



Suplementos vitamínicos, aspirina y prevención de preeclampsia en mujeres de alto riesgo

Vitamin supplements, aspirin, and prevention of preeclampsia in high-risk women

¹Dra. María Lilly García Vásquez

Ministerio de Salud, Guanacaste, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0002-2443-735X>

²Dra. Joseline Cisneros Orozco

Hospital Calderón Guardia, San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0002-0749-1477>

³Dr. Alexis Moya Robles

Investigador independiente, Cartago, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0003-3791-3543>

Recibido
15/03/2022

Corregido
10/04/2022

Aceptado
26/04/2022

RESUMEN

La preeclampsia es una enfermedad hipertensiva del embarazo que afecta a nivel sistémico, se presenta después de las 20 semanas de gestación y representa uno de los trastornos hipertensivos más frecuentes durante esta etapa, lo cual provoca no solo mayor morbimortalidad para la madre, sino también para el producto. En esto radica la importancia de brindar un manejo adecuado y oportuno a pacientes que presentan dicha patología, con el fin de reducir las complicaciones tanto en el embarazo, en el parto y posterior a este para la madre y el producto. El diagnóstico de la preeclampsia y de cualquier otro tipo de trastorno hipertensivo durante en el embarazo se basa en el control prenatal, mediante las tomas de la presión arterial en cada consulta y la valoración sobre la presencia o ausencia de síntomas asociados, principalmente la presencia de síntomas de severidad, siendo estos de vital importancia para orientar al médico tratante sobre las decisiones a tomar con dichas pacientes y así establecer el manejo más adecuado. La prevención de la preeclampsia es la vía principal para reducir posibles escenarios catastróficos para las madres y sus productos. Actualmente, se han planteado muchos métodos que buscan prevenir la aparición de la preeclampsia en mujeres de alto riesgo principalmente, o bien, minimizar las complicaciones que esta patología pueda provocar, siendo los principales el uso de aspirinas y de algunos suplementos.



PALABRAS CLAVE: obstetricia, femenino, complicaciones del embarazo, hipertensión, preeclampsia, ácido acetilsalicílico y vitaminas.

ABSTRACT

Preeclampsia is defined as a hypertensive disease specific to pregnancy with multisystem involvement, which generally occurs after 20 weeks of gestation and represents one of the most frequent hypertensive disorders during this stage, causing not only greater morbidity and mortality for the mother but also for the product, in this lies the importance of providing adequate and timely management to patients who present this pathology, in order to reduce complications both in pregnancy, in childbirth and after it for the mother and the product.

The diagnosis of preeclampsia and any other type of hypertensive disorder during pregnancy is based on prenatal control, through blood pressure measurements at each consultation and assessment of the presence or absence of associated symptoms, mainly the presence of symptoms of severity, these being of vital importance to guide the treating physician on the decisions to be made with these patients and thus establish the most appropriate management. The prevention of preeclampsia is the main way to reduce possible catastrophic scenarios for mothers and their products, currently many methods have been proposed that seek to prevent the appearance of preeclampsia in high-risk women mainly or to minimize the complications that this pathology can provoke, the main ones being the use of aspirin and some supplements.

KEY WORDS: obstetrics, female, pregnancy complications, hypertension, preeclampsia, acetylsalicylic acid and vitamins.

¹ Médica general, graduada de la Universidad de Iberoamérica (UNIBE). Cód. [MED16736](#). Correo: marialilly.17@hotmail.com

² Médica general, graduada de la Universidad de Iberoamérica (UNIBE). Cód. [MED16725](#). Correo: josity@hotmail.com

³ Médico general, graduado de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED). Cód. [MED16551](#). Correo: alexmr.96@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Esta enfermedad recibe su nombre del griego “relámpago” o “brotar violentamente”. Es un cuadro extremadamente grave que puede presentarse durante el embarazo, el trabajo de parto, y en ocasiones en el postparto (1). Los griegos conocían ya de la existencia de la preeclampsia, puesto que Hipócrates (460-377 a. C.) escribió en sus aforismos acerca del cuadro; y Galeno, en el siglo II d. C., estaba de acuerdo con Hipócrates, y comentaba que la epilepsia, la apoplejía, las convulsiones y el tétanos eran también mortales (1).

La preeclampsia no fue diferenciada de la epilepsia hasta 1739 por Sauvages. Entre 1837-1867, la mortalidad materna por esa

causa era del 30%, y a finales del siglo XIX se ubicaba en 24% (1).

