



**ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE SALUD REPRODUCTIVA E INVESTIGACION**

UNDP / UNFPA / OMS / Banco Mundial
Programa Especial de Investigación, Desarrollo y Capacitación
para la Investigación en Reproducción Humana

ESTUDIO 98295

**Suplementación con calcio para la prevención de la
pre-eclampsia entre mujeres con baja ingesta de calcio:**

Un estudio controlado aleatorizado

Protocolo del Estudio

Septiembre 2001

**SUPLEMENTACION CON CALCIO PARA LA PREVENCION
DE LA PRE-ECLAMPSIA ENTRE MUJERES CON BAJA
INGESTA DE CALCIO: ESTUDIO CONTROLADO
ALEATORIZADO**

Este protocolo ha sido preparado por los siguientes científicos:

José Villar, Metin Gülmezoglu, Guillermo Carroli,
Milagros Quiroz, Gilda Piaggio, Mario Merialdi

Agradecemos la valiosa contribución en la preparación del protocolo del estudio de Suplementación con Calcio para la Prevención de la Pre-Eclampsia, Estudio Multicéntrico Controlado Aleatorizado, OMS, en estas etapas preliminares, hecha por el Dr. Andrew Prentice, la Dra. Anne Prentice y el Dr. José Miguel Belizán, así como al aporte científico de los miembros del Comité de Dirección.

Septiembre 2001

Tabla de contenidos

- 1 Resumen**
- 2 Descripción del proyecto**
 - 2.1 Introducción**
 - 2.2 Revisión sistemática de estudios controlados aleatorizados**
 - 2.3 Efectos a largo plazo de la suplementación con calcio**
 - 2.4 Justificación para un nuevo estudio**
 - 2.5 Objetivo**
 - 2.6 Hipótesis**
- 3 Diseño del estudio**
 - 3.1 Centros participantes**
 - 3.1.1 Control prenatal y postnatal de rutina**
 - 3.2 Intervención: Suplementos de Calcio**
 - 3.3 Participantes**
 - 3.3.1 Criterios de elegibilidad**
 - 3.3.2 Criterios de exclusión**
 - 3.4 Variables de resultado**
 - 3.5 Métodos**
 - 3.5.1 Consideraciones sobre poder y tamaño muestral**
 - 3.5.2 Aleatorización**
 - 3.6 Mediciones clínicas**
 - 3.6.1 Presión arterial**
 - 3.6.2 Análisis de orina**
 - 3.6.3 Antropometría**
 - 3.7 Evaluación de la ingesta de nutrientes**
- 4 Aspectos éticos**
 - 4.1 Suplementos de calcio**
 - 4.2 Participación de las mujeres**
- 5 Seguimiento**
 - 5.1 Evaluación del cumplimiento**
- 6 Procedimientos para control de calidad**
 - 6.1 Antes del reclutamiento**

- 6.2 Durante el reclutamiento
- 6.3 Después del reclutamiento
- 7 Procedimientos de seguimiento
- 8 Manejo de datos y análisis
 - 8.1 Manejo de datos
 - 8.2 Cumplimiento del protocolo
 - 8.3 Revelación
 - 8.4 Procesamiento de datos
 - 8.5 Plan de análisis
 - 8.6 Comité de monitoreo y seguridad de datos
- 9 Duración del proyecto²⁴
- 10 Manejo del proyecto²⁴
 - 10.1 Preparación para el estudio
 - 10.1.1 Coordinación de actividades
 - 10.1.2 Materiales del estudio
 - 10.1.3 Procesamiento de datos y preparación del sistema
 - 10.1.4 Temas estadísticos
 - 10.2 Conducción del estudio
 - 10.2.1 Actividades de coordinación
 - 10.2.2 Administración
- 11 Vínculos con otros proyectos²⁵
- 12 Principales problemas anticipados²⁶
- 13 Resultados esperados del estudio²⁶
 - 13.1 Clínicos
 - 13.2 Salud Pública
- 14 Diseminación²⁶
- 15 Autoría para las publicaciones
- 16 COMITES DEL ESTUDIO
 - 16.1 Investigadores locales e instituciones
 - 16.2 Comité director
 - 16.3 Comité de Monitoreo y Seguridad de los Datos
- 17 APENDICES
- 18 Referencias

1 Resumen

Los trastornos hipertensivos del embarazo (THE) afectan aproximadamente el 10 % de todos los embarazos. La etiología y la fisiopatología de los THE son mayormente desconocidas y no existe una estrategia de prevención y tratamiento ideal. Aunque ha habido algún progreso en la supervivencia perinatal, en gran medida debido a los desarrollos en el cuidado de los bebés pequeños, los THE siguen siendo los contribuyentes más importantes a la morbilidad y mortalidad materna y perinatal, especialmente en los países en desarrollo. La revisión sistemática de los estudios controlados aleatorizados de suplementación con calcio provee una evidencia promisorio de que la suplementación con calcio puede ser efectiva para prevenir los THE en mujeres con una baja ingesta de calcio. Es importante obtener una respuesta definitiva y confiable a esta cuestión tanto por razones clínicas como programáticas.

La Organización Mundial de la Salud y sus instituciones colaboradoras en los países en desarrollo proponen una investigación controlada aleatorizada a doble ciego (ICA) para evaluar el impacto en la incidencia de pre-eclampsia de la suplementación con calcio (1,5 g/d) en mujeres nulíparas con baja ingesta de calcio, administrados antes de las veinte semanas de embarazo. El estudio propuesto enrolará aproximadamente 8.500 mujeres en siete países durante un período de 18 meses. Los resultados primarios son la incidencia de pre-eclampsia (hipertensión y proteinuria) para las mujeres y nacimientos pretérmino para los recién nacidos. El cálculo del tamaño muestral se basa en una reducción del índice de pre-eclampsia desde el 4% en el grupo placebo hasta un 2,8% en el grupo suplementado con calcio (reducción del 30%).

El estudio será coordinado por la OMS en colaboración con instituciones locales. Si se confirma la efectividad de la suplementación de rutina con calcio para prevenir la pre-eclampsia, la OMS desarrollará y hará circular recomendaciones para la incorporación de esta práctica al control prenatal de rutina. También se prepararán y se diseminarán estrategias nutricionales para alcanzar la ingesta recomendada de calcio a partir de las fuentes alimenticias. Se espera que si la investigación confirma su efectividad, la implementación de esta intervención de bajo costo contribuirá a la reducción de severa morbilidad y mortalidad debido a THE en los países en desarrollo.

2 Descripción del proyecto

2.1 Introducción

Mundialmente, los trastornos hipertensivos del embarazo (THE) afectan aproximadamente al 10 % de todos los embarazos. La contribución de estos trastornos a la morbilidad y mortalidad perinatal y materna severas es sustancial, particularmente en los países en desarrollo.

La pre-eclampsia, presentación más severa de los THE, se define como presión sanguínea elevada y proteinuria que ocurren después de la semana 20 del embarazo. La pre-eclampsia usualmente se diagnostica hacia el final de la gestación, complicando aproximadamente el 5% de todos los embarazos. La pre-eclampsia de comienzo precoz se ve menos frecuentemente pero está asociada con una incidencia mayor de complicaciones. En las formas avanzadas de pre-eclampsia, los signos de trastornos multisistémicos usualmente son evidentes, a veces con la presencia de convulsiones generalizadas (eclampsia). Con el aumento de la severidad, se incrementa la probabilidad de morbilidad perinatal y materna serias. En la madre, esto incluye edema pulmonar, coagulopatía, disfunción hepática y desprendimiento normo placentario. Los fetos usualmente muestran signos de disminución en el crecimiento y la mortalidad perinatal es alta, especialmente en la pre-eclampsia de comienzo precoz.

La etiología y la fisiopatología de la pre-eclampsia son mayormente desconocidas todavía, y no hay ninguna medida preventiva o curativa efectiva excepto el parto del bebé. Los factores de riesgo incluyen nuliparidad, pre-eclampsia previa, embarazo múltiple y trastornos inmunológicos, renales o vasculares. A pesar del conocimiento de algunos factores de riesgo tales como la paridad y el antecedente de pre-eclampsia previa, las pruebas de tamizaje que pueden usarse en la práctica clínica para mujeres en riesgo de desarrollar pre-eclampsia no han sido exitosas ⁽¹⁾. Esto puede relacionarse con la naturaleza heterogénea de este trastorno que también hace difícil la efectividad de aplicar una sola medida preventiva ⁽²⁾. Otra posibilidad para la ineffectividad de las intervenciones preventivas, que se aplica particularmente a las intervenciones nutricionales, es que estas intervenciones pueden haber sido probadas principalmente en poblaciones con poca o ninguna deficiencia a ser corregida.

Los nutrientes (como suplementos en el alimento) se suministran a las poblaciones tanto para aumentar la ingesta entre aquellas personas con una deficiencia (con el objeto de prevenir o tratar los resultados funcionales relacionados con dicho déficit), como para obtener un efecto farmacológico, o quizás no nutricional, entre los individuos con una ingesta adecuada del nutriente en cuestión. La mayoría de los trabajos sobre suplementación con calcio se dirigieron a este primer propósito con excepción de dos estudios recientes conducidos en una población con ingesta adecuada de calcio en los Estados Unidos y Australia ^(3,4).

En la descripción de la hipótesis en 1980⁽⁵⁾, se hacía referencia específicamente al “papel casual de la deficiencia de calcio en la aparición de las enfermedades hipertensivas del embarazo”. Se identificó que la importancia de esta observación fue que aumentando la ingesta de calcio en poblaciones con un déficit se puede reducir la incidencia de pre-eclampsia. En 1988 fue postulado un mecanismo de acción en el cual las poblaciones con una ingesta de calcio menor a la requerida durante el embarazo tienen un incremento en el nivel de la hormona paratiroidea en suero, junto con una recomendación de implementar un gran estudio controlado aleatorizado en un "grupo de alto riesgo de mujeres jóvenes primíparas"⁽⁶⁾. Desde entonces, dos grandes estudios de este tipo han sido conducidos, además de varios estudios más pequeños. Las conclusiones todavía no son claras en relación con las poblaciones con baja ingesta de calcio. El presente protocolo apunta a obtener una respuesta definitiva confiable para esta promisoriosa posibilidad.

2.2 Revisión sistemática de estudios controlados aleatorizados

Como seguimiento de una revisión sistemática previa, una revisión actualizada acerca de la suplementación con calcio fue necesaria para identificar y comprender las fuentes de disparidades entre los estudios (análisis de subgrupos), que describen los patrones del efecto del tratamiento^(7,8).

Dicha revisión sistemática actualizada conducida independientemente ha sido completada durante 1998 y actualizada nuevamente en 1999 en la *Biblioteca Cochrane*⁽⁹⁾. Incluye todos los estudios disponibles con asignación al azar, en los cuales se suministró al menos 1g/día de suplementación con calcio (la mayoría de los estudios incluidos suministraron 2g/día). Los nueve estudios incluidos fueron a doble ciego, control vs. placebo y la metodología fue en general contundente en términos del programa de asignación, índice de exclusiones después de la aleatorización y doble ciego (Tabla 1). Los resultados principales fueron los índices de tensión arterial elevada (con y sin proteinuria) y de pre-eclampsia. Un nuevo estudio conducido con un protocolo similar ha sido publicado recientemente y será discutido aquí también.

