



11217
166
2ED

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios Superiores
Hospital General de México

**Curso de Especialización en Ginecología
y Obstetricia**

FALLA DE ORIGEN

**PREDICCIÓN DE PREECLAMPSIA MEDIANTE
MEDICIONES DE CALCIO URINARIO Y
FILTRADO GLOMERULAR**

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA

P R E S E N T A :

Dra. Claudia Villarreal Peral



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

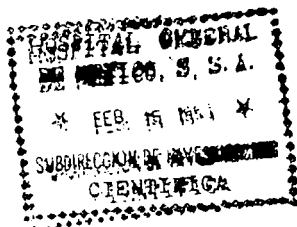
DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

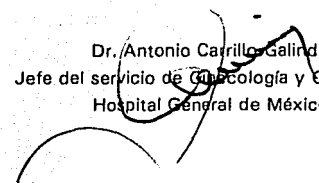
PREDICCIÓN DE PREECLAMPSIA MEDIANTE MEDICIONES DE CALCIO URINARIO Y FILTRADO GLOMERULAR

SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE EL SALVADOR

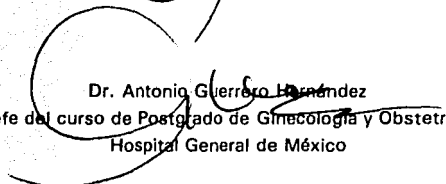


JEFE DEL SERVICIO: DR. ANTONIO CARRILLO G.
RESPONSABLE DEL PROYECTO: DRA CLAUDIA VILLARREAL P.
TUTOR DE TESIS: DR. ARMANDO MONTAÑO U.
ASESOR DE TESIS: DR. OCTAVIO AMANCIO Ch.


**ESTA TESIS FUE REGISTRADA Y APROBADA POR LA UNIDAD DE
EPIDEMIOLOGIA CLINICA, DISEÑO Y EVALUACION DE PROTOCOLOS Y LA
SUBDIRECCION DE INVESTIGACION DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
CON CLAVE DE REGISTRO DIC/93/503/01/153**



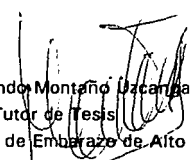
Dr. Antonio Carrillo Galindo
Jefe del servicio de Ginecología y Obstetricia
Hospital General de México



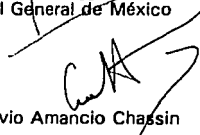
Dr. Antonio Guerrero Hernández
Jefe del curso de Postgrado de Ginecología y Obstetricia
Hospital General de México



Dr. Armando Valle Gay
Jefe del Enseñanza del curso de Postgrado
Hospital General de México



Dr. Armando Montaña Uzcanga
Tutor de Tesis
Jefe del servicio de Embarazo de Alto Riesgo
Hospital General de México



Dr. Octavio Amancio Chassin
Asesor de Tesis
Servicio de Epidemiología Clínica
Hospital General de México

Unidad de Epidemiología Clínica
FACULTAD DE MEDICINA, U. N. A. M.
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, S. S.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por estar siempre conmigo.

*A mi padre, cuya imagen profesional siempre fue un ejemplo.
Gracias por guiarme por el camino de la verdad.*

A mi madre, por haberme dado el ser y porque con su cariño y comprensión me impulsó siempre a ser mejor.

A mi hermana Laura, con quien he compartido los momentos más importantes de mi vida y por ser siempre un ejemplo de lucha tenaz.

A Eduardo, mi esposo, gracias porque con amor compartimos momentos decisivos de mi vida y por alentarme siempre hacia mi superación.

Al Dr. Antonio Carrillo, un agradecimiento especial por su apoyo y sus consejos.

A mis maestros, por su disposición, ayuda y enseñanza desinteresada.

Al Dr. Armando Montaña, por su apoyo, su interés y colaboración en la revisión de mi tesis.

Al Dr. Octavio Amancio, porque con su experta ayuda facilitó la elaboración de toda y cada una de las fases de esta tesis.

Al Dr. Eduardo Motta, quien con su ayuda incondicional siempre fue y será maestro y amigo.

A mis compañeros de generación, ahora amigos, por las experiencias compartidas, el respeto mutuo y el apoyo moral en momentos difíciles.

A mis compañeros de guardia, de quienes aprendí y compartí con ellos triunfos y fracasos. Gracias por la sonrisa brindada y su apoyo siempre.

Dra. Emma Altamirano

Dra. Margarita López

Dr. Ciro Luis Trejo

Dra. Beatriz Díaz

Dr. Argemiro Rodríguez

Dra. Rocío Garfias

Dra. Martha P. Vargas

Dra. Amparo García

Dr. Juan Luis Alemán

Dr. Rubén Esparza

Dra. Lidia Santana

A las pacientes del HGM, gracias por ponerse en mis manos y darme la posibilidad de superación, ya que con su participación obtuve la mayor parte de mi formación como ginecoobstetra.

CONTENIDO

- I. INTRODUCCION
- II. RESUMEN
- III. SITUACION ACTUAL
- IV. JUSTIFICACION
- V. HIPOTESIS
- VI. OBJETIVOS
- VII. MATERIAL Y METODOS
- VIII. RESULTADOS
- IX. DISCUSION
- X. CONCLUSIONES
- XI. BIBLIOGRAFIA
- XII. ANEXOS

INTRODUCCION.

Se dice que la incidencia y prevalencia combinada de las diversas afecciones hipertensivas del embarazo es de aproximadamente 6 a 8% con amplias variaciones que dependen de la población en riesgo pero fundamentalmente del rigor de las observaciones y de quien hace el diagnóstico. A veces estas alteraciones son mortales y predisponen a complicaciones potencialmente letales como abruptio placentae, insuficiencia renal aguda, hemorragia cerebral, colapso circulatorio y coagulación intravascular diseminada. La hipertensión inducida por el embarazo es, además, un factor importante de riesgo de retraso en el crecimiento intrauterino, la prematuridad, el bajo peso al nacer y la mortalidad neonatal.

(1)

El diagnóstico de la preeclampsia se hace con la aparición de hipertensión después de la semana 20 de gestación, junto con edema de cara o manos, edema generalizado y proteinuria. (1,3).

La fisiopatología de la preeclampsia es pobremente entendida, se proponen anomalías primarias que incluyen alteraciones hemodinámicas, renales, en el metabolismo del calcio, de las prostaglandinas, alteraciones en la función endócrina y alteraciones en la función uteroplacentaria. Las anomalías bioquímicas que preceden y predicen el desarrollo de preeclampsia han sido estudiadas, pero se mantiene en duda su utilidad.

(2,3)

Diversos errores deben ser evitados en la evaluación de la interpretación de las pruebas predictivas para diagnosticar la preeclampsia. El diagnóstico es esencialmente clínico, y la frecuencia de errores diagnósticos en mujeres multíparas es particularmente alto. El momento en que se realice la prueba predictiva puede afectar el valor de la prueba y puede invalidar su uso como un predictor temprano de la enfermedad si el resultado anormal se presenta justo antes de expresarse las manifestaciones clínicas. Una prueba predictiva tiene valor en la identificación de mujeres en quienes el riesgo de preeclampsia es lo suficientemente alto para justificar el uso de medidas preventivas, y utilizar éstas cuando las alteraciones del embarazo hayan sido

identificadas tempranamente y de esta manera establecer las medidas preventivas efectivas en un momento adecuado. El comienzo de una enfermedad vasoespástica relacionada al embarazo es impactante para la madre y su feto, debido al gran número de complicaciones y secuelas que el trastorno conlleva. Estos efectos en la madre se pueden analizar desde el punto de vista cardiovascular, hematológico y del flujo sanguíneo regional. La mortalidad materna en asociación con preeclampsia se debe predominantemente a complicaciones de abrupcio placentae y rotura hepática, más debido a la eclampsia. Las mujeres con diagnóstico de preeclampsia durante un embarazo, tiene mayor probabilidad de desarrollar hipertensión en embarazos siguientes e hipertensión arterial fija más tarde en la vida.

