

## Calcio-ácido linoleico en la prevención de la preeclampsia y la hipertensión arterial inducida por el embarazo<sup>1</sup>

Julián A. Herrera M., M.D.<sup>2</sup>, Delcy Cáceres, Psicol.<sup>3</sup>, Myriam Arévalo, M.Sc.<sup>4</sup>, Beatriz Gracia, N.D., MSP<sup>5</sup>, Hugo Hurtado, MSP, MBE<sup>6</sup>

### RESUMEN

En 12 centros de salud de Cali, se hizo un ensayo clínico controlado, al azar, que incluyó 91 gestantes primigrávidas, normotensas, con alto riesgo biopsicosocial, una prueba de presión arterial supina positiva y una presión arterial media alta. Las futuras madres se asignaron a 3 grupos: 43 (47.2%) al grupo de intervención (Grupo A: calcio elemental, 600 mg, ácido linoleico, 450 mg); y 48 (52.7%) a 2 grupos controles [Grupo B: 24 (26.3%), con intervención psicosocial y placebo; Grupo C: otras 24 (26.3%) que recibieron doble placebo.] Para comenzar el estudio se hizo una evaluación obstétrica y nutricional, con evaluación prospectiva del resultado perinatal. La edad promedio fue 21.1±4.9 años; no hubo diferencias estadísticas en las variables sociodemográficas. Del total, 20 (21.9%) pacientes desarrollaron HIEP; en el Grupo A, 4 (9.3%) [RR = 0.22 (i.c. 95% 0.08 - 0.64), p = 0.001]; en el Grupo control B, 4 (16.7%); y en el Grupo control C, 12 (50.0%). El calcio elemental y el ácido linoleico en dosis bajas, durante el tercer trimestre del embarazo, disminuyeron significativamente la incidencia de preeclampsia en pacientes con alto riesgo de desarrollarla.

Palabras claves. Hipertensión arterial inducida por embarazo. Preeclampsia. Calcio. Acido linoleico.

La preeclampsia es la causa principal de mortalidad materna y perinatal, pues produce parto prematuro y retardo en el crecimiento intrauterino; es, por tanto, un problema de salud pública. Las tasas de mortalidad materna han disminuido en 35% en los últimos 9 años; sin embargo, este indicador no ha evolucionado en la forma esperada, ni está de acuerdo con el grado de desarrollo del país y hay aún serias diferencias en su comportamiento en las distintas regiones y grupos de población.

Al analizar el comportamiento de la mortalidad materna según causas para 1994, la toxemia ocupó el primer

lugar y produjo 38% de las muertes maternas en el país, indicador que no ha tenido ninguna variación en los últimos 20 años<sup>1</sup>.

Para prevenir la preeclampsia se sabe de diversos métodos que incluyen el calcio (2 g/día)<sup>2</sup> y la aspirina (1 mg/kg/día)<sup>3</sup>, que se han descrito y probado con resultados preventivos que oscilan entre 12% y 52% en diferentes poblaciones<sup>4,5</sup>. El calcio (600 mg/día) con ácido linoleico (450 mg/día) como método preventivo de preeclampsia lo describió en 1993 uno de los autores<sup>6</sup> de esta investigación e informó una protección de 70%.

El objetivo general del presente

estudio fue evaluar el impacto preventivo del uso del calcio-ácido linoleico sobre la incidencia de preeclampsia e hipertensión arterial inducida por el embarazo, en pacientes con alto riesgo, en relación con un grupo control.

### PACIENTES Y MÉTODOS

**Diseño general.** Se realizó un ensayo clínico controlado aleatorio, en 91 mujeres primigrávidas normotensas, con una prueba de presión arterial supina positiva ("roll-over test") ROT<sup>7</sup>, la presión arterial media (PAM) alta<sup>8</sup>, y alto riesgo biopsicosocial<sup>9</sup>. Las pacientes se asignaron de manera ciega y al azar a 3 grupos: 43 (47.2%) al grupo A de intervención: calcio-ácido linoleico, reposo lateral; y 48 (52.7%) pacientes en 2 grupos controles: Grupo B: 24 (26.3%) con intervención psicosocial, placebo y reposo lateral; y Grupo C: 24 (26.3%) con doble placebo y reposo lateral. Todas las pacientes siguieron su control prenatal de alto riesgo en los

1. Investigación financiada por el Instituto Colombiano de Ciencia y Tecnología (Colciencias-Proyecto 1106-004-009-94), la Universidad del Valle y la Pontificia Universidad Javeriana, Cali, Colombia.
2. Profesor Titular, Departamento de Medicina Familiar. Director de Investigaciones, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
3. Profesora Asociada, Directora Carrera de Psicología, Facultad de Humanidades, Pontificia Universidad Javeriana, Cali, Colombia.
4. Profesora Asociada, Departamento de Laboratorio Clínico, Escuela de Ciencias Básicas, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
5. Profesora Titular, Departamento de Pediatría, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
6. Profesor Titular, Escuela de Salud Pública. Vicedecano de Extensión, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

hospitales donde estaban inscritas, y se hizo su evaluación y seguimiento prospectivos en el transcurso del embarazo y el resultado perinatal.

**Criterios de inclusión.** Se evaluaron 1,676 embarazadas primigrávidas (G1P1A0) que asistían a su control prenatal entre las semanas 28 y 32 de embarazo, con edad gestacional determinada según la fecha de la última regla, en mujeres con ciclos regulares de 26 a 31 días, sin presentar enfermedad médica u obstétrica en el momento de la evaluación. A estas 1,676 primigrávidas evaluadas en 12 centros de salud del Departamento del Valle del Cauca y del Departamento del Cauca, se les practicó la prueba de presión arterial supina<sup>7</sup>, que se consideraba positiva al observar un aumento de la presión arterial diastólica mayor de 15 mm Hg, con el cambio de posición del decúbito lateral izquierdo al decúbito dorsal, bien sea al minuto o a los 5 minutos después del cambio de posición. De las 1,676 embarazadas, 184 (10.9%) presentaban alto riesgo biopsicosocial<sup>9</sup> y ROT positivo<sup>7</sup>. De éstas sólo 129 (71.7%) tenían la presión arterial media alta<sup>8</sup>, en posición sentada [PAM = (presión arterial sistólica + 2 presión arterial diastólica) / 3, PAM alta > 85 mm Hg].

