

Efectos de la suplementación oral con calcio y ácido linoleico conjugado en primigrávidas de alto riesgo¹

Julián Alberto Herrera, M.D.², AKM Shahabuddin, MBBS, FCPS; DRHDC³,
Mohamad Faisal, M.D.⁴, Gao Ersheng, M.D., M.P.H.⁵, Yuan Wei, M.D., Ph.D.⁶,
Dou Lixia, M.D., M.Sc.⁷, Timothée Gandaho, M.D., Ph.D.⁸,
Patricio López-Jaramillo, MD, Ph.D.⁹

RESUMEN

Objetivo: Determinar el efecto de dosis bajas de calcio elemental y ácido linoleico conjugado sobre los niveles plasmáticos de tromboxano B₂, insulina, aldosterona, GMP cíclico, proteína C reactiva ultrasensible y la eficacia del tratamiento en la prevención de la hipertensión arterial inducida por el embarazo.

Métodos: En un ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo se estudiaron a 48 primigrávidas con alto riesgo para desarrollar preeclampsia con dosis diarias de calcio elemental (600 mg) y ácido linoleico conjugado (450 mg) (n=24) ó 450 mg de talco y 600 mg de lactosa como placebo (n=24) desde la semana 18-22 hasta el parto.

Resultados: Dos mujeres en el grupo experimental (8.3%) desarrollaron hipertensión arterial inducida por el embarazo comparado con 10 (41.7%) mujeres controles (riesgo relativo 0.20, IC 95% 0.05-0.82, p=0.01). No se observaron diferencias entre los niveles plasmáticos después de 4 semanas de tratamiento ni efectos maternos o neonatales en ambos grupos.

Conclusiones: La administración de dosis bajas de calcio elemental y ácido linoleico conjugado redujo significativamente la incidencia de hipertensión arterial inducida por el embarazo en mujeres embarazadas de alto riesgo sin efectos colaterales atribuibles a la intervención y sin efecto sobre los niveles de tromboxano B₂, insulina, aldosterona, GMP cíclico y la respuesta sistémica inflamatoria.

Palabras clave: Preeclampsia. Hipertensión arterial inducida por el embarazo. Calcio. Ácido linoleico conjugado. Síndrome metabólico. Inflamación.

La preeclampsia en países en vías de desarrollo es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materna y perinatal, parto prematuro, restricción en el crecimiento intrauterino y bajo peso al nacer. Un endotelio vascular sano produce un efecto vasodilatador y previene la adhesión de

leucocitos y plaquetas en los vasos sanguíneos. Toda alteración en las funciones endoteliales juega un papel importante en el desarrollo de la preeclampsia con creciente interés en el papel del óxido nítrico y la prostaciclina como agentes de vasoprotección¹. Además, las infecciones crónicas subclínicas

pueden aumentar los niveles de citoquinas maternas de tal manera que afectan la función endotelial².

El embarazo en general y la preeclampsia en particular se asocian con hiperlipidemia^{3,4}. Hay evidencia que el desequilibrio a favor del estrés oxidativo en contra de la actividad antioxidante ocurre en la preeclampsia⁵ y que los triglicéridos y ácidos grasos libres pero no el colesterol, se aumentan en la preeclampsia^{6,7} y se correlacionan con peroxidación lipídica y disfunción endotelial⁸. Las concentraciones séricas de triglicéridos son las principales determinantes de la regulación de los niveles y distribución de la lipoproteína de baja densidad (LDL), y sus partículas son capaces intrínsecamente de inducir disfunción endotelial⁹.

1. Investigación financiada por el Instituto Colombiano para la Ciencia y Tecnología (COLCIENCIAS), proyectos 1106-04-10275 y 1106-04-12004, Partners in Population and Development, Dhaka, Bangladesh y la Secretaría Departamental de Salud del Valle del Cauca, Cali.
 2. Profesor Titular, Departamento de Medicina Familiar, Escuela de Medicina, Universidad del Valle, Cali.
 3. Jefe, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Institute of the Child and Mother Health, Dhaka, Bangladesh.
 4. Profesor Asistente, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Institute of the Child and Mother Health, Dhaka, Bangladesh.
 5. Director, Shanghai Institute for Planned Parenthood Research, Shanghai, China.
 6. Profesor Asociado, Shanghai Institute for Planned Parenthood Research, Shanghai, China.
 7. Investigadora, Shanghai Institute for Planned Parenthood Research, Shanghai, China.
 8. Director, Partners & Population and Development, Dhaka, Bangladesh.
 9. Director, Instituto de Investigaciones, Fundación Cardiovascular de Colombia, Bucaramanga.
- Recibido para publicación noviembre 13, 2003 Aprobado para publicación febrero 6, 2004

Hay pruebas que desde el primer trimestre de gestación la preeclampsia se asocia con el síndrome de resistencia a la insulina¹⁰⁻¹² y con inflamación sistémica en pacientes obesas¹³.