La tasa de mortalidad perinatal es más alta en niños de mujeres preeclámplicas, debida a insuficiencia placentaria o abrupcio placentae, lo cual causa prematuridad y la muerte intrauterina antes o durante el trabajo de parto. Se ha asociado esta última a mayor riesgo neurológico futuro en productos nacidos antes de la semana 34 de gestación. El retardo en el crecimiento intrauterino es más común en niños de mujeres preeclámplicas.

En esta gran diversidad de complicaciones, estriba la importancia del diagnóstico temprano de esta patología.

Existen diversidad de pruebas predictivas de preeclampsia, que han sido propuestas para identificar mujeres en riesgo de desarrollar preeclampsia.

Los cambios de los resultados de laboratorio reflejan defectos de la enfermedad renal, hepática, de la unidad fetoplacentaria y en algunos defectos de los elementos hematológicos. (3).

En cuanto a la función renal, se ha observado que en la preeclampsia severa hay aumento de creatinina sérica, BUN, ácido úrico y decremento en el aclaramiento de creatinina, proteinuria y cambios en el sedimento urinario.

La creatinina sérica casi nunca excede de 1.3 a 1.4 mg./dl. (el límite máximo durante el embarazo es de 0.8 mg./dl.) y el BUN raramente excede

de 20 a 25 mg./dl. (el límite máximo normal en el embarazo es de 15 mg./dl.). (3).

Es importante recordar que el aclaramiento de creatinina de 100 ml./min. es anormal durante la gestación, cuando el límite bajo normal es de 130 ml./min.

Muchos investigadores han postulado que el aumento del ácido úrico plasmático es un hallazgo específico de preeclampsia. El ácido úrico disminuye al inicio del embarazo, permanece bajo durante el segundo trimestre y aumenta discretamente durante el tercer trimestre, alcanzando valores normales de no embarazo al término de la gestación.

Algunas pruebas predictivas, como el roll over test, dependen de la presencia de algunos cambios fisiopatológicos que ocurren en la preeclampsia. Otras pruebas, como la medición de calcio urinario o fibronectina plasmática son basadas en la presencia de alteraciones bioquímicas peculiares de esta enfermedad. (5).

El roll over test fue originalmente descrito como un procedimiento oficialmente no invasivo, teniendo excelente correlación con la prueba de sensibilidad de angiotensina y como un predictor excelente de desarrollo de preeclampsia. Un test positivo es la elevación de 20 milímetros de mercurio (mmHg.) o más en la presión arterial, cuando la paciente cambia su posición de decúbito lateral a decúbito supino. (4,5).

Se ha observado que pacientes con preeclampsia tienen elevados niveles de fibronectina plasmática, una glucoproteína que juega un importante papel en la adhesión celular y es un componente del tejido conectivo y membrana basal. Existen estudios que indican que los niveles plasmáticos elevados de fibronectina endotelial precede a los signos clínicos de preeclampsia y puede ser útil en la predicción de la enfermedad. (5,38).

Existe la prueba de sensibilidad de angiotensina, en la cual desde la reacción vascular anormal de pacientes destinados a desarrollar preeclampsia puede ser detectada varias semanas antes del desarrollo de signos y síntomas clínicos. El grado de sensibilidad a la angiotensina II puede ser usado como una prueba de tamiz para identificar pacientes con riesgo de la

enfermedad. Desafortunadamente, esta prueba tiene una alta incidencia de falsos negativos y falsos positivos y no es una prueba de rutina en la evaluación de la mujer embarazada. (5,6,7).

Page y Christianson enfatizaron sobre la importancia de la tensión arterial durante el segundo trimestre como un predictor en el desarrollo de preeclampsia. (5,7,8,9)

Algunos autores han sugerido que la velocimetría Doppler puede ser útil en edades gestacionales tempranas, 18 a 24 semanas, para detectar algunas pacientes destinadas a desarrollar preeclampsia. Desafortunadamente, las ondas Doppler anormales a esta edad gestacional tienen una baja sensibilidad y bajo valor predictivo positivo. (5,7).

Se han demostrado también modificaciones en los valores de ácido úrico, proteínas totales, albúmina, transferrina, sodio, potasio, calcio, magnesio, urea, creatinina, antitrombina III, progesterona y estradiol libre en sangre. Algunas pruebas biológicas que muestran diferencia son el volumen corpuscular medio, la haptoglobulina y la progesterona, así como la masa corporal, y las mediciones de tensión arterial distólicas, sistólicas y la tensión arterial media. También se ha mencionado cambios en la cuenta plaquetaria y en la microalbúmina. Las pacientes con preeclampsia presentan tendencia a presentar hemólisis la cual se ve reflejada principalmente en el volumen corpuscular, en la distribución de células rojas y en la haptoglobina. (3,5,7,35).

Varios estudios recientes han demostrado que la preeclampsia está asociada con hipocalciuria. Una concentración urinaria de calcio igual o menor de 12 mg./dl. en recolección de 24 horas tiene valores predictivos positivos y negativos del 85% y 91% respectivamente para el diagnóstico de preeclampsia. (39).

Existen sorprendentes alteraciones anatómicas, metabólicas y fisiológicas durante el embarazo. Nos abocaremos a las alteraciones a nivel renal que ocurren en las pacientes preeclámpicas y la utilidad que tienen los exámenes de laboratorio para enjuiciar la gravedad de la preeclampsia y el diagnóstico del síndrome.

Durante el embarazo se desarrollan ciertas alteraciones en el consumo y metabolismo del calcio. Por un lado, el alto consumo de calcio por parte del feto aumenta dramáticamente sus requerimientos, por otro lado, una disminución en los mecanismos de compensación renal y óseos producen una hipocalcemia.

Cuando el consumo de calcio está disminuido, el organismo utiliza una serie de mecanismos compensatorios para mantener los niveles séricos de calcio iónico. Los más importantes son: aumento en la absorción ósea de calcio, un decremento de la excreción renal de calcio con reabsorción tubular, mayor absorción intestinal de calcio y aumento de la absorción de la parathormona.

El riñón juega un papel importante en el metabolismo del calcio y su función es diferente en el embarazo normal y en la preeclampsia. Es posible que estas alteraciones en la función renal sean de importancia por los cambios que ocurren en el metabolismo del calcio (10). Sin embargo, no hay estudios longitudinales disponibles ni en embarazadas normales ni en pacientes preeclámplicas con evaluación simultánea del metabolismo del calcio y la función renal.(25).

La disminución de la excreción renal de calcio puede estar relacionada con la disminución de la filtración glomerular en la preeclampsia, ya que la reabsorción tubular también está disminuida.

La función renal aumenta dramáticamente durante el primer trimestre del embarazo. La fracción de filtración glomerular aumenta hasta el 50% a las doce semanas de gestación y permanece elevada hasta el final del embarazo.(28,31,32).