Como los estudios informados<sup>10-13</sup> por este grupo de investigación demostraron a nivel poblacional la utilidad de evaluar el riesgo biopsicosocial para tener una mejor oportunidad de identificar las madres expuestas a desarrollar preeclampsia y dar niños con bajo peso al nacer, se decidió el empleo de esta metodología previamente validada por el grupo, como criterio de inclusión en el trabajo actual.

A las 129 madres identificadas como de alto riesgo por los médicos y enfermeras remitentes, uno de los autores (JAH) les aplicó los criterios de inclusión (PAD, PAM, ROT).

Mediante un monitor electrónico se verificaron estos criterios y se retiraron del estudio 28 (21.7%), pues no coincidían los datos informados. A las 101 mujeres que cumplían los criterios de inclusión se les explicaron tan sólo los objetivos generales del proyecto, mas no los específicos por ser un estudio doble ciego, así como los beneficios del programa, los riesgos potenciales, la libertad de retirarse en forma voluntaria del estudio y el sitio adonde se deberían dirigir inmediatamente tuviesen una complicación obstétrica o perinatal.

De las 101 pacientes, 94 (93%) aceptaron participar en el estudio. En presencia de testigos, se les leyó un consentimiento escrito y se obtuvo su firma o huella digital. En el protocolo aparecía una muestra de 90, número calculado con el paquete estadístico EPI INFO versión 6 (Centro de Control de Enfermedades Infecciosas, Bethesda, MA, U.S.A.) para demostrar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio, con un error alfa ( $\alpha$ ) de 0.05 y un error beta ( $\beta$ ) de 0.2, que supone una incidencia de la enfermedad en el grupo expuesto de 30%, y evalúa un caso expuesto por uno no expuesto. Al haber incluido en el estudio 94 madres se cumplieron estrictamente los requisitos del tamaño de la muestra.

El método de elegir pacientes para inclusión en el estudio tuvo los siguientes pasos:

1. Proceso de presentación del proyecto a las directivas de las instituciones de la seguridad social y a los respectivos jefes de los servicios de ginecología y obstetricia para motivarlos y obtener su colaboración.
2. Seminario-taller para los médicos y enfermeras de las instituciones que aceptaron participar, con el objeto de actualizar el estado del

arte sobre la magnitud del problema, avanzar en el conocimiento del tema, enfatizar la importancia de su colaboración en beneficio de las pacientes, estandarizar los métodos de filtro (tamizaje). El taller se hizo de manera práctica con embarazadas, para aclarar dudas. Además, se verificó, mediante trabajo de campo, la capacitación adecuada del grupo de médicos y enfermeras que iban a aplicar los filtros.

3. El investigador principal verificó el cumplimiento de los criterios de inclusión de las pacientes que se seleccionaron en los servicios de salud, con el apoyo del equipo investigador en el sitio de identificación de la paciente.

**Métodos.** A las pacientes incluidas en el estudio se les realizó una evaluación clínica para verificar que su cifra de presión arterial diastólica basal fuera menor de 90 mm Hg. Al principio los médicos y las enfermeras que practicaban el filtro, utilizaron un tensiómetro de mercurio, y luego los datos se corroboraron con un monitor electrónico. Asimismo se controló, con la historia clínica, que la paciente no hubiese presentado aumentos de 20 mm Hg o más en la presión arterial diastólica o alzas de 30 mm Hg o más en la presión arterial sistólica, con respecto a sus niveles previos al comienzo del embarazo. También se verificó en la historia clínica la falta de enfermedad cardiovascular o renal diagnosticadas con anterioridad, o alguna enfermedad médica u obstétrica previas al ingreso de la paciente. De igual manera se cuantificó la proteinuria para verificar su ausencia en las pacientes que ingresaban al estudio.

El formulario precodificado para cada paciente contemplaba los datos de identificación; su código secreto para asignarla al grupo a que pertene-

cía; la evaluación del riesgo biopsicosocial prenatal; los datos sociodemográficos; la evaluación de la ingesta nutricional en parámetros básicos (ingesta calórica, ingesta proteica, ingesta de calcio y hierro), y una ficha de seguimiento para registrar las evaluaciones del cumplimiento de cada intervención que se ordenó, así como la presión arterial diastólica y la presión arterial media, cuantificadas con el monitor electrónico, y, además, los datos de proteinuria.

**Protocolo de tratamiento.** Las 94 primigrávidas normotensas con alto riesgo biopsicosocial presentaban un ROT positivo y una PAM alta y se incluyeron en el estudio entre las semanas 28 y 32 de embarazo. A todas se las instruyó para hacer reposo lateral izquierdo, 30 min/día. Las pacientes se asignaron (mediante un código en un sobre opaco cerrado que cada una elegía al azar) a 3 grupos de estudio: el grupo de tratamiento (Grupo A) y un grupo control con dos subgrupos [grupos B (psicosocial-placebo) y C (placebo)]. A las pacientes del grupo A, además de su dieta usual, se les suministraron suplementos nutricionales, calcio (600 mg/día) y ácido linoleico (450 mg/día); el grupo control B, recibió soporte psicológico de uno de los autores (DC), con actividades en grupo e individuales y placebo (100 mg de lactosa); y el grupo control C recibió doble placebo (100 mg de lactosa) y hierro elemental (525 mg/día).

