo de cesárea (siete ensayos, 14 710 mujeres; RR 0.97; IC del 95%: 0.88 a 1.01).

(6) *Proteinuria

Se informó proteinuria solamente en un ensayo (WHO 2006), y no hubo una diferencia general entre los grupos (8312 mujeres; RR 1.04; IC del 95%: 0.86 a 1.26).

(7) *Preeclampsia grave según la definen los autores de los ensayos.

La preeclampsia grave solo se informó en un ensayo (WHO 2006). Nuevamente, no hubo una diferencia clara entre los grupos (un ensayo, 8302 mujeres; RR 0.74; IC del 95%: 0.48 a 1.15).

(8) *Eclampsia

La eclampsia se informó en los dos ensayos más grandes (CPEP 1997; WHO 2006). No hubo una diferencia clara entre los grupos (dos ensayos, 12 901 mujeres; RR 0.73; IC del 95%: 0.41 a 1.27).

(9) *Síndrome HELLP

El síndrome HELLP también se informó solamente en los dos estudios más grandes (CPEP 1997; WHO 2006). El riesgo relativo fue mayor para las mujeres asignadas a suplementos de calcio, en lugar de placebo (dos ensayos, 12 901 mujeres; RR 2.67; IC del 95%: 1.05 a 6.82).

(10) *Ingreso materno a la unidad de cuidados intensivos

El ingreso a cuidados intensivos sólo se informó en un ensayo (WHO 2006). No hubo una diferencia clara entre los grupos (un ensayo, 8312 mujeres; RR 0.84; IC del 95%: 0.66 a 1.07).

(11) *Muerte de la madre

Las muertes maternas solas que se informaron en un ensayo (WHO 2006). Ocurrió una muerte en el grupo de calcio y seis en el grupo placebo, una diferencia que no fue estadísticamente significativa (RR 0.17; IC del 95%: 0.02 a 1.39).

(12) Estancia hospitalaria materna durante siete días o más

Los datos no estaban disponibles para este resultado.

(13) Parto prematuro

No hubo un efecto general sobre el parto prematuro (diez ensayos, 14 751 mujeres; RR 0.81; IC del 95%: 0.69 a 1.03). Sin embargo, el riesgo relativo de parto prematuro se redujo entre las mujeres con alto riesgo de desarrollar preeclampsia reclutadas en cuatro ensayos pequeños (508 mujeres; RR 0.49; IC del 95%: 0.24 a 0.83).

(14) Peso al nacer inferior a 2500 g

No hubo un efecto general sobre el riesgo de tener un recién nacido con peso al nacer menor de 2500 g (ocho ensayos, 14 359 mujeres; RR 0.84; IC del 95%: 0.68 a 1.03).

(15) Neonato pequeño para la edad gestacional

No hubo un efecto general sobre el riesgo relativo de que un recién nacido sea pequeño para la edad gestacional (tres ensayos, 13 091 mujeres; RR 1.10; IC del 95%: 0.88 a 1.37).

(16) Ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales

No hubo un efecto general sobre el riesgo relativo de ingreso a una unidad de cuidados intensivos neonatales (cuatro ensayos, 13 406 mujeres; RR 1.05; IC del 95%: 0.94 a 1.18).

(17) Neonato en la unidad de cuidados intensivos durante siete días o más

Los datos no estaban disponibles para este resultado.

(18) Nacimiento de mortinatos o muerte antes del alta hospitalaria

No hubo un efecto general sobre el riesgo relativo de nacimiento de un mortinato o la muerte del recién nacido antes del alta hospitalaria (diez ensayos, 15 141 mujeres; RR 0.89; IC del 95%: 0.73 a 1.09).

(19) *Muerte o morbilidad neonatal grave

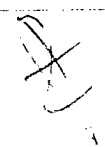
No hubo datos disponibles para este resultado.

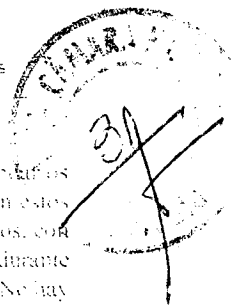
(20) Discapacidad en la infancia

Los datos no estaban disponibles para este resultado.