La inspección de diseños en embudo – “Funnel plots” – (el diseño del riesgo relativo a partir de estudios individuales contra su tamaño muestral), y los resultados de los estudios individuales en la nueva revisión sistemática de calcio demuestran la asimetría del diseño y la heterogeneidad de los resultados. Como se ha demostrado previamente, la asimetría en los diseños en embudo es predictora de la falta de acuerdo entre varios estudios pequeños y el estudio más grande⁽⁸⁾. Aunque el factor más común asociado con los diseños en embudo asimétricos es el “sesgo de publicación”, es improbable que esto juegue un rol importante en esta revisión de calcio. El tema ha sido estudiado extensamente en meta-análisis previos y se ha contactado a la mayoría de los investigadores que trabajan sobre el tema y han ofrecido datos adicionales. Si todavía hay estudios negativos sin publicar, lo más probable es que sean pequeños y de calidad inferior.

Por lo tanto se decidió explorar otros factores (características de la población, cumplimiento del tratamiento) que pueden estar asociados con diferencias en los resultados. Los meta-análisis no deberían focalizarse en un “Riesgo Relativo Típico” (RRT) para todos los estudios aún usando estrategias estadísticas tales como un modelo de efectos al azar cuando hay discrepancias entre los estudios. La discrepancia en este meta-análisis entre la estimación

puntual y los intervalos de confianza a partir del modelo de efectos fijos y al azar ⁽¹⁰⁾ enfatiza aún más la necesidad de buscar las fuentes de discrepancias entre los estudios ⁽¹¹⁾.

Se condujeron análisis estratificados en dos subgrupos pre-especificados basados en los criterios de selección usados en los estudios individuales: la ingesta basal de calcio dietaria (ingesta media de calcio en la población por encima o por debajo de los 900 mg/día) y el riesgo de trastornos hipertensivos del embarazo (alto/bajo) (Tablas 2 y 3). Los autores de la revisión sistemática seleccionaron este punto de corte porque representa el 75% de la Dosis Dietaria Recomendada (DDR) de la ingesta de calcio para Estados Unidos durante el embarazo, siendo la misma 1.200 mg/día.

Hubo seis estudios con poblaciones clasificadas como de "baja ingesta de calcio", todos con una ingesta de calcio media de menos de 650 mg/día (media aproximada 400 mg/día). El riesgo de presión sanguínea alta se redujo entre mujeres con calcio dietario basal bajo (RRT=0,49; IC 95%=0,38 a 0,62). Entre aquellas con una dieta adecuada de calcio, el riesgo de presión sanguínea alta fue RRT=0,89; IC 95%=0,81 a 0,99. El riesgo de pre-eclampsia se redujo considerablemente en estudios conducidos en las poblaciones con ingesta de calcio baja (RRT=0,32; IC 95%=0,21 a 0,49). Entre las mujeres con una dieta adecuada de calcio, la estimación puntual demostró una reducción del riesgo, con el intervalo de confianza oscilando dentro del rango beneficioso y perjudicial (RRT=0,92; IC 95%=0,75 a 1,13). Entre las mujeres con riesgo alto de hipertensión, la suplementación con calcio redujo el riesgo de presión sanguínea alta (RRT=0,35; IC 95%=0,21 a 0,57) y de pre-eclampsia (RRT=0,22; IC 95%=0,11 a 0,43). No se vio dicho efecto protector entre mujeres con bajo riesgo de hipertensión.

Para este protocolo, condujimos un análisis de sensibilidad, excluyendo un estudio con limitaciones en tres de los cuatro indicadores metodológicos seleccionados ⁽¹²⁾ (Tabla 1). Hubo una muy pequeña reducción en la magnitud del efecto protector de suplementación con calcio: grupo de ingesta de calcio baja: pre-eclampsia; RRT=0,34; IC 95%=0,22 a 0,52; presión sanguínea alta; RRT=0,52, IC 95%=0,41 a 0,68; grupo con riesgo alto de hipertensión: pre-eclampsia; RRT=0,24, IC 95%=0,12 a 0,48; y presión sanguínea alta: RRT=0,45, IC 95%=0,26 a 0,78. Estos resultados no producen ningún cambio sustancial en las conclusiones de la revisión.

En el meta-análisis de la revisión Cochrane, hubo una reducción en el riesgo de parto pretérmino entre mujeres con alto riesgo de hipertensión (RRT=0,42; IC 95%=0,23 a 0,78) pero no hubo ningún otro efecto en los otros subgrupos. Las referencias a los estudios individuales y la descripción de su metodología pueden obtenerse de la Referencia 9 de esta propuesta o a pedido.

Desde la actualización más reciente de esta revisión sistemática (10 de abril de 1998), se han publicado dos nuevas ICAs ^(4,13). En un estudio control vs. placebo, a doble ciego, aleatorizado conducido en Colombia, 86 mujeres con riesgo alto de pre-eclampsia fueron aleatorizadas a 450 mg de ácido linoleico/día y 600 mg de calcio por día (43 mujeres) o a placebo (43 mujeres) ⁽¹³⁾. Es improbable que este estudio sea elegible para la actualización de la revisión sistemática de la suplementación con calcio porque hubo dos intervenciones nutricionales concomitantes y porque la dosis de calcio estaba por debajo del mínimo requerido por la revisión (1 g de calcio/día). En este nuevo estudio hubo una reducción estadística y clínicamente significativa en la incidencia de la pre-eclampsia en el grupo de

calcio (9,3 %) comparado con el grupo placebo (37,2 %) (RRT=0,25; IC 95% 0,09 a 0,69) y un incremento en la edad gestacional media al nacer en el grupo de calcio ($39,3 \pm 1,4$ semanas) comparado con $38,2 \pm 2,3$ semanas en el grupo placebo ($p=0,03$).

En el segundo nuevo estudio conducido en Australia ⁽⁴⁾, se enrolaron 456 mujeres nulíparas en un estudio a doble ciego, controlado, aleatorizado que evaluó el efecto de 1,8 g de suplementación con calcio oral versus un placebo oral. El reclutamiento al estudio fue suspendido por el grupo directivo sin conocimiento de los resultados del estudio después de que 456 mujeres fueran aleatorizadas (227 estaban en el grupo de calcio y 229 en el grupo placebo) cuando se agotaron los fondos para el estudio. Entre las mujeres enroladas, el tratamiento con calcio redujo el riesgo de pre-eclampsia, (RR=0,44, IC 95%=0,21 a 0,90) y el riesgo de nacimiento pretérmino (RR=0,44, IC 95%=0,21 a 0,90). El índice de pre-eclampsia severa también fue más bajo en el grupo de calcio, 1,8% versus 2,6% (RR=0,67, IC 95%=0,19 a 2,35), pero la hipertensión inducida por el embarazo no fue diferente entre los grupos, (RR=0,90, IC 95%=0,59 a 1,38). Aproximadamente el 30% de las mujeres en ambos grupos dejaron de tomar la medicación del estudio durante el período prenatal. En el ingreso al estudio, sólo el 30% de las mujeres tenían una ingesta de calcio menor a 800 mg/día ⁽⁴⁾, una ingesta de calcio diaria media similar a la de los estudios del Instituto Nacional de Salud, EE.UU (NIH). El último estudio será elegible para su inclusión en la revisión sistemática en el estrato de poblaciones con ingesta de calcio basal adecuada y bajo riesgo de hipertensión.

Los resultados de un nuevo meta-análisis después de la inclusión del estudio australiano son presentados en las tablas 2 y 3 en el correspondiente estrato (apéndice 1). En general, las mujeres con bajo riesgo suplementadas con calcio tuvieron un riesgo relativo reducido (RR=0,79; IC 95%=0,65 a 0,94) de desarrollar pre-eclampsia. Para mujeres con una ingesta de calcio adecuada, el riesgo relativo de pre-eclampsia es 0,86 con un IC 95% de 0,71 a 1,05 (tablas 2 y 3).

2.2.1 Diferencias entre los dos grandes estudios

El primer estudio grande ⁽¹⁴⁾ apuntaba a reducir el índice de hipertensión inducida por el embarazo y la pre-eclampsia. Este estudio enroló a 1.167 mujeres con una ingesta de calcio basal media de 650 mg/día (aproximadamente la mitad de la Dosis Dietaria Recomendada (DDR)) quienes fueron aleatorizadas para recibir o un suplemento con 2.000 mg/día para corregir este déficit global en la muestra total, o un placebo. Las mujeres tomaron en promedio 86% del suplemento, incrementaron su excreción urinaria de calcio y tuvieron un riesgo reducido de hipertensión inducida por el embarazo y pre-eclampsia aunque, en el último caso, el intervalo de confianza del 95% del riesgo relativo incluyó la unidad, siendo compatibles con un efecto beneficioso o nocivo. Por otro lado, el estudio realizado por el Instituto Nacional de Salud (NIH) de EE.UU, estudió el efecto de la suplementación con calcio de 2.000 mg/día en 4.336 mujeres sin déficit en su ingesta de calcio (ingesta basal media: 1.130 mg/día), para lograr un efecto preventivo farmacológico más que para corregir un déficit nutricional ⁽³⁾. Además, todas las mujeres en ambas ramas recibieron suplementos multivitamínicos y minerales, incluyendo bajas dosis de calcio (50 mg/día). Este es el único estudio grande conducido en una población de embarazadas que se acerca a la DDR de calcio ⁽¹⁵⁾. Además, este estudio excluyó a las mujeres con factores de riesgo mayores de pre-eclampsia (hipertensión esencial, diabetes mellitus insulino-dependiente, embarazos múltiples, así como otros factores de riesgo tales como enfermedad renal preexistente). La

nuliparidad fue el único factor de riesgo que fue incluido para la enfermedad. Las mujeres tomaron un promedio de 64% del suplemento y sólo 20% de ellas usaron más del 90% de la medicación⁽³⁾. El cumplimiento del tratamiento es un tema a considerar en la interpretación de los estudios de prevención de la pre-eclampsia,⁽¹⁶⁾ particularmente entre mujeres con una ingesta de calcio basal baja.

Aún en esta población con una ingesta adecuada de calcio, hubo una fuerte tendencia hacia una reducción en el riesgo global de trastornos hipertensivos (RR=0,90; IC 95%=0,81 a 1,00), hipertensión inducida por el embarazo (RR=0,88; IC 95%=0,78 a 1,01) y pre-eclampsia severa (RR=0,85; IC 95%=0,58 a 1,23) con la suplementación con calcio⁽³⁾. Notablemente, un análisis de subgrupos entre 885 mujeres con ingesta de calcio basal entre 582 mg y 846 mg, como en el otro gran estudio⁽¹⁴⁾ (600 mg), demostraron un efecto protector similar de la suplementación con calcio sobre la pre-eclampsia (RR=0,70; IC 95%=0,43 a 1,15). Entre las 946 mujeres con buen cumplimiento del tratamiento (como en el estudio de 1991)⁽¹⁴⁾, el riesgo relativo de pre-eclampsia fue de 0,76 con IC del 95%=0,47 a 1,22. El intervalo de confianza fue amplio (con una posibilidad de efecto perjudicial) y el resultado no alcanzó un nivel estadísticamente significativo probablemente debido a un número más pequeño de acontecimientos en los análisis de subgrupos. Como no se suministran los números reales, no fue posible evaluar aún más estos datos estratificados. Desafortunadamente, aunque las tabletas parecían idénticas cuando se compararon individualmente, hubo una diferencia notable en la intensidad de la coloración de las fórmulas cuando se vieron varias tabletas en agregados⁽¹⁵⁾. Para remediar esta situación, los investigadores empaquetaron las tabletas individualmente en paquetes de burbuja opacos. A pesar de los esfuerzos para resolver este problema, existe la posibilidad de sesgo de evaluación.

