



Artículo original

La prevención de la preeclampsia: un estudio de casos y controles anidado en una cohorte

Preeclampsia prevention: a case-control study nested in the cohort

Alberto Alzate¹, Rodolfo Herrera-Medina¹, Lucia M. Pineda²

¹ Grupo de Investigación en Epidemiología y Servicios (GRIEPI). Universidad Libre-seccional Cali, Colombia.

² Coomeva EPS, Cali, Colombia.

Alzate A, Herrera-Medina R, Pineda LM. Preeclampsia prevention: a case-control study nested in the cohort. *Colomb Med (Cali)*. 2015; 46(4): 156-61.

© 2015 Universidad del Valle. Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons Attribution License, que permite el uso ilimitado, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que el autor original y la fuente se acrediten

Historia:

Recibido: 09 marzo 2015
Revisado: 23 junio 2015
Aceptado: 16 julio 2015

Palabras clave:

Preeclampsia, calcio, ácido linoleico conjugado, prevención, adolescencia

Keywords:

Preeclampsia, calcium, conjugated linoleic acid, prevention, adolescence

Resumen

Introducción: La preeclampsia es la principal causa de mortalidad materna y bajo peso al nacer en países en vías de desarrollo. Empezar la suplementación de calcio en la semana 14 de gestación es indicada para prevenir la enfermedad. Recientes avances en prevención de preeclampsia han sugerido la suplementación de calcio y la combinación de calcio con ácido linoléico conjugado.

Objetivo: Estimar el efecto protector de la suplementación de calcio (CC), comparado con la suplementación de calcio más ácido linoleico conjugado (CC+ALC) en mujeres embarazadas primigravidas con relación al desarrollo de preeclampsia.

Métodos: Se realizó un estudio de casos y controles anidado en una cohorte retrospectiva de mujeres embarazadas primigravidas que asistieron al programa de control prenatal entre el año 2010 hasta el años 2014. La historia clínica de 387 casos de preeclampsia fueron comparadas con 1,054 controles en pacientes embarazadas primigestantes, normotensas. Las gestantes expuestas fueron consideradas como aquellas gestantes que recibieron solo calcio, en el primer periodo de evaluación, o calcio más ácido linoléico conjugado, segundo periodo de evaluación, desde las semanas 12 a la 16 del embarazo. Los posibles factores de confusión se controlaron admitiendo solo las primigestantes y estratificando, por edad, educación y grupo étnico de la paciente.

Resultados: La edad promedio de las pacientes fue de 26.4 años (rango= 13-45), 85% con etnia mestiza y educación secundaria completa. La exposición a CC+ALC tuvo un efecto protector en las adolescentes (13 a 18 años) (OR= 0.00, IC 95%= 0.00-0.44; $p= 0.005$), mientras que la exposición a CC no modificó la incidencia de preeclampsia (OR= 0.96, IC 95%= 0.73-1.27; $p= 0.82$).

Conclusiones: 1. La suplementación de solo calcio durante el embarazo no tuvo efecto preventivo para la preeclampsia, 2. La suplementación con calcio y ácido linoleico conjugado previno la aparición de preeclampsia en adolescentes.

Abstract

Introduction: Preeclampsia is the main complication of pregnancy in developing countries. Calcium starting at 14 weeks of pregnancy is indicated to prevent the disease. Recent advances in prevention of preeclampsia endorse the addition of conjugated linoleic acid.

Objective: To estimate the protective effect from calcium alone, compared to calcium plus conjugated linoleic acid in nulliparous women at risk of preeclampsia.

Methods: A case-control design nested in the cohort of nulliparous women attending antenatal care from 2010 to 2014. The clinical histories of 387 cases of preeclampsia were compared with 1,054 normotensive controls. The exposure was prescriptions for calcium alone, the first period, or calcium plus conjugated linoleic acid, the second period, from 12 to 16 weeks of gestational age to labor. Confounding variables were controlled, allowing only nulliparous women into the study and stratifying by age, education and ethnic group.

Results: The average age was 26.4 yrs old (range= 13-45), 85% from mixed ethnic backgrounds and with high school education. There were no differences between women who received calcium carbonate and those who did not (OR= 0.96; 95% IC= 0.73-1.27). The group of adolescents (13 to 18 yrs old) in the calcium plus conjugated linoleic acid was protected for preeclampsia (OR= 0.00; 95% CI= 0.00-0.44) independent of the confounder variables.

Conclusions: 1. Calcium supplementation during pregnancy did not have preventive effects on preeclampsia. 2. Calcium plus Conjugated Linoleic acid provided to adolescents was observed to have preventive effect on Preeclampsia.