(21) Presión arterial sistólica en la infancia mayor del percentilo 95

Un ensayo evaluó durante la infancia a un subconjunto de niños reclutados mientras estaban in utero (Belizan 1991). Se redujo la presión arterial diastólica mayor del percentilo 95 alrededor de los siete años de edad (un ensayo, 514 mujeres; RR 0.59; IC del 95%: 0.39 a 0.91). Aunque la ingesta de calcio inicial en el estudio original fue baja (media del grupo de calcio 646 mg, desviación estándar [DE] 396, grupo placebo 642, DE 448 en una muestra evaluada durante los cuatro primeros meses del estudio), el grupo al que se le realizó el seguimiento provenía solamente de las 614 mujeres del hospital privado, no de las 580 de los hospitales públicos. Su ingesta de calcio dietético puede haber sido diferente de la media (es más probable que fuera mayor en mujeres con más recursos). Por lo tanto, no se puede clasificar el estado de calcio inicial de las mujeres en esta parte del estudio.





Un limitado sentimiento de las madres y neonatos. El estudio CPEP 1997 encontró una reducción en la presión arterial sistólica a los dos años de edad en el grupo de suplementos de calcio (media 95,4 mmHg, DE 7,6; n = 35 versus 100,2; 7,9; n = 18). Los datos no se incluyeron en esta revisión debido a que la tasa de seguimiento baja y desigual (35 y 18 de 497 invitadas a participar) limita la confiabilidad de los resultados. En otro informe de (CPEP 1997), Hatton 2003 encontró una reducción en la presión arterial sistólica a los dos años de edad en la descendencia del grupo de suplementos de calcio. Estos datos tampoco se incluyeron debido a las altas pérdidas durante el seguimiento.

(22) Presión arterial diastólica en la infancia mayor del percentilo 95

Solo hubo datos disponibles del estudio Belizan 1991. La diferencia no resultó estadísticamente significativa.

DISCUSIÓN

Los suplementos que contienen al menos 1 g de calcio se asocian con una reducción a la mitad en el riesgo relativo de preeclampsia, con intervalos de confianza que colocan el efecto verdadero en algún lugar entre una reducción del 31% y una reducción del 67%. Las mujeres con una ingesta dietética adecuada de calcio fueron el único subgrupo para el cual este resultado no fue estadísticamente significativo, no obstante la estimación puntual para este subgrupo de mujeres fue una reducción del 38%. La reducción mayor del riesgo fue para las mujeres con alto riesgo y para aquellas con una ingesta baja de calcio dietético al inicio. También hubo una reducción del 30% en el riesgo de hipertensión gestacional, donde, nuevamente, el efecto mayor se encontró entre las mujeres con alto riesgo y aquellas con una ingesta baja de calcio al ingresar al ensayo. No hubo un efecto general sobre el riesgo relativo de parto prematuro, aunque aún es posible que exista una reducción moderada asociada con los suplementos de calcio. Hubo una reducción a la mitad en el riesgo relativo de parto prematuro para las mujeres con alto riesgo de preeclampsia. Este resultado se debe interpretar con cuidado, ya que la cantidad de mujeres en el subgrupo es escasa, por lo que el resultado puede reflejar la influencia del azar.

Aunque se redujo la preeclampsia, este hecho no se reflejó claramente en la reducción de la preeclampsia grave, la eclampsia o el ingreso a cuidados intensivos. No obstante, las estimaciones puntuales para estos resultados favorecieron a los suplementos de calcio, por lo que aún son posibles reducciones moderadas en estos resultados. Además, el riesgo relativo del resultado compuesto "muerte materna o morbilidad grave" se redujo en un 20% (IC del 95%: 35% a 32%) para las mujeres asignadas a suplementos de calcio. En los dos ensayos que informaron síndrome HELLP, el riesgo relativo de este resultado pareció aumentar en asociación con los suplementos de calcio.

En los ensayos se analizaron o se registraron efectos secundarios de los suplementos de calcio. Hay poca información en estos ensayos acerca del seguimiento a largo plazo de los niños, con la excepción de la reducción de la hipertensión sistólica durante la infancia en el único estudio que midió este resultado. No hay información acerca de cualquier cambio posible en el uso de los recursos de la atención sanitaria asociado con los suplementos de calcio. Parece factible que una reducción de la hipertensión gestacional y la preeclampsia pueda dar lugar a menos consultas prenatales, menos ingresos para atención prenatal y menos inducciones del trabajo de parto. Sin embargo, estos ensayos no proporcionan datos sobre estos resultados.

Al parecer la heterogeneidad en los resultados está asociada en gran medida al tamaño del estudio: los estudios pequeños presentan los resultados más positivos. Como los estudios pequeños tendieron a reclutar mujeres con alto riesgo, al menos una parte de la heterogeneidad se puede explicar por el hecho de que el calcio tiene un efecto mayor en las mujeres con alto riesgo. Una explicación alternativa puede ser que existe sesgo de publicación, es decir, no se publican los estudios pequeños que no lograron informar un efecto de los suplementos de calcio. Los datos sobre la heterogeneidad relacionada con el tamaño de la muestra se deben interpretar con cuidado, ya que el análisis de sensibilidad fue *post hoc* y el punto de corte para el tamaño de la muestra (400) fue arbitrario.