La suplementación oral de precursores de prostaglandinas solos^{14,15} y en combinación con calcio¹⁶ mostró efectos prometedores en la prevención de la preeclampsia. En ensayos clínicos controlados previos, se comprobó un aumento significativo en los niveles de prostaglandina E₂ al suplementar calcio y ácido linoleico en mujeres con alto riesgo de preeclampsia¹⁷. El ácido linoleico conjugado tiene efecto hipolipemiante¹⁸ y puede tener actividades antiinflamatorias al disminuir IL-1, IL-6 y otras citoquinas proinflamatorias¹⁹ con acciones de inhibición y regresión de aterosclerosis en modelos animales²⁰ estas acciones no son producidas por el ácido linoleico no conjugado²¹.

En un ensayo clínico poblacional abierto en el occidente colombiano con 15,354 mujeres embarazadas de bajo nivel socioeconómico del régimen subsidiado y vinculado del Sistema General de Seguridad Social en Salud, 1,443 mujeres identificadas con alto riesgo de desarrollar preeclampsia recibieron la suplementación del profiláctico (calcio-ácido linoleico), mientras 3,133 mujeres recibieron antibióticos específicos entre 7 y 10 días para infecciones cervicovaginales y urinarias. La incidencia de preeclampsia disminuyó 64.7% si se compara con la incidencia informada durante los últimos 5 años en la misma región².

En el presente estudio se realizó un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo para investigar si la administración de calcio y ácido linoleico conjugado (CLA) en mujeres embarazadas en alto riesgo de desarrollar preeclampsia puede alterar los niveles plasmáticos de tromboxano, insulina, aldosterona, GMP cíclico, proteína C reactiva ultrasensible y si su suplementación

puede disminuir la incidencia de la hipertensión arterial inducida por el embarazo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Todas las mujeres primigrávidas sanas adolescentes menores de 19 años y mujeres mayores de 35 años se sometieron a pruebas filtro para encontrar riesgo alto de desarrollar preeclampsia entre las semanas 18 y 22 de gestación en seis hospitales en Dhaka, Bangladesh (Institute of Child & Mother Health); Cali, Colombia (Hospital Joaquín Paz Borrero); Bogotá, Colombia (Instituto Materno-Infantil); Bucaramanga, Colombia (Fundación Cardiovascular); y Shanghai, China (Clinical Department, Shanghai Medical University). Sólo las adolescentes y mujeres mayores de 35 años fueron sometidas a las pruebas filtro para facilitar la identificación de primigrávidas con alto riesgo biopsicosocial^{22,23}. Se usaron tres pruebas filtro en secuencia para encontrar el riesgo alto: riesgo biopsicosocial alto^{22,23}, historia familiar de preeclampsia (madre o hermana), eco Doppler vascular en arterias uterinas o arcuatas anormales (cuña diastólica)²⁴⁻²⁶.

Los criterios de inclusión fueron: primigrávida entre 18 y 22 semanas de embarazo, con alto riesgo biopsicosocial (3 ó más puntos), con historia familiar de preeclampsia y cuña diastólica positiva en el eco Doppler vascular de las arterias uterinas o arcuatas. Los criterios de exclusión fueron: presión arterial diastólica de 85 mm Hg o mayor, ingesta de medicamentos diferentes al sulfato ferroso, historia personal de hipertensión, enfermedad renal o cardiovascular y la presencia de hipertensión arterial inducida por el embarazo o preeclampsia. Estos criterios los verificó un miembro del equipo investigador. La edad gestacional se determinó de acuerdo con la

fecha de la última menstruación entre los días 26 y 31 si el período era regular y se complementó con una ecografía obstétrica del primer trimestre. La presión arterial se evaluó con tensiómetros previamente calibrados.

Las mujeres elegibles recibieron información general sobre el proyecto y firmaron un consentimiento informado; si eran adolescentes lo hicieron con la firma de sus padres de acuerdo con las normas legales de cada país. Aprobó este estudio el Comité de Ética en Seres Humanos de la Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia, el Shanghai Institute of Planned Parenthood Research de Shanghai, China y el Institute of Child & Mother Health de Dhaka, Bangladesh.