Los estados hipertensivos constituyen una importante causa de morbimortalidad materna y perinatal. Son responsables de un 15% de las muertes maternas y la primera causa de mortalidad fetal (1).

La preeclampsia se define como una enfermedad hipertensiva específica del embarazo con compromiso multisistémico, que se presenta generalmente después de las 20 semanas de gestación, más cerca del término, y que se puede superponer a otro trastorno hipertensivo (2). Las pacientes se presentan con cifras tensionales sostenidas por arriba de 140/90mmHg, asociadas a proteinuria (3). La incidencia de

preeclampsia es de un 3-12%, dependiendo del área geográfica y la población estudiada. Normalmente, aparece durante el tercer trimestre del embarazo; un debut más temprano se asocia a un peor pronóstico (1). Debido a la creciente prevalencia de casos de preeclampsia, surge la inquietud de realizar el presente trabajo con el objetivo principal de analizar el uso de diversos suplementos y de la aspirina como posibles métodos preventivos de esta patología, o bien, determinar si carecen de eficacia como protectores en mujeres con alto riesgo de desarrollar preeclampsia, y así orientar al personal médico en la adecuada utilización de estos fármacos como pautas en el manejo de una mujer embarazada con predisposición a la preeclampsia.

METODOLOGÍA

Con el fin de aportar una revisión bibliográfica actualizada sobre el tema mencionado, se realizó una búsqueda donde se utilizaron las bases de datos de Cochrane, Science Direct, SciELO y Medigraphic, con las frases: “obstetricia”, “complicaciones del embarazo”, “preeclampsia”, “uso de aspirina en el embarazo” y “suplementos”, con criterios de inclusión como el idioma inglés o español, artículos de revisión, y publicados entre los años 2017 y 2022. De dicha búsqueda se descartaron aquellos artículos que no cumplían con la información de relevancia requerida, con lo cual se seleccionaron un total de 18 fuentes bibliográficas en los idiomas español e inglés, con una antigüedad de cinco años de publicación.

EPIDEMIOLOGÍA

La preeclampsia complica el 5-7% de todos los embarazos. Ocurre con mayor frecuencia

en mujeres jóvenes y nulíparas, sin embargo, la distribución de frecuencia es bimodal, con un segundo pico en mujeres multíparas mayores de 35 años (4).

La mortalidad materna por preeclampsia es de alrededor 15-20% en países en vías de desarrollo, así como por sus morbilidades (agudas y a largo plazo), muertes perinatales, parto prematuro y restricción del crecimiento intrauterino (5).

FISIOPATOLOGÍA

Si bien es cierto, la preeclampsia es una enfermedad bien conocida y estudiada, no así su fisiopatología, ya que, a pesar de muchas investigaciones, no se ha logrado establecer en concreto su mecanismo fisiopatológico. Se han planteado diversas vías, tanto patológicas como causales, sin embargo, la teoría de la invasión trofoblástica anormal es la que más fuerza ha tomado. Se considera que ese defecto en la placentación y fallo en la reorganización de las arterias espirales conlleva a la liberación de factores tóxicos circulantes con disfunción endotelial (2).

Diversos estudios señalan que el daño endotelial en la preeclampsia produce una reducción en la producción endotelial de prostaglandina I_2 (prostaciclina), un poderoso vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria. La lesión a las células del endotelio expone el colágeno subendotelial y puede activar la agregación y activación plaquetaria, y la liberación del tromboxano A_2 (TXA₂) derivado de las plaquetas, que es un potente vasoconstrictor y estimulador de la agregación plaquetaria (4). Como resultado de esto, se produce hipertensión arterial y la lesión glomerular con proteinuria, que son las principales manifestaciones de la patología.

DIAGNÓSTICO

Se habla de preeclampsia cuando una paciente embarazada, después de las 20 semanas de gestación, presenta una presión arterial sistólica > 140 mmHg o una presión arterial diastólica > 90 mmHg en dos ocasiones, con cuatro horas de diferencia entre ambas tomas, y que además se evidencie proteinuria > 0,3 g en una orina de 24 horas o un índice proteína/creatinina > 0,3 mg, o la presencia de > 2 + en tiras reactivas (5).