Se ha considerado a la medición de calcio urinario como un marcador temprano de preeclampsia y además se ha observado que bajas dosis de ácido acetil salicílico y suplemento de calcio ha mostrado resultados prometedores en pacientes con riesgo de preeclampsia. La hipocalciuria ha sido sugerida como un índice diagnóstico para diferenciar a la preeclampsia de otras formas de hipertensión durante el embarazo. La hipocalciuria puede ser debida a baja ingesta de calcio en la dieta, a extracción fetal aumentada,

a disfunción renal primaria o a reabsorción tubular renal aumentada de calcio. (11,12,13,14,15,16,17).

La hormona paratiroidea y la vitamina D juegan un rol crítico en la regulación del calcio. Sin embargo, sus roles en la hipocalciuria de la preeclampsia no han sido determinados. (10,20,24,25)

Las mujeres que desarrollan preeclampsia excretan menos calcio que aquellas mujeres embarazadas sanas. El hecho de que esta excreción esté reducida aún es desconocido.

La eliminación diaria normal de calcio por orina varía entre 2,5 y 20 miliequivalentes, o sea, aproximadamente entre 55 y 220 miligramos con una media de 172 (orina de 24 horas) que representa un 10 a un 40% del total excretado por el organismo. Otros admiten hasta 300 miligramos en el varón y 250 en la mujer. (26,36,41).

El metabolismo del calcio se modifica durante el embarazo sobre todo para compensar el flujo activo transplacentario de calcio al feto, que aumenta desde 50 mg./24 horas a las 20 semanas de gestación hasta un máximo de 350 mg./24 horas a las 35 semanas. El total de calcio acumulado en el feto a término es aproximadamente de 30 gramos, de los cuales 20 gramos se depositan durante el tercer trimestre. Además, el equilibrio del calcio es afectado por la dilución que se produce en este elemento la expansión del volumen de líquido extracelular, así como por la hipercalcemia fisiológica que resulta del aumento de la tasa de filtración glomerular durante el embarazo. De hecho, los niveles plasmáticos de 1,25 hidroxicolecalciferol, posiblemente de origen placentario, aumentan durante el embarazo para facilitar la absorción intestinal de calcio. Además, se ha recomendado que se incremente sustancialmente la ingesta del mineral durante el embarazo, para asegurar que se satisfaga esta mayor necesidad de calcio. Los niveles de calcio sérico total disminuyen en la embarazada paralelamente con las concentraciones séricas de albumina. A pesar de que algunos informes indican que los niveles de calcio iónico sérico están disminuidos o que no se alteran durante el embarazo, recientemente se ha sugerido que el "Calcio

iónico verdadero" (calcio iónico sérico corregido según las concentraciones de albumina) aumenten durante el embarazo normal. (22,23,25,26).

Las principales adaptaciones fisiológicas del metabolismo del calcio durante la gestación están dirigidas a mantener los niveles de calcio iónico sérico dentro de sus estrechos límites fisiológicos para compensar la expansión de volumen extracelular, el aumento de la excreción urinaria y la transferencia de calcio al feto. (27).

Aún no sabemos como el calcio reduce el riesgo de hipertensión en el embarazo. Se ha sugerido que una adecuada ingesta del mineral mantiene los niveles séricos de calcio dentro de sus límites fisiológicos, esto es crucial para la síntesis de óxido nítrico en el endotelio vascular, una sustancia que parece ser responsable en el mantenimiento de la vasodilatación que caracteriza al embarazo normal.

Como se mencionó, durante el primer trimestre aumenta el flujo plasmático renal y la tasa de filtración glomerular. Hacia el segundo trimestre alcanzan valores máximos que superan en un 30-50% a los del estado no grávido. (26,27,28).

Muchos son los factores que afectan la medición de las funciones renales en el estado grávido, por ejemplo, el aumento en el espacio muerto creado por la dilatación del sistema colector que puede interferir con la recolección de orina programada, por lo tanto es importante que la paciente este hidratada y muestre una diuresis estable. La restricción de sodio tiende a disminuir el flujo plasmático renal y el ritmo de filtrado glomerular, por lo tanto debe estandarizarse la ingesta de sodio. (29,30).

En la paciente grávida, la reabsorción tubular no solo iguala el gran aumento en la carga filtrada, sino que diariamente se reabsorben de 2 a 5 miliequivalentes adicionales de sodio para las reservas fetales y maternas. Este aumento en la reabsorción de sodio, representa el principal ajuste renal durante el embarazo. (37,40).

Para finales del embarazo, las posiciones supina o sentada disminuyen el flujo plasmático renal, el ritmo de filtrado glomerular, la excreción de sodio y el flujo urinario. Las mediciones de la función renal en la posición recostada lateral resultan en valores estables una vez alcanzado el valor pico del segundo trimestre.(30).

La distribución del elevado volumen minuto cardíaco favorece la unidad uteroplacentaria y los riñones. El aumento preferencial del flujo hacia los riñones y el útero se explica por la producción local de prostaglandinas, que causan vasodilatación y disminución en las resistencias vasculares.

De acuerdo con los cálculos efectuados por medio de la depuración de creatinina en 24 horas, la filtración glomerular aumenta desde aproximadamente 100 ml./min. en el segundo trimestre y presenta cierta declinación hacia fines del embarazo.

La magnitud de la filtración glomerular equivale a la del aclaramiento de la inulina, del hiposulfito sódico o del manitol, ya que estas sustancias atraviesan el glomérulo totalmente, y no se secretan ni se reabsorben por el túbulo.

La medición de la tasa de filtrado glomerular por medio de la depuración intravenosa de inulina o creatinina revela valores máximos masa elevados (160-170 ml./min.) sin la disminución producida en el último trimestre. Esto se explica por el aumento temporario en el volumen intravascular y el flujo plasmático renal.

La determinación en el plasma de la beta 2 microglobulina sirve, también, como medida del filtrado glomerular, ya que se produce casi a un ritmo constante y no se influye por la dieta. Pero hay que tener en cuenta que se eleva, no solo con la insuficiencia renal, sino también en las afecciones hepáticas, malignas e inmunológicas.

Para la clínica habitual, basta la cifra de creatinina, o su aclaramiento, para tener una aproximada idea del filtrado glomerular. Los estados hipertensivos del embarazo se caracterizan por una disminución del filtrado glomerular, especialmente cerca del término.

Patológicamente, el FG disminuye notablemente en la glomerulonefritis aguda y crónica, en la glomerulosclerosis diabética, en la hipertensión maligna y en la nefrosclerosis maligna. La fracción de filtración es la proporción de filtrado glomerular respecto del flujo plasmático que atraviesa el riñón. Normalmente, en el estado no grávido, la fracción de filtración asciende al 20%.

En las primeras 30 semanas del embarazo, este valor disminuye al 18% como resultado de una caída en la resistencia arterial aferente posglomerular. En las últimas 10 semanas del embarazo, la fracción de filtración se eleva al 22%. Este aumento se explica por la disminución en la presión oncótica plasmática y la vasoconstricción eferente.

Como se mencionó, existen múltiples ajustes en relación a la función renal durante el período de gestación, es por esa razón que enfocaremos nuestra atención en los exámenes de laboratorio, (determinación de calcio urinario y filtración glomerular) como datos auxiliares en el diagnóstico de preeclampsia.

RESUMEN

La predicción de preeclampsia ha sido objeto de múltiples investigaciones y de una intensa búsqueda de marcadores biológicos, clínicos o bioquímicos útiles en su identificación en estadios tempranos en pacientes que desarrollarán preeclampsia.