Los médicos de todos los centros completaron un formulario precodificado con las características sociodemográficas y obstétricas. Para evaluar la ingesta de calcio una nutricionista-dietista usó en cada centro colaborador un inventario validado de ingesta nutricional basal^{27,28}. La prueba de eco Doppler vascular de arterias arcuatas se realizó en embarazadas seleccionadas en cada centro colaborador mediante la misma prueba estandarizada (primigrávidas sanas con alto riesgo biopsicosocial y antecedente familiar de preeclampsia) incluyendo en el estudio las que mostraran una cuña diastólica positiva. Se tomaron muestras de sangre para evaluar niveles plasmáticos de tromboxano, insulina, aldosterona, GMP cíclico y la respuesta inflamatoria sistémica. La función endotelial se evaluó mediante la prueba de vasodilatación mediada por flujo en la arteria braquial y se realizó y se estandarizó en cada centro colaborativo²⁹.

Las participantes se asignaron al azar en dos grupos: el grupo experimental (n=24) que recibió una dosis diaria de 450 mg de ácido linoleico conjugado y 600 mg de calcio en una

tableta y el control (n=24) que recibió una dosis diaria de tabletas de placebo (450 mg de talco y 600 mg de lactosa). No hubo diferencias en el tamaño, peso, sabor o color entre las tabletas del tratamiento y el placebo. Las tabletas se fabricaron en Estados Unidos de Norteamérica (Pharmanutrients Inc. Illinois) bajo los estándares farmacéuticos requeridos y los parámetros de calidad exigidos para un estudio científico internacional que fue supervisado por la Escuela de Medicina de la Universidad del Valle, Cali, Colombia. La dosis de calcio se calculó según la diferencia entre las necesidades fisiológicas y la ingesta basal de la población colombiana mientras la dosis de ácido linoleico se calculó sobre la base de las necesidades de sustrato para la producción de prostaglandina³⁰. Esta combinación demostró ser efectiva en estudios previos^{16,17}. Las pacientes se distribuyeron a cada grupo de estudio de manera secuencial y se numeraron de acuerdo con el código de asignación contenido en un sobre opaco cerrado que preparó un miembro externo al equipo de investigación mediante las tablas de asignación con el paquete estadístico True Epistat versión 5.0 (Epistat Services, Richardson, TX, USA).

A las embarazadas se las instruyó para que tomaran las tabletas todas las mañanas hasta el parto. El cumplimiento de la ingesta se verificó en cada control prenatal a través del recuento de las tabletas sobrantes en cada frasco. También se las instruyó que informasen cualquier síntoma o efecto colateral atribuido a la ingesta del medicamento. Todas las gestantes recibieron control prenatal mensual hasta la semana 36 y luego quincenal hasta el parto. Si alguna embarazada desarrollaba hipertensión arterial inducida por el embarazo, o preeclampsia, inmediatamente se excluía del estudio para recibir tratamiento médico. Los médicos a cargo

del control prenatal y del parto eran los responsables del manejo médico de las embarazadas que participaron en el estudio. Cada centro colaborador tuvo una trabajadora social para hacer el seguimiento a las gestantes que no asistieran a los controles a fin de evitar pérdidas superiores a 5% por cambio de domicilio.

La variable dependiente fue el desarrollo de hipertensión arterial inducida por el embarazo (HIE) y preeclampsia (HIE con proteinuria de 24 horas mayor de 0.3 g/l en ausencia de infección urinaria concomitante). Se definió HIE como el desarrollo agudo de hipertensión arterial en una mujer cuya presión arterial fue normal al principio del embarazo y que tuvo elevaciones persistentes por lo menos de 140/90 mm de Hg, que representan un aumento de 20 mm de Hg con respecto a los niveles previos determinados en dos tomas diferentes en 6 ó más horas. Además se evaluaron en cada control prenatal la infección urinaria y las proteínas en orina. El médico a cargo del control prenatal realizó las pruebas en la orina. La incidencia de HIE y preeclampsia al final se analizaron separadamente.

Un médico independiente sin conocimiento de a qué grupo estaba asignada la paciente y los objetivos del estudio evaluó los resultados del embarazo y el parto. En cada control prenatal la presión arterial se midió 4 veces con la paciente sentada después de 10 minutos de reposo y se registró el valor promedio. Los tensiómetros se calibraron cada tres semanas con un tensiómetro estándar. En el primer control prenatal de seguimiento (después de 4 semanas de terapia) se tomaron nuevas muestras de sangre, un nuevo inventario nutricional basal y se repitió una nueva prueba de vasodilatación mediada por flujo. Los datos de HIE y preeclampsia se tomaron de la historia clínica. Si alguna paciente presentó una

de estas enfermedades, de inmediato se retiraba del estudio y recibía tratamiento médico estándar.

Se tomaron 10 ml de sangre venosa periférica por venopunción y se distribuyeron en varios tubos. De inmediato se separó el plasma por centrifugación, se fraccionó en partes alícuotas y se almacenó a -70° C hasta su uso. Los niveles plasmáticos de las pruebas se midieron mediante pruebas estandarizadas por técnicas de ELISA y radioinmunoensayo.