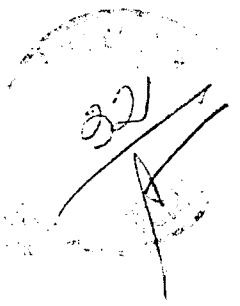
No hay diferencias claras en otros resultados, aunque para varios de ellos los intervalos de confianza se aproximan a la significación estadística. Así, para la cesárea, es posible una reducción pequeña (5%) del riesgo relativo asociado con los suplementos de calcio. Para el parto prematuro la estimación puntual es para una reducción del 19% en el riesgo, y para el nacimiento de mortinatos y la muerte antes del alta hospitalaria la misma es del 11%, aunque para estos dos resultados no se ha excluido la posibilidad de ningún efecto o de un pequeño incremento en el riesgo.

Tomados juntos, estos ensayos muestran una reducción a la mitad en el riesgo relativo de preeclampsia. Lo anterior se refleja en reducciones más moderadas del riesgo relativo de hipertensión gestacional y de muerte materna o morbilidad grave. No hay efectos claros sobre otros resultados importantes al momento del alta hospitalaria.

Estos resultados moderados contrastan con las diferencias epidemiológicas grandes entre poblaciones con ingesta de calcio dietético adecuada y baja (Belizan 1980; Hamlin 1952; Hamlin 1962). Las explicaciones posibles incluyen lo siguiente:

- (1) El calcio dietético puede ser un marcador para otros factores etiológicos.
- (2) El comienzo de la administración de suplementos en el segundo trimestre del embarazo puede ser demasiado tarde para que sea completamente efectivo.

El hallazgo de la reducción de la hipertensión durante la infancia necesita replicación, pero, de ser cierto, tiene implicaciones de gran alcance para la salud pública. Aunque se basa solamente



en el seguimiento prenatal de un embarazo, este resultado está apoyado por un seguimiento muy limitado en dos estudios (C-PEP 1997) así como de estudios con animales (McCravy y 1991) y en animales (Bergel 2002).

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Implicaciones para la práctica

La reducción en la preeclampsia, y en la mortalidad materna o la morbilidad grave, apoya el uso de suplementos de calcio, en particular para las mujeres con ingesta dietética baja.

Implicaciones para la investigación

Cualquier ensayo futuro debe recopilar la información acerca del uso de los recursos de servicio de salud, así como de otros resultados clínicos. La dosis mínima en esta revisión fue 1 g de calcio diario. Ahora sería pertinente evaluar si la administración de suplementos mediante la modificación dietética, para las mujeres con ingesta de calcio baja, tiene los mismos beneficios que los comprimidos administrados en estos ensayos.

Las investigaciones adicionales también necesitan confirmar que los suplementos de calcio durante el embarazo no tienen efectos adversos para los niños expuestos in utero y comprobar si reducen la hipertensión durante la infancia.

Serían de interés investigaciones sobre los efectos de los suplementos de calcio combinados con aspirina a dosis baja.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece a los autores de los ensayos que permitieron el acceso a sus datos adicionales para esta revisión y a los Millar por la ayuda constructiva del preesbozo.

POTENCIAL CONFLICTO DE INTERÉS

Elías Horta y sus colaboradores del ensayo de calcio de la OMS (WHO 2006) no se incluyeron en esta revisión.

FUENTES DE FINANCIACIÓN

Recursos externos

- UNDP UNFPA WHO World Bank (HRP) SWITZERLAND

Recursos internos

- Universidade Federal de São Paulo-Escola Paulista de Medicina BRAZIL
- Medical Research Council UK
- Department for International Development UK
- (GHI) Effective Care Research Unit, University of the Witwatersrand Fort Hare, Eastern Cape Department of Health SOUTH AFRICA

REFERENCIAS

Referencias de los estudios incluidos en esta revisión

Belizan 1991 *en inglés y en español, ver...*
 Belizan JM. Prevention of hypertensive disorders of pregnancy with calcium supplementation. *Six World Congress on Hypertension in Pregnancy 1992 November 8-12, Buenos Aires, 1992:93.*

Berman JM, Villar J, Bergel E, del Pino A, Di Fulvio S, Galiano SV, et al. Long term effect of calcium supplementation during pregnancy on the blood pressure of offspring: follow up of a randomized controlled trial. *BMJ* 1997;**315**:281-5.