Debido al importante riesgo que conlleva una declinación en la función renal, en este estudio se tomaron como pruebas predictivas la medición del calcio urinario y la fracción de filtración glomerular, para determinar su utilidad como pruebas predictivas en pacientes que desarrollarán preeclampsia.

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, observacional, de casos y controles de pacientes embarazadas que acudieron al Hospital General de México en el período de Octubre de 1993 a Noviembre de 1994, obteniendo 27 pacientes por grupo a quienes se les determinó la concentración de calcio urinario y filtrado glomerular por aclaramiento de creatinina en orina de 24 hrs (FG CCr 24 hrs) durante 3 períodos del embarazo.

En este estudio no se encontró significancia estadística entre el grupo control y el grupo de casos. Encontrando antes de la semana 28 de gestación una S = 25%, una E = 66% para el calcio urinario; una S = 70% y E = 33% para el filtrado glomerular CCr 24 hrs. En la segunda determinación, hubo una S = 40% y E = 59% para calcio urinario y S = 70% y E = 18% para el filtrado glomerular. Y en el último período una S = 33% y E = 62% para calcio urinario con una S = 59% y E = 25% para el filtrado glomerular.

El diagnóstico es básicamente clínico. Los signos y síntomas de la preeclampsia ocurren generalmente durante el final del segundo trimestre y durante todo el tercer trimestre. Sin embargo, existen estudios que reportan que las alteraciones a nivel de los tejidos maternos y fetales ocurren a partir de la semana 8 de gestación. Por lo cual continuamos en la búsqueda de marcadores bioquímicos, biológicos o clínicos que permitan detectar oportunamente las alteraciones que originan esta patología.

Sin embargo, no encontramos relación entre el Calcio urinario y el Filtrado glomerular con la aparición de la enfermedad. Por lo tanto, consideramos que existe poca utilidad en el empleo de estos exámenes de laboratorio como factores predictivos de la preeclampsia.

SITUACION ACTUAL

El diagnóstico de preeclampsia se establece en base a la presencia de hipertensión, proteinuria y edema. Los cambios fetomaternos a nivel tisular inician a partir de la semana 8 de gestación. Dadas las complicaciones materno-fetales desde edades gestacionales tempranas, es necesario detectar oportunamente la enfermedad hipertensiva asociada al embarazo, mediante la utilización de pruebas predictivas de la misma. Existe un gran debate en cuanto a la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de algunas pruebas predictivas estudiadas, ello puede ser debido al tipo de población estudiada, a la prevalencia de la enfermedad, a las técnicas utilizadas, al tipo de metodología estadística empleada y a la definición del estado patológico en estudio.

Se ha sugerido la existencia de una asociación entre preeclampsia e hipocalciuria, así como una relación entre la ingesta de calcio y el desarrollo de enfermedad hipertensiva asociada al embarazo. Una concentración de calcio urinario igual o menor a 12 mg/dl en recolección de 24 hrs, tiene valores predictivos y negativos del 85% y 91% respectivamente para el diagnóstico de preeclampsia (39). La hipercalcemia es característica del embarazo normoevolutivo, como consecuencia del incremento del filtrado glomerular que caracteriza al embarazo normal. La función renal aumenta dramáticamente a partir del primer trimestre de la gestación. Sin embargo, es bien sabido que las mujeres con preeclampsia cursan con alteraciones renales del tipo de la glomeruloendoteliosis, desarrollando una disminución en la perfusión renal y consecuentemente decremento en la fracción de filtración glomerular. Ya que continúa siendo motivo de debate la utilidad de la determinación de calcio urinario y de Filtrado Glomerular por aclaramiento de creatinina en 24 hrs (CCR 24 hrs), se realizó este estudio para establecer su sensibilidad y especificidad.

Una revisión de la literatura indica considerable desacuerdo entre los valores predictivos y la sensibilidad de varias pruebas realizadas. Las diferencias reportadas en los valores predictivos pueden ser atribuidas a uno o más de los siguientes puntos: características de la población estudiada, definición y prevalencia de la patología, técnica y metodología utilizada en estos estudios, etc. Se observan dos problemas: uno es la inconsistencia en

la terminología usada para definir o diagnosticar preeclampsia. El segundo problema es la ausencia de un criterio aceptado internacionalmente para juzgar la utilidad de las pruebas predictivas.

Como resultado de este desacuerdo buscamos una prueba ideal para ser utilizada en la identificación de pacientes con preeclampsia y establecer la prevención de este desorden.

JUSTIFICACION

El hecho de que existan pruebas predictivas de preeclampsia, permite identificar grupos con riesgo de desarrollar enfermedad hipertensiva asociada al embarazo. Así, se podrá realizar una detección oportuna, establecer medidas preventivas para evitar el desarrollo de la enfermedad, establecer un tratamiento inmediato y, de esta manera, se puede disminuir la morbimortalidad materno-fetal.

HIPOTESIS

Si existe disminución de la excreción de calcio urinario y del filtrado glomerular en pacientes embarazadas en edades gestacionales tempranas, entonces tienen riesgo de desarrollar enfermedad hipertensiva asociada al embarazo.

OBJETIVOS

A.- Determinar la utilidad del calcio urinario y filtrado glomerular como marcadores de enfermedad hipertensiva asociada al embarazo.

B.- Establecer la sensibilidad y especificidad de la hipocalciuria y de la disminución del filtrado glomerular como factores pronósticos de la enfermedad hipertensiva asociada al embarazo.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio prospectivo, observacional, longitudinal de casos y controles en pacientes embarazadas que acudieron a la consulta externa del servicio de Obstetricia del Hospital General de México desde el primer trimestre de la gestación, en el período comprendido de Octubre de 1993 a Noviembre de 1994. Se obtuvo una muestra aleatoria de 27 pacientes por grupo. A ambos grupos se les tomaron determinaciones de calcio urinario y filtrado glomerular en orina de 24 horas en el laboratorio central del mismo hospital. La recolección de orina se obtuvo durante 3 períodos del embarazo: antes de la semana 28, entre la semana 29 y 34 y entre la semana 35 hasta el término de la gestación. Se explicó con precisión de manera verbal y por escrito, tanto por parte del personal médico como por parte del personal del laboratorio, las condiciones necesarias para la recolección urinaria de 24 hrs. Así mismo, se les explicó a cada una de las pacientes las características del estudio y se extendió una carta de consentimiento, que fue firmada por cada una de las participantes en el estudio (Anexo 1). Los datos obtenidos de las pacientes fueron recolectados de manera organizada como se observa en el Anexo 2.

Cabe mencionar que se excluyeron del estudio 3 pacientes diabéticas, 2 con embarazo gemelar, una cardiópata, una quien cursó con aborto inevitable a las 19 semanas y 13 pacientes quienes interrumpieron su control prenatal en este hospital.

Finalmente, se valoraron otros parámetros para determinar si hubo o no enfermedad hipertensiva asociada al embarazo como: mediciones de tensión arterial, presencia de edema y presencia de proteínas en orina en los 3 períodos del embarazo previamente establecidos, realizando una correlación entre los valores de laboratorio obtenidos y la presencia de enfermedad hipertensiva asociada al embarazo. Con estos datos se realizó el análisis estadístico mediante una tabla de contingencia, se determinó la sensibilidad y especificidad de las pruebas, se realizó una prueba de t para grupos independientes y se estableció la utilidad del calcio urinario y filtrado glomerular en la enfermedad hipertensiva del embarazo. TABLA 1 y 2.