Un hallazgo confirmatorio es que, aún en una población con ingesta de calcio total alta (aproximadamente 3 g por día), no hubo ninguna diferencia significativa entre los grupos en el índice de urolitiasis durante el embarazo, o hipocalcemia neonatal⁽³⁾.

2.3 Efectos a largo plazo de la suplementación con calcio

La posibilidad de la programación intrauterina de la presión sanguínea y el riesgo de varias enfermedades crónicas posteriormente en la vida ha atraído recientemente considerable interés. Esta hipótesis, que implica dieta, estado nutricional materno disminuido y más bajo peso al nacer^(17,18,19), sugiere que la vida fetal es un período en donde se programan las funciones fisiológicas. Este es un concepto naturalmente extendido a partir de los ya demostrados efectos deletéreos del retardo de crecimiento intrauterino a largo plazo en el crecimiento físico postnatal, el desarrollo neurológico y cognitivo^(20,21,22). Estos son temas de enorme relevancia para los países en desarrollo donde una gran proporción de recién nacidos sufren de restricciones nutricionales intrauterinas⁽²³⁾.

El efecto de una intervención nutricional durante el embarazo (para corregir un déficit) sobre los niveles de tensión arterial de los niños nacidos de mujeres suplementadas con calcio⁽²⁴⁾ fue explorado por primera vez en el contexto de un estudio aleatorizado que utilizó la población de un gran estudio aleatorizado control vs. placebo⁽¹⁴⁾. Los niños a una edad media de 7 años, cuyas madres fueron asignadas al azar durante el embarazo para recibir 2g/día de calcio elemental (n=298) o placebo (n=293), fueron elegibles para el estudio de seguimiento.

Entre estos niños elegibles, 86,2% en el grupo de calcio y 89,2% en el grupo placebo fueron evaluados a los 7 años de edad ⁽²⁴⁾.

En general, la tensión arterial sistólica fue menor en el grupo de calcio, aún cuando el intervalo de confianza incluyó tanto una reducción como un incremento en la misma, (diferencia media - 1,4 mmHg; IC 95% = - 3,2 a 0,5) que en el grupo placebo. Se encontró el efecto predominantemente entre los niños cuyo índice de masa corporal en la evaluación estuvo por encima de la mediana para esta población (diferencia media en presión sanguínea sistólica - 5,8 mmHg [-9,8 mmHg a -1,7 mmHg] para niños con un índice de > 17,5 y -3,2 mmHg [-6,3 mmHg a -0,1 mmHg] para aquellos con un índice de >15,7 a 17,5). El riesgo de tensión arterial sistólica alta fue también menor en el grupo de calcio que en el de placebo (RR=0,59; IC 95% 0,39 a 0,90) y particularmente entre niños en el percentil más alto de índice de masa corporal (RR=0,43; 0,26 a 0,71). Aunque se ha producido un debate considerable durante los últimos años sobre el efecto de la ingesta de calcio durante la edad adulta y la presión sanguínea y las enfermedades cardiovasculares, estudios observacionales prospectivos muy grandes (estudio de la salud en enfermeras; estudio de seguimiento en profesionales de la salud y Estudio de Salud en Mujeres de Iowa) han demostrado una reducción en la tensión arterial, hipertensión o mortalidad por enfermedad cardíaca isquémica entre hombres, mujeres y mujeres postmenopáusicas ^(25,26,27). Estos datos agregan fuerza al efecto del calcio durante el embarazo y la vida fetal. La exposición a la ingesta de calcio alta podría ser más importante con el consumo a largo plazo o durante los períodos de desarrollo.

2.4 Justificación para un nuevo estudio

Parece claro que hay una promisorio evidencia del efecto protector de la suplementación con calcio durante el embarazo sobre la pre-eclampsia cuando se suministra a mujeres con una ingesta deficiente de calcio y esa evidencia es biológicamente admisible. Hay sin embargo, un fuerte apoyo al concepto de que se necesita una confirmación definitiva en el contexto de un estudio controlado aleatorizado, metodológicamente sólido y de tamaño adecuado, dirigido específicamente a una población con baja ingesta de calcio, es decir, la más probable en beneficiarse con dicha intervención. Esto es porque la mayoría de los estudios en poblaciones de ingesta de calcio baja fueron pequeños y propensos a exagerar el efecto protector, teniendo el mayor de ellos amplios intervalos de confianza, incluyendo el uno (la hipótesis nula). Además, como la implementación de la suplementación diaria con calcio a comienzos del embarazo necesitará esfuerzos sustanciales, incluyendo un control prenatal temprano y organización en la comunidad, lo cual no está fácilmente disponible en general en los países en desarrollo, es crucial evitar la implementación de una intervención sin evidencias convincentes.

La necesidad de un estudio definitivo ha surgido en varias ocasiones recientemente. La revisión Cochrane concluyó: *“Otros estudios aleatorizados deberían concentrarse en las mujeres con alto riesgo de hipertensión gestacional y en las comunidades con baja ingesta de calcio en la dieta”* ⁽⁹⁾. *Un comentario sobre los estudios controlados aleatorizados disponibles concluyó que “hasta que no se complete un gran estudio de suplementación con calcio en mujeres con riesgo alto de toxemia o con mala ingesta de calcio en la dieta, el calcio no se debería usar para la prevención primaria o secundaria”* ⁽²⁸⁾. El editor de la revista donde se informó el estudio más reciente (Aust NZ J Obstetrics and Gynaecology) recomendaba: *“Se deben indicar otros estudios grandes, bien diseñados y con fondos*

apropiados para clarificar el rol de la suplementación con calcio en el embarazo" (4). Finalmente, una reciente publicación que discutió las discrepancias entre los resultados del meta-análisis y un gran estudio de NIH escrito por los investigadores concluyó: *"Se necesitan estudios adicionales aleatorizados cuidadosamente controlados para establecer si la suplementación con calcio puede reducir efectivamente la incidencia de la pre-eclampsia en las mujeres sanas con alto riesgo, especialmente en presencia de una ingesta baja de calcio en la dieta" (29).* Considerando todos estos comentarios recientes, creemos que es urgente llevar a cabo un estudio definitivo siguiendo las pautas sugeridas para responder a la pregunta: "¿Deberían las mujeres embarazadas con baja ingesta de calcio basal incrementar su ingesta de rutina comenzando antes de la semana 20 del embarazo para reducir la incidencia de pre-eclampsia?".

El Comité de Revisión Estratégica de Investigación de la Salud Materna de la OMS/HRP y el Grupo Asesor Técnico y Científico (STAG) en su reunión de 1999 incluyó este proyecto entre aquellos de alta prioridad y recomendó su implementación.

2.5 Objetivo

El objetivo principal del estudio es probar si al incrementar la ingesta de calcio en mujeres embarazadas nulíparas con dietas bajas en calcio lleva a una reducción clínicamente relevante en la incidencia de pre-eclampsia. La mayor ingesta de calcio se logrará por medio de un suplemento diario.

2.6 Hipótesis

La hipótesis a ser probada es que 1,5 g de suplementación con calcio por día suministrado a mujeres embarazadas nulíparas con ingesta baja de calcio reduce el riesgo de pre-eclampsia comparado con el grupo placebo.

3 Diseño del estudio

El estudio será a doble ciego, controlado vs. placebo, aleatorizado, multicéntrico. El suplemento de calcio será 1.500 mg/día dado como carbonato. Será un estudio pragmático en el cual serán elegibles todas las mujeres nulíparas que se presenten para el control prenatal antes de las 20 semanas de gestación, sin tener en cuenta su historia ginecológica u otras características obstétricas.

3.1 Centros participantes

El estudio será conducido en clínicas prenatales en los países en desarrollo que atienden a poblaciones de mujeres con baja ingesta de calcio. Las instituciones colaboradoras serán de los siguientes países que han expresado su interés de participar en el estudio: Argentina, Colombia, Egipto, India, Sudáfrica y Vietnam. Estos centros, que tienen experiencia en la conducción de estudios, han sido contactados y ya han finalizado los estudios de factibilidad.

Estos centros también tienen experiencia en el seguimiento detallado de grandes números de mujeres. La población en estudio en estos centros debería tener una considerable proporción de mujeres que comenzaran el control prenatal antes de la semana 20 del embarazo, un sistema de control prenatal de rutina ya existente y capacidad de monitorear todos los partos. Además, la ingesta de calcio basal de las poblaciones de estos centros (similar a la población que será reclutada) será completada antes de comenzar el reclutamiento.

3.1.1 Control pre y postnatal de rutina

El estudio no alterará ni interferirá con ningún tratamiento o cuidado dado rutinariamente a las mujeres en las clínicas de control prenatal seleccionadas para el estudio. Las medidas de rutina deben incluir al menos:

1. Concurrencia a las clínicas de CPN, comenzando antes de la semana 20 de embarazo (hasta las 19 semanas y 6 días). La frecuencia y contenido de las visitas seguirá la práctica estándar de la clínica pero al menos una visita clínica será llevada a cabo cada cuatro semanas a todas las mujeres enroladas.
2. Monitoreo de mediciones estandarizadas de la presión sanguínea y tamizaje rutinario de orina para proteinuria en cada visita de CPN.
3. Evaluación del peso al nacer y de la edad gestacional en el parto o poco tiempo después.

3.2 Intervención: Suplementos de calcio

Las mujeres serán aleatorizadas para recibir un suplemento de calcio o un placebo desde el momento del reclutamiento hasta el parto o hasta el inicio de cualquier tratamiento con sulfato de magnesio, o hasta una sospecha de urolitiasis. Aquellas mujeres que comienzan el control prenatal antes de las 20 semanas serán aleatorizadas en la primera visita. La mayoría de las mujeres será suplementada durante cinco o seis meses aproximadamente. El diagnóstico de pre-eclampsia o hipertensión no es razón para discontinuar el tratamiento.

La elección de carbonato de calcio como suplemento se hizo porque es el más barato de todos los otros suplementos de calcio, haciendo más factible la implementación del programa en el caso de que el estudio demuestre su efectividad y porque todos los estudios publicados y el que se está llevando a cabo en Gambia, han usado esta sal. Además, varios estudios han demostrado que la absorción del carbonato de calcio es mayor en comparación con otras sales de calcio.

Habrán tres tabletas masticables de 500 mg de calcio elemental que se deben tomar diariamente. Se instruirá a las mujeres para que mastiquen las tabletas durante las comidas, pero con una diferencia de al menos tres horas de la ingesta de cualquier suplemento de hierro^(30, 31, 32).

El grupo control recibirá tres tabletas por día, de idénticas características, color y sabor que la tableta de intervención preparada y empaquetada por el mismo fabricante farmacéutico.

Se alentará a todas las mujeres a no tomar ningún suplemento adicional de calcio. Para

aquellas mujeres que necesiten analgésicos, se recomendará acetaminofeno y para aquellas que necesiten antiácidos se recomendará un antiácido sin calcio.