Las 94 pacientes recibieron el mismo número de intervenciones para que no identificaran el grupo al que pertenecían. Asimismo, los medicamentos tenían tamaño y peso iguales para evitar que fueran reconocidos. El objeto de ordenar reposo lateral izquierdo e indicaciones sobre nutrición y dieta de uno de los autores (BG), a los 3 grupos, fue una sugerencia de protección ética al grupo

control (subgrupos B y C), hecha por los revisores del proyecto y por el Comité de Ética que aprobó el protocolo, a fin de disminuir el riesgo potencial de desarrollar preeclampsia en todos los grupos, incluido el grupo control que no tenía ninguna intervención específica.

Según las indicaciones de uno de los autores (JAH), los suplementos nutricionales y los placebos los elaboraron los Laboratorios Wyeth Inc. en Bogotá, Colombia y Whitehall A.H. Robins Int. en Cali, Colombia. Se administraron de modo doble-ciego. La intervención psicosocial con fines educativos y terapéuticos, se hizo cada 15 días a las pacientes del grupo B, tanto en forma colectiva como individual.

La actividad educativa buscó explicar a las gestantes los procesos normales durante el desarrollo del embarazo y del parto, para esclarecer dudas y ansiedades por falta de información o por creencias folclóricas incorrectas. Se buscó generar procesos de aprendizaje mediante técnicas de participación que permitieran el desarrollo de experiencias y reflexiones educativas en grupo. Se estableció un punto común a través del cual las gestantes aportaron su testimonio particular, para así enriquecer y ampliar la experiencia del grupo.

Asimismo, la actividad terapéutica iba dirigida a manejar el estrés, a fin de aumentar la capacidad de afrontamiento (habilidades y recursos) para dar solución a los problemas a partir de sus propios medios. En la primera sesión, se identificaron los esquemas básicos que disparaban la ansiedad (creencias, valores, expectativas, temores, prejuicios, etc.) y se inició un proceso de reestructuración cognoscitiva. Se trabajaron tales esquemas y se dio información sobre los procesos de embarazo y parto, evolución psicológica de la gestante y técnicas

de relajación y respiración (para controlar los síntomas fisiológicos de ansiedad).

El trabajo en común les permitió identificar que las otras embarazadas compartían muchos de sus miedos, ansiedades y faltantes, y aceptaron este cuadro como normal. Además, se les despertó la conciencia de ser dueñas de su percepción y que, por tanto, ellas mismas deberían afrontar sus dificultades y buscar una solución adecuada. Esta intervención de apoyo psicosocial se realizó de acuerdo con métodos ya validados<sup>14</sup>.

Todas las pacientes de alto riesgo incluidas en el estudio siguieron su control prenatal en la institución respectiva, cada mes hasta la semana 36 y, después de esta semana, cada 15 días. El control prenatal fue hecho por médicos que ignoraban los objetivos específicos del estudio y no sabían a qué grupo pertenecían las embarazadas. Ni éstas ni los médicos a su cargo, supieron qué tipo de tratamientos preventivos recibían sus pacientes.

El nivel socioeconómico se caracterizó de acuerdo con la clasificación del Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE). La variable dependiente fue la hipertensión arterial inducida por el embarazo y la preeclampsia. Para categorizarla se tuvo en cuenta el desarrollo de hipertensión arterial en una mujer que mostraba presiones arteriales normales al comienzo del embarazo, con cifras persistentemente altas no menores de 140/90 en 2 tomas con 6 horas de diferencia, lo que representó un incremento no menor de 20 mm Hg con respecto a los niveles previos. Se definió como preeclampsia la hipertensión arterial inducida por el embarazo, con proteinuria concomitante ( $> 0.3$  g/l), en ausencia de infección urinaria. Esta definición se hizo al principiar el estudio y de acuerdo

con parámetros previamente establecidos.

**Evaluación de ingesta nutricional.** Uno de los autores (BG), mediante entrevista personal, evaluó esta ingesta en 2 oportunidades: Al comienzo, cuando a la paciente se le confirmaron sus criterios de inclusión y aceptó ingresar al estudio, y luego cuando se hacía el segundo control en un tiempo no menor de 30 días pero no más de 45. Para evaluar la ingesta nutricional de las pacientes se utilizó el cálculo de los promedios de ingesta por día, mediante 2 tipos de encuestas: la frecuencia de consumo de alimentos y el recordatorio de 24 horas. Con cada una de estas evaluaciones se determinaron la ingesta calórica total (kcal), la ingesta proteica (g), la ingesta de hierro (mg) y la ingesta de calcio (mg).

**Parámetros de seguimiento de las cohortes.** Todas las pacientes en el estudio tuvieron un seguimiento prospectivo mediante un formulario diseñado en forma especial para este fin. Se incluyeron la vigilancia de los parámetros obstétricos, nutricionales y el cumplimiento de las indicaciones prescritas en los aspectos farmacológicos y de reposo lateral. Estas evaluaciones se hacían cada quincena, una vez que la paciente ingresaba en el estudio.

**Evaluación del resultado perinatal.** La evaluación del resultado perinatal la realizó un médico entrenado con anterioridad, que analizó, directamente en el sitio de atención del parto, los siguientes parámetros: edad gestacional al término del embarazo; cifras de presión arterial al ingresar a la sala de partos; cifras de presión arterial al término del alumbramiento; existencia o no de hipertensión arterial inducida por el embarazo o preeclampsia; y peso del recién nacido.

Este médico no sabía a qué grupo pertenecían las mujeres; sólo diligen-

ciaba un formulario precodificado que incluía el nombre de la paciente y un código secreto para reconocer luego a qué grupo había sido asignada.