Una vez obtenida la presión arterial, es importante indagar y valorar sobre la presencia o ausencia de síntomas de severidad, lo cual es de gran importancia ya que puede orientar al médico tratante sobre las decisiones a tomar con dichas pacientes y así establecer el manejo más adecuado, siempre teniendo como objetivo principal salvaguardar la vida de la madre y el producto.

INDICADORES DE ALTO RIESGO DE PREECLAMPSIA

Entre los factores de alto riesgo de preeclampsia, se pueden identificar las siguientes patologías (5,6,7):

- Enfermedad hipertensiva durante un embarazo anterior.
- Enfermedad renal crónica.
- Enfermedades autoinmunitarias, como lupus eritematoso sistémico o síndrome antifosfolípido.
- Diabetes mellitus pregestacional o gestacional.
- Hipertensión arterial crónica.
- Edad menor a 17 años o mayor 35 años.
- Nuliparidad.
- Gestación múltiple.
- Obesidad.

- Trastornos vasculares.
- Antecedente familiares de preeclampsia.
- Preeclampsia o malos resultados en embarazos previos.
- Infecciones del tracto urinario.
- Uso de tecnología de reproducción asistida.
- Intervalo intergenésico prolongado >10 años.

Tomando en cuenta lo anterior, surge la importancia de conocer los diversos factores de riesgo que pueden ayudar a desencadenar la misma, para establecer de manera oportuna pautas preventivas en este tipo de pacientes.

PREVENCIÓN

La prevención de la preeclampsia es un área de amplia investigación y discusión, que se ha planteado ante la necesidad de reducir las complicaciones que esta patología puede causar tanto a la madre como al producto de la concepción; por ejemplo, la restricción del crecimiento intrauterino, amenaza de parto prematuro y mortalidad materna y fetal; por esto, se proponen diversas medidas tanto no farmacológicas como farmacológicas, de estas últimas, una de las principales es el uso de aspirina durante en el embarazo.

La aspirina o ácido acetil salicílico es un fármaco antiplaquetario que inhibe la síntesis del tromboxano A₂ por acetilación irreversible de la enzima ciclooxigenasa (8), actuando directamente sobre la vasoconstricción y estimulación de la agregación plaquetaria que ocurre en la fisiopatología de la preeclampsia.

Algunos organismos profesionales como el Colegio Americano de Ginecólogos Obstetras y el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido sugieren

la administración profiláctica de aspirina a mujeres embarazadas consideradas de alto riesgo de padecer preeclampsia (9). Muchas interrogantes se han planteado en cuanto a la edad gestacional más adecuada para el inicio de la aspirina, sin embargo, no se ha establecido un consenso de esta (si se considera que las manifestaciones clínicas de preeclampsia se presentan principalmente hacia la segunda mitad del embarazo, se podría considerar iniciarla antes de esta etapa) (10).

En otro escenario, destacan los suplementos como posibles agentes protectores en la preeclampsia, dentro de los cuales se puede mencionar la vitamina C, D Y E y el calcio.

Se conoce como un posible factor contribuyente a la aparición de la preeclampsia puede ser la presencia de cantidades excesivas de productos químicos llamados "radicales libres". Los antioxidantes como la vitamina C, la vitamina E pueden neutralizar los radicales libres (11), mientras que la vitamina D se contrapone o modula el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), el cual se vincula a múltiples factores el exceso de mineralocorticoides, disfunciones endoteliales, anormalidades neuromusculares y actividad simpática que condicionan el balance hídrico y electrolítico amenazando el balance fisiológico entre la madre y el feto (12).

En relación con estos aspectos, se le ha atribuido a la vitamina D un efecto inhibitor sobre las citoquinas proinflamatorias de las interleucina 1 β , interleucina 6, el factor de necrosis tumoral alfa y el interferón gamma, además de un efecto potenciador de las moléculas inmunosupresoras catelicidina e interleucina 10, que puede reducir la respuesta inflamatoria y apoptótica, mientras que un estado deficitario de esta vitamina se

ha postulado como un posible factor de riesgo para desarrollo de preeclampsia (12). En cuanto al calcio la Organización Mundial de la Salud (OMS), ha recomendado indicar un complemento con calcio a las mujeres embarazadas, especialmente para la población de alto riesgo, combinado con una dieta con bajo contenido de calcio (13).