La dosis de 1.500 mg/día, menor que los 2.000 mg/día usados en estudios previos, fue seleccionada por las siguientes razones:

- a) Las poblaciones en estudio tienen un nivel de ingesta (media < 600 mg/día) que será elevado al nivel por encima de la dosis dietaria recomendada (DDR) de 1200 mg con 1500 mg/día de suplementación.
- b) Es más probable que este nivel de ingesta de calcio se logre a partir de las fuentes de la dieta solamente. De esta manera, si el estudio muestra resultados beneficiosos a partir de la suplementación, las poblaciones no tendrán que depender únicamente de la suplementación por medio de tabletas.
- c) Es probable que el cumplimiento sea más alto con tres tabletas. Se ha informado acerca de problemas en estudios previos donde las mujeres expresaron dificultades para tomar las cuatro tabletas grandes todos los días. Además, las tabletas que serán utilizadas en este estudio son masticables y se espera que el cumplimiento no sea casi un problema en este estudio. Un cumplimiento insuficiente no constituye una razón para excluir a una paciente del estudio.

3.3 Participantes

3.3.1 Criterios de elegibilidad

Las mujeres embarazadas que asistan al control prenatal en los centros participantes serán elegibles si reúnen los siguientes criterios:

1. Edad gestacional <20 semanas
2. Nulíparas
3. Disposición y capacidad de dar consentimiento (para las menores de edad, el consentimiento informado se obtendrá siguiendo los límites de edad especificados por país)

La aleatorización será conducida durante la primera visita del CPN antes de las 20 semanas de gestación. Se decidió incluir a todas las mujeres nulíparas sin tener en cuenta su historia ginecológica o las complicaciones a principios del embarazo (tales como amenaza de aborto o hiperemesis gravídica) para cubrir un grupo de alto riesgo más fácilmente identificable. Aunque hay otros factores de riesgo tales como una historia familiar positiva y pre-eclampsia en un embarazo previo, es probable que el proceso de tamizaje para identificar estos casos sea problemático y difícil de implementar dadas las diversas poblaciones incluidas en el estudio.

3.3.2 Criterios de exclusión

Las mujeres serán excluidas en las siguientes condiciones:

- Historia de urolitiasis o síntomas sugestivos de urolitiasis o cualquier enfermedad renal, como hematuria, dolor en los flancos, etc.
- Enfermedad paratiroidea.
- Presión sanguínea sistólica mayor o igual a 140 mmHg y/o diastólica mayor o igual a 90 mmHg, está recibiendo tratamiento o tuvo una historia de hipertensión.
- Está recibiendo diuréticos o cualquier tratamiento con digoxina.
- Planea dar a luz en un servicio de salud fuera del área del estudio o en su casa.
- Tomando fenitoina o tetraciclina.

3.4 Variables de resultado

Las variables de resultado se clasifican como primarias o secundarias. Los resultados primarios del estudio son seleccionados por lo siguiente: pueden ser afectados por la intervención, representan un importante resultado clínico, son registrados en forma rutinaria por un observador que no esté al tanto del tratamiento y aparecen frecuentemente para proveer suficiente poder estadístico. El resultado primario materno del estudio es la pre-eclampsia. Las definiciones para los puntos finales del estudio se describen en detalle en el apéndice 7.

La pre-eclampsia se define como presión sanguínea mayor o igual a 140 y/o 90 mmHg que se presenta en dos ocasiones, con un lapso de cuatro horas a una semana entre una y otra ocasión, después de las 20 semanas de embarazo acompañado de proteinuria. La presión sanguínea diastólica será medida al 5to sonido de Korotkoff, que es la desaparición de los sonidos. La proteinuria se define si la proteína en orina es ≥ 300 mg en una muestra de orina de 24 horas o un nivel correspondiente de 2+ o más en la tira reactiva. La pre-eclampsia severa se define como 160 y/o 110 mmHg o más en dos ocasiones con un lapso de cuatro horas a una semana entre una y otra ocasión, o una sola presión sanguínea de 160 y/o 110 mmHg o mayor si requirió tratamiento con un antihipertensivo y al menos 2+ de proteinuria.

En el caso de las mujeres que se internan directamente en el hospital (que no fueron enviadas desde una clínica prenatal con un diagnóstico de pre-eclampsia) la medición de presión sanguínea más alta registrada se obtendrá de los registros médicos y el diagnóstico de presión sanguínea elevada se basará en la misma.

Los resultados maternos secundarios son: pre-eclampsia de comienzo precoz (pre-eclampsia de comienzo antes de las 32 semanas), hipertensión inducida por el embarazo (HIE), eclampsia y abruptio placentario.

El resultado primario neonatal es el nacimiento pretérmino (<37 semanas de gestación). Los resultados secundarios neonatales son bajo peso al nacer (peso al nacer <2.500 g), parto

pretérmino espontáneo, y parto pretérmino indicado médicamente, internación en la unidad de cuidados neonatales por más de 2 días, mortalidad fetal y neonatal y mortalidad perinatal.

Una muestra al azar de registros médicos de pacientes que han dado a luz, con y sin pre-eclampsia será fotocopiada y revisada por un equipo de investigadores independientes para evaluar los acuerdos entre las definiciones del estudio y los diagnósticos clínicos.

3.5 Métodos

3.5.1 Consideraciones sobre poder y tamaño muestral.

El mínimo tamaño muestral total se determinó en 8.500 mujeres, con la mitad de ellas asignadas a recibir suplementos de calcio y la otra mitad a recibir tabletas de placebo. Este tamaño muestral es suficiente para obtener un 80% de poder para detectar una reducción del 30% en el índice de pre-eclampsia en el grupo de calcio (2,8%), comparado con el índice de 4% del grupo placebo. Este índice en el grupo placebo está basado en datos obtenidos de una de las poblaciones consideradas para el estudio por el sistema de recolección de datos de poblaciones del HRP/WHO. Este índice está en el extremo más bajo del rango de los otros centros candidatos y da un enfoque conservador a los cálculos del tamaño muestral. Una estimación aún más conservadora es una reducción en el índice de pre-eclampsia de 3,5% en el grupo placebo a 2,45% en el grupo de calcio, lo que requiere un total de aproximadamente 9.000 mujeres. Un total de 4.500 mujeres serán suficientes para demostrar una reducción del 4% al 2,40% o un RR de 0,60. Este último tamaño muestral se usará como parámetro para el primer análisis provisorio.

3.5.2 Aleatorización

La aleatorización simple será realizada independientemente para cada sitio de estudio por la unidad estadística del HRP en las oficinas centrales de la OMS y será suministrada al fabricante farmacéutico.

Se generará la secuencia de asignación al azar usando números aleatorios creados por computadora. La aleatorización será a dos ramas del estudio y se estratificará por país. Se usarán bloques con grupos variando al azar de 6-8 para restringir la aleatorización dentro de los estratos (país) (SAS Software, Copyright (c) 1989, 1994 SAS Institute, Inc. N.C., USA).

La técnica de asignación al azar consiste en asignar cajas de tratamiento numeradas consecutivamente a cada mujer, incluyendo en cada caja siete botellas independientes, cada una de ellas contiene tabletas para cuatro semanas de tratamiento. Cada botella contiene 100 tabletas. Por lo tanto, cada mujer tendrá siete botellas con el mismo número de aleatorización. Las cajas de tratamiento serán guardadas en la clínica. Consecutivamente se suministrarán botellas cuando sean necesario, todos los meses después de la aleatorización. Cuando la mujer venga para el control prenatal, devolverá la botella usada del mes anterior y se le dará la próxima botella mensual de su caja. Ella devolverá la botella después de 4 semanas, independientemente de haber finalizado o no las tabletas. Cada botella será numerada de 1 a 7 dentro de la caja y se usarán en forma secuencial.

3.6 Medidas clínicas

En cada visita y en el parto, los datos clínicos serán recolectados y registrados en formularios diseñados para el estudio.

3.6.1 Presión sanguínea

Las mediciones de presión sanguínea serán estandarizadas. El equipo debe ser calibrado antes del inicio del estudio a nivel local. La mujer debería estar en reposo, sentada por 5 minutos antes de las mediciones, el manguito debería colocarse sobre el brazo derecho a nivel del corazón. Se tomarán dos mediciones de presión sanguínea sistólica y diastólica, usando un esfigmomanómetro estándar a intervalos de 3 minutos. Dejar el manguito desinflado sobre el brazo de la paciente y esperar 3 minutos para tomar la segunda medición. La presión sanguínea diastólica será medida al 5to sonido de Korotkoff que es la desaparición de los sonidos.³³

Se usará el esfigmomanómetro estándar en el estudio porque su calibración y uso están bien establecidos. Se lo considera el estándar principal para testear los dispositivos nuevos³⁴ y permite la medición de las presiones sistólica, diastólica y del pulso³⁵. La alternativa para el uso del esfigmomanómetro estándar sería confiar en los dispositivos automáticos. Sin embargo, se ha observado que muchos dispositivos automáticos fueron imprecisos en la medición de la presión sanguínea. Por lo tanto, se piensa que su uso está justificado dentro del contexto de un estudio grande, a doble ciego, pragmático. Además, el costo de un esfigmomanómetro automático de alta calidad podría ser tan alto como USD 1.000, haciendo prohibitivo su uso en dichos estudios. En cada centro, el coordinador del estudio entrenará al personal con respecto a sus habilidades para medir la presión sanguínea según las pautas que figuran en el manual de operaciones. El coordinador del estudio será entrenado antes del inicio del reclutamiento. Se repetirán las sesiones de capacitación cada tres meses. Mensualmente se testearán muestras representativas del personal para verificar la fiabilidad de las mediciones de presión sanguínea. Para los procedimientos de repetición de las pruebas se utilizará un estetoscopio doble y los resultados de las mediciones se registrarán en los formularios apropiados para calcular la coincidencia entre los examinadores.

3.6.2 Análisis de orina

Se recolectará la orina de la mitad del chorro en forma rutinaria, de acuerdo con las pautas del manual de operaciones, en todas las mujeres que reciban CPN al ingresar al trabajo de parto o antes de una cesárea electiva para detectar la presencia de proteínas. Las mediciones de proteínas en orina se llevarán a cabo en una muestra de orina sin ninguna contaminación de sangre visible. A las mujeres con flujo vaginal, se les tomarán las muestras después de limpiar cuidadosamente el introito. En las pacientes con rotura prematura de membranas (pre-trabajo de parto) se les debería verificar la proteinuria por medio de un catéter estéril. La tira reactiva para análisis de orina cualitativo será usada en todas las visitas de CPN y al ingreso a la sala de trabajo de parto durante todo el estudio.

3.6.3 Antropometría

Se recolectará en forma rutinaria la antropometría (peso y altura) de la madre durante la primera visita prenatal, y el peso y altura del bebé al nacimiento. La metodología será estandarizada y se realizará un cuidadoso control de calidad del equipo. Las pacientes serán pesadas con ropas livianas sobre una balanza calibrada. La altura se medirá sin zapatos.

3.7 Evaluación de la ingesta de nutrientes

Las principales razones para documentar la ingesta de nutrientes en estudios previos fueron determinar la cantidad de calcio obtenido de otras fuentes aparte de las tabletas del estudio y las cantidades de otros nutrientes que puedan afectar la absorción o retención de calcio. La evaluación de la ingesta de nutrientes frecuentemente se hacía por medio de un recordatorio de 24 hs. conducidas en la aleatorización y a las 32-33 semanas de gestación. En el presente estudio, las poblaciones han sido seleccionadas sobre la base del conocimiento existente de su ingesta de calcio. Sin embargo, se desarrollará un formulario de evaluación de la ingesta de calcio estándar en un grupo aleatorio de mujeres embarazadas nulíparas en sus primeras visitas prenatales, antes de las 20 semanas de gestación en los hospitales del estudio para asegurarse de que estos hospitales actualmente atienden a una población con baja ingesta de calcio. Se ha decidido a priori que el punto de corte para una ingesta media de calcio será de 600 mg/día. Los hospitales que atiendan a una población con una ingesta media mayor de calcio no serán elegibles para el estudio. Siguiendo esta evaluación de la población antes de que comience el estudio, no se encarará ninguna otra evaluación de ingesta individual de las mujeres enroladas. Esto se debe a la naturaleza pragmática del estudio que apunta a probar la efectividad del suplemento en poblaciones con una ingesta general baja de calcio. La conclusión y recomendaciones, si los resultados apoyan la necesidad de calcio extra, no reclamarán un tamizaje individual de baja ingesta de calcio antes de la suplementación.