Belizan JM, Villar J, Gonzalez L, Campodonte C, Bergel E. Calcium supplementation to prevent hypertensive disorders of pregnancy. *New England Journal of Medicine* 1991;**325**:1399-105.

Stephens J. Effect of calcium supplementation during pregnancy on blood pressure of offspring. Authors must be sure of effect's generalisability to all children aged 5-9 [letter comment]. *BMJ* 1998;**316**:7126-28.

Villar J, Belizan JM, Renke F. The effect of calcium supplementation on the incidence of hypertensive disorders of pregnancy and prematurity. *Six World Congress on Hypertension in Pregnancy 1992, Buenos Aires, 1992:...*

Villar J, Belizan JM, Renke F. Does calcium supplementation reduce pregnancy-induced hypertension and prematurity? *Journal of Hypertension* 1992;**10**:103-10.

WHO. *Maternal and Child Undernutrition: Hidden Crises Among World's Poor*. Geneva: WHO, 2006.

C-PEP 1997 *en inglés y en español...*
 Hutton DC, Harrison-Löhner J, Coste S, Reller M, McCarron D. Gestational calcium supplementation and blood pressure in the offspring. *American Journal of Hypertension* 2003;**16**:801-5.

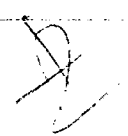
Leyne RJ, Esceritz JR, Raymond UG, DerSimonian R, Hauth JC, Ben Curet L, et al. Trial of calcium for preeclampsia prevention (CPEP): rationale, design, and methods. *Controlled Clinical Trials* 1996;**17**:442-69.

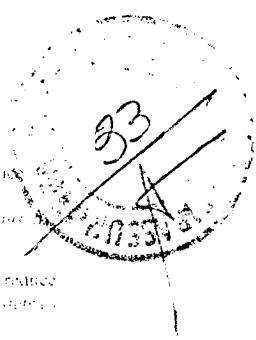
Leyne RJ, Hauth JC, Curet LB, Sibai BM, Catalano PM, Morris CD, et al. Trial of calcium to prevent preeclampsia. *New England Journal of Medicine* 1997;**337**:2069-76.

Leyne RJ for the CPEP Study Group. Calcium for preeclampsia prevention (CPEP): a double-blind, placebo-controlled trial in healthy nulliparas. *International Journal of Obstetrics and Gynecology* 1997;**17**:682.

Leyne RJ for the CPEP Study Group. The trial of calcium for preeclampsia prevention (CPEP). *Six World Congress on Hypertension in Pregnancy - Buenos Aires and Preconception 1992 November 8-12, Buenos Aires, Argentina, 1992:94.*

Crowther 1999 *en inglés y en español...*
 Crowther CA, Hillier J, Pebody R, Bryce R, Duggan P, Hague W, et al. Calcium supplementation in nulliparous women for the prevention of pregnancy-induced hypertension, pre-eclampsia and preterm birth: an Australian randomized trial. *Journal of Hypertension* 1999;**17**:103-11.





Lawther C, Hiller H, Frenkel H, Weser R, Duggan B, Farrow VM, et al. Calcium supplementation in nulliparous women for the prevention of pregnancy-induced hypertension, preeclampsia and preterm birth: an Australian randomized trial. *Obstetrics and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1994;39:112-8.

L-Jaramillo 1989 *(published data only)*
Lopez-Jaramillo P, Narvaez M, Weigel RM, Yépez R. Calcium supplementation reduces the risk of pregnancy-induced hypertension in an Andean population. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1989;96:648-55.

Lopez-Jaramillo P, Narvaez M, Yépez R. Effect of calcium supplementation on the vascular sensitivity to angiotensin II in pregnant women. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1987;1156:261-2.

Narvaez M, Lopez-Jaramillo P, Weigel M. Calcium (Ca⁺⁺) supplementation reduces the risk for pregnancy-induced hypertension (PIH). *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1988 October 23-28; Brazil: 1988;189-1.

L-Jaramillo 1990 *(published data only)*
Lopez-Jaramillo P, Narvaez M, Felix C, Lopez A. Dietary calcium supplementation and prevention of pregnancy hypertension. *Obstetrics and Gynaecology* 1990;335:293.

Narvaez M, Lopez-Jaramillo P, Weigel M. Calcium (Ca⁺⁺) supplementation reduces the risk for pregnancy induced by pertension (PIH). *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1988 October 23-28; Brazil: 1988;189-1.