**Análisis estadístico.** Las variables independientes eran: la aplicación a los grupos de estudio de un modelo biopsicosocial en forma diferencial y la ingesta nutricional basal (kcal, proteínas, calcio, hierro). La variable dependiente era la aparición o ausencia de hipertensión arterial inducida por el embarazo o preeclampsia. Los datos se sistematizaron con un computador PC-IBM 486 mediante los paquetes estadísticos EPI INFO versión 6 (Centro de Enfermedades Infecciosas, Bethesda), EPIDAT versión 5.3, 1996 (Richardson, Texas) y SPS. El análisis estadístico se hizo desde los procedimientos simples hasta los más complejos. El análisis univariado se realizó para observar la distribución de las variables tanto independientes como dependiente, con medidas de tendencia central. El análisis bivariado se efectuó para medir asociaciones entre la variable dependiente y las independientes. Los riesgos relativos y sus intervalos de confianza se usaron en el análisis bivariado para comparar la incidencia acumulada de pacientes con hipertensión arterial inducida por el embarazo o preeclampsia (HIEP) entre las mujeres expuestas a la intervención y las no expuestas. Las diferencias en las frecuencias relativas entre los grupos se analizaron con la prueba exacta de Fischer, prueba t y prueba Chi<sup>2</sup>. Se consideró una  $p < 0.05$  como significativa.

## RESULTADOS

De las 94 pacientes que aceptaron participar en el estudio se pudo hacer seguimiento completo con una adecuada evaluación del resultado perinatal a 91 (96.8%). Las otras 3 (3.3%) se excluyeron del estudio, porque 2

(2.1%) no volvieron a los controles y la otra (1.1%) tuvo parto domiciliario lo que impidió tener confiabilidad en el resultado perinatal. Se excluyeron mujeres con historia de aborto, para evitar un sesgo potencial. La edad promedio de las 91 mujeres estudiadas fue  $21.1 \pm 4.9$  años (rango 13-34 años); 24.1% eran adolescentes. La edad gestacional al ingreso fue  $29.4 \pm 1.5$  semanas, cuando se encontró una presión arterial diastólica de  $69.2 \pm 10.4$  mm Hg. La edad gestacional al término del embarazo fue  $39.0 \pm 1.7$  semanas (rango 30 a 43 semanas), con una presión arterial diastólica de  $77.8 \pm 12.5$  mm Hg. El peso promedio de los recién nacidos fue  $3,163 \pm 428$  g (rango 1,850-4,000 g), y 6.6% presentaron bajo peso al nacer ( $< 2,500$  g).

El estado civil de las mujeres era: solteras, 46 (50.5%); unión libre, 30 (32.9%); y casadas, 15 (16.4%). Según la raza, hubo: negras, 24 (26.3%); blancas, 4 (4.3%); y mestizas, 63 (69.2%).

En los niveles de escolaridad se vio lo siguiente: analfabeta, 1 (1.1%); educación primaria, 11 (12.5%); secundaria, 71 (80.6%); y universitaria, 5 (5.6%). Esto facilitó la comprensión y el cumplimiento adecuados de las indicaciones y recomendaciones que suministraba el equipo investigador.

De acuerdo con el sitio de residencia: 67 (76.1%) vivían en el área urbana; y 21 (23.8%) en zona rural. Los datos del resultado perinatal de pacientes que vivían en el área rural los colectaron médicos rurales especialmente entrenados para este fin (Cuadro 1). De las 91 pacientes, 20 (21.9%) desarrollaron hipertensión arterial inducida por el embarazo o preeclampsia. Específicamente, en el grupo A (nutricional) se presentaron 2 (4.6%) casos de hipertensión arterial inducida por el embarazo y 2 (4.6%) de preeclampsia sin mortalidad perinatal;

**Cuadro 1**  
**Características Sociodemográficas de la Muestra de Pacientes**  
**Primigrávidas con Alto Riesgo de Preeclampsia.**  
**Cali, Colombia 1995-1996.**

N = 91	GRUPOS			Prueba	P
	A (N = 43)	B (N = 24)	C (N = 24)		
<i>Edad (X/DE)</i>	21.1 ± 4.7	20.7 ± 3.0	21.6 ± 6.0	F = 1.05	0.30
<i>Estado civil</i>					
Soltera	21 (48.8%)	12 (50.0%)	13 (54.1%)	Z=0.55	0.29
Unión libre	12 (34.8%)	8 (33.3%)	7 (29.2%)		
Casada	7 (16.2%)	4 (16.6%)	4 (16.6%)		
<i>Raza</i>					
Negra	10 (23.2%)	6 (25.0%)	8 (33.3%)	Z=1.54	0.06
Blanca	2 (4.6%)	1 (4.1%)	1 (4.1%)		
Mestiza	31 (72.1%)	17 (70.8%)	15 (62.5%)		
<i>Escolaridad</i>					
Analfabeta	0	1 (4.1%)	0	Z=0.96	0.16
Primaria	6 (13.0%)	3 (12.5%)	3 (12.5%)		
Secundaria	32 (74.4%)	19 (79.1%)	19 (79.1%)		
Universitaria	3 (6.9%)	11 (45.1%)	2 (8.3%)		
<i>Lugar residencia</i>					
Urbano	30 (69.7%)	16 (66.6%)	14 (58.3%)	Z=0.31	0.37
Rural	13 (30.2%)	8 (33.3%)	10 (41.6%)		

en el grupo control B (psicosocial) no hubo hipertensión arterial inducida por el embarazo pero apareció preeclampsia en 4 (16.7%) mujeres sin mortalidad perinatal; en el grupo control C no se presentó hipertensión arterial inducida por el embarazo pero sí se observó preeclampsia en 12 (50%), con 1 (4.1%) muerte perinatal.

El peso promedio de los recién nacidos en el grupo A fue 3,180 ± 340 g; en el grupo B fue 3,161 ± 364 g y en el grupo C fue 2,966 ± 564 g. El bajo peso al nacer (< 2,500 g) se vio en 1 (2.3%) niño del grupo A, en 2 (8.3%) del grupo B, y en 3 (12.5%) del grupo C (Cuadro 2).