Autor de correspondencia:

Alberto Alzate. Grupo de Investigación en Epidemiología y Servicios (GRIEPI). Universidad Libre seccional Cali. Cra. 37a #3-29, Cali, Valle del Cauca, Colombia. Teléfono: +57 2 5240007. E-mail: albertoalzate6@gmail.com

Introducción

La preeclampsia es la principal causa de mortalidad materna, perinatal, restricción en el crecimiento intrauterino y bajo peso al nacer en países en vías de desarrollo. Aunque su etiopatogenia es desconocida, se han descrito múltiples factores para los cuales se han realizado diversos estudios con enfoques preventivos¹. La suplementación con calcio durante el embarazo mostró algunos resultados prometedores para la prevención de esta enfermedad²; sin embargo, estudios posteriores realizados en varios países con muestras de corte poblacional determinaron que el calcio no previene la aparición de la preeclampsia³. Sin embargo, si reduce en una tercera parte la presentación de la eclampsia y tiene efectos en la reducción del riesgo de mortalidad perinatal en adolescentes⁴, por lo cual se ha recomendado como una medida nutricional en el embarazo. En los países en vías de desarrollo, esta medida tiene mayor sustentación porque existe un déficit en la ingesta de nutrientes durante el embarazo especialmente en la población adolescente⁵. La administración de calcio reduce los niveles de parathormona en el embarazo⁶ pero no reduce la concentración de calcio intracelular, no mejora la función endotelial, ni aumenta la producción de prostaglandinas vasodilatadoras; la suplementación de la combinación con calcio y ácido linoléico conjugado mejora todos estos indicadores reconocidos como protectores para el desarrollo de preeclampsia⁷⁻⁹.

El efecto poblacional de la suplementación de calcio y ácido linoléico para la reducción del riesgo de preeclampsia fue demostrada inicialmente en un estudio abierto donde se administraron 1,443 tratamientos a gestantes pobres del occidente de Colombia observando una reducción muy significativa en la incidencia de preeclampsia¹⁰.

El presente estudio tiene como objetivo comparar los efectos entre la administración de carbonato de calcio y la administración de citrato de calcio más ácido linoléico conjugado en primigestantes para la prevención de preeclampsia.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles anidado en una cohorte de primigestantes en Cali, Colombia, quienes recibieron carbonato de calcio (CC) o la combinación CC+ALC desde las semanas 12-16 del embarazo (Fig. 1).

Criterios de inclusión

Pacientes embarazadas primigestantes, normotensas (PA <140/90 mm Hg) sin patologías obstétricas de base, con cumplimiento del control prenatal (al menos tres controles prenatales). La participación comenzó antes de la semana 12 de gestación.

Criterios de exclusión

Pacientes que no cumplieron con los criterios de inclusión, además cuando la información consignada en la historia clínica fue insuficiente o no había evidencia de prescripción o no había suministro de los fármacos en la farmacia.

Criterios de selección

Se discriminaron las pacientes de acuerdo al desarrollo o no de preeclampsia (hipertensión arterial inducida por el embarazo acompañado de proteinuria >300 mg/orina de 24 h) expuestas o no al CC o CC+ALC (Fig. 2).

Metodología

El estudio se realizó en la revisión de historias clínicas electrónicas y datos administrativos.

La evaluación se hizo sobre dos períodos bien definidos. En el primer período, desde el 1 de enero del 2010 hasta el 31 de diciembre de 2012, se utilizó sólo CC (600 mg/día/calcio elemental). El segundo período comprendió desde el 1 de enero de 2013 hasta el 31 de Enero de 2014, las embarazadas comenzaron a recibir el CC+ALC (600 mg/día/calcio elemental y 450 mg/día de ácido linoléico conjugado).

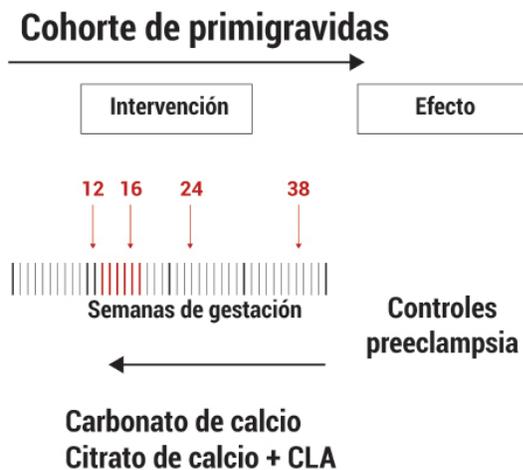


Figura 1. Evaluación de la intervención. De izquierda a derecha muestra el avance de la cohorte de mujeres embarazadas; y de derecha a izquierda la evaluación pregunta si el efecto de la preeclampsia está o no relacionado a la intervención CC o CC+CLA.