4 Aspectos éticos

Este estudio está diseñado para determinar si un incremento en la ingesta de calcio durante la segunda mitad del embarazo beneficiaría a las madres en regiones donde la ingesta de calcio en las dietas están sustancialmente por debajo de los niveles recomendados. La pre-eclampsia, la hipertensión inducida por el embarazo y la eclampsia son problemas de salud serios para las mujeres en la mayoría de los países en desarrollo. Los dos temas merecen mayor discusión bajo los aspectos éticos.

4.1. Suplementos de calcio

Las tabletas de carbonato de calcio comúnmente se usan como una preparación de antiácidos y no hay ninguna contraindicación específica para su uso en mujeres embarazadas. Se ha expresado preocupación de que los niveles altos de suplementación de calcio podrían llevar a la formación de cálculos renales debido a la hipercalcemia⁽³⁷⁾. Sin embargo, no se ha informado ningún problema asociado con la suplementación de calcio en los estudios de intervención de mujeres embarazadas que usan carbonato de calcio en dosis de 1.000-2.000 mg/día⁽³⁸⁾. La ingesta de calcio en la dieta de mujeres en estos estudios fue frecuentemente de moderada a alta, resultando en ingestas totales muy altas, excediendo a menudo 3.000 mg/día. La ingesta de calcio en las dietas de las mujeres consideradas para este estudio es baja y es improbable que las ingestas totales de los individuos en el grupo de calcio de este estudio excedan los 2.000 mg/día. Además en un estudio reciente de requerimientos de calcio en mujeres que están amamantando en Gambia, a pesar de la suplementación con calcio de 1.000 mg/día, sólo se observaron gastos de calcio en orina moderadamente elevados que fueron significativamente más bajos que los de las mujeres británicas no suplementadas (Jarjou y Prentice, no publicado). La asociación entre ingestas de calcio altas y la formación de cálculos ha sido cuestionada por un estudio que mostró una relación inversa entre la incidencia de cálculos e ingesta de calcio⁽³⁹⁾. Por lo tanto, parecería que la probabilidad de un riesgo incrementado de que aparezcan cálculos renales en las mujeres del estudio es remota, pero la situación será monitoreada estrechamente durante todo el estudio.

4.2 Participación de las mujeres

Las mujeres serán reclutadas en las clínicas de CPN. Se enfatizará que el enrolamiento en el estudio es voluntario, que pueden retirarse en cualquier momento de todo o parte del estudio y que cualquier decisión que la mujer tome con respecto a esto no tendrá ninguna incidencia en el cuidado médico que ella y su familia reciban. El estudio será explicado verbalmente, de acuerdo con la hoja de información y se registrará el consentimiento con una firma o la huella digital.

El enrolamiento será a discreción del personal responsable de cada madre. No se suspenderá ningún tratamiento a una madre debido a su participación en el estudio y se les dará la terapia apropiada a las madres que desarrollen hipertensión o pre-eclampsia.

Se obtendrá el consentimiento informado para el posible enrolamiento siguiendo las prácticas de rutina en los hospitales participantes y el personal del estudio informará a las mujeres

sobre el consentimiento de participación. Dependiendo de los requerimientos locales, el consentimiento verbal puede ser considerado adecuado para reclutar a las mujeres. Cuando sea necesario, se traducirá el formulario de consentimiento a los idiomas locales. Se presenta un formulario de consentimiento aprobado por la OMS en el Apéndice 4. No se nombrarán las participantes en ningún informe que surja del estudio.

5 Seguimiento

Los puntos finales del estudio se alcanzarán cuando:

- la mujer ha tenido el parto
- se diagnostique pre-eclampsia o eclampsia

Se podrán realizar seguimientos a largo plazo dependiendo de su factibilidad económica en subgrupos de mujeres pero no se planean en esta etapa.

5.1 Evaluación del cumplimiento

En cada visita de control prenatal mensual después del enrolamiento, se recolectará cualquier botella usada o no usada y se suministrará una nueva botella para las próximas 4 semanas. Todas las botellas deberían ser devueltas a la caja de tratamiento de cada paciente. Cada vez que se devuelve una botella se debe contar y registrar el número de tabletas que se devuelven en el formulario de Registro de tratamiento de la paciente (STR). Al final del seguimiento de cada paciente, se calculará el número total de tabletas dadas y devueltas se registrará en el formulario de Finalización del estudio y parto (DEL).

6 Procedimientos para control de calidad

6.1 Antes del reclutamiento

1. Las ICAs previas conducidas por algunos de los centros seleccionados sobre este tema han servido para optimizar los procedimientos del estudio.
2. El relevamiento entre los centros participantes sobre la ingesta de calcio basal de la población de mujeres embarazadas, servirá para determinar las estimaciones de ingesta de calcio basal de la población en estudio.
3. Todos los centros pilotearon los procedimientos del estudio, incluyendo el uso de formularios de recolección de datos.
4. Tanto el protocolo como el informe de la investigación incluirán los requerimientos establecidos en la declaración CONSORT.

5. Cada centro ha informado a la Unidad de Coordinación del Estudio en el HRP/OMS de Ginebra sobre su índice de reclutamiento basado en sus estadísticas obstétricas previas al estudio.

6.2 Durante el reclutamiento

1. Los formularios completos de recolección de datos serán devueltos a la OMS en Ginebra mensualmente; el chequeo y la entrada de los datos serán hechos en forma continua. Todos los datos tendrán doble entrada, serán limpiados y se chequearán las dudas inmediatamente con los investigadores locales. La pronta devolución de los formularios de recolección de datos y la rápida clarificación de las dudas facilitarán la verificación de los datos.

2. El doble ciego reducirá el sesgo en el monitoreo de las mujeres y en la evaluación de resultados.

3. La aleatorización tendrá lugar cuando el nombre de la mujer y el número de hospital sean escritos en la siguiente caja de tratamiento y listado de número de paciente. Si la caja no es usada por cualquier razón, será devuelta a la OMS sin abrir y sólo incluirá el número de estudio de la paciente. Las cajas y las botellas usadas serán guardadas en los centros hasta que el visitante proveniente de la OMS los haya chequeado.

4. Se seguirán los procedimientos de Buena Práctica Clínica (BPC)⁽⁴⁰⁾.

5. Se enviará una muestra al azar de las cajas para probar el contenido y determinar si el mismo coincide con el código. Igualmente, se analizará una muestra al azar de tabletas para chequear los contenidos de calcio y placebo. Esto será realizado por el fabricante sin involucrar a la unidad del estudio de Ginebra.

6. Las condiciones de almacenamiento serán monitoreadas por sensores que registran la temperatura y humedad asegurando que la medicación del estudio sea guardada bajo condiciones óptimas.

7. Se adoptarán los siguientes procedimientos para estandarizar la evaluación de los resultados.

a) La capacitación según las pautas presentadas por Shared Care en la reunión de comité de Septiembre de 2001 en Ginebra, se llevará a cabo para asegurar que las mediciones de tensión arterial se estandaricen en todos los centros.

b) Los errores intra y entre observadores serán evaluados mensualmente durante el estudio usando un estetoscopio doble.

c) El personal recibirá sesiones de reentrenamiento regulares cada tres meses para la medición de la tensión arterial.

6.3 Después del reclutamiento

Los datos serán analizados e informados según intención de tratamiento, la estratificación para modificadores de efecto será determinada a priori y el plan de análisis borrador contiene

la información que contienen las tablas simuladas (Apéndice 2).

7 Procedimientos de seguimiento

El requerimiento principal de los centros colaboradores será que las mujeres sean seguidas desde la primer visita del CPN antes de las 20 semanas hasta su parto. La medicación del estudio deberá ser discontinuada sólo si la paciente se rehusa a tomar la medicación y cuando se inicie la terapia de sulfato de magnesio parenteral.

8 Manejo de datos y análisis

8.1 Manejo de datos

Los datos serán recolectados prospectivamente por los investigadores en el centro colaborador local y los formularios serán enviados a UNDP/UNFPA/OMS/Programa Especial de Investigación del Banco Mundial, Desarrollo y Capacitación para la Investigación en Reproducción Humana (HRP) de las oficinas centrales de la OMS en Ginebra mensualmente siguiendo el procedimiento de manejo de datos estándar del HRP.

Los efectos colaterales serán registrados por los investigadores. Aunque es muy improbable que aparezcan acontecimientos adversos serios, estos serán registrados en formularios especiales y los investigadores locales los devolverán a la Unidad de Coordinación del Estudio (HRP/OMS en Ginebra) por fax dentro de las 24 horas del hecho. Estos procedimientos han sido usados en múltiples estudios multicéntricos y han probado ser muy eficientes y cumplir con los principios de BPC y el manejo de datos⁽⁴⁰⁾. Además el investigador informará acerca de todos los eventos adversos en forma correcta y puntual a las autoridades locales de acuerdo con la ley nacional local. La unidad de coordinación de la OMS compartirá esta información con Nycomed Pharma.

El ingreso de datos se hará centralmente en Ginebra.

8.2 Cumplimiento del protocolo

El principal factor que determina el cumplimiento del protocolo será el uso apropiado del tiempo en el enrolamiento de pacientes al comienzo del embarazo para permitir la exposición al tratamiento y el seguimiento suficientes durante la gestación. La pérdida de pacientes o su falta de asistencia a las visitas del CPN reducirá el cumplimiento del tratamiento así como la detección de resultados.

8.3 Revelación o desenmascaramiento

La necesidad de revelación debería ser extremadamente infrecuente ya que la intervención del estudio no está asociada con efectos colaterales severos y no demorará ni evitará el manejo estándar de la paciente en el caso de una complicación tal como cálculos renales. Si

la mujer desarrolla pre-eclampsia o eclampsia, será tratada de acuerdo a los protocolos de tratamiento de rutina independientemente del estado de suplementación. Si, sin embargo, se necesita revelar el tratamiento por alguna razón, se contactará al coordinador del estudio en Ginebra para revelar el tratamiento.

8.4 Procesamiento de datos

El ingreso y chequeo de los datos será continuo y los errores o inconsistencias serán seguidos vigorosamente para asegurar que la clarificación llegue sin demoras.

8.5 Plan de análisis

Se ha finalizado un plan de análisis antes del comienzo del reclutamiento. Se presenta un bosquejo borrador del plan de análisis propuesto en el Apéndice 2 en las tablas simuladas.

Los principales análisis serán sobre un principio de intención de tratamiento con comparaciones hechas entre calcio y placebo por resultados primarios y secundarios. La estratificación se hará según la edad gestacional de cada mujer al momento del ingreso al estudio y según el nivel de ingesta de calcio basal de las poblaciones atendidas por los hospitales. Se clasificará a los hospitales según la ingesta de calcio de las poblaciones que asisten, antes de comenzar el estudio: ingesta de calcio muy baja (<200mg), baja (200-400mg) o media (400-599mg). Se llevará a cabo un análisis exploratorio por la hipótesis de que el efecto será mayor entre mujeres que comenzaron el tratamiento antes de la semana 16 del embarazo y entre poblaciones que presentan la ingesta de calcio basal más baja.