RESULTADOS

Este estudio fue diseñado como una evaluación prospectiva para determinar la utilidad de pruebas biológicas como cantidad de calcio urinario y fracción de filtrado glomerular, desde estados tempranos del embarazo en aquellas mujeres en quienes la preeclampsia se pudiera desarrollar.

Los resultados fueron expresados con \pm desviación estandar y las variables fueron analizadas con la prueba de T de student, encontrando en promedio que la mayor parte de la muestra presentó hipocalciuria tanto en el grupo de los casos como en el de los controles.

En el grupo de los casos el promedio de edad fue de 23.2 ± 4.1 años y en el grupo control de 21.5 ± 3.5 años.

Dentro de los antecedentes obstétricos de las pacientes se observó que en el grupo de los casos 21 (98%) de las pacientes eran primigrávidas, 3 (22%) eran secundigrávidas y las 3(22%) pacientes restantes se encontraban cursando en su tercer embarazo. En el grupo control se observó que 21 (78%) de las pacientes eran primigrávidas, 3 (11%) fueron secundigrávidas, 1 (4%) en su tercer embarazo y 2 (7%) pacientes con 6 embarazos anteriores.

La primera determinación de calcio urinario y filtrado glomerular CCr 24 hrs en los casos se realizó en promedio a las 23 ± 2.1 semanas de gestación encontrando un promedio de calcio urinario de 5.3 ± 3.5 mg/dl y un filtrado glomerular de 101 ± 27 %. El promedio de la tensión arterial media en los casos fue de 84 ± 10 milímetros de mercurio (mmHg). TABLA 3.

En los controles la primera determinación se realizó a las 23 ± 2 semanas de embarazo. En este primer período, encontramos en los controles un promedio de calcio urinario de 5.2 ± 4 mg/dl. El filtrado glomerular se encontró con un promedio de en los controles de 103 ± 36.4 % y la tensión arterial media fue de 79.3 ± 7.7 mmHg. TABLA 4.

En el mismo período, se encontraron 6 (22%) pacientes con hipocalciuria y disminución de la fracción de filtración glomerular en ambos grupos; 13 (48%) de los casos tuvieron disminución de los valores de calcio urinario y valores normales de filtrado glomerular, mientras que 12 (44%) de los controles presentaron hipocalciuria y filtrado glomerular normal. En los casos se encontró que 4 (15%) y 3 (11%) de los controles presentaron normocalciuria y disminución del filtrado glomerular y 4 (15%) del grupo de los casos tuvieron calcio urinario y filtrado glomerular normales, mientras que en el grupo control fueron 6 (22%). TABLA 5.

En el segundo período, se tomaron las muestras en los casos en promedio a las 32 ± 3 semanas de gestación y en los controles a las 31.3 ± 3 semanas de gestación.

En este período se determinó un calcio urinario de 6.2 ± 4.4 mg/dl y una fracción de filtración glomerular 103 ± 28 en los casos. Así como una tensión arterial media de 98 ± 11.1 mmHg en el mismo grupo. TABLA 3.

En el grupo control se encontró un calcio urinario de 5.7 ± 3.7 mg/dl, un filtrado glomerular de $106 \pm 35\%$ y una tensión arterial media de 82.2 ± 7.1 mmHg. TABLA 4.

En este período, 7 (26%) de los casos presentaron hipocalciuria y disminución del filtrado glomerular, mientras que de los controles sólo 5 (18%) de ellas; 1 (4%) de los casos presentó normocalciuria y disminución del filtrado glomerular; de ambos grupos 11 (41%) presentaron hipocalciuria y filtrado glomerular normal; 8 (30%) y 11 (41%) presentaron calcio urinario y filtrado glomerular dentro de límites normales en casos y controles respectivamente. FIG. 1 y 2.

El tercer y último período la recolección de las muestras fue en promedio para los casos a las 37.4 ± 1.1 semanas y en los controles a las 37 ± 2.3 semanas de gestación. En este lapso se encontró en los casos un calcio urinario de 6 ± 4 mg/dl un filtrado glomerular de $99 \pm 27.5\%$. En el mismo grupo la tensión arterial media fue de 109 ± 4 mmHg. TABLA 3.

En los controles el calcio urinario fue de 5.4 ± 3.8 mg/dl; el filtrado glomerular se encontró de $106.2 \pm 37.5\%$ y la tensión arterial media de 88.2 ± 7 mmHg en los controles. TABLA 4.

Entre la semana 35 y el término de la gestación, se encontró que 5 (19%) pacientes de los controles y 10 (37%) de los casos presentaron disminución de los valores de calcio urinario y filtrado glomerular; en el grupo control 12 (44%) tuvieron hipocalciuria y filtrado glomerular dentro de límites normales, mientras que en los casos fueron 8 (29%). En el grupo de los casos 1(4%) y 2 (7%) de los controles presentaron calcio urinario y filtrado glomerular normal; por último, ambos grupos presentaron 8 (30%) pacientes con ambos parámetros dentro de la normalidad. Sin encontrar significancia estadística entre ambos grupos. TABLA 6.

En el primer período se determinó una sensibilidad (S) del 25%, una especificidad (E) del 66% para el calcio urinario y para el filtrado glomerular CCr 24 hrs una $S = 70\%$ y una $E = 33\%$. En el segundo período la Sensibilidad y la Especificidad para el calcio urinario fue de 40% y 59% respectivamente, mientras que para el filtrado glomerular fue de 70% y 18%. En la última etapa, se calculó una $S = 33\%$ y $E = 62\%$ para calcio urinario, así como una $S = 59\%$ y $E = 25\%$ para el filtrado glomerular. TABLA 7.

DISCUSION

La preeclampsia es un desorden común del embarazo y una causa importante de morbi-mortalidad materna, fetal y neonatal. Así que su prevención tendría un impacto significativo en el futuro materno y perinatal. Su prevención no solo requiere el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad, sino también la disponibilidad de métodos de detección temprana que significarían la intervención y corrección de los cambios fisiopatológicos de esta entidad, los cuales resultan de una interacción anormal entre los tejidos materno y fetales que se inicia entre la semana ocho y diez y ocho de gestación, por esta razón es lógico buscar y encontrar indicadores tempranos de esta enfermedad.

Taufield et al reportaron una asociación entre la aparición de la preeclampsia y la hipocalciuria, se piensa que esta disminución de calcio es debida a reabsorción tubular incrementada. Una restricción de calcio en la dieta puede condicionar una reducción del 25 al 50% en la excreción de calcio urinario. La excreción urinaria de calcio representa un balance entre filtración glomerular y la reabsorción tubular. Taufield et al. reportaron una excreción urinaria de calcio con una $P < 0.005$ en pacientes quienes desarrollaron preeclampsia y una $P < 0.05$ en pacientes con hipertensión transitoria.

Roelofsen et al reportaron que no existe ninguna diferencia en la excreción urinaria de calcio entre pacientes normotensas e hipertensas cursando con embarazo. (33). Realizó un estudio con 322 pacientes, encontrando que la excreción de calcio urinario para ambos grupos no presentó significancia estadística.

Los hallazgos de numerosos estudios han sido inconsistentes y contradictorios debido a la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas y a las variaciones en las definiciones usadas para desórdenes hipertensivos durante el embarazo en los métodos usados para expresar los resultados.