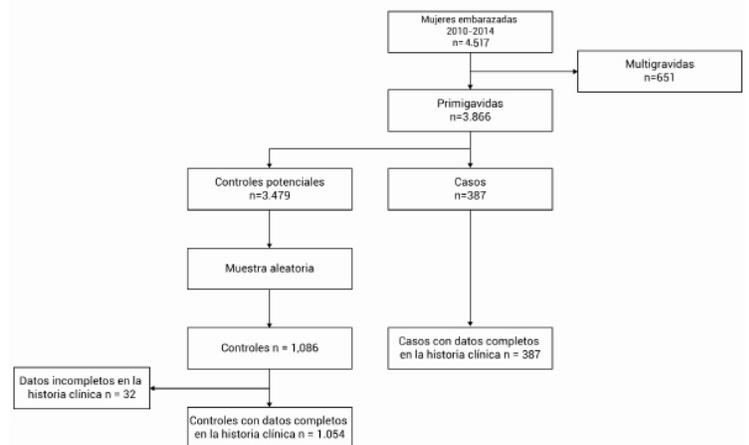


Figura 2. Criterios de selección para el estudio de casos y controles para la exposición de Calcio + ácido linoléico conjugado, Cali-Colombia. 2010-2014.

El caso se definió como las pacientes con diagnóstico de preeclampsia (>140/90 mm Hg de presión sanguínea con proteinuria significativa (>300 mg/24 h)). Los controles fueron pacientes con un embarazo a término por parto vaginal o una cesárea, sin patología o con patología diferente al caso, con adherencia al control prenatal. Por cada caso identificado en cada mes se escogieron tres controles mediante muestreo aleatorio.

La exposición al CC, en el primer periodo, o CC+ALC, en el segundo periodo, se obtuvo de dos fuentes. En la historia clínica se buscaron todos los registros correspondientes a prescripciones médicas y nutricionales, buscando además las fechas en que se prescribió y la semana del embarazo correspondiente. En la base de datos de fármaco-vigilancia, mediante el código de la afiliada, se realizó igual búsqueda, cotejando los resultados. Para CC+ALC se tomó en cuenta, como inicio de la exposición, la fecha en que la farmacia le suministró el medicamento a la gestante.

Se definió la eficacia de la medida preventiva como la reducción de al menos un 50% de los casos de la enfermedad respecto a los controles. Con estos supuestos se calculó el tamaño de la muestra con un nivel de confianza del 95% ($\alpha = 0.05$), un poder (1- β) del 80% y con una exposición a CC o CC+ALC en el 80% de los controles, se calcularon 186 casos y 186 controles (EpiInfo® versión 6.04. CDC, Atlanta GA, USA, 2001). Con tres controles por un caso se necesitarían 120 casos y 360 controles. Cuando se introdujo la estratificación en el análisis con tres grupos de edad, se estableció triplicar el tamaño anterior para llegar a 360 casos y 1,080 controles.

Se realizó un análisis univariado y bivariado usando el χ^2 , la prueba de probabilidad exacta de Fisher y los Odds Ratios con sus respectivos intervalos de confianza del 95%. La estratificación en el análisis se utilizó para garantizar la homogeneidad de los datos: por grupo de edad (13-18, 19-35 y 35-45 años). Se empleó el estimador del OR global y χ^2 de Mantel y Haenszel. En el análisis multivariado se estimó el modelo completo para la regresión logística incluyendo como variable de respuesta preeclampsia y como explicatorias todas las variables que resultaron en el análisis bivariado con valores estadísticamente significantes, además de la edad independientemente de su valor estadístico. Se evaluó el desempeño y la bondad del ajuste del modelo mediante el análisis de residuales (STATA® 1999, versión 6). El estudio fue aprobado y monitoreado por el comité de ética institucional para estudios de investigación en seres humanos de la organización.

Tabla 1. Casos de preeclampsia en 1,441 en mujeres gestantes. Cali-Colombia 2010-2014.