8.6 Comité de Monitoreo y Seguridad de datos

Se nombrará un Comité de Monitoreo y Seguridad de Datos (CMSD) que no esté directamente relacionado con el estudio. Lo presidirá el Profesor Jack Moodley de Sudáfrica. El rol de este CMSD será tratar cualquier tema ético que pudiera surgir mientras el estudio esté en marcha y escrutar un análisis provisorio. El informe y el manejo de acontecimientos adversos se realizarán de acuerdo con los lineamientos de BPC.

Se le pedirá al CMSD que de asesoramiento sobre el estudio si tienen pruebas más allá de cualquier duda de una importante ventaja o desventaja para uno de los grupos de tratamiento y si consideran que es probable que los resultados afecten la práctica clínica. Según lo que indican los estudios previos, parece improbable que se haga evidente una desventaja muy importante.

Se sugerirá al CMSD que realice un análisis provisorio luego de reclutar las primeras 4500 pacientes. Si la diferencia entre las proporciones de ocurrencia de preeclampsia en los dos grupos es significativa en un test de 2 colas a un nivel $\alpha = 0.001$, entonces la investigación se interrumpirá en forma prematura. el ajuste por repetición de tests en el análisis final será entonces despreciable, terminando con un nivel de significancia de prácticamente 0.01.

9 Duración del proyecto

Se anticipa que todo el proyecto puede completarse en aproximadamente tres años si se ajusta a la escala de tiempo del apéndice 5. El reclutamiento comenzará en noviembre del 2001.

10 Manejo del proyecto

La coordinación y el manejo del estudio, incluyendo el manejo y análisis de los datos, serán realizados por el Programa Especial de Investigación, Desarrollo y Capacitación para la Investigación en Reproducción Humana (HRP) en los Oficinas Centrales de la OMS. Los doctores José Villar y Metin Gülmezoglu serán los coordinadores del estudio en Ginebra, asistidos por personal del HRP cuando sea requerido (Unidad de Coordinación del Estudio). El manejo del estudio incluirá la coordinación y ejecución de las siguientes actividades que requieren información de investigación clínica y administrativa.

10.1 Preparación para el estudio

10.1.1 Actividades de coordinación

- Las visitas a los lugares antes del reclutamiento: estandarización de los procedimientos del estudio, recepción, manejo y almacenamiento de materiales del estudio, posibles índices de reclutamiento.
- Discusión de logística de la administración del tratamiento con colaboradores.
- Establecimiento de procedimientos de comunicación entre los centros y Ginebra.
- Designación de comités: Comité de Conducción, Comité de Monitoreo y Seguridad de Datos (CMSD).
- Finalización del protocolo.
- Presentación de la propuesta a los comités de ética.
- Organización de reuniones provisorias y finales con los colaboradores.

10.1.2 Materiales del estudio

- Preparación de formularios de recolección de datos y formularios de consentimiento.
- Preparación del Manual de Operaciones y otros manuales del estudio.
- Compra de las cajas para las botellas de tratamiento y sus contenidos.
- Decidir sobre el procedimiento de envíos y tamaño de los envases que contienen los paquetes de los materiales del estudio.
- Envío de los envases a los centros.

10.1.3 Procesamiento de datos y preparación del sistema

- Aleatorización de los sujetos (HRS/HRP, Ginebra).
- Estudio de factibilidad (HRS/HRP, Ginebra).
- Establecimiento del sistema para el ingreso y validación de datos (HRS/HRP, Ginebra).

- Establecimiento del sistema para la producción de los informes de monitoreo (HRS/HRP, Ginebra).

10.1.4 Temas estadísticos

- Determinación del tamaño del estudio.
- Preparación de las tablas simuladas.
- Definición de informes de monitoreo a ser producidos.

10.2 Conducción del estudio

10.2.1 Actividades de coordinación

- Durante el transcurso del estudio el personal organizará al menos dos visitas al lugar para cada centro para monitorear el progreso del estudio.
- Comunicación con los investigadores locales para monitorear el progreso del estudio.
- Comunicación con los comités de monitoreo de datos y de conducción del estudio.
- Reuniones semanales de la Unidad de Coordinación del Estudio y del grupo de manejo de datos (HRS/HRP, Ginebra).
- Manejo de datos y análisis estadísticos
- Ingreso de datos
- Validación de datos y generación de listados de inconsistencias o errores de datos.
- Actualización del archivo maestro usando juegos de formularios (“batches”) de datos nuevos o correcciones que provienen de los chequeos de validación y/o respuestas a los listados de inconsistencias o errores.
- Correspondencia entre el HRS/HRP y los centros relacionada con las inconsistencias.
- Informes de monitoreo: reclutamiento, acontecimientos adversos, pérdida del seguimiento, recopilación completa de datos para resultados principales.
- Análisis estadístico: análisis provisorios, análisis final.

10.2.2 Administrativo

- Preparación de un boletín del estudio.
- Asistencia con la organización de las reuniones relacionadas al estudio incluyendo los arreglos de viajes.
- Mantenimiento de una lista de correo de contactos del estudio (colaboradores, miembros del comité de monitoreo de datos y de conducción del estudio).
- Despacho de correspondencia, fotocopias, envío de facsímiles.

11 Vínculos con otros proyectos

Habrán 7 centros en 6 países. Todos ellos (Argentina, Colombia, Egipto, India, Sudáfrica y Vietnam) tienen experiencia en estudios de suplementación con calcio o en colaboraciones multicéntricas de la OMS. Argentina también ha participado en el Estudio Colaborativo de Eclampsia, el estudio de Misoprostol y el estudio de CPN, también con fondos de la OMS.

Egipto, Sudáfrica y Vietnam participaron en el estudio de Misoprostol de la OMS.

Este estudio está vinculado con el Programa de Investigación de Salud Materna del programa de reproducción humana (HRP) para la prevención de las causas principales de mortalidad materna que ha sido aprobado por el Grupo Estratégico de Investigación de Salud Materna y el Grupo de Asesoramiento Técnico y Científico (STAG) del HRP. Además, este estudio está vinculado a otra ICA más pequeña que está siendo realizado en Gambia por la Universidad de Cambridge y el Consejo de Investigación Médica del Reino Unido que explora de una manera detallada los mecanismos por los cuales la ingesta alta de calcio para mujeres con déficit de calcio puede influir en la presión sanguínea durante el embarazo. Los puntos finales de este último estudio son medidas fisiológicas y presión sanguínea y el estudio no está diseñado para probar la hipótesis de prevención de la pre-eclampsia.

12 Principales problemas anticipados

La mayoría de los problemas que se esperaban se han resuelto durante la preparación del protocolo basado en la experiencia de estudios previos. El desafío principal continúa siendo, sin embargo, el seguimiento de grandes números de mujeres que se enrolean a principios del embarazo en lugares de países en desarrollo.

13 Resultados esperados del estudio

13.1 Clínicos

Se establecerá definitivamente si la suplementación con calcio cumple con los requisitos de una estrategia preventiva efectiva y práctica para la pre-eclampsia entre las mujeres nulíparas con baja ingesta de calcio.

13.2 Salud pública

Si se demuestra que el calcio es efectivo, será posible introducirlo para su uso como profiláctico para la pre-eclampsia a todas las mujeres embarazadas nulíparas en poblaciones con baja ingesta de calcio. La evidencia de su subsiguiente efectividad en la reducción de la eclampsia y la mortalidad materna tendrá gran implicancia en salud pública sobre el estado de la salud reproductiva de los países en desarrollo.

14 Diseminación

Las siguientes vías de diseminación asegurarán la mayor distribución posible:

- a) La publicación de hallazgos principales en una revista líder.
- b) La publicación de hallazgos principales en revistas nacionales por parte de

colaboradores locales.

- c) Informe de los hallazgos del estudio en las publicaciones de la OMS tales como los boletines de *Progreso en Reproducción Humana y Maternidad Sin Riesgos* y otros.
- d) Las revisiones sistemáticas del tema serán actualizadas para la *Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas*.
- e) Las implicancias prácticas de los resultados del estudio pueden incorporarse dentro de un corto tiempo en otras actividades de la OMS tales como *La Biblioteca de Salud Reproductiva de la OMS* y El Paquete de la Madre y el Bebé, Guías de Práctica de Cuidados esenciales en Embarazo y Cuidado del Recién Nacido, talleres de Maternidad Sin Riesgos, que tendría efectos en la capacitación y la implementación de los hallazgos del estudio a nivel país.

Autoría de las publicaciones

El Comité Director ha acordado la adopción del conocido “formulario convencional modificado” que se utilizará para las publicaciones del estudio. Este formulario incluye la atribución de la autoría a los principales investigadores responsables de este estudio y el nombre del organismo de investigación. Por ejemplo: Ann Meyeis, Henry C. Brown, ..., del Grupo de investigación del estudio de Suplementación con calcio durante el embarazo, de la OMS.

El Comité Director preparará la lista de investigadores principales responsables del estudio. La misma debe incluir sólo aquéllos que se encuentre activamente involucrados en la preparación, organización e implementación del estudio como también el análisis de datos y la preparación del manuscrito.

El grupo decidirá el orden de autoría de los artículos individuales. También se mencionará a los demás participantes del estudio como el personal de los centros participantes y los miembros del comité principal y se los nombrará al final del artículo.

Los agradecimientos se colocarán en una nota al pie en el título o en una sección a continuación de la sección correspondiente a los méritos. Se otorgará un diploma de colaboración de la HRP/OMS a los médicos, parteras, enfermeras y a personal local que participe en el estudio, cuyos nombres no figuren en los artículos principales. Esta estrategia ha sido utilizada en estudios anteriores y es muy apreciada por los colaboradores.

Habrá un Subcomité de publicaciones del Comité Director del Estudio. Este subcomité se encargará de:

- Elaborar una lista de publicaciones tentativas
- Revisar todos los artículos enviados para su publicación
- Revisar y autorizar los análisis secundarios propuestos
- Certificar la autoría de los artículos individuales.

16 COMITES DEL ESTUDIO

15.1 Investigadores locales e instituciones

Los siguientes investigadores e instituciones son considerados como posibles sitios:

- ‡ Sra. Liana Campodonico, CREP, Rosario, Argentina
- ‡ Sra. María Ximena Rojas, Universidad de Javeriana, Bogotá, Colombia
- ‡ Dr. Hany Abdel-Aleem, Universidad Assiut, Assiut, Egipto
- ‡ Dr. Manorama Purwar, Unidad de Epidemiología Clínica, Nagpur, India
- ‡ Dr. Matthews Mathai, Colegio Médico Cristiano & Hospital Vellore, Vellore, India
- ‡ Dr. Justus Hofmeyr, Universidad del Witwatersrand, Johannesburgo, Sudáfrica
- ‡ Dr. Nguyen Thi Nhu Ngoc, Hospital Hungvuong, Ciudad de Ho Chi Minh, Vietnam

15.2 Comité director

El Comité director estará compuesto por:

- ‡ Investigadores locales.
- ‡ Unidad Coordinadora del estudio (José Villar, Metin Gülmezoglu, Guillermo Carroli, Gilda Piaggio, Alain Pinol, Milagros Quiroz).
- ‡ Dr. José Belizan, CLAP, Montevideo, Uruguay.
- ‡ Dr. Ann Prentice, MRC Human Nutrition Research, Cambridge, UK.
- ‡ Dr Andrew Prentice, MRC International Nutrition Group, Public Health Nutrition Unit, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK.
- ‡ Dr. Marshall D. Lindheimer (Presidente) Departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad de Chicago, Illinois, E.U.