Se calculó una muestra de 24 gestantes por grupo para demostrar diferencias estadísticas con una reducción relativa de 75% en la tasa de preeclampsia (de 50% a 13%) con un α de 0.05 y un β de 0.2. Estos cálculos se basaron en estudios previos realizados en Colombia^{16,17} (RR=0.25, 95% IC 0.09-0.69). El análisis estadístico se realizó de acuerdo con el grupo de asignación. Se evaluaron las diferencias entre variables continuas con la prueba t de doble cola para variables con distribución normal de datos y con la prueba de Kruskal-Wallis para variables que no fueron distribuidas normalmente. El χ^2 o prueba exacta de Fischer (para frecuencias menores de 5) se usó para analizar diferencias entre variables categóricas. El riesgo relativo (RR) de HIE y preeclampsia y su intervalo de confianza de 95% se calcularon con el paquete estadístico Epi Info versión 6.0. Una $p < 0.05$ se consideró significativa.

RESULTADOS

Entre marzo, 2001 y marzo, 2002, en los servicios de consulta externa de seis hospitales se evaluaron 1,048 mujeres primigrávidas sanas en edades reproductivas extremas con riesgo alto para desarrollar preeclampsia entre las semanas 18 y 22 de gestación. De todas las gestantes evaluadas, se excluyeron

828 por tener bajo riesgo biopsicosocial o historia familiar de preeclampsia negativa. De las restantes 220 mujeres se evaluaron por eco Doppler vascular y fueron positivas 53 (24.0%). De las mujeres elegibles tres no estuvieron interesadas en participar en el estudio. Las 50 embarazadas elegibles que aceptaron participar (Calí, Colombia y Dhaka, Bangladesh) recibieron información verbal general y firmaron los consentimientos informados. En el seguimiento una paciente del grupo control se perdió y no se incluyó en el análisis; una paciente del grupo experimental también se excluyó del análisis porque se retiró voluntariamente y no cumplió con el protocolo. Excluyendo estas dos pacientes del grupo experimental (4%) y del grupo control (4%) no se modificó la interpretación de los resultados. El análisis final se basó sobre 24 (50%) mujeres tratadas con ácido linoleico conjugado (CLA) y calcio elemental y 24 (50%) con placebo.

A la inclusión los grupos de estudio fueron comparables con respecto a las características sociodemográficas de edad, raza, nivel socioeconómico, estado civil, nivel educacional, residencia y factores obstétricos de edad gestacional a la inclusión, índice de masa corporal (IMC), anemia e historia familiar de preeclampsia (Cuadro 1). La ingesta basal de calcio no tuvo cambios, grupo experimental: pre-terapia: 601.5 mg/día, rango 310-1100, post-terapia: 601.8 mg/día (rango 272.8-1228) $p=0.96$; grupo control: pre-terapia: 576 mg/día (rango: 314-936), post-terapia: 673 mg (408-961) $p=0.67$.

Después de un mes de suplementación el porcentaje de disfunción endotelial (prueba de vasodilatación medida por flujo positiva $<10.4\%$)³¹ disminuyó en el grupo experimental [18/24 (75%) vs. 4/24 (16.6%) $p<0.001$; 15/24 (62.5%) vs. 9/24 (37.5%) $p=0.08$]. Al analizar las pacientes infectadas y las

Cuadro 1
Características sociodemográficas y obstétricas a la inclusión de 48 primigrávidas de alto riesgo para desarrollar preeclampsia. Bangladesh y Colombia 2001-2002

Características	Calcio-CLA (n=24) ^a	Placebo (n=24)	p
Sociodemográficas			
Edad (años)	23.7 + 7.0	22.7 + 7.8	0.20
Soltera	4 (16.6)	5 (20.8)	0.87
Raza negra	1 (4.1)	3 (12.5)	0.55
Educación básica	3 (12.5)	2 (8.3)	0.87
Urbana	24 (100)	24 (100.0)	-
Nivel socioeconómico bajo (nivel 1,2) ^b	8 (33.3)	12 (50.0)	0.24
Obstétricas			
Edad gestacional (semanas)	19.7 + 1.7	20.0 + 1.9	0.44
Índice masa corporal (IMC)	22.5 + 2.9	21.4 + 4.0	0.05
Anemia (Hb < 10 g/l)	13 (54.1)	14 (58.3)	0.77
Historia familiar			
Preeclampsia-materna	13 (54.1)	14 (58.3)	0.77
Preeclampsia-hermana	11 (45.8)	10 (41.7)	0.77
Hipertensión arterial	16 (66.6)	19 (79.1)	0.32
Infecciones	9 (37.5)	10 (41.6)	0.76