ICD-10	Casos	Numero	%
014.00	Preeclampsia moderada	11	2.8
014.01	Preeclampsia severa	88	22.7
014.9	Preeclampsia no especificada	261	67.4
014.90	Preeclampsia en el embarazo	23	5.9
014.93	Preeclampsia durante el trabajo de parto	1	0.3
014.93	Preeclampsia en el puerperio	3	0.8
	Total	387	100.0

ICD-10 códigos: Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud, Revisión 10A.

Resultados

Para el período 2010–2014 se encontraron 4,517 registros de partos atendidos, de los cuales 3,866 correspondieron a primigestantes. Se seleccionaron finalmente 387 correspondientes al diagnóstico de caso (Tabla 1) y mediante un muestreo aleatorio se seleccionaron los 1,086 controles, con diagnóstico de parto normal. Tras la revisión de las historias clínicas se descartaron 32 historias con datos incompletos o traslados a otras ciudades, para un total de 1,054 controles. La edad promedio de las pacientes estudiadas fue de 26.4 años (rango 13-45), 85% pertenecientes a la etnia mestiza con educación secundaria completa.

Los casos y los controles seleccionados mostraron una estructura similar en cuanto a educación (Tabla 2) la educación de estas pacientes fue alta, con un 28.0% de mujeres profesionales. Se encontró una diferencia en la participación de mujeres afroamericanas, 15.0% en los casos y 8.6% entre los controles (OR= 1.68, IC 95%= 1.14-2.48).

El inicio del control prenatal en el 52.9% de los casos fue antes de la semana 10 y el inicio de la prescripción de CC en el 32.3% de los casos fue antes de la semana 16. El suministro del CC+ALC antes de la semana 16 fue similar para los casos y los controles (Tabla 3). No se encontró una asociación entre la prescripción de CC antes de la semana 16 y el diagnóstico de preeclampsia (OR_{ajustado} = 0.96; IC 95%= 0.73-1.27), igual fue el hallazgo para CC+ALC entregado antes de la semana 16 (OR_{ajustado} = 1.0; IC 95%= 0.70-1.42), sin embargo, cuando se estratificó por la edad se evidenció que las primigestantes menores de 18 años estuvieron protegidas (OR= 0.00, IC 95%= 0.00–0.44) porque ninguna de las adolescentes que recibió CC+ALC antes de la semana 16 presentó la enfermedad. Este hallazgo es estadísticamente significativo ($\chi^2 = 7.69$, $p = 0.0055$). En los otros grupos de edad no se encontró asociación estadísticamente significativa entre la enfermedad y la medida protectora (Tabla 3).

En el análisis multivariado, cuando se compararon el OR crudo y el ajustado por la edad de la paciente, la etnia, y el nivel educativo, tanto en las pacientes con CC como en aquellas con CC+ALC los resultados fueron similares e indican que estas variables, asociadas al riesgo de preeclampsia, no están actuando como variables de confusión en el estudio. El riesgo para las embarazadas afroamericanas fue elevado (OR_{crudo} = 1.86 y OR_{ajustado} = 1.68) y fue estadísticamente significativo (IC 95%= 1.01–2.60). La educación superior no mostró efecto protector (OR_{ajustado} = 0.76, IC 95%= 0.56-1.04).

Discusión

De acuerdo con el reporte del Fondo de Población de Naciones Unidas para el desarrollo en 2014 (PNUD-Colombia) el 99% de mortalidad materna ocurre en países en vías de desarrollo afectando principalmente población vulnerable de áreas rurales y pacientes pobres, en Colombia el grupo de adolescentes embarazadas fue el más golpeado con esta problemática, lo cual da relevancia a los resultados de este estudio.

El tamaño de la muestra fue suficiente para concluir (387 casos de preeclampsia y 1,054 controles de mujeres embarazadas normotensas) proporcionando la validez interna necesaria a los resultados. La

Tabla 2. Características sociodemográficas de los casos de preeclampsia y controles normotensivos (N= 1,441). Cali-Colombia, 2010-2014.

Variable	Casos		Controles		Total		Valor p
	Número	%	Número	%	Número	%	
Edad (años)							
13-18	49	12.7	179	17.0	228	15.8	
19-34	301	77.8	827	78.5	1,128	78.3	
35-45	37	9.6	48	4.6	85	5.9	
Total	387	100.0	1,054	100.0	1,441	100.0	0.0004
Educación							
Ninguna	0	0.0	1	0.1	1	0.1	
Primario incompleta	4	1.0	7	0.7	11	0.8	
Primaria completa	4	1.0	11	1.1	15	1.1	
Secundaria incompleta	49	12.8	125	12.1	174	12.3	
Secundaria completa	111	28.9	353	34.1	464	32.7	
Técnica	65	16.9	166	16	231	16.3	
Tecnológica	41	10.7	84	8.1	125	8.8	
Profesional	110	28.6	287	27.8	397	28.0	
Total	384	100.0	1,034	100.0	1,418	100.0	0.4387
Grupo Étnico							
Afroamericano	58	15.0	91	8.6	149	10.3	
Resto	328	85.0	960	91.4	1,288	89.7	
Total	386	100.0	1,051	100	1,437	100	0.0004