L-Jaramillo 1997 *(published data only)*
Lopez-Jaramillo P, Delgado G, Jacome P, Teran E, Ruano C, Rivera J. Calcium supplementation and the risk of preeclampsia in Ecuadorian pregnant teenagers. *Obstetrics and Gynaecology* 1997;90:162-7.

Niromanesh 2001 *(published data only)*
Niromanesh S, Laghat S, Mosayebi-Jarahi A. Supplementary calcium in prevention of pre-eclampsia. *International Journal of Gynaecology & Obstetrics* 2001;74:17-21.

Purwar 1996 *(published data only)*
Purwar M, Kulkarni H, Moghazv V, Dhole S. Calcium supplementation and prevention of pregnancy induced hypertension. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 1996;22:5425-30.

Purwar M, Moghazv V, Kulkarni H. Calcium supplementation and prevention of pregnancy induced by pertension: randomized double blind controlled trial. *Journal of Clinical Epidemiology* 1996; Vol. 49, issue Suppl 1:288.

S-Ramos 1994 *(published data only)*
Sanchez-Ramos L, Briones DK, Kaunitz AM, Delvalle GO, Gaudier PL, Walker KD. Prevention of pregnancy-induced hypertension by calcium supplementation in angiotensin II-sensitive patients. *Obstetrics & Gynaecology* 1994;84:249-53.

Sanchez-Ramos L, Delvalle GO, Briones D, Walker C, Delke T, Gaudier P. Prevention of preeclampsia by calcium supplementation in angiotensin-sensitive patients. *American Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1994;170:408.

Villar 1987 *(published in Spanish)*
Repke JT, Villar J, Anderson C, Paraja G, Dubin N, Bellan JM. Biochemical changes associated with blood pressure reduction induced by calcium supplementation during pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1987;160:884-90.

Villar J, Repke J, Bellan JM, Paraja G. Calcium supplementation reduces blood pressure during pregnancy: results of a randomized controlled clinical trial. *Obstetrics and Gynaecology* 1987;70:517-22.

Villar 1990 *(published in Spanish)*
Villar J, Bellan JM, Repke J. The effect of calcium supplementation on the incidence of hypertensive disorders of pregnancy and prematurity. *The Blood Pressure in Pregnancy and Preterm Birth Research Group* 1990;52.

Bellan JM, Repke JT. Prevention of pregnancy-induced hypertension and prematurity by calcium supplementation. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1990;187:95.

Villar J, Repke JT. Calcium supplementation during pregnancy may reduce preterm delivery in high-risk populations. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1996;163:1124-31.

WHO 2006 *(published data only)*
Villar J, Abdel-Mazez H, Merialdi M, Latala M, Al M, Zavala N, et al. World Health Organization randomised trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2006;194:339-48.

Villar J, Mazer HA, Merialdi M, Mofina M, Al M, Zavala N, et al. WHO randomised trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women [abstract]. *International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2005;193:6 Suppl:S2.

Referencias de los estudios excluidos de esta revisión

Amirante 1998
Amirante CN. Calcium supplementation during pregnancy in the prevention of PHT gestosis. *Prenatal and Neonatal Medicine* 1998;3 Suppl 1:24.

August 2002
August P, Sison M, Helseth G. Identification of prognostic indices and impact of calcium supplementation in women at high risk for pre-eclampsia: findings from a randomized clinical trial [abstract]. *Hypertension in Pregnancy* 2002;21(Suppl 1):44.

August P, Sison MC, Helseth G. Clinical outcomes of African Americans with chronic hypertension during pregnancy. *Hypertension in Pregnancy* 2002; Vol. 21, issue Suppl 1:55.

Beltzan 1983
Beltzan JM, Villar J, Zalazar A, Rojas L, Chan D, Bryce GF. Preliminary evidence of the effect of calcium supplementation on blood pressure in normal pregnant women. *American Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1983;146:775-80.

Bogges 1997
Bogges KA, Samuel L, Schruockler BC, Waters J, Easterling TR. A randomized controlled trial of the effect of third trimester calcium supplementation on maternal hemodynamic function. *Obstetrics & Gynaecology* 1997;90:157-61.

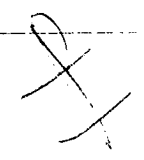
Chamras 2002
Chamras M, Bendich A, Bogden J, Sibai B, Prada J. A randomized trial of calcium supplementation effects on blood lead levels in pregnancy [abstract]. *American Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2002;187:6 Pt 2:S137.