Se puede deducir que el embarazo involucra por un lado, mayores requerimientos de calcio para el crecimiento y mineralización del feto y, por otro lado, disminución de los mecanismos de compensación de la baja ingesta de calcio.

Existen datos epidemiológicos que revelan una correlación negativa entre la incidencia de eclampsia y la ingesta de calcio en la población alrededor del mundo. La relación entre la baja disponibilidad de calcio y los conocidos factores asociados con la aparición de toxemia aún no ha sido probada.(18).

El tercer trimestre del embarazo es un estado de ajustes del calcio. Hay un aumento en las demandas fetales de calcio y un aumento de la producción de estrógenos con reabsorción ósea. Además, la ingesta de grandes cantidades de proteínas aumenta la excreción urinario de calcio. Como un mecanismo compensatorio, la parathormona tiende a aumentar progresivamente, alcanzando su máximo nivel al término de la gestación. Esta puede aumentar la reabsorción intestinal de calcio como un proceso compensatorio durante el embarazo. Entonces el tercer trimestre es un estado de hiperparatiroidismo que mantiene los niveles de calcio dentro de sus límites fisiológicos.(18).

La excreción renal de calcio aumenta durante el embarazo normal, esto es 350 - 620 miligramos por día, aumentado constantemente durante cada trimestre, con niveles máximos alcanzados en el tercer trimestre.

Se ha sugerido que la hipercalcemia que caracteriza al embarazo normal es consecuencia de un aumento de la filtración glomerular. Sin embargo la hipocalcemia ha sido encontrada en mujeres con preeclampsia por múltiples investigadores, pero no por todos.(33).

En sociedades industrializadas 80% del consumo de calcio se encuentra en productos de ingesta diaria. Individuos con bajo nivel educacional, social y económico, consumen menos calcio (productos diarios), y tal vez reemplacen el consumo de leche con ingesta de alcohol o

bebidas con cafeína, los cuales tiene el potencial de causar aumento de la tensión arterial por vasoconstricción.

Meese et al reportaron una respuesta hipotensora inadecuada con la ingesta de 800 miligramos por día de calcio elemental como citrato o carbonato como medida preventiva de la preeclampsia, estos datos nos dan la posibilidad de que algunos individuos pueden no tener respuesta hipotensora en respuesta a la suplementación con calcio y que los efectos antihipertensores son muy variables y solo se observan en ciertos subgrupos de la población en general.(34).

Los mecanismos por los cuales la suplementación de calcio disminuye la tensión arterial en algunos individuos permanece en controversia. Los probables mecanismos incluyen cambios en la sensibilización de las membranas musculares, en la natriuresis y cambios con la homeostasis del sodio, efectos sobre el metabolismo del calcio celular y depleción de fósforo y magnesio.

Si bien es cierto que la ingesta de calcio es mayor en niveles socioeconómicos altos por su consumo en productos diarios, cabe mencionar que las pacientes que acuden al Hospital General de México pertenecen al nivel socioeconómico bajo pero su ingesta diaria de calcio es alta debido al consumo de tortilla de maíz.

Sin embargo, datos epidemiológicos indican que la población con baja ingesta de calcio tiene una mayor incidencia de preeclampsia por lo tanto, la asociación entre hipocalciuria y preeclampsia no puede ser explicada por factores socioeconómicos, ya que la población de bajo nivel tienen dietas con rico contenido de calcio y es un grupo con importante incidencia de preeclampsia.

Pacientes que presentaron hipocalciuria en nuestro estudio desde la primera muestra obtenida (antes de las 28 semanas) no fueron consideradas como criterios de eliminación ya que existía la posibilidad de que desarrollaran preeclampsia en algún momento de la gestación.

La reducida excreción de calcio urinario puede ser resultado de variaciones en la dieta. Nosotros no monitorizamos la ingesta de calcio en nuestras pacientes.

La fracción de filtración glomerular no se vió afectada en ninguno de los grupos. No se observó una diferencia significativa, lo cual puede ser explicado por una mala obtención de la muestra de 24 horas. La adecuada obtención de orina de 24 horas implica internamiento de una paciente ambulatoria durante el lapso necesario para hacer la recolección, lo cual resultó impracticable en nuestro estudio e impráctico para hacerlo de manera rutinaria.

El aclaramiento de creatinina de 4 horas provee mejores resultados con menos variaciones en la función renal en mujeres hipertensas que en la recolección de orina de 24 horas. (40).

Consideramos que a pesar de su utilidad poco práctica, la recolección de orina para ambas pruebas debe ser supervisada, con una adecuada hidratación y en posición de decúbito dorsal para obtener una adecuada perfusión renal y buen filtrado glomerular.(40).

De acuerdo con nuestro estudio la presencia de hipertensión, proteinuria y edema son independientes de los niveles de calcio urinario y filtrado glomerular.

El diagnóstico de preeclampsia es esencialmente clínico y la frecuencia de errores en la clasificación es particularmente alta en mujeres multíparas. Algunos errores deben ser evitados en la evaluación de la predicción de estas pruebas.

Estudios futuros deben tener criterios estrictos para diagnóstico y clasificación de la hipertensión durante el embarazo. Además, sólo pacientes sanas y nulíparas deben ser incluidas.

En conclusión no confirmamos la utilidad de los índices biológicos utilizados para permitir la predicción temprana del desarrollo de preeclampsia. Estudios prospectivos son necesarios para sostener o refutar estos hallazgos y para determinar si la disminución de calcio urinario y filtrado glomerular pueden ser utilizados como índices predictivos de esta enfermedad.

Lo ideal sería detectar la enfermedad en edades gestacionales tempranas y obtener terapia disponible que prevenga la enfermedad o cuando menos retarde su progresión.

CONCLUSIONES

a) No se confirma la utilidad de la medición del Calcio Urinario y del Filtrado Glomerular en la predicción temprana de la preeclampsia.

b) Los mecanismos compensatorios previenen una baja disponibilidad de Calcio sérico aún en instancias de baja ingesta, por lo tanto, en condiciones fisiológicas no debe encontrarse una disminución en la excreción renal de calcio.

c) Aunque la preeclampsia es un problema médico importante y relativamente común, su fisiopatología permanece sin resolverse y la búsqueda de marcadores bioquímicos que preceden a las anomalías hemodinámicas de la preeclampsia continúan.

ANEXO 1

Carta de consentimiento informado.

A quien corresponda:

Yo _____, declaro libre y voluntariamente que acepto participar en el estudio de "Predicción de preeclampsia mediante determinación de calcio urinario y filtrado glomerular" que se realizará en el Hospital General de México y cuyo objetivo es identificar grupos con tendencia a desarrollar enfermedad hipertensiva asociada al embarazo y así disminuir la incidencia de enfermedad y muerte materno fetal.

Estoy informado sobre los procedimientos y pruebas que contempla el estudio.

Es de mi consentimiento que seré libre de retirarme de la presente investigación en el momento en que yo así lo desee. En caso de que decidiera retirarme, la atención que como paciente recibo en esta Institución no se verá afectada.

México, D.F. a _____ de _____ de 199_.