etnia se asocia a la preeclampsia, como fue observado previamente¹¹. Sin embargo esto no es un objetivo del estudio. La suplementación de calcio durante la gestación no tienen efectos preventivos en la preeclampsia, pero se observó un efecto en las adolescentes cuando se adicionó ácido linoléico conjugado. Estos resultados presentan plausibilidad biológica y validez externa^{2-4,7-10}.

A pesar de que el calcio solo se usa rutinariamente en el control prenatal, en muchos países, por su indudable utilidad como intervención nutricional, su uso solo para la prevención de la preeclampsia ha tenido resultados contradictorios^{3,4,12}. Las embarazadas incluidas en el presente estudio fueron en número representativo suficiente para detectar diferencias, en una población gestante con un nivel educativo alto y con ingresos económicos adecuados puesto que es una población asegurada dentro del Sistema de Seguridad Social Colombiano. Este grupo presenta una oportunidad adecuada en la atención médica y calidad de la misma. Por el tipo de pacientes incluidas en el estudio no deberían existir limitaciones nutricionales en la ingesta de calcio en su dieta normal.

El control prenatal fue temprano en la mayoría de pacientes, sin diferencia significativa en entrega de suplementos entre los grupos con relación a la edad gestacional (Tabla 3), controlando este factor potencial de confusión. En este estudio no se observó efecto preventivo sobre preeclampsia con el uso del CC y el efecto de la etnia como un factor de riesgo estuvo de acuerdo con resultados de estudios previos^{3,5,11}. La única diferencia entre el calcio proveniente de una sal

como el carbonato y otra sal como el citrato tetra hidratado es el gas carbónico (CO₂) liberado en la primera y el agua en la segunda; lo que se absorbe a la sangre es el ion libre y es el que actúa funcionalmente.

Hace más de una década aparecieron publicaciones que demostraron la complementariedad de los resultados obtenidos por medio de estudios observacionales y los provenientes de ensayos clínicos controlados aleatoriamente¹³. La necesidad de evaluar el efecto de los tratamientos resultado de ensayos clínicos en poblaciones muy seleccionadas, comparado con los mismos tratamientos en poblaciones con pacientes muy diferentes unos de otros, lleva a la creación de la iniciativa conocida como GRACE (*Good Research for Comparative Effectiveness*)¹⁴, para “proveer evidencia que llene los vacíos que quedan sobre el comportamiento de subgrupos de especial interés, poblaciones más amplias y resultados del medicamento bajo las condiciones normales de su aplicación en los servicios de salud”. La Sociedad Internacional para la Investigación en Farmaco-economía y Resultados en Salud (ISPOR) recomienda garantizar la validez interna y la capacidad para hacer inferencia causal a partir de estudios observacionales retrospectivos sobre bases de datos¹⁵, porque la falta de aleatorización genera sesgos difíciles de controlar y confusión (mezcla de efectos). La guía del ISPOR^{16,17} indica cómo atender esta problemática desde el diseño y el análisis de los resultados, siguiendo los mismos lineamientos de otras iniciativas como STROBE (Fortalecimiento del reporte de estudios observacionales en epidemiología)¹⁸.

La metodología de casos y controles aplicada siguiendo los lineamientos de la propuesta del grupo de buenas prácticas para estudios comparativos de la efectividad de los tratamientos (GRACE)¹⁴, mostró su efectividad y la comparabilidad de los hallazgos iniciales del ensayo clínico, con la evaluación realizada en este estudio. La calidad de los registros y la facilidad para encontrar las historias clínicas almacenadas electrónicamente permitieron el empleo de este tipo de evaluación sobre registros, que abre nuevas posibilidades de evaluación.

Los sesgos de selección estuvieron controlados por ser un estudio anidado de casos y controles sobre una cohorte de las embarazadas tomando las mujeres que iniciaron el control prenatal antes de la semana 12, tanto en casos como en controles, garantizando que tuvieron la misma probabilidad de estar expuestos a la medida protectora (calcio

Tabla 3. Asociación ajustada entre los suplementos nutricionales por preeclampsia y controles normotensivos por grupos de edad (N= 1,441). Cali-Colombia, 2010-2014.