a. Los datos se presentan como n (%)

b. Nivel socioeconómico: Clasificación Departamento Nacional de Estadística de Colombia y Bangladesh (rango 1-6)

no infectadas, las infectadas en el momento de la inclusión presentaban disfunción endotelial³¹ (mediana: 8.3, rango -1.56 a 44) y normalizaron su función endotelial después del tratamiento con antibióticos (mediana: 18.1, rango 9.6-37, $p=0.03$). Por el contrario, en las pacientes no infectadas en el momento de la inclusión la función endotelial fue normal (mediana: 17 rango: 1.9-26) y siguió normal (mediana: 12 rango: 10.3-30) ($p=0.84$).

El cumplimiento en la ingesta de los medicamentos fue similar en ambos grupos (experimental 79%, placebo 81% $p=0.86$). Los síntomas que se informaron de manera espontánea o evaluados mediante cuestionario probablemente atribuidos al tratamiento fueron similares en ambos grupos: experimental: flatulencia 2 (8.3%), gastritis 2 (8.3%); placebo: flatulencia 2 (8.3%), gastritis 1 (4.1%), exantema transitorio 1 (4.1%) ($p=0.87$).

La incidencia de HIE fue significa-

tivamente disminuida en el grupo experimental (2, 8.7%) con respecto al grupo control (10, (42%) (RR=0.20, 95% IC 95% 0.05-0.82, $p=0.01$). En el grupo experimental dos (8.7%) embarazadas desarrollaron hipertensión gestacional, y 7 (29.2%) en el grupo control ($p=0.21$). En el grupo experimental ninguna embarazada desarrolló preeclampsia mientras en el grupo control hubo 3 (12.5%) casos (rango proteinuria/24 horas: 320-1600 mg) ($p=0.21$). Después de un mes de tratamiento no hubo diferencias en los niveles plasmáticos de tromboxano, insulina, aldosterona, proteína C reactiva ultrasensible y GMP cíclico en ambos grupos (Cuadro 2).

El promedio de la presión arterial sistólica en el parto fue significativamente mayor en el grupo control que en el grupo experimental (122.2±21.2 mm Hg, 116.0±9.6 mm Hg respectivamente, $p<0.01$). El promedio de la presión arterial diastólica al parto fue significativamente mayor en el grupo control

Cuadro 2
Evaluación de prostaglandinas, insulina, aldosterona, GMP cíclico y respuesta inflamatoria de 48 primigrávidas de alto riesgo para desarrollar preeclampsia. Bangladesh y Colombia 2001-2002

	Pre-terapia (n=24)	Post-terapia (n=24)	p
Calcio-CLA			
Tromboxano B ₂ (pg/ml)	71.1 (20.6-3455)	90.1 (23.3-936.9)	0.75
Insulina (mU/ml)	13.1 (5.4-67.9)	27.1 (5.9-142.3)	0.71
Aldosterona (pg/ml)	215.6 (135.2-567.7)	264.3 (135.2-486.0)	0.05
Proteína C reactiva	0.380 (0.03-2.54)	0.465 (0.04-2.7)	0.91
Ultrasensible (mg/ml)			
GMP cíclico (pm/ml)	8.3 (6.0-28.8)	8.2 (4.4-86.6)	0.15
Placebo			
Tromboxano B ₂ (pg/ml)	116.0 (21.0-2970)	169.6 (21.8-3102)	0.65
Insulina mU/ml	12.1 (2.0-61.6)	21.7 (8.4-10.8)	0.12
Aldosterona (pg/ml)	206.1 (109.2-604.1)	249.9 (81.1-863.8)	0.55
Proteína C reactiva	0.418 (0.02-3.3)	0.369 (0.02-1.73)	0.70
Ultrasensible (mg/ml)			
GMP cíclico (pm/ml)	10.1 (4.9-25.7)	9.4 (4.4-86.6)	0.61

Los datos se presentan como promedios/DE y mediana (rango)

que en el experimental (84.3±10.9 mm Hg, 76.3±7.8 mm Hg respectivamente, p<0.01). El promedio del peso de los recién nacidos fue significativamente mayor en el grupo experimental que en el grupo control (2,979±448 g, 2,705±433 g, respectivamente; p<0.001).

En ambos grupos fue semejante el promedio de edad gestacional al parto (38.8±2.2 semanas, 38.6±1.6 semanas, p=0.61); la incidencia de bajo peso al nacer [1 (4.1%), 5 (20.8%), p=0.17], de parto prematuro [1 (4.1%), 2 (8.3%), p=0.88] de pequeño para la edad gestacional (percentil <10) [1 (4.1%), 4 (16.6%), p=0.31]. También la incidencia de cesáreas [8 (33.3%), 14 (58.3%), p=0.08], de ruptura prematura de membranas [2 (8.3%), 4 (16.6%), p=0.60], de dificultad respiratoria al parto [2 (8.3%), 0%, p=0.44].