15.3 Comité de Monitoreo de Seguridad de Datos

El comité de Monitoreo de Seguridad de Datos (CMSD) será formado en el debido momento.

16 APENDICES

APENDICE 1: Revisión Sistemática de la Suplementación con Calcio

APENDICE 2: Listado de Visitas de Control Prenatal

APENDICE 3: Tablas simuladas para análisis

APENDICE 4: Flujograma de las mujeres durante el estudio

APENDICE 5: Cronograma del Proyecto

APENDICE 6: Formulario de Consentimiento

APENDICE 7: Puntos de la DECLARACION CONSORT en el protocolo

APENDICE 8: Definición de puntos finales

APENDICE 1

Tabla 1. Indicadores de la calidad metodológica de los estudios aleatorizados incluidos en la revisión sistemática de la suplementación con calcio durante el embarazo

Estudio	Creación del programa de aleatorización	Ocultamiento del programa de asignaciones	Doble Ciego	Exclusiones después de la aleatorización (%)
CPEP 1997	Generado por computadora	Sí	Sí	Ca = 5.8 Placebo = 5.3
L. Jaramillo 1997	Tabla de Números aleatorios	Sí	Sí	Ca = 6.7 Placebo = 3.6
Purwar 1996	Generada por computadora	Sí	Sí	Ca = 5.8 Placebo = 5.1
S. Ramos 1994	Generada por computadora	Sí	Sí	Ca = 12.1 Placebo = 0
Belizán 1991	Generada por computadora	Sí	Sí	Ca = 2.4 Placebo = 2.2
L. Jaramillo 1990	No está claro	No está claro	Sí	Grandes discrepancias sin explicación entre los grupos
Villar 1990	Generada por computadora	Sí	Sí	Ca = 5.2 Placebo = 7.3
L. Jaramillo 1989	Tabla de Números aleatorios	No está claro	Sí	Ca = 10.9 Placebo = 15.6
Villar 1987	Generada por computadora	Sí	Sí	Todas las 52 mujeres aleatorizadas incluídas en el análisis
Crowther 1999	Generada por computadora	Sí	Sí	Todas las 456 mujeres aleatorizadas tenían datos sobre los resultados primarios

APENDICE 1

Tabla 2. Efecto de la Suplementación con calcio de rutina en el embarazo sobre la hipertensión arterial

	Número de estudios	Calcio n/N	Control n/N	RR Típico (95% IC)
Bajo riesgo	6	611/3146	732/3161	0.84 (0.76, 0.92)
Alto riesgo	3	15/141	54/156	0.35 (0.21, 0.57)
Consumo adecuado de calcio (≥ 900 mg/día)	4	547/2505	614/2517	0.90 (0.81, 0.99)
Consumo bajo de calcio (< 900 mg/día)	5	79/782	172/800	0.49 (0.38, 0.62)

RR = Riesgo Relativo; IC = Intervalo de Confianza
Hipertensión arterial con o sin proteinuria

APENDICE 1

Tabla 3. Efectos de la Suplementación con calcio de rutina durante el embarazo en la incidencia de pre-eclampsia

	Número de Estudios	Calcio n/N	Control n/N	RR Típico (95% IC)
Bajo riesgo	6	188/3146	240/3161	0.79 (0.65, 0.94)
Alto riesgo	4	8/266	47/291	0.22 (0.11, 0.43)
Consumo Adecuado de calcio (≥ 900 mg/día)	4	169/2505	174/2288	0.86 (0.71, 1.05)
Consumo bajo de calcio (< 900 mg/día)	6	27/907	90/935	0.32 (0.21, 0.49)

RR = Riesgo Relativo; IC = Intervalo de confianza

APENDICE 2

LISTA BASICA DE CONTROL PRENATAL

MARCAR LAS ACTIVIDADES REALIZADAS DONDE CORRESPONDA (CASILLEROS NO SOMBREADOS)

Usar la edad gestacional más cercana en el momento de cada visita

Nombre de la Paciente	Historia Clínica N°:	Sujeto de Estudio N°:	/	/	/
PRIMERA VISITA para todas las mujeres en el primer contacto con las clínicas, sin tener en cuenta la edad gestacional. Si la primera visita es después de lo recomendado, realizar todas las actividades indicadas hasta ese momento. FECHA: / /		Visitas 1ra 2da 3ra 4ta <20sem.			
<i>Formulario de clasificación</i> indica elegibilidad para el programa básico					
Examen clínico					
Anemia clínicamente severa: prueba de Hb					
Examen obstétrico: estimación de la edad gestacional, altura uterina					
Examen ginecológico (puede ser pospuesto hasta la segunda visita)					
Tensión Arterial					
Peso/Talla materna					
Prueba rápida de sífilis, detección de ETS sintomáticas – tratamiento					
Prueba de orina (tira múltiple)					
Grupo sanguíneo y RH					
Toxoide tetánico					
Suplementación con hierro y ácido fólico					
Recomendaciones para emergencias / líneas telefónicas de emergencias					
Completar el carnet prenatal					
SEGUNDA VISITA Y SUBSIGUIENTES		Edad gestacional – n° aprox. de			
<i>semanas:</i>					
FECHA: / /		26 32			
38					
Examen clínico para anemia					
Examen obstétrico: estimación de la edad gestacional, altura uterina, latidos cardíacos fetales					
Tensión Arterial					
Peso materno (sólo a mujeres con bajo peso en la primera visita)					
Prueba de orina por proteína (sólo a nulíparas o a mujeres con eclampsia previa)					
Suplementación con hierro y ácido fólico					
Recomendaciones para emergencias					
Completar el carnet prenatal					
TERCERA VISITA: agregar		FECHA: / /			
Hemoglobina					
Toxoide tetánico (segunda dosis)					
Instrucciones para el parto					
Recomendaciones para la lactancia / anticoncepción					
CUARTA VISITA: agregar		FECHA: / /			
Detección de la presentación de nalga y/o derivación de la versión externa					
Completar el carnet de control prenatal, recomendación de llevarlo al hospital					

APENDICE 3. TABLAS SIMULADAS DE ANALISIS

Tabla 4: Tasas de reclutamiento por centro

	Argentina	Colombia	Egipto	India	Sudáfrica	Vietnam
Calcio						
Placebo						
<i>Total</i>						

Tabla 5: Características de las mujeres al ingreso al estudio

	Calcio		Placebo	
	N	%	n	%
Edad (DE, media)				
Edad < 17 años				
Nivel de educación (≤ escuela primaria)				
Edad gestacional a la primera visita (DE medio)				
Aleatorización antes de las 16 semanas de gestación				

Tabla 6: Cumplimiento con el tratamiento asignado

Cumplimiento	Calcio		Placebo	
Promedio				
DE				
Rango intercuartil				
Índice de cumplimiento (media de tabletas tomadas/número ideal)				

Tabla 7: Resultados del estudio: Madre

	Calcio		Placebo	
	N	%	n	%
<i>Resultados primarios</i>				
Pre-eclampsia				
<i>Resultados secundarios</i>				
Hipertensión Inducida por el Embarazo (HIE)				
Pre-eclampsia severa				
Eclampsia				
Parto pretérmino				
Promedio de edad gestacional al parto (DE)				
Más de 7 días de internación				

‡ Los análisis estratificados serán conducidos para la aleatorización antes de las 16 semanas y 20 semanas de la ingesta de calcio

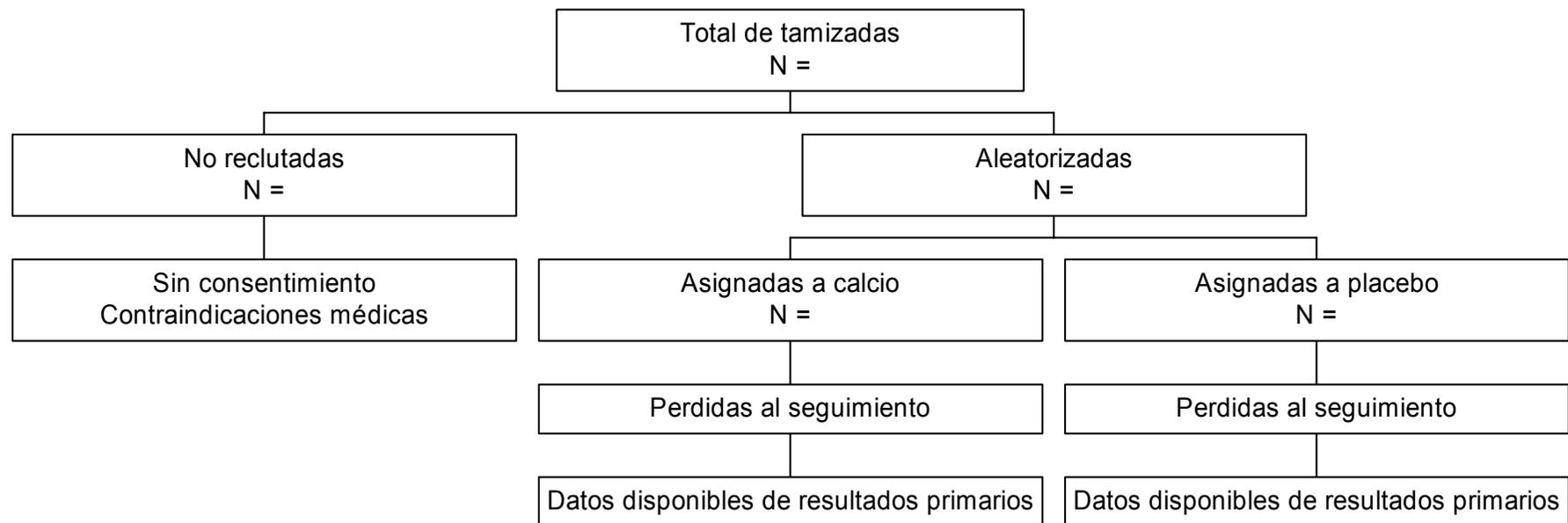
Tabla 8: Resultados del estudio: Bebé

	Calcio		Placebo	
	N	%	n	%
Parto pretérmino				
Bajo peso al nacer				
Promedio de peso al nacer (DE)				
Mortinato				
Muerte perinatal				
Ingreso a UCIN				

Tabla 9: Efectos colaterales

	Calcio		Placebo	
	N	%	n	%
Cualquier efecto colateral				

APENDICE 4: FLUJOGRAMA DE MUJERES ABORDADAS DURANTE EL ESTUDIO



APENDICE 5: MUESTRA DEL FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO

Para serle leído a cada participante potencial en su propio idioma. Se le debe dar una copia del formulario firmado a la participante.

Propósito del estudio

Estamos interesados en averiguar si su salud y la salud del bebé que está por nacer pueden ser mejoradas dándole a consumir tabletas que contengan calcio mientras está embarazada. Este trabajo beneficiará a las mujeres de todo el mundo, como también nos ayudará a nosotros a comprender qué alimentos necesitan comer las mujeres mientras están embarazadas. Le pedimos que participe en un estudio en el cual se le darán tres tabletas para masticar todos los días hasta que nazca su bebé. A la mitad de las mujeres del estudio se les darán tabletas que contienen calcio. El calcio es un ingrediente que se encuentra en alimentos como la leche que usted consume normalmente. A las otras mujeres del estudio se les darán tabletas que son muy similares pero que no contienen calcio. Las tabletas serán guardadas en la clínica y le pediremos que la visiten una vez al mes para recogerlas. El efecto del calcio en su tensión arterial y su salud así como la salud y el crecimiento de su bebé serán medidos en la clínica en el momento del parto.