Edad (años)	Tratamiento	Preeclampsia	Control	OR	IC 95%	valor de p
13-18	CC	Si	13	40	1	
		No	28	115	1.33	0.59-3.00
	CC+ALC	Si	0	29	1	
		No	49	150	0.00	0.00-0.44
19-34	CC	Si	82	244	1	
		No	174	489	0.94	0.69-1.30
	CC+ALC	Si	57	131	1	
		No	244	696	1.24	0.86-1.78
35-45	CC	Si	11	26	1	
		No	20	20	0.42	0.15-1.20
	CC+ALC	Si	4	3	1	
		No	33	45	1.82	0.31-11.30

CC: Calcio formulado antes de la semana 16 de embarazo

CC+ALC: Calcio-ácido linoléico conjugado antes de la semana 16 de embarazo

durante las semanas 12 a 16) y sin manifestar todavía la enfermedad. El sesgo de detección del caso o no caso se minimizó con la inclusión de mujeres primigestantes que recibieron calcio en este período. Mientras el sesgo de clasificación se controló detectando y descartando las historias clínicas de mala calidad.

Los posibles factores de confusión se controlaron: estratificando, por un lado, en el análisis la variable edad de la paciente, y por otro lado, controlando el número de embarazos previos, admitiendo solo las primigestantes.

Quedan fuera del alcance del estudio factores genéticos, consumo de cigarrillo, alcohol y otros eventos como abortos previos no declarados, que no intervienen entre la exposición y el resultado. Entre la exposición y el resultado el único factor que media y que desconocemos es cuántas dosis ingirió la paciente, y es incontrolable, pero es igualmente previsible que ocurra por igual entre los casos y los controles.

La ausencia de efecto protector del calcio solo sobre la preeclampsia, fue demostrado preliminarmente en estudios, realizados en Norteamérica (pacientes con estatus socioeconómico alto que recibieron suplementación de 2 g/día de calcio elemental) (N= 4,589)³, similar al estatus socioeconómico de las gestantes del presente estudio; posteriormente fue observado el mismo resultado negativo en otro estudio realizado en varios países (N= 8,325) (suplementación de 1.5 g/día de calcio elemental) gestantes con ingesta basal baja de calcio en su dieta, con el supuesto de que era una variable de confusión⁴.

Un meta-análisis reciente evaluó nueve ensayos clínicos controlados con suplementación de dosis bajas de calcio (<1 g/día/calcio elemental) con relación al desarrollo de preeclampsia, bajo la premisa que la suplementación de altas dosis de los primeros estudios (1.5-2 g/día de calcio elemental)^{3,4} ha tenido problemas logísticos especialmente en países pobres y que ha observado poca tolerancia y falta de adhesión a los protocolos, estudio que observó un efecto protector^{18,19} (N= 2,234, RR= 0.38, IC 95%= 0.28-0.52), coherente con las dosis bajas de calcio usado en la suplementación de CC y CC+ALC en el presente estudio (600 mg/día de calcio elemental).

Regiones con una ingesta basal baja de ácido linoléico conjugado en su dieta (Alemania 350 mg/día-Norte de Finlandia 90 mg/día, Sur de Finlandia: 310 mg/día) la incidencia de preeclampsia fue alta (15.9%, 13.9%,7.9%, respectivamente)^{20,21}, en contraste, regiones con una ingesta basal alta de ácido linoléico conjugado en su dieta (Estados Unidos 1,000 mg/día, Australia 1,800 mg/día) la incidencia de preeclampsia fue baja (5%-4.2%)²². El ácido linoléico conjugado es una combinación de isómeros procedentes de la ingesta de ácido linoléico, producidos a nivel intestinal y en la glándula mamaria, teniendo el ser humanos niveles en cantidad mínima con efectos fisiológicos²³⁻²⁵. Es reconocido que los cambios bioquímicos presentes en la preeclampsia son similares a los del síndrome metabólico (hipertensión arterial, hiperlipidemia, HDL baja y resistencia a la insulina), la suplementación en animales con ácido linoléico conjugado reduce la inflamación, la hiperlipidemia, la resistencia a la insulina, reconocidos factores de riesgo para el desarrollo de preeclampsia^{26,27}; interesantemente el ácido linoleico conjugado es capaz por sí solo de revertir el síndrome metabólico en seres humanos²⁸ estudios previos han demostrado que para inducir mecanismos protectores para preeclampsia se necesita el calcio⁷⁻⁹. Para este estudio la asociación de preeclampsia y etnia afro-americana fue

un factor de riesgo significativo y el cual también ha sido ampliamente descrito en estudios previos¹¹. Sin embargo, hay que considerar, este estudio originalmente no fue diseñado para evaluar esta asociación.