Las indicaciones médicas para cesáreas fueron similares en ambos grupos [experimental (n=8) seis (75%) por desproporción cefalopélvica, 1 (4.1%) por sufrimiento fetal agudo, 1 (4.1%) por embarazo múltiple; control (n=14) 8 (57.1%) por desproporción cefalopélvica (p=0.12), 1 (4.1%) por sufri-

miento fetal agudo, 3 (21.4%) por preeclampsia, 1 (4.1%) por embarazo prolongado y 1 (4.1%) por placenta previa. En los dos grupos fue análogo el APGAR neonatal al minuto (7.2±1.3 vs. 7.6±0.7, p=0.18) y a los cinco minutos (8.6±1.3 vs. 8.7±2.0, p=0.78). No hubo diferencias significativas en ambos grupos para la mortalidad perinatal [1 (4.1%), 1 (4.1%) p=0.47] justificada por malformaciones genéticas en el grupo control y parto prematuro en el grupo experimental.

DISCUSIÓN

Las embarazadas de alto riesgo se identificaron con pruebas filtro tanto epidemiológicas como clínicas. Primigrávidas con historia familiar de preeclampsia y cuña diastólica en arterias uterinas o arcuatas y alto riesgo biopsicosocial. El último es un instrumento descrito y validado primero en América Latina y recientemente en Asia para identificar embarazadas con alto riesgo de desarrollar preeclampsia y bebés con bajo peso al nacer^{22,23,32}.

Ambos grupos fueron comparables

para las características sociodemográficas y obstétricas en el momento de la inclusión (Cuadro 1) y en el seguimiento de su ingesta basal de calcio. La incidencia de preeclampsia en ambos grupos fue muy baja de acuerdo con el alto riesgo obstétrico de las pacientes incluidas en el estudio (valor predictivo positivo entre 24% y 70%)^{24-26,33}; sin embargo, en ambos grupos se identificaron y se trataron una alta proporción de infecciones (37.5% en el experimental y 41.6% en el control) (Cuadro 1). En el momento de la inclusión las pruebas de vasodilatación mediada por flujo fueron positivas en una alta proporción en ambos grupos (75%, 62.5%, p=0.35) lo que indica un similar riesgo obstétrico alto para preeclampsia por disfunción endotelial³⁴⁻³⁷. Un mes después del tratamiento tanto por la asignación a los grupos como por el manejo de las infecciones urinarias y cervicovaginales disminuyeron las pruebas positivas de vasodilatación mediada por flujo lo que señala mejoría de la función endotelial en ambos grupos (p=0.10). Es posible que el tratamiento temprano de las infecciones asintomáticas junto con la suplementación de calcio-CLA haya mejorado la función endotelial y disminuido el riesgo alto de desarrollar preeclampsia en ambos grupos².

En las embarazadas que recibieron suplementos con el ácido linoleico conjugado y el calcio, los pesos promedios de los recién nacidos fueron 274 g mayores que los de los niños cuyas madres recibieron placebo. Esta disparidad se puede explicar por la menor incidencia de HIE y preeclampsia en el grupo experimental si se tienen en cuenta las mismas condiciones nutricionales basales a la inclusión y en el seguimiento y la misma edad gestacional al parto en ambos grupos. La HIE por la vasoconstricción y la disminución del volumen intravascular puede elevar la restric-

ción en el crecimiento intrauterino³⁸.

De acuerdo con los resultados de este estudio la administración de dosis bajas de calcio elemental y ALC redujo significativamente la incidencia de la HIE y preeclampsia en mujeres embarazadas de alto riesgo sin efectos sobre los niveles de tromboxano, lípidos, insulina, GMP cíclico e inflamación (Cuadro 2) y sin efectos atribuibles a la intervención. El control prenatal permite reducir el riesgo de desarrollar preeclampsia al permitir la identificación e intervención temprana del riesgo nutricional, de las infecciones asintomáticas y de las alteraciones metabólicas que se asocian con la enfermedad^{3-13,39}.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen la colaboración en el reclutamiento de pacientes y la realización de pruebas clínicas y de laboratorio a los doctores Fernando Jiménez, Centro Médico Imbanaco, Cali; Maribel Villalba, Profesora Asistente, Departamento de Medicina Interna, Cali; Beatriz Gracia, Profesora Titular, Departamento de Pediatría, Cali; Freddy Briceño, Gustavo Vásquez, Profesores Asociados, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Cali; Hilda Vargas, Jefe Programa de Salud Sexual y Reproductiva, Secretaría de Salud de Cundinamarca, Bogotá; Ariel Ruiz, Jefe Departamento de Ginecología y Obstetricia, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá; María Elena Mejía, Profesora Asociada, Escuela de Enfermería, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali; Adriana Villegas y Luz Ángela Ocampo del Laboratorio Asoclinic, Cali; Susana García, Profesora Asociada, Departamento de Ginecología y Obstetricia, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga; Juan Pablo Casas, Instituto de Investigaciones, Fundación Cardiovascular, Bucaramanga; Quiying Yang y Xu Shu-xiang del Shanghai