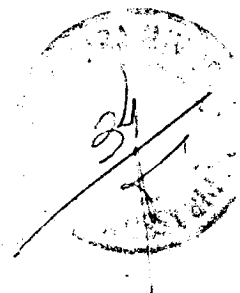
Cong 1995
Cong KJ, Chi SL, Liu GR. Calcium and pregnancy induced hypertension. *Chinese Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1993;28:657-60.

Cong KJ, Chi SL, Liu GR. Calcium supplementation during pregnancy for reducing pregnancy induced hypertension. *Chinese Medical Journal* 1995;108:57-9.

Cong KJ, Chi SL, Liu GR. Calcium supplementation during pregnancy to reduce pregnancy induced hypertension. *Beijing Medical Journal* 1992;5:268.

Coily 1991
Felix C, Jacome P, Lopez A, Moya W, Narvaez M, Lopez-Jaramillo P. The antihypertensive effect of calcium supplementation during normal pregnancy in Andean women is not related to vascular production of prostacyclin by umbilical arteries. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1991;111:2093-6.





Herrera 1998
 Herrera A, Villar J, Herra M, Latorre S, Domercq M, et al. Calcium supplementation and maternal calcium status in healthy pregnant women. *Journal of Human Nutrition* 1998; 52: 35-39.

Kawasaki 1985
 Kawasaki N, Otsuki K, Ito M, Nakamura E, Yoshimura T, Hosoya M, et al. Effect of calcium supplementation on the vascular sensitivity to angiotensin II in pregnant women. *Journal of Human Nutrition* 1985; 49: 551-557.

Knight 1992
 Knight KB, Keith RL. Calcium supplementation in normotensive and hypertensive pregnant women. *Journal of Human Nutrition* 1992; 55: 891-8.

Lavin 1986
 Lavin JP. The effect of a deficient supplementation on pregnant rabbits by pertensin. *Journal of Human Nutrition* 1986.

Marya 1987
 Marya RK, Rahee S, Manrow M. Effect of calcium and vitamin D supplementation on toxemia of pregnancy. *Journal of Human Nutrition* 1987; 51: 187-192.

Montanaro 1999
 Montanaro D, Foscolini G, Antonelli F, Messeri M, Rossi G, Orzi F, et al. Prevention of pregnancy-induced hypertension (PIH) and preeclampsia (PE) by oral calcium supplementation. *Physiological and Biochemical Zoology* 1999; 72: 1087-1091.

Montanaro D, Foscolini G, Rossi G, Orzi F, Foscolini G. Calcium supplementation decreases the incidence of pregnancy-induced hypertension (PIH) and preeclampsia (PE). *7th World Congress of Hypertension in Pregnancy* 1999; 1: 199-207.

Prada 2001
 Prada J, Yang R, Gao S. Reduction of blood pressure from calcium supplementation in adolescent pregnancy: a randomized trial [abstract]. *International Journal of Gynecology* 2001; 14: 4 Pt 2: 179A.

Prada 2002
 Prada J, Spina BM, Gao S. Effect of calcium supplementation on the maternal blood pressure of adolescents and twins [abstract]. *Journal of Human Nutrition* 2002; 66: 16 Pt 2: S217.

Raman 1978
 Raman J, Rajalakshmi K, Krishnaachari K, Gowrappa Sasny J, et al. Calcium supplementation to undernourished mothers during pregnancy on the benefit of neonates. *Journal of Human Nutrition* 1978; 31: 466-9.

Repke 1989
 Repke J, Villar J, Berzel E, Belizan JM. The effect of iron deficiency in patients receiving calcium supplementation. *Journal of Human Nutrition* 1989; 53: 109-112.

Rogers 1999
 Rogers MS, Dunn DT, Huang Y. Calcium and low-dose aspirin prophylaxis in women at high risk of pregnancy-induced hypertension. *Hypertension* 1999; 33: 1163-72.

S-Ramos 1995
 S-Ramos J, Villar J, Villar J, Del Valle GO, Gaudier T, Del Rio L, et al. Calcium supplementation and preeclampsia: a 3-year follow-up prospective randomized double-blind trial. *Journal of Human Nutrition* 1995; 49: 168-85.

Sánchez-Ramos J, Villar J, Del Valle GO, Gaudier T, Del Rio L, et al. Calcium supplementation in mild preeclampsia: a 3-year follow-up randomized double-blind trial. *Obstetrics and Gynecology* 1995; 85: 81-8.

Suzuki 1996
 Suzuki Y, Itoh Y, Hara T, Murakami Y, Nagata TK, et al. Effect of calcium supplementation on pregnancy outcomes in women with mild gestosis. *Journal of Human Nutrition* 1996; 50: 111-17.