Las limitaciones de este estudio es que fue realizado en población asegurada al Sistema General de Seguridad Social con un nivel educativo alto parecido a población de países desarrollados, y no a la población general de Colombia, más de la mitad de las pacientes recibieron calcio tempranamente lo cual no es común en la población general; sin embargo si es una fortaleza para evaluar el efecto de las intervenciones, en el presente estudio.

Los resultados obtenidos con CC+ALC fueron contundentes dada la protección total encontrada en el grupo de menores de 18 años. La intervención CC+ALC reduce el calcio intracelular, lo cual reduce las concentraciones del GMP cíclico y por tanto relajación de la fibra muscular del vaso liso, en pocas palabras induce vasodilatación⁷⁻⁹. los estudios realizados con la suplementación de calcio solo, no modifican los niveles de calcio intracelular²⁹, es de especial interés que uno de los efectos protectores observados en el estudio multicentrico internacional con el uso de CC, fue con adolescentes^{5,7-9}.

Este hallazgo demuestra en el grupo más vulnerable, el de las adolescentes, cómo la suplementación con citrato de calcio y ácido linoléico conjugado es protector, tal y como se encontró en los ensayos clínicos controlados^{7-9,30}. La evaluación realizada logró comparar el carbonato de calcio versus citrato de calcio más ácido linoléico conjugado que no se había realizado previamente. Estos resultados demuestran la ventaja de la adición del ácido linoléico conjugado en primigestantes adolescentes.

Conclusión

La suplementación con calcio y ácido linoleico conjugado previno la aparición de preeclampsia en adolescentes, lo cual no se observó con la suplementación solo de carbonato de calcio.

Conflicto de interés:

Los autores declaramos no tener conflicto de intereses con el presente estudio. Se aclara que el Dr. Alzate fue financiado por Tecnoquímicas S.A. para dirigir el diseño, análisis y publicación de los resultados de esta evaluación.

Agradecimientos:

Los autores agradecemos a la Dra. Ángela María Cruz, MD, MSc y al Dr. Joas Benítez, MSc, como funcionarios de la organización en el apoyo logístico, a Tecnoquimicas SA por su apoyo con el suministro de los suplementos y al Dr. Juan Pablo Herrera-Escobar, MD; del grupo Salud Sexual y Reproductiva de la Universidad del Valle, por su contribución en la revisión final del artículo y su aporte en la discusión de los resultados.

Referencias

- Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 8: CD001059.
- Belizan JM, Villar J, González L, Campodonico L, Bergel E. Calcium supplementation to prevent hypertensive disorders of pregnancy. *N Engl J Med*. 1991; 325(20): 1399-405.