Institute for Planned Parenthood Research, China; Nazmul Haque, Saria Tasmin, Dalia Jahan y Farzana Bilkes del Departamento de Patología y de Obstetricia y Ginecología del Institute of Child and Mother Health, Dhaka, Bangladesh.

SUMMARY

Objective: To determine the effect of low doses of conjugated linoleic acid (CLA) and calcium on plasma levels of thromboxane B₂, insulin, aldosterone, ultrasensitive C reactive protein, cyclic GMP, and the efficacy of this treatment in the prevention of pregnancy-induced hypertension.

Methods: In a randomized, double-blind, placebo-controlled study 48 primigravidas with high risk for developing preeclampsia (diastolic notch in uterine or arcuate arteries) were treated with daily doses of 450 mg conjugated linoleic acid (CLA) and 600 mg elemental calcium (n=24) or 450 mg starch and 600 mg lactose placebo (n=24) from 18-22 weeks' gestation until birth.

Results: Two women in the experimental group (8.3%) developed pregnancy-induced hypertension (PIH) compared with 10 (41.7%) controls (relative risk 0.20, 95% CI 0.05-0.82, p=0.01). There were no significant differences between the serum levels of thromboxane B₂, insulin, aldosterone, cyclic GMP, ultrasensitive C reactive protein after 4 weeks of treatment in both groups. There were no serious maternal or neonatal side effects in either group.

Conclusions: The administration of low daily doses of conjugated linoleic acid and calcium early in the pregnancy reduced the incidence of PIH significantly in women at high risk without effects on plasma levels of thromboxane B₂, insulin, aldosterone, cyclic

GMP, or inflammatory response and with adequate pharmacology tolerance.

Key words: Preeclampsia. Pregnancy-induced hypertension. Metabolic syndrome. Calcium. Conjugated linoleic acid. Inflammation.

REFERENCIAS

1. Khalil RA, Granger JP. Vascular mechanisms of increased arterial pressure in preeclampsia: lessons from animal models. *Am J Physiol* 2002; 283: 29-45.
2. Herrera JA, Chaudhuri G, López-Jaramillo P. Is infection a major risk for preeclampsia? *Med Hypoth* 2001; 57: 393-397.
3. Lorentzen B, Henriksen T. Plasma lipids and vascular dysfunction in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol* 1998; 16: 33-39.
4. Haymann RG, Sarrae N, Warren A, et al. Relationship between myometrial resistance artery behaviour and circulating lipid composition. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 381-386.
5. Hubel CA. Dyslipidemia, iron, and oxidative stress in preeclampsia: assessment of maternal and feto-placental interactions. *Semin Reprod Endocrinol* 1998; 16: 75-92.
6. Hubel CA, McLaughlin M, Evans R, et al. Fasting serum triglycerides, free fatty acids, and malondialdehyde are increased in preeclampsia, are positively correlated, and decrease within 48 hours post partum. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 975-982.
7. Lorentzen B, Henriksen T. Plasma lipids and vascular dysfunction in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol* 1998; 16: 3-9.
8. Endersen M, Morros J, Nobrega A, et al. Serum from preeclamptic women induces vascular cell adhesion molecule-1 expression on human endothelial cells *in vitro*: A possible role of increased circulating levels of free fatty acids. *J Obstet Gynecol* 1998; 179: 665-670.
9. Hubel CA, Lyall F, Weissfeld L, et al. Small low-density lipoproteins and vascular cell adhesion molecule-1 are increased in association with hyperlipidemia in preeclampsia. *Metabolism* 1998; 47: 1281-1288.
10. Gary J, Esterlitz J, Levine R, et al. The relationship between abnormal glucose tolerance and hypertensive disorders of pregnancy in healthy nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1032-1037.
11. Lorentzen B, Birkeland KI, Henriksen T. Glucose intolerance in women with preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 22-27.
12. Berkowitz KM. Insuline resistance and preeclampsia. *Clin Perinatol* 1998; 25: 873-885.