El riesgo relativo (RR) en el grupo A para desarrollar preeclampsia estuvo en 0.22 (i.c. 95% 0.08-0.64,  $\chi^2 = 9.62$ ,  $p = 0.001$ ), el RR en el grupo B para desarrollar preeclampsia fue 0.38 (i.c. 95% 0.04-0.95,  $\chi^2 = 4.1$ ,  $p = 0.03$ ).

Además de los 5 criterios de inclusión que señalaban alto riesgo de desarrollar la enfermedad, las pacientes tenían otras variables socio-familiares asociadas con preeclampsia, a saber que: eran madres solteras, 52.2%; madres adolescentes, 24.2%; de raza negra, 27.2%. Sin embargo, al evaluar las variables estado civil, raza, escolaridad, sitio de residencia, se vio que no había diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de intervención (estado civil  $Z = 0.55$ ,  $p = 0.29$ ; raza  $Z = 1.54$ ,  $p = 0.06$ ; escolaridad  $Z = 0.96$ ,  $p = 0.16$ ; sitio de residencia  $Z = 0.31$ ,  $p = 0.37$ ), por lo cual, las diferencias no se podían atribuir a diferencias en la población. En este mismo sentido, las variables de riesgo obstétrico eran

iguales para todos los grupos y las controlaban los criterios de inclusión (Cuadro 1).

**Análisis de ingesta nutricional.** Las evaluaciones de esta ingesta entre los grupos de las pacientes cuando ingresaron al estudio, no mostraron diferencias estadísticamente significativas para energía, proteínas, hierro, y calcio [energía (grupo A/grupo B,  $t = 0.49$ ,  $p = 0.51$ ; grupo A/grupo C,  $t = 0.33$ ,  $p = 0.66$ ; grupo B/grupo C,  $t = -1.02$ ,  $p = 0.31$ ), proteínas (grupo A/grupo B,  $t = -0.98$ ,  $p = 0.32$ ; grupo A/grupo C,  $t = -1.28$ ,  $p = 0.19$ ; grupo B/grupo C,  $t = -0.23$ ,  $p = 0.82$ ), calcio (grupo A/grupo B,  $t = 0.11$ ,  $p = 0.91$ ; grupo A/grupo C,  $t = -2.04$ ,  $p = 0.06$ ; grupo B/grupo C,  $t = -1.80$ ,  $p = 0.078$ ), hierro (grupo A/grupo B,  $t = -1.47$ ,  $p = 0.28$ ; grupo A/grupo C,  $t = -1.90$ ,  $p = 0.16$ ; grupo B/grupo C,  $t = -0.83$ ,  $p = 0.40$ )].

El promedio de energía al ingreso fue 3,067 ± 296.1 kcal y en el control posterior 3,422 ± 340.5 kcal ( $t = -0.62$ ,  $p = 0.53$ ). El promedio de ingesta proteica al ingreso fue 79.9 ± 20.5 g y en el control posterior 92.6 ± 17.6 g ( $t = -8.1$ ,  $p < 0.001$ ). El promedio de ingesta de calcio al ingreso fue 731 ± 310 mg y en el control posterior 1,027 ± 322 mg ( $t = -7.24$ ,  $p < 0.001$ ). El promedio de ingesta de hierro al ingreso fue 27.1 ± 4.5 mg y en el control posterior 28.8 ± 7.7 mg ( $t = -0.29$ ,  $p = 0.77$ ).

En el análisis de diferencias, por cada grupo, en relación con las variables nutricionales, al comparar la evaluación inicial con la posterior, se encontró: En el grupo A un aumento significativo para ingesta proteica ( $t = -6.77$ ,  $p < 0.001$ ), ingesta de calcio ( $t = -7.83$ ,  $p < 0.001$ ), e ingesta de hierro ( $t = -4.83$ ,  $p < 0.001$ ). En el grupo B incrementos significativos en la ingesta proteica ( $t = -2.25$ ,  $p = 0.03$ ), e ingesta de calcio ( $t = -4.41$ ,  $p < 0.001$ ). En el grupo C, incrementos significativos en la energía ( $t = -5.7$ ,  $p < 0.001$ ), pero no hubo incremento en la ingesta de calcio ( $t = -1.76$ ,  $p = 0.09$ ) u otros nutrientes.

**Cuadro 2**  
**Resultado Perinatal General de 91 Pacientes Primigrávidas**  
**con Alto Riesgo de Desarrollar Preeclampsia.**  
**Cali, Colombia 1995-1996**

Grupo de estudio	HTA (n/%)	Preeclampsia (n/%)	Edad gestacional al término (x/DE)	BPN (n/%)	Mortalidad perinatal (n/%)
A (n = 43)	2 (4.6)	2 (4.6)	39.3 ± 1.4	1 (2.3)	0
B (n = 24)	0	4 (16.7)	39.1 ± 1.6	2 (8.3)	0
C (n = 24)	0	12 (50.0)	38.1 ± 2.2	3 (12.5)	1 (4.1)

## DISCUSIÓN

La preeclampsia es una enfermedad exclusiva de la raza humana y del embarazo, que se caracteriza por un aumento generalizado de la resistencia vascular periférica<sup>15</sup>. La epidemiología indica una incidencia alta entre las primigestantes. Esta condición junto con la prueba de presión arterial supina ("roll-over test"), ROT, la presión media alta y el alto riesgo biopsicosocial, conforman los métodos predictivos disponibles más eficientes<sup>16</sup>. El estado primigestante y/o la prueba de presión arterial supina utilizados de manera aislada, como únicos factores de riesgo para inclusión, no tienen un alto poder de predicción, pero cuando ambas condiciones se utilizan en conjunto y, además se asocian con presión arterial media alta y riesgo biopsicosocial alto, la posibilidad de desarrollar preeclampsia se potencializa de modo significativo, según un RR de 8.5 (i.c. 95% 4.5-15.9,  $p < 0.001$ ) como se validó en un estudio internacional multicéntrico<sup>12</sup>. Todos los estudios con grupos poblacionales, han demostrado un valor predictivo con positividad entre 47% y 52% sobre el desarrollo de preeclampsia cuando estas condiciones están presentes en conjunto. El hecho que 50% de las embarazadas del grupo control C, presentaron la enfermedad, confirma que en realidad tenían un alto riesgo de desarrollarla. En cambio, se apreció una disminución de 16.7% en la incidencia para el grupo B y 9.2 % en el grupo A (Cuadro 2).