ANEXO 3

	Semanas	Ca Ur	FG	TAM	Edema	Proteinuria
1er Periodo						
2o Periodo						
3er Periodo						

	Semanas	Ca Ur	FG	TAM	Edema	Proteinuria
1er Periodo						
2o Periodo						
3er Periodo						

	Semanas	Ca Ur	FG	TAM	Edema	Proteinuria
1er Periodo						
2o Periodo						
3er Periodo						

	Semanas	Ca Ur	FG	TAM	Edema	Proteinuria
1er Periodo						
2o Periodo						
3er Periodo						

	Semanas	Ca Ur	FG	TAM	Edema	Proteinuria
1er Periodo						
2o Periodo						
3er Periodo						

TABLA 1

	ENFERMOS	SANOS	TOTAL
Calcio Urinario normal	a	b	a + b
Calcio Urinario disminuido	c	d	c + d
TOTAL	a + c	b + d	a + b + c + d

TABLA 2

	ENFERMOS	SANOS	TOTAL
Filtrado Glomerular normal	a	b	a + b
Filtrado Glomerular disminuido	c	d	c + d
TOTAL	a + c	b + d	a + b + c + d

$$\text{Resultando, Sensibilidad} = \frac{a}{a + c}$$

$$\text{Especificidad} = \frac{d}{b + d}$$

Tabla 3
GRUPO CASOS
X ± S D

Calcio Urinario, Filtrado Glomerular CCr 24 hrs., Tensión Arterial Media

Periodos	Calcio Urinario mg/dl	Filtrado Glomerular %	Tensión Arterial Media mmHg
1o.	5.28 ± 3.50	101.0 ± 26.89	83.6 ± 9.71
2o.	6.23 ± 4.39	102.6 ± 28.07	98.0 ± 11.15
3o.	6.02 ± 3.88	98.7 ± 27.59	109.0 ± 3.72

Tabla 4
GRUPO CONTROL
X ± S D

Calcio Urinario, Filtrado Glomerular CCr 24 hrs., Tensión Arterial Media

Periodos	Calcio Urinario mg/dl	Filtrado Glomerular %	Tensión Arterial Media mmHg
1o.	5.26 ± 3.86	102.8 ± 36.4	79.3 ± 7.62
2o.	5.65 ± 3.67	105.6 ± 34.8	82.2 ± 7.15
3o.	5.46 ± 3.71	106.2 ± 37.5	88.2 ± 6.84

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

Tabla 5
CALCIO URINARIO (Ca Ur) Y FILTRADO GLOMERULAR (FG)
PRIMER PERIODO

	Casos	%	Controles	%
Disminución de Ca Ur y FG	6	22	6	22
Disminución de Ca Ur y FG normal	13	48	12	44
Ca Ur Normal y Disminución de FG	4	15	3	11
Ca Ur y FG Normal	4	15	6	22
TOTAL	27	100	27	100

TABLA 6
CALCIO URINARIO (Ca Ur) Y FILTRADO GLOMERULAR (FG)
TERCER PERIODO

	Casos	%	Controles	%
Disminución de Ca Ur y FG	10	37	5	19
Disminución de Ca Ur y FG normal	8	29	12	44
Ca Ur Normal y Disminución de FG	1	4	2	7
Ca Ur y FG Normal	8	30	8	30
TOTAL	27	100	27	100

TABLA 7
CALCIO URINARIO (Ca Ur) Y FILTRADO GLOMERULAR (FG)
SENSIBILIDAD (S) y ESPECIFICIDAD (E)

PERIODOS	Calcio Urinario		Filtrado Glomerular	
	S	E	S	E
1o	25%	66%	70%	33%
2o	40%	59%	70%	18%
3o	33%	62%	59%	25%

FIGURA 1

CALCIO URINARIO Y FILTRADO GLOMERULAR SEGUNDO PERIODO

CASOS

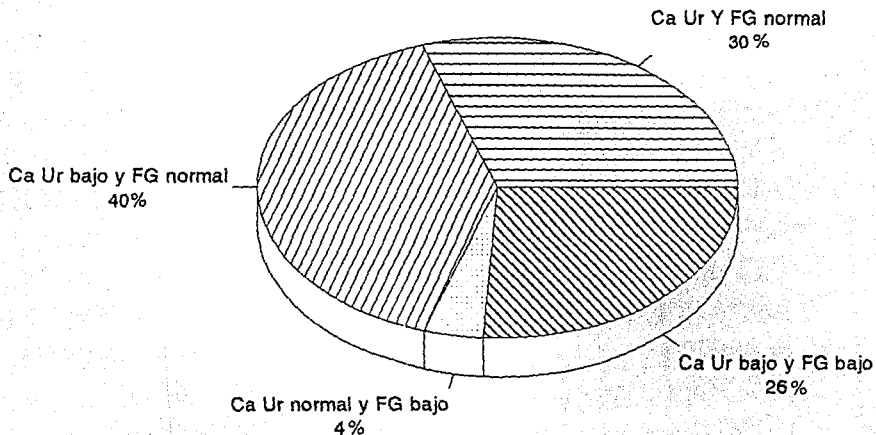
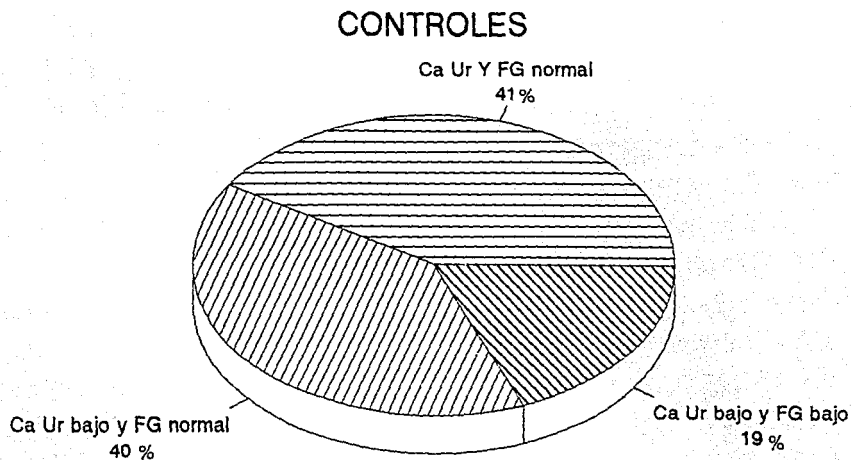


FIGURA 2 CALCIO URINARIO Y FILTRADO GLOMERULAR SEGUNDO PERIODO



REFERENCIAS

- 1.- Gleicher, N., et al. Medicina Clínica en Obstetricia. Alteraciones hipertensivas del embarazo; 1991, Vol 2, pp 858-903.
- 2.- Zemel, M.B.; Zemel, P.C.; Berry, S.; Norman, G, Kowalczyk, C.; Sokol, R.; Standley, P.R.; Walsh, M.F.; Sowers, J.R.; Altered platelet calcium metabolism as an early predictor of increased peripheral vascular resistance and preeclampsia in urban black women.: The New England Journal of Medicine: Aug 16, 1990, Vol 323, No 7, pp 434-438.
- 3.- Consensus report: High blood pressure in pregnancy. Am J Obstet Gynecol; National High Blood Pressure, Education program working group report on High blood pressure in pregnancy. Nov 1990. Vol 163, Number 5, part 1, pp 1691 - 1712.
- 4.- Arias, F. M.D.; et al. Practical guide to high-risk pregnancy and delivery. Preeclampsia and Eclampsia. Second Edition. 1993, pp. 183-210.
- 5.- Dekker, G.A.; Sibai, B.M.; Early detection in preeclampsia: Am J Obstet Gynecol, 1991, No. 165, pp.160-72.
- 6.- Kawasaky, N.; Matsui, K.; Ito, M.; Nakamura, T.; Yoshimura, T.; Ushijima, H.; Maeyama, M.; Effect of calcium supplementation on the vascular sensitivity to angiotensin II in pregnant women; Am J Obstet Gynecol; Nov 1, 1985, Vol 153, No 3, pp. 576-582.