13. Wolff M, Keytll E, Sandler L, *et al.* Obesity and preeclampsia: the potential role of inflammation. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 757-762.
14. Olsen SF, Haensen HS, Sorensen TIA. Intake of marine fat, rich in (n-3) poly-unsaturated fatty acids, may increase birthweight by prolongation gestation. *Lancet* 1986; 2: 2367-2369.
15. Secher NJ, Olsen SF. Fish oil and preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 1077-1079.
16. Herrera JA. Nutritional factors and lateral rest reduce pregnancy-induced hypertension in positive roll-over test primigravidas. *Int J Obstet Gynecol* 1993; 41: 31-35.
17. Herrera JA, Arevalo-Herrera M, Herrera S. Prevention of preeclampsia by linoleic acid and calcium supplementation. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 585-590.
18. Pfeuffer M, Schrezenmeir J. Bioactive substances in milk with properties decreasing risk of cardiovascular diseases. *Br J Nutr* 2000; 84 (Suppl 1): 155-159.
19. Yu Y, Correl PH, Vanden HJO. Conjugated linoleic acid decreases proinflammatory products in macrophages: evidence for a PPAR gamma-dependent mechanism. *Bioch Biophys Acta* 2002; 1581: 89-99.
20. Kritchevski D, Tepper S, Wright S, *et al.* Influence of conjugated linoleic acid (CLA) in establishment and progression of atherosclerosis in rabbits. *Am J Nutr* 2000; 19: 472-477
21. Yu L. Free radical scavenging properties of conjugated linoleic acids. *J Agric Food Chem* 2001; 49: 3452-3456.
22. Herrera JA, Hurtado H, Caceres D. Antepartum biopsychosocial risk and perinatal outcome. *Fam Pract Res J* 1992; 12: 391-399.
23. Herrera JA, Alvarado JP, Restrepo W. Riesgo biopsicosocial y preeclampsia. *Aten Primaria* 1995; 16: 552-555.
24. Campbell S, Pearce JM, Hackett G, *et al.* Qualitative assessment of uteroplacental blood flow: early screening test for high risk pregnancies. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 649-653.
25. Bower S, Bewley S, Campbell S. Improved prediction of preeclampsia by two stage screening of uterine arteries using the early diastolic notch and color Doppler imagen. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 78-83.
26. Lin S, Shimizu I, Suehara N, *et al.* Uterine artery dossier velocimetry in relation to trophoblast migration into the myometrium of the placental bed. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 760-765.
27. Cameron M, Staveren W, Loken E. *Manual on methodology for food consumption studies. 24-hour recall.* Oxford. Oxford University Press; 1988. p. 83-88.
28. Cameron M, Staveren W, Haraldsdottir J. *Manual on methodology for food consumption studies. Food frequency.* London. Oxford University Press; 1988. p. 92-95.
29. Celermayer DS, Sorensen KE, Gooch V, *et al.* Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-1115.
30. Mackenzie LW, MacDonald PC, Milevich I. 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: 1365-1367.
31. Accini JL, Sotomayor A, Trujillo F, Barrera JG, Bautista L, López P. Colombian study to assess the use of noninvasive determination of endothelium-mediated vasodilatation (CANDEV). Normal values and factors associated. *Endothelium* 2001; 8: 157-166.
32. Herrera JA, Salmeron B, Hurtado H. Prenatal biopsychosocial risk assessment and low birthweight. *Soc Sci Med* 1997; 44: 1107-1114.
33. Zimmerman P, Eirio V, Koskinen J, *et al.* Doppler assessment of the uterine and uteroplacental circulation in the second trimester in pregnancies at high risk for preeclampsia and for intrauterine growth retardation: comparison and correlation between different doppler parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9: 330-338.
34. Chambers JC, Fusi L, Malik IS. Association of maternal endothelial dysfunction with preeclampsia. *JAMA* 2001; 285: 1607-1612.
35. Yoshida A, Nakao S, Kobayashi H. Flow mediated vasodilation and plasma fibronectin levels in preeclampsia. *Hypertension* 2000; 36: 400-404.
36. Takata M, Nakatsuka M, Kudo T. Differential blood flow in uterine, ophthalmic, and brachial arteries in preeclamptic women. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 931-939.
37. Cockell AP, Poston L. Flow-mediated vasodilation is enhanced in normal pregnancy but reduced in preeclampsia. *Hypertension* 1997; 30: 247-251.
38. Xu Xiong, Damon Mayes, Demianczuck N, *et al.* Impact of pregnancy-induced hypertension on fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 207-213.
39. Wolff M, Sandler L, Jimenez R, *et al.* Insuline resistance but not inflammation is associated with gestational hypertension. *Hypertension* 2002; 40: 886-892.