Es de enfatizar que en el grupo A hubo hipertensión arterial inducida por el embarazo y preeclampsia en contraste con los otros grupos donde la única complicación fue la preeclampsia, lo que es importante desde el punto de vista clínico porque la preeclampsia expone a un mayor riesgo el bienestar materno-fetal si se compara con la hipertensión gestacional.

Los 3 grupos no presentaron diferencias estadísticas para las siguientes variables: a) riesgo obstétrico (edad,

paridad, presión arterial); b) sociodemográficas (estado civil, raza, escolaridad, sitio de residencia); y c) intervención preventiva (reposo lateral). Esto permitió concluir que al resultado perinatal no lo afectaron las variables potenciales de confusión (Cuadro 1). Los 3 grupos no presentaron diferencias estadísticas en el riesgo nutricional cuando ingresaron al estudio. Sin embargo, el grupo B (psicosocial) aumentó en 48% la ingesta basal de calcio (de  $681 \pm 293$  mg/d a  $1,013 \pm 306$  mg/d;  $p < 0.001$ ); de esta manera se limitó la posibilidad de concluir que la intervención psicosocial por sí sola hubiese podido disminuir la presentación de la enfermedad en el grupo B.

El peso promedio de los recién nacidos ( $3,163 \pm 428$  g), correspondió a la edad gestacional promedio que se observó al término del embarazo ( $39.0 \pm 1.7$  ss). Es importante resaltar que este peso fue superior al promedio en los estudios epidemiológicos a nivel nacional (3,080 g Ministerio de Salud, 1995). Al comparar el peso promedio de los recién nacidos, se encontró que el grupo control C presentó 214 g menos que el grupo A y 195 g menos que el grupo control B. El alto riesgo biopsicosocial por efecto de catecolaminas disminuye el aporte de nutrientes al feto<sup>17</sup>, lo que se ha correlacionado con un peso menor del recién nacido<sup>13</sup>.

El grupo control C no tuvo ninguna intervención específica de apoyo psicosocial ni de aporte de calcio, además no se elevó la ingesta basal de calcio en su dieta.

Se sabe que los cambios en los niveles citoplasmáticos de calcio activan las fosfolipasas de las membranas, y se genera ácido araquidónico, que a su turno es un precursor para producir prostaglandinas vasodilatadoras (PgI<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>)<sup>18</sup>, que mejoran el aporte de nutrientes al feto. En otros países varios estudios<sup>19-21</sup>, han demostrado poca dependencia entre las intervenciones sobre el riesgo psicosocial y la prevención del parto prematuro o el bajo peso al nacer.

Por todo lo anterior, se podría pensar que el menor peso promedio de los recién nacidos en el grupo control C, se explicaría por la incidencia más baja de preeclampsia en los grupos A y B en contraste con el grupo control C (Cuadro 2).

Como en la literatura científica<sup>22-25</sup> hay pruebas que la dieta promedio de las embarazadas no contiene los requisitos fisiológicos mínimos para el embarazo, es claro que su suplementación puede disminuir hasta en 52% la incidencia de parto prematuro y preeclampsia<sup>26-29</sup>.

En el diseño del presente estudio se categorizó la ingesta nutricional como una posible variable de confusión; para poder controlar esta variable se evaluó la

ingesta nutricional cuando las pacientes entraron al estudio y en un control posterior.

Uno de los autores (BG), además de la evaluación, hacía recomendaciones, a todas las pacientes, con el fin de disminuir el riesgo nutricional de la población en estudio, para cumplir la sugerencia ética del comité evaluador del proyecto. Los resultados de la evaluación nutricional mostraron un incremento significativo para la ingesta proteica e ingesta de calcio en todas las mujeres ( $p < 0.001$ ). Sin embargo, en el análisis discriminativo por grupos, se observó que estos aumentos fueron consistentes en los grupos A y B, y no se presentaron en el grupo C. En el grupo A al ingreso se observó una ingesta de calcio de  $731 \pm 310$  mg y en el control posterior  $1,627 \pm 322$  mg incluido el suplemento administrado, lo que significó un incremento en la ingesta de calcio de 122% con respecto a los niveles previos; esto disminuye el riesgo de desarrollo de la enfermedad<sup>30-32</sup>.

Como en el grupo B el incremento de la ingesta de calcio fue de 48%, se limitó la posibilidad de concluir que la intervención psicosocial por sí sola tuviera un efecto preventivo en la preeclampsia. En países donde la ingesta de calcio es baja (rango 240-360 mg/día) la incidencia de eclampsia es alta (rango 1.6-12%) y en los países donde la ingesta de calcio es alta (rango 884-1,100 mg) hay incidencia menor de eclampsia (0.4-0.9%)<sup>32</sup>. Los resultados de este estudio enfatizaron la importancia de las recomendaciones nutricionales en pacientes con riesgo de desarrollar preeclampsia. Llama la atención que el grupo C, fue el único grupo que no aumentó la ingesta nutricional de calcio con estas recomendaciones. Los 3 grupos no presentaban diferencias en las variables sociodemográficas, ni socioeconómicas, porque todas las

pacientes procedían de niveles socioeconómicos bajos (niveles 1-3, Clasificación del DANE), con homogeneidad en los grupos de estudio. Como las pacientes se asignaron al azar, al hacer la evaluación nutricional, nadie conocía los grupos a los que pertenecía cada paciente.