DISCUSIÓN

En Shangai, China, Gu et al. realizaron ensayo clínico aleatorizado prospectivo que analizó a 1105 mujeres de alto riesgo para evaluar los efectos preventivos de las bajas dosis de aspirina en la incidencia de preeclampsia y sus resultados, iniciando el tratamiento a partir de la semana 12 del embarazo hasta el parto, en tres grupos con tres dosis distintas de aspirina (25mg, 50mg y 75mg), donde se concluyó que las dosis bajas de aspirina pueden prevenir la preeclampsia y la preeclampsia temprana, sin embargo, su eficacia depende significativamente de la dosis. Además, demostró reducir las tasas de hemorragia posparto, la restricción del crecimiento fetal, los nacimientos prematuros y las cesáreas (14).

En contraste, Navatnam et al. decidieron realizar un estudio de tipo cohorte prospectivo para determinar si la falta de respuesta a la aspirina podría identificarse en mujeres con alto riesgo de preeclampsia y posibles efectos adversos mediados por la placenta, iniciando con 75 mg de aspirina diariamente y evaluando los resultados de la función plaquetaria con pruebas específicas de ciclooxigenasa, con lo que no se identificó la falta de respuesta de la aspirina en mujeres embarazadas con alto riesgo de preeclampsia. Esta no se relacionó con resultados adversos mediados por la

placenta. El alto grado de respuesta variable e indeterminada de la aspirina indica que la adherencia y la dosificación subóptima son factores más urgentes que deben abordarse para optimizar la efectividad de la aspirina (15).

Banala et al. iniciaron una investigación para evaluar las tasas de éxito de la implementación de aspirina indicada en la guía de 2016 del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) para la prevención de preeclampsia superpuesta en mujeres con hipertensión crónica. Este estudio surge posterior la indicación del ACOG de iniciar 81 mg diarios de aspirina para todas estas pacientes, ya que dicha población representa un importante grupo de mayor atención debido al alto riesgo de presentar preeclampsia sobreagregada. Se iniciaron 81 mg diaria de aspirina entre 12 y 16 semanas.

Este estudio no logró resultados positivos sobre la preeclampsia superpuesta, productos pequeños para la edad gestacional y parto prematuro en el 70 % de la cohorte después de la adopción de las directrices ACOG (16).

En cuanto al uso de antioxidantes, como la vitamina C y E, en la prevención de la preeclampsia, Rumbold et al. concluyeron, con el análisis de 6533 mujeres que recibieron dichos suplementos, que presentaron mayor riesgo de requerir tratamiento antihipertensivo, ingreso hospitalario prenatal por hipertensión, y no existieron diferencias en el riesgo de presentar preeclampsia grave, parto prematuro, recién nacidos pequeños para la edad gestacional o muerte de recién nacidos (11).

Navarri-Ramos et al. comprobaron que las embarazadas con un nivel <15 ng/mL antes de la semana 22 de gestación tienen un

riesgo de preeclampsia cinco veces mayor. A su vez, los neonatos de las mujeres con preeclampsia duplican el riesgo de sufrir hipovitaminosis D.

Parece que el déficit de vitamina D materno puede ser un factor de riesgo independiente para la aparición de preeclampsia. Por otro lado, no se ha hallado evidencia de una disminución en la incidencia de preeclampsia, retraso de crecimiento intrauterino, diabetes gestacional o disminución de la incidencia de cesáreas tras el aporte de suplementos de vitamina D (17).

Asimismo, ningún estudio demostró efectos adversos o tóxicos por administrar suplementos de vitamina D, ni tampoco que esta tenga efectos teratógenos; por tanto, con respecto a la seguridad, parece preferible asumir el riesgo en pro de los beneficios, ya que la aparición de toxicidad es poco probable, y recomendar algún tipo de seguimiento (17).

Por último, Hofmeyr et al. evaluaron el papel del calcio en la prevención de preeclampsia. Compararon pacientes que recibieron dosis altas de calcio (1g/día) con resultados importantes como la reducción del riesgo promedio de hipertensión, reducción significativa del riesgo de preeclampsia, efecto que fue más claro en las embarazadas con regímenes alimentarios bajos en calcio.

También, el riesgo promedio de parto prematuro y muerte materna o morbilidad grave mostraron una reducción importante en este tipo de pacientes. En contraste, las dosis bajas de calcio (500mg/día) mostraron una reducción en la hipertensión y en el ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales, pero no así en el parto prematuro o el nacimiento de mortinatos (18).