Talerman 2002
 Talerman A, Talerman S, Shiran A. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin and calcium supplementation in women at high risk. *Journal of Human Nutrition* 2002; 56: 151-6.

Tamas 1997
 Tamas P, Szabo L, Szekely C, Csermely L, Peterffy ET, Némethi L, et al. Effects of Dosing 500 mg gestational hypertension (A. Avrami, Szabolcs, Harsanák, Szegalata, Keresztesi, H. perontalan, Kótos, Cs. et al. a kontrollált kísérlet). *Magyar Orvosi Szemle* 1997; 60(3): 151-7.

Wanchu 2001
 Wanchu M, Malhotra S, Khullar M. Calcium supplementation in preeclampsia. *Journal of Human Nutrition* 2001; 55: 75-8.

Referencias de los estudios en espera de evaluación

MacDonald 1986
 MacDonald JEN. Perinatal and maternal benefits from calcium and vitamin D supplementation of pregnant Asians. *Journal of Human Nutrition* 1986.

Referencias de los estudios en marcha

Mahomed 1998
 Mahomed K, Mariani A, Hammond N, Madhwa M. Calcium supplementation for the prevention of pregnancy-induced hypertension and preterm labour in twin pregnancies: a randomised controlled trial. *Obstetrics and Gynecology* 1998.

Referencias adicionales

Belizan 1980
 Belizan JM, Villar J. The relationship between calcium intake and edema, proteinuria, and hypertension-gestosis in hypodietic women. *Journal of Human Nutrition* 1980; 33: 220-20.

Belizan 1988
 Belizan JM, Villar J, Repke J. The relationship between calcium intake and pregnancy-induced hypertension: up-to-date evidence. *Journal of Human Nutrition* 1988; 52: 898-902.

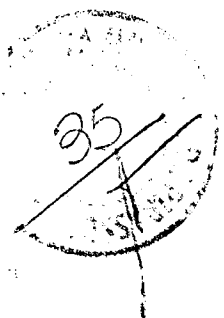
Belizan 1997
 Belizan JM, Villar J, Berzel E, del Pino A, Di Fabio S, Galliano SM, et al. Long term effect of calcium supplementation during pregnancy on the blood pressure of offspring: follow up of a randomised controlled trial. *BMJ* 1997; Vol. 315: 281-5.

Berzel 2002
 Berzel E, Belizan JM. A deficient maternal calcium intake during pregnancy increases blood pressure of the offspring in adult rats. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2002; 109: 540-3.

Bucher 1996
 Bucher HC, Guyatt GH, Cook RJ. Effect of calcium supplementation on pregnancy-induced hypertension and preeclampsia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1996; 275: 1113-7.

Carroll 1994
 Carroll G, Duley L, Belizan JM, Villar J. Calcium supplementation during pregnancy: a systematic review of randomised controlled trials. *Journal of Human Nutrition* 1994; 48: 753-8.





ELASP 1994
 ELASP Collaborative Group. A randomised trial of calcium and iron supplements for the prevention and treatment of pre-eclampsia. *Lancet* 1994;343:981-5

Davies 2002
 Davies L, de Onis M, Adjuik M, Kaly S, et al. Prevention of pre-eclampsia with calcium supplements: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2002;325:111-4

Early Breast Ca 1990
 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systematic review of randomised trials of adjuvant systemic therapy in early breast cancer. *Lancet* 1990;335:113-20

ECPPA 1996
 ECPPA (Estudio Colaborativo para la Prevención de la Preeclampsia con Aspirina) Collaborative Group. ECPPA randomised trial of low-dose aspirin for the prevention of maternal and fetal complications in high-risk pregnant women. *British Medical Journal* 1996;313:1033-7

Greenland 1994
 Greenland S. Invited commentary: A critical look at some non-linear statistical methods. *Journal of the Royal Statistical Society* 1994;140:201-6

Hamlin 1952
 Hamlin DD. The prevention of eclampsia in pre-eclamptics. *Lancet* 1952;1:648

Hamlin 1962
 Hamlin DD. Prevention of pre-eclampsia. *Lancet* 1962;1:684-5

Harton 2003
 Harton DC, Harrison-Holmer J, Coste S, Rellat M, McCarron D. Gestational calcium supplementation and blood pressure in the offspring. *Journal of Hypertension* 2003;16:801-5

HMSO 1994
 HMSO. *Report on congenital anomalies in Great Britain and Northern Ireland, United Kingdom 1988-1990*. Department of Health, Office of Population, Censuses and Statistics, Health Department, Department of Health and Social Security, 1994. *Weekly Bulletin*, London: HMSO, 1994.