Desde el año de 1930 a 1960 se postulaba el papel del calcio en la toxemia con base en la evidencia epidemiológica de Guatemala y Etiopía, países donde hay poca calidad en el control prenatal y, sin embargo, tienen una de las incidencias más bajas de preeclampsia en el mundo, lo que se ha asociado con una ingesta alta de calcio en el embarazo (1,320 mg/día); esta teoría nunca se pudo estudiar por completo porque sólo hasta 1970 fue posible hacer medicamentos de calcio iónico, que es la parte activa del calcio. Los mecanismos específicos que previenen la preeclampsia con el uso de calcio no se conocen por entero<sup>33</sup>; se ha postulado que las dietas bajas en calcio pueden aumentar la presión arterial por estímulo de la parathormona o liberación de renina con un aumento del calcio intracelular en las células musculares de los vasos sanguíneos y generar vasoconstricción<sup>33</sup>. Los altos niveles de ingesta de calcio al aumentar los niveles séricos de calcio, disminuyen las concentraciones de parathormona y reducen la reabsorción renal de calcio lo que disminuye las concentraciones intracelulares iónicas de calcio y relajan las fibras musculares de los vasos sanguíneos<sup>23,34</sup>.

El ácido araquidónico, precursor obligado de las prostaglandinas (TBX B2, Pg I2, Pg E2) no está disponible en los mamíferos porque la mayoría de las veces se debe liberar de los fosfolípidos y, en una pequeña proporción, se deriva del ácido linoleico<sup>35,36</sup>. Desde 1938 se realizó un estudio de seguimiento en Londres que incluyó

5,644 embarazadas que recibieron aceite de hígado de pescado con ácido linoleico, vitaminas y minerales, hubo descenso en la incidencia de preeclampsia en 31.5% pero no se identificó cuál era el elemento protector específico<sup>37</sup>. En Africa se informó un estudio<sup>38</sup> donde se utilizó sólo ácido linoleico sin que se observara efecto protector hacia la preeclampsia; también Lauvori *et al.*<sup>39</sup> comunicaron que la suplementación de aceite de hígado de pescado con ácido linoleico no modificaba la excreción urinaria de metabolitos del tromboxano y la prostaciclina.

El calcio y el ácido linoleico en conjunto pueden aumentar las concentraciones de ácido araquidónico, precursor natural de las prostaglandinas vasoactivas (Pg I2, Pg E2), por esto se puede pensar hipotéticamente que esta combinación elevaría los niveles de estas prostaglandinas vasodilatadoras. El uso del calcio ha demostrado hasta 52% de reducción de la enfermedad, por lo cual, de acuerdo con los resultados de este estudio, se pudo comprobar que la combinación con el ácido linoleico mejora el efecto preventivo hacia la preeclampsia.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan su más sincera gratitud a COLCIENCIAS, a la Universidad del Valle y a la Pontificia Universidad Javeriana, Cali, su generoso apoyo por permitir este trabajo dentro de la línea de investigaciones, a fin de proyectar a la comunidad los resultados de los esfuerzos de este grupo y de las instituciones participantes. Igualmente los autores agradecen la colaboración recibida de los médicos y enfermeras de los servicios de salud que colaboraron en el proceso de filtro y selección de las pacientes.

## SUMMARY

We carried out a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the capacity of linoleic acid/calcium and psychosocial support to prevent pregnancy-induced hypertension and pre-eclampsia. A total of 1,676 healthy primigravid women were screened with use of the prenatal biopsychosocial risk score, the roll-over test (a comparison of blood pressure before and after the woman rolls from her left side to her back) and the mean blood pressure during week 28 of 30 of gestation. Of 94 primigravid women with abnormal results [high biopsychosocial risk score ( $\geq 3$  pts), and increase in blood pressure during the roll-over test ( $> 15$  mm Hg), and high mean blood pressure ( $\geq 85$  mm Hg)], 91 entered the study and were treated with a daily dose of either linoleic acid/calcium (Group A: 450/600 mg; 43 women) or placebo (Group B: psychosocial support and placebo; 24 women, Group C: placebo, 24 women) during the third trimester of pregnancy. The number of women in whom preeclamptic toxemia developed was significantly lower among the linoleic acid/calcium-treated than among the placebo-treated women [Group A: 4 (9.2%) vs. Group B: 4 (16.7%) vs. Group C: 12 (50%);  $p = 0.001$ ] and reduced the relative risk to 0.22 (ci 95% 0.08-0.64,  $\chi^2 = 9.62$ ,  $p = 0.03$ ). We conclude that low daily doses of linoleic acid/calcium taken during the third trimester of pregnancy significantly reduce the incidence of preeclamptic toxemia in women at high risk for this disorder.