RESULTADOS

Las dosis bajas de aspirina pueden prevenir la preeclampsia y la preeclampsia de inicio precoz, sin embargo, su eficacia dependerá significativamente de la dosis. Además, demostraron reducir las tasas de hemorragia posparto, la restricción del crecimiento fetal, los nacimientos prematuros y los partos por cesárea.

Parecen existir factores más importantes, tales como la adherencia y la dosificación subóptima, que determinan en mayormente el alto grado de respuesta al tratamiento con aspirina en ese grupo de pacientes.

En el grupo de pacientes con hipertensión crónica el tratamiento con 81 mg de aspirina no logró resultados positivos para prevenir la preeclampsia superpuesta, productos pequeños para la edad gestacional y parto prematuro en el 70%.

El uso de antioxidantes como vitamina C y E y la vitamina D en la prevención de preeclampsia no demostró ningún impacto positivo en el desarrollo del curso de dicha patología ni en sus posibles complicaciones. El uso de calcio a dosis altas, de 1g/día, es eficaz en la reducción del riesgo promedio de hipertensión, del riesgo de preeclampsia, el riesgo promedio de parto prematuro y muerte materna o morbilidad grave.

CONCLUSIONES

La aspirina se puede considerar un tratamiento farmacológico efectivo para la prevención de la preeclampsia, sin embargo, es recomendable realizar más estudios con el fin de establecer la dosis correcta de aspirina, esto individualizando las patologías subyacentes que puede presentar una mujer embarazada.

En cuanto a la edad gestacional para el inicio del tratamiento con aspirina, parece

ser adecuado iniciarla a partir de las 12 semanas, no demostrándose en los estudios ningún efecto adverso de su uso sobre el feto y la madre; sin embargo, vale la pena realizar investigaciones más a fondo, con el fin de determinar si el inicio de este tratamiento puede ser antes de lo ya mencionado, produciendo un mayor impacto en cuanto a la prevención de la preeclampsia.

Los diversos suplementos propuestos como medidas de prevención de la preeclampsia, tales como la vitamina D, E y C, no son eficaces, a excepción del calcio, el cual sí demostró resultados positivos, por lo cual podría representar una estrategia importante para reducir las consecuencias graves de la preeclampsia en mujeres de alto riesgo, por lo que vale la pena realizar más estudios con el fin de identificar la dosificación correcta de dicho mineral y lograr así potencializar sus resultados positivos en esta población.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mora JL. Preeclampsia-eclampsia [Internet]. Redalyc.org. [citado el 17 de marzo de 2022]. Disponible a partir de: <https://www.redalyc.org/pdf/1702/170216979004.pdf>
2. Pacheco-Romero J. Introduction to the Preeclampsia Symposium. Rev Peru Ginecol Obstet. 2017;63(2):199-206. Disponible a partir de <http://www.scielo.org.pe/pdf/rqo/v63n2/a07v63n2.pdf>
3. Herrera K. Preeclampsia. Revista Médica Sinergia. 2018;3(3):8-12. Disponible a partir de: <https://www.medigraphic.com/pdfs/sinergia/rms-2018/rms183b.pdf>
4. DeCherney A, Nathan L, Lauter N, Roman A. Diagnósticos y tratamientos ginecoobstétricos. Edición 11. México: Mc Graw Hill; 2013.

5. Elizabeth C, Oyaque C, Estefanía M, Tapia M, Alexandra T, Elizabeth C, et al. Factores de riesgo y predictores de preeclampsia: una mirada al futuro [Internet]. Revhipertension.com. [citado el 21 de febrero de 2022]. Disponible a partir de: https://www.revhipertension.com/rlh_1_2018/factores_riesgo_predictores.pdf
6. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. Revista Española Cardiol. 2019;72(2):160.e1-e78.
7. Dulay A. Preeclampsia y eclampsia. Manual MSD [Internet] 2017 [consultado el 03 de abril de 2020]. Disponible a partir de: <https://www.msdmanuals.com/es-cr/professional/ginecolog%C3%ADa-y-obstetricia/anomal%C3%ADas-del-embarazo/preeclampsia-y-eclampsia>
8. Katzung B, Masters S, Trevor A. Farmacología Básica y Clínica. Edición 12. México: Mc Graw Hill; 2012.
9. Voutetakis A, Panagiota P, Kanaka-Gantenbein