Isezo 2004
 Isezo SA, Ekele BA. Preeclampsia and abnormal QTC. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2004;23:123-7

Johnson 1993
 Johnson A, Townsend P, Yuqin P, Bull D, Wilkinson AR. Parental activities at age 4 years of children born before 24 weeks gestation. *BJOG* 1993;100:1715-8

Kazerooni 2003
 Kazerooni T, Haraie-Najadi S, Kazerooni T, Haraie-Najadi S. Calcium to creatinine ratio in a spot sample of urine for early prediction of pre-eclampsia. *International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2003;80:279-83

Kisters 2000
 Kisters K, Batenbroek M, Loewen T, Haaseberg M, Rohm KJ, Kiesel M. Maternal, intra-cellular, and plasma magnesium and calcium concentrations in pre-eclampsia. *Journal of Clinical Investigation* 2000;115:745-9

Kumru 2003
 Kumru S, Aydin S, Sirosekli S, Sulu K, Yilmaz M, Yigit C. Comparison of serum copper, zinc, calcium, and magnesium levels in pre-eclamptic and healthy pregnant women. *Biological Trace Element Research* 2003;94:105-12

McGarvey 1991
 McGarvey SL, Zinner SH, Wolfson RB, et al. Magnesium, calcium, potassium, sodium, phosphorus, and chloride. *Medical Clinics of North America* 1991;75:68-74

NIMBL 1993
 NIMBL. *National Institute for Medical Research Bulletin*. London: NIMBL, 1993.

Repke 1990
 Repke J, Aghajani P. The association between calcium intake and risk of pre-eclampsia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1990;14:237-41

Szegedi 2004
 Szegedi Z, Némethy T, Viharos G, Lőrincz NA. High calcium intake, magnesium deficiency, and the risk of pre-eclampsia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2004;14:272-5

Villar 1987
 Villar J, Bellizzi JM, Fisher D. Epidemiologic observations on the relationship between calcium intake and eclampsia. *International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 1987;21:271-8

Villar 1989
 Villar J, Repke J, Markush L, Gilman W, Roubos G. The prophylaxis of blood pressure during pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1989;161:1019-24

Villar 1993
 Villar J, Bellizzi JM, Fisher D. Epidemiologic observations on the relationship between calcium intake and eclampsia. *International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 1993;21:271-8

Villar 1994
 Villar J, Zumbado J, Gutierrez de la Fuente L, Campesónce L. Preterm delivery syndrome, the mineral need. *Research and Clinical Obstetrics* 1994;16:9-36

Villar 1995
 Villar J, Carroli G, Bellizzi JM. Predictive ability of meta-analysis of randomised control trials. *Lancet* 1995;345:772-6

Villar 1998
 Villar J, Galinzevogl AM, de Onis M. Nutritional and antimicrobial interventions to prevent preterm birth: an overview of randomized controlled trials. *Obstetrics and Gynaecological Science* 1998;53:9:575-85

Villar 2000
 Villar J, Bellizzi JM. Same nutrient, different hypotheses, disparities in trials on calcium supplementation during pregnancy. *International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2000;71 (Suppl):375S-379S

Villar 2004
 Villar J, Say L, Sheehan A, Lindheimer M, Duley L, Conde-Agudelo A, et al. Methodological and technical issues related to the diagnosis, seroepidemiology and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. *International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2004;85(Suppl 1):S28-S41

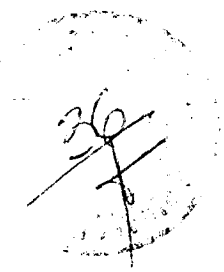
von Dödselzen 2004
 von Dödselzen P, Magee LA, Davarakenda RM, Hamilton F, Nussworthy LM, Yin R, et al. The prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology: Canadian JOCG* 2004;26:871-9

Yamasmit 2004
 Yamasmit W, Chaitongwongwathana S, Charoenlilhy D, Uatayavikit B, Telesa T. Random urinary protein-to-creatinine ratio for prediction of significant proteinuria in women with pre-eclampsia. *Journal of Tropical Medicine & General Medicine* 2004;16:275-9

Referencias de otras versiones de esta revisión

Duley 1995
 Duley L. Routine calcium supplementation in pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology: British Journal* 1995;92:103-10





Copyright © 2014 by Elsevier B.V. All rights reserved. This publication is an integral part of the Cochrane In-Depth Review. For more information on the Cochrane In-Depth Review, please visit the Cochrane In-Depth Review website at <http://www.cochrane.org/in-depth>.