3. Levine RJ, Hauth JC, Curren LB, Sibai M, Catalano PM, Morris CD, *et al.* Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Engl J Med.* 1997; 337(2): 69–76.
4. Villar J, Abdel-Aleem H, Merialdi M, Mathai M, Ali MM, Zavaleta N, *et al.* World Health Organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 194(3): 639–49.
5. Herrera-Suarez CC, Vásquez-Garibay EM, Romero-Valverde E, Romo-Huerta HP, García De Alba García JE, Troyo-Sanromán R. Food habits and culture factors in pregnant adolescents. *Arch Latinoam Nutr.* 2008; 58(1): 19–26.
6. Nieto A, Herrera JA, Villar J, Matorral R, de la Manzanara C CL, Arribas I, *et al.* Association between calcium intake, parathormone levels and blood pressure during pregnancy. *Colomb Med.* 2009; 40(2): 185–93.
7. Herrera JA, Arevalo-Herrera M, Shahabuddin AKM, Ersheng G, Herrera S, García RG, *et al.* Calcium and conjugated linoleic acid reduces pregnancy-induced hypertension and decreases intracellular calcium in lymphocytes. *Am J Hypertens.* 2006; 19: 381–7.
8. Herrera JA, Arévalo-Herrera M, Herrera S. Prevention of preeclampsia by linoleic acid and calcium supplementation: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 1998; 91: 585–90.
9. Herrera JA, Shahabuddin AK, Ersheng G, Wei Y, García RG, López-Jaramillo P. Calcium plus linoleic acid therapy for pregnancy-induced hypertension. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005; 91: 221–7.
10. Herrera JA, Chaudhuri G, López-Jaramillo P. Is infection a major risk to preeclampsia. *Med Hypotheses.* 2001; 57(3): 393–7.
11. Paré E, Parry S, McErath TF, Pucci D, Newton A, Lim KH. Clinical risk factors for preeclampsia in the 21st century. *Obstet Gynecol.* 2014; 124(4): 763–70.
12. López-Jaramillo P, Casas JP, Serrano N. Preeclampsia: from epidemiological observations to molecular mechanisms. *Braz J Med Bio Res.* 2001; 34(10): 1227–35.
13. Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med.* 2000; 342: 1887–92.
14. Dreyer NA, Schneeweiss S, McNeil BJ, Berger ML, Walker AM, Ollendorf DA, *et al.* GRACE principles recognizing high-quality observational studies of comparative effectiveness. *Am J Manag Care.* 2010; 16(6): 467–71.
15. Berger ML, Mamdani M, Atkins D, Johnson ML. Good research practices for comparative effectiveness research: defining, reporting and interpreting non randomized studies of treatment effects using secondary data sources the ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report--Part I. *Value Health.* 2009; 12(8): 1044–52.
16. Cox E, Martin B, van Staa T, Edeltraut G, Johnson M. Good research practices for comparative effectiveness research: approaches to mitigate bias and confounding in the design of non-randomized studies of treatment effects using secondary data sources the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report--Part II. *Value Health.* 2009; 12(8): 1053–61.
17. Johnson ML, Crown W, Martin BC, Dormuth CR, Siebert U. Good research practices for comparative effectiveness research: analytic methods to improve causal inference from non-randomized studies of treatment effects using secondary data sources the ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report--Part III. *Value Health.* 2009; 12(8): 1062–73.
18. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, *et al.* The Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement Guidelines for reporting observational studies. *BMJ.* 2007; 335(7624): 806–8.
19. Hofmeyr GJ, Belizan JM, von Dadelszen P, Calcium and Preeclampsia (CAP) Study Group Low-dose calcium supplementation for preventing pre-eclampsia: a systematic review and commentary. *BJOG.* 2014; 121(8): 951–7.
20. Retzke U, Graf H. Incidence of hypertension in pregnancy in relation to the definition of hypertension. *Zentralbl Gynakol.* 1994; 116(2): 73–5.
21. Kaaja R, Kinnunen T, Luoto R. Regional differences in the prevalence of pre-eclampsia in relation to risk factors for coronary artery disease in women in Finland. *Eur Heart J.* 2005; 26(1): 44–50.
22. Roberts CL, Algert CS, Morris JM, Ford JB, Henderson-Smart DJ. Hypertensive disorders in pregnancy: a population-based study. *Med J Aust.* 2005; 182(7): 332–5.
23. Gnadig S, Rickert R, Sébedio JL, Steinhart H. Conjugated linoleic acid (CLA): physiological effects and production. *Eur J Lipid Sci Technol.* 2001; 103: 56–61.
24. Sanhueza CJ, Nieto KS, Valenzuela BA. Acido linoleico conjugado un ácido graso con isomería trans potencialmente beneficioso. *Rev Chil Nutr.* 2002; 29(2): 98–105.
25. Zuo R, Ai Q, Mai K, Xu W. Effects of conjugated linoleic acid on growth, non-specific immunity, antioxidant capacity, lipid deposition and related gene expression in juvenile large yellow croaker (*Larimichthys crocea*) fed soya bean oil-based diets. *Br J Nutr.* 2013; 110(7): 1220–32.
26. Mac Donald HB. Conjugated linoleic acid and disease prevention: a review of current knowledge. *J Am Coll Nutr.* 2000; 19(2 Suppl): 111S–8S.
27. Reynolds CM, Roche HM. Conjugated linoleic acid and inflammatory cell signaling. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2010; 82(4-6): 199–204.
28. Campos Mondragon MG, Oliart Ros RM, Martínez Martínez A, Mendez Machado GF, Angulo guerrero JO. Metabolic syndrome reversion by polyunsaturated fatty acids ingestion. *Med Clin (Barc)* 2013; 141(12): 513–8.
29. Herrera JA, Arévalo-Herrera M, Villegas A, Herrera S, Villalba M, Bromet A. Suplementación oral de calcio en adolescentes embarazadas. *Colomb Med.* 2006; 37(2) suppl 1: 15–20.
30. Herrera JA. Nutritional factors and lateral rest reduce pregnancy-induced hypertension in positive roll-over test primigravidae. *Int J Gynaecol Obstet.* 1993; 41: 31–5.