- 7.- Massé, J. M.D.; et al; A Prospective study of several potential biologic markers for early prediction of the development of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol Vol 169, Number 3, pp 501-508.
- 8.- Ayala, A.; et al. Ritmo diario de tensión arterial en el embarazo normal y con hipertensión. Ginecol y Obst de Méx. Vol 60, 1992. pp 51-53.
- 9.- Conde-Agudelo, A.; et al. What does an elevated mean arterial pressure in the second half of pregnancy predict - Gestational hypertension or preeclampsia ? Am J Obstet Gynecol. Sept 1993. Vol 169. Num. 3 . pp 509-514.
- 10.- Pedersen, EB; Johannessen, P. et al. Calcium, Parathyroid Hormone and Calcitonin in normal pregnancy and preeclampsia. Gynecol Obstet Invest. 18:156-164 (1984).
- 11.- Bellizan, J.M.; Villar, J.; Zalazar, A.; Rojas, L.; Chan, D.; Graene, F.B.; Preliminary evidence of the effect of calcium supplementation on blood pressure in normal pregnant women.: Am J Obstet Gynecol: May 15; 1983, Vol 146, No 2, pp 175-180.
- 12.- Belizán, J.M.; José Villar, M.D.; González, L.; Campodonico, L.; Bergel, E.; Calcium Supplementation to prevent hypertensive disorders of pregnancy: The New England Journal of Medicine: Nov 14, 1991, Vol 325, No. 20, pp. 1399-1405.
- 13.- Sánchez, R. L.; Jones, D., Cullen, M.T.; Urinary Calcium as an early marker for preeclampsia: Obstetrics and Gynecology: Vol 77, No 5, May, 1991, pp. 685-688.

- 14.- Sánchez, R. L.; Sandroni, S.; Andres, F.J.; Kaunitz, A.M.; Calcium Excretion in Preeclampsia: Obstetrics and Gynecology, Vol 77, No 4, April 1991, pp 510-513.
- 15.- López-Jaramillo, P; et al. Calcium supplementation reduces the risk of pregnancy-induced hypertension in an Andes population. British J Obstet Gynecol. June 1989. Vol 96, pp 648-655.
- 16.- Tauffield, P.A.; Ales, K.L.; Resnick, L.M.; Druzin, M.L.; Gertner, J.M.; Laragh, J.H.; Hypocalciuria in Preeclampsia: The New England Journal of Medicine: March 1987, Vol 316, No 12, pp.715-718.
- 17.- Sánchez-Ramos L, Jones DC, Cullen MT. Urinary calcium as an early marker for preeclampsia. Obstet Gynecol 1991; 77:285-8
- 18.- Belizan, J.M.; Villar, J.; The Relationship between calcium intake and edema, proteinuria, and hypertension gestosis: an hypotesis.: The American Journal of Clinical Nutrition 33: October 1980, pp. 2202-2210.
- 19.- Sowers, J; et al. Calcium and hypertension. J Lab Clin Med. Oct 1989.Vol 114. Number 4. pp.338-348.
- 20.- Roy, M.; Pitkin, M.D.; Calcium Metabolism in Pregnancy: A Review: Am J Obstet Gynecol: March 1, 1975, vol 121, No 5, pp.724-735.
- 21.- Barry, N.J. Walters.; Calcium Metabolism in Pregnancy: Fetal Medicine: 1989: 1, pp. 213-222.
- 22.- August, Ph. et al. Abnormal 1,25-dihydroxyvitamin D metabolism in preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1992; 166: 1295-9.

- 23.- Leduc, L.; Lederer, E.; Lee, W.; Cotton, D.B.; Urinary Sediment Changes in Severe Preeclampsia: Obstetrics and Gynecology: Vol 77, No. 2, February 1991, pp 186-189.
- 24.- Frenkel Y. et al. Hypocalciuria of preeclampsia is independent of parathyroid hormone level. Obst and Gynecol. vol 77, No.5, may 1991. pp. 689-691.
- 25.- Padersen, E.B.; Johannesen, P.; Kristensen, S; Rasmussen, A.B.; Emmertsen, K.; Moller, J.; Lauritsen, J.G.; Wohler, M.: Calcium, Parathyroid Hormone and Calcitonin in Normal Pregnancy and Preeclampsia: Gynecol Obstet Invest: 1984;18, pp. 156-164.
- 26.- Creasy, K; Medicina Materno Fetal: pp 717-777.
- 27.- Seely, E.W. et al; Lower serum ionized calcium and abnormal calcitropic hormone levels in preeclampsia. Journal of endocrinology and metabolism. Vol 74, No. 6. pp 1436-1440.
- 28.- Sims, EAH, Krantz KE. Serial Studies of renal function during normal pregnancy and the puerperium in normal women. J Clin Invest 1958;37:1764-74.
- 29.- Thorkil Ch, et al. Changes in renal volume during normal pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 1989.68: 541-543.
- 30.- Huddleston, J.F.; A prospective comparison of two endogenous creatinine clearance testing methods in hospitalized hypertensive gravid women. Am J Obstet Gynecol. 1993. Vol 169. No.3. pp 576-581.
- 31.- Liniheimer, MD, Katz AI. Renal changes during pregnancy: their relevance to volumen homeostasis. Clin Obstet Gynecol 1975; 2:345-64

- 32.- Chesley LC. Disorders of the kidney fluids and electrolytes. In: Assal; NS ed, pathophysiology of gestation vol 1: maternal disorders. New York: Academic Press 1972:355-478
- 33.- Roelofsen JMT, Berkel GM, Uttendorfsky OT, Legers FG. Urinary excretion rates of calcium and magnesium in normal and complicated pregnancies. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1988; 27:227-36
- 34.- Meese RB, González DG, Casparian JM, Ram CV, Pak CM, Kaplan NM. The inconsistent effects of calcium supplements upon blood pressure in primary hypertension. Am J Med Sci 1984; 294:219-24
- 35.- Ales, K.L.; Norton, M.E.; Druzin, M.L.; Early prediction of antepartum hypertension: Obstet Gynecol 1989; 73: pp 928-33.
- 36.- Balcells, A; La Clínica y el Laboratorio: 1986, pp. 294-298.
- 37.- Cunningham, F.G., Cox, S.M.; Harstad, W.M; Mason, R.A.; Pritchard, J.A.; Chronic renal disease and pregnancy outcome: Am J Obstet Gynecol: 1990 Vol 163: No 2, pp.453-459.
- 38.- Goodlin, R.C.; Preeclampsia as the great impostor: Am J Obstet Gynecol: June 1991, vol 164, No. 6, part 1, pp. 1577-1581.
- 39.- O'Brien, W.; Predicting Preeclampsia: Obstet Gynecol 1990: 75, pp 445-52.
- 40.- Sibai, B.M.; Villar, M.A.; Mable, B.C.; Acute renal failure in hypertensive disorders of pregnancy. Pregnancy outcome and remote prognosis in thirty-one consecutive cases: Am J Obstet Gynecol 1990, 162: pp. 777-783.

- 41.- Sowers, J.R.; Zemel, M.B.; Standley, P.R.; Zemel, P.C.;
Calcium and Hypertension: J Lab Clin Med, October, 1989,
pp.338-348.