## REFERENCIAS

1. Presidencia de la República, Departamento Nacional de Planeación, Ministerio de Salud. *Mortalidad materna en Colombia*. Agosto de 1996.
2. Belizán JM, Villar J, Bergel E, González L, Campodónico L. Calcium supplementation to prevent hypertensive disorders of pregnancy. *N Engl J Med* 1991; 325: 1399-1405.
3. Wallenburg HCS, Dekker GA, Makovitz JW, Rotmans P. Low-dose aspirin prevents pregnancy induced hypertension and preeclampsia in angiotensin-sensitive primigravidae. *Lancet* 1986; 1: 1-3.
4. Imperiale TF. A meta-analysis of low-dose aspirin for the prevention of pregnancy-induced hypertensive disease. *JAMA* 1991; 266: 260-64.
5. Carroli G, Duley L, Belizán J. Calcium supplementation during pregnancy: a systematic review of randomised controlled trials. *Br J Obstet Gynecol* 1994; 101: 702.
6. Herrera JA. Nutritional factors and lateral rest reduce pregnancy-induced hypertension in positive roll-over test primigravidae. *Int J Obstet Gynecol* 1993; 41: 31-5.
7. Gant NF, Chand S, Worley RJ *et al*. A clinical test useful for predicting the development of acute hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 120: 1.
8. Burton AC. *Physiology and biophysics of the circulation*. Chicago, Year Book, 1965.
9. Herrera JA, Hurtado H, Cáceres D. Antepartum biopsychosocial risk and perinatal outcome. *Fam Pract Res J* 1992; 12: 391-99.
10. Herrera JA, Alvarado JP, Martínez JE. The psychosocial environment and cellular immunity in the pregnant patient. *Stress Med* 1988; 4: 49-57.
11. Herrera JA, Cáceres D, Hurtado H. Aplicación de un modelo biopsicosocial en la predicción de las complicaciones perinatales. *Med Fam* 1994; 6: 42-6.
12. Herrera JA, Alvarado JP, Restrepo W. Riesgo biopsicosocial y preeclampsia. *Atenc Prim* 1995; 16: 552-55.
13. Herrera JA, Salmerón B, Hurtado H. The biopsychosocial risk assessment and low birthweight. *Soc Sci Med* 1996 (in press).
14. Cáceres D, Herrera JA. Prevención primaria de las complicaciones obstétricas y perinatales mediante la aplicación de un modelo biopsicosocial. *Rev Col Psicol Sal* 1992; 1: 32-44.
15. Schobel HP, Fischer T, Henzer K *et al*. Preeclampsia - a state of sympathetic activity. *N Engl J Med* 1996; 335: 1480.
16. O'Brien WF. Predicting preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 445-50.
17. Zuspan FF, Cibils LA, Pose SV. Myometrial and cardiovascular responses to alterations in plasma epinephrine and norepinephrine. *Am J Obstet Gynecol* 1962; 84: 841-51.
18. Stewart D, Pountney E, Fitchett D. Norepinephrine-stimulated vascular prostacyclin/synthesis. Receptor dependent calcium channels control prostaglandin synthesis. *Can J Physiol Pharmacol* 1984; 62: 1341-55.
19. Nisell H, Larsson G, Wager J. The relation between life stress and hypertension complications during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989; 68: 423-27.
20. Villar J, Repke JT. Calcium supplementation during pregnancy may reduce preterm delivery in high-risk populations. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1124-30.
21. Bryce RL, Starley FJ, Garner TB. Randomised controlled trial of antenatal social support to prevent preterm delivery. *Br Obstet Gynecol* 1991; 98: 1001-08.
22. Repke JT. Calcium, magnesium and zinc supplementation and perinatal outcome. *Clin Obstet Gynecol* 1991; 34: 262-66.
23. Aiken JW, Vane JR. Intrarenal prostaglandin release attenuates the renal vasoconstriction activity of angiotensin. *J Pharmacol Exp Ther* 1973; 184: 678-80.
24. Belizán JM, Villar J, Bergel E, González L, Campodónico L. Calcium supplementation to prevent hypertensive disorders of pregnancy. *N Engl J Med* 1991; 325: 1399-405.
25. Belizán JM. *Prevention of hypertensive disorders of pregnancy with calcium supplementation*. In: Proceedings 8th World Congress on Hypertension in Pregnancy. Buenos Aires, November 1992, pp 93.
26. Repke JT, Villar J. Pregnancy-induced hypertension and low birth weight: the role of calcium. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: S237.
27. Villar J, Repke J, Belizán J. The relationship of blood pressure, calcium intake and parathyroid hormone. *Am J Clin Nutr* 1989; 49: 183-86.
28. López-Jaramillo P. Dietary calcium supplementation and prevention of pregnancy induced hypertension. *Lancet* 1990; 335: 293-98.
29. Sánchez-Ramos N. Calcium supplementation in mild preeclampsia remote from term: a prospective randomized controlled double blind clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 385-90.
30. Hojo M, August P. Calcium metabolism and hypertensive pregnancy. *Sem Nephrol* 1995; 15: 504-11.
31. Bucher HC, Guyatt GH, Cook RJ *et al*. Effect of calcium supplementation on pregnancy-induced hypertension and preeclampsia: a meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA* 1996;

- 275: 1113-17.
32. Belizán JM, Villar J. The relationship between calcium intake and edema, proteinuria, and hypertension-gestosis: an hypothesis. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 2202-10.
33. Belizán JM, Villar J, González L. Calcium supplementation during pregnancy: a systematic review of randomised controlled trials. *Br J Obst Gynecol* 1994; 101: 1-6.
34. Thome JF, Bilezikian JP, Clemens TL. Suppression of parathyroid hormone secretion with oral calcium in normal subjects and patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrin Metab* 1990, 70: 951-56.
35. Moncada S, Vane JR. Arachidonic acid metabolites and the interactions between platelets and blood-vessel walls. *N Engl J Med* 1979; 300: 1142-47.
36. Mackenzie LW, MacDonald PC, Milewich L. Prostacyclin biosynthesis by cultured human myometrial smooth muscle cells. Dependency on arachidonic or linoleic acid in the culture medium. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 1365.
37. Olsen SF, Secher NJ. A possible preventive effect of low-dose fish oil on early delivery and preeclamptic indications from 50-year old controlled trial. *Br J Nutr* 1990; 64: 599-609.
38. Moodley J, Norman RJ. Attempts at dietary alterations of prostaglandin pathways in the management of preeclampsia. *Prostag Leukotessent-Fatty acids* 1989, 37: 145-47.
39. Lauvori H, Hovatta O, Viinika L. Dietary supplementation with primrose oil or fish oil does not change urinary excretion of prostacyclin and thromboxane metabolites in pre-eclamptic women. *Prostag Leukotessent-Fatty acids* 1993; 49: 691-94.