No existe ningún riesgo conocido al tomar las tabletas de calcio y la cantidad de calcio es igual a la de 1,5 litros de leche.

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria y si decide no tomar parte, esto no afectará de ningún modo el tratamiento que usted o su familia reciban. Si decide unirse al estudio, es libre de dejarlo en cualquier momento sin explicación. Toda la información que nos suministre o que se tome de sus registros médicos será tratada bajo completa confidencialidad.

Consentimiento

Esta explicación sobre el estudio fue dada por

Fecha

Clínica

Nombre de la participante

Estoy de acuerdo en participar de este estudio y comprendo que mi participación es voluntaria y no afectará mi tratamiento médico de ninguna manera y que toda la información se mantendrá confidencial.

Firma

Firmas de testigos

APENDICE 6: CRONOGRAMA DEL ESTUDIO

	Oct 99	Ene 2000	Feb 2000	Mar 2000	Abr 2000	May 2000	Jun 2000	Jul 2000	Ago 2000	Sep 2000	Oct 2000	Nov 2000	Dic 2000		Sep 2001		Nov 2001	→	Abr 2003	
Revisión y aprobación del protocolo																				
SERG																				
Materiales del estudio																				
Visitas a los sitios de estudio																				
Procedimientos para el estudio piloto																				
Reclutamiento y seguimiento hasta el parto																				
Reuniones de CE/IP																				
Boletín del estudio																				
Reunión CMSD																				

APENDICE 7: REQUERIMIENTOS DE LA DECLARACION CONSORT

Encabezamiento	Descripción	Sección	Página
Título	Estudio identificado como estudio aleatorizado	Primera página	i
Resumen	Resumen estructurado		1
Introducción	Metas, hipótesis	2.6, 2.6	7
Métodos			
Protocolo	Población de estudio	3.3	9
	Intervención	3.2	8
	Resultados	3.4	10
	Tamaño de muestra	3.5.1	10
	Criterios y métodos de análisis	3.5.2	10
	Reglas de interrupción	8.5	15
Asignación			
	Unidad de aleatorización	3.5.2	10
	Métodos utilizados	3.5.2.	10
	Ocultamiento de los grupos y momento de la asignación	3.5.2.	10
	Separación del generador y el ejecutor	3.5.2.	10
Enmascaramiento	Mecanismo	3.2	8
Resultados	Tablas simuladas	Apéndice 2	26

APENDICE 8: DEFINICIONES DE PUNTO FINAL

Las siguientes definiciones están basadas en un reciente informe de la Reunión de Consenso de la Sociedad Canadiense de Hipertensión (Canadian Hypertension Society Consensus Conference) con algunas modificaciones, principalmente en la terminología.³⁵

Punto final del estudio	Definición
Pre-eclampsia	<p>Hipertensión: Presión arterial mayor o igual a 140 y/o 90 mmHg que aparece en dos ocasiones con al menos de cuatro horas a una semana de diferencia después de las veinte semanas de embarazo. La presión arterial diastólica se medirá en el 5to sonido de Korotkoff que es la desaparición de los sonidos.</p> <p>Y</p> <p>Proteinuria: \geq 300 mg en muestra de orina de 24 horas o el nivel correspondiente de 2+ o más en la tira reactiva.</p>
Pre-eclampsia severa	Se define como 160 y/o 110 mmHg o más en dos ocasiones al menos con cuatro horas de diferencia o una sola presión arterial de 160 y/o 110 mmHg o mayor si requirió tratamiento con un antihipertensivo y al menos 2+ de proteinuria.
Pre-eclampsia de comienzo precoz	El criterio anterior encontrado antes de las 32 semanas.
Hipertensión inducida por el embarazo	Hipertensión: Presión arterial mayor o igual a 140 y/o 90 mmHg que aparece en dos ocasiones con al menos cuatro horas a una semana de diferencia después de las veinte semanas <u>sin</u> proteinuria. La presión arterial sistólica será medida al 5to sonido de Korotkoff que es la desaparición de sonidos.
Eclampsia	Aparición de convulsiones asociadas con pre-eclampsia. Notar que los criterios para un diagnóstico de pre-eclampsia pueden <u>no</u> siempre ser evidentes. A menos que se sepa que la mujer es epiléptica, las convulsiones (tipo gran mal) durante el embarazo deberían considerarse como eclampsia incluso si las proteinuria y la alta presión arterial no son evidentes en el momento de las convulsiones.
Otros puntos finales	<p>Parto pretérmino: < 37 semanas.</p> <p>Bajo peso al nacer: < 2,500 gramos.</p>

--	--

17 Referencias

1. Sibai B. Prevention of pre-eclampsia: A big disappointment. *Am J Obstet Gynecol*, 1998;179:1275-1278.
2. Redman CWG, Sacks G, Sargent I. Pre-eclampsia: An excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1999;180:499-506.
3. Levine R, Hauth J, Curet L. et al. Trial of calcium for prevention of pre-eclampsia *N Engl J Med*, 1997; 337: 69-76.
4. Crowther C, Hiller J, Pridmore B, Bryce R, Duggan P, Hague W, Robinson J, and the ACT study group. Calcium Supplementation in Nulliparous Women for the Prevention of Pregnancy-Induced Hypertension, Pre-eclampsia and Preterm birth: An Australian Randomized Trial. *Aust NZ J Obstet Gynaecol*, 1999;39:12-180.
5. Belizán JM, Villar J. The relationship between calcium intake and edema, proteinuria and hypertension-gestosis: an hypothesis. *Am J Clin Nutr*, 1980;33: 2202-2210.
6. Belizán JM, Villar J, Repke J. The relationship between calcium intake and pregnancy-induced hypertension: Up-to-date evidence. *Am J Obstet Gynecol*, 1988;158:898-902.
7. Villar J, Carroli G, Belizán JM. Predictive ability of meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet*, 1995;345:772-776.
8. Villar J, Piaggio G, Carroli G, Donner A. Factors affecting the comparability of meta-analyses and largest trials results in perinatology. *J Clin Epidemiol*, 1997; 50:997-1002.
9. Atallah AN, Hofmeyr GJ, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy to prevent hypertensive disorders and related adverse outcomes (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4. Oxford: Update Software; 1998. Updated quarterly.
10. DerSimonian R. Meta-analysis in the design and monitoring of clinical trials. *Stat Med*, 1996;15:1237-1248.
11. Greenland S. Invited Commentary: A critical look at some popular meta-analytic methods. *Am J Epidemiol*, 1994;140:290-296.

12. Lopez-Jaramillo P, Narvaez M, Felix C, Lopez A. Dietary calcium supplementation and prevention of pregnancy hypertension. *Lancet*, 1990;335:293.
13. Herrera JA, Arevalo-Herrera M, Herrera S. Prevention of pre-eclampsia by linoleic acid and calcium supplementation: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, 1998;91:585-590.
14. Belizan JM, Villar J, Gonzalez L, Campodonico L, Bergel E. Calcium supplementation to prevent hypertensive disorders of pregnancy. *N Engl J Med*, 1991;325:1399-1405.
15. Levine R, Esterlitz J, Raymond E, et al. Trial of calcium for pre-eclampsia prevention (CPEP): Rationale, design and methods. *Controlled Clin Trials*, 1996;17:442-469.
16. Roberts JM. Prevention or early treatment of pre-eclampsia. *N Engl J Med*, 1997; 3337:124-125.
17. Godfrey KM, Forrester T, Barker DJP, Jackson AA, et al. Maternal nutritional status in pregnancy and blood pressure in childhood. *Br J Obstet Gynaecol*, 1994;101:398-403.
18. Campbell DM, Hall MH, Barker DJP, Cross J, Shiell AW, Godfrey KM. Diet in pregnancy and the offspring's blood pressure 40 years later. *Br J Obstet Gynaecol*, 1996;103:273-280.
19. Law CM, de Swiet M, Osmond C, Fayers P, Barker DJP, Cruddas AM. Initiation of hypertension in utero and its amplification throughout life. *BMJ*, 1993;306:24-27.
20. Villar J, Smeriglio V, Martorell R, et al. Heterogeneous growth and mental development of intrauterine growth-retarded infants during the first 3 years of life. *Pediatrics*, 1984;74:783-791.
21. Low J, Handley-Derry M, Burke S, et al. Association of intrauterine fetal growth retardation and learning deficits at age 9 to 11 years. *Am J Obstet Gynecol*, 1992;167:1499-1505.
22. Paz I, Gale R, Laor A, et al. The cognitive outcome of full-term small-for-gestational-age infants at late adolescence. *Obstet Gynecol*, 1995;85:452-456.
23. de Onis M, Blössner M, Villar J. Levels and patterns of intrauterine growth retardation in developing countries. *Eur J Clin Nutr*, 1998;52:S5-S15.
24. Belizán JM, Villar J, Bergel E, del Pino A, Di Fulvio S, Galliano S, Kattan C. Long term effect of calcium supplementation during pregnancy on the blood pressure of offspring: follow-up of a randomized controlled trial. *BMJ*, 1997; 315:218-285.

25. Kushi L, Folsom AR, Prineas RJ, et al. Dietary antioxidant vitamins and death from coronary heart disease in older women: the Iowa Women's Health Study. *N Engl J Med*, 1996;334:1156-1162.
26. Witteman JCM, Willett WC, Stampfer MJ et al. A prospective study of nutritional factors and hypertension among US women. *Circulation*, 1989;80:1320-1327.
27. Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci EL, et al. A prospective study of nutritional factors and hypertension among US men. *Circulation*, 1992;86:1475-1484.
28. Ray J. Commentary: Review: Calcium supplementation in pregnancy reduces high blood pressure and pre-eclampsia but not adverse fetal outcomes. *Evidence-Based Medicine*, 1999;4:44.
29. DerSimonian R, Levine RJ. Resolving discrepancies between a meta-analysis and a subsequent large controlled trial. *JAMA*, 1999;282:664-670.
30. Odendaal HJ, Pattinson RC, Bam R, Grove D, Kotze vW TJ. Aggressive or expectant management for patients with severe pre-eclampsia between 24-34 weeks' gestation: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, 1990;76:1070-1075
31. Lopez MC, Belizán JM, Villar J, Bergel E. The measurement of diastolic blood pressure during pregnancy: Which Korotkoff phase should be used? *Am J Obstet Gynecol*, 1994;170:574-578.
32. Maikranz P, Holley JL, Parks JH, Lindheimer MD, Naragawa Y, Coe FL. Gestational hypercalciuria causes pathological urine calcium oxalate supersaturations. *Kidney Int*, 1989;36:108-113.
33. Curhan CC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med*, 1993;328:833-838.
34. Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, Pitkin R, Rennie D, Schulz KF, Simel D, Stroup DF. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA*, 1996;276(8):637-679.
35. Guidelines for Good Clinical Practice (GCP) for Trials on Pharmaceutical Products. WHO Technical Report Series, No. 850. World Health Organization, Geneva, 1995. pp. 97-137.
36. Helewa ME, Burrows RF, Smith J, Williams K, Brain P, Rabkin SW. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ*, 1997;157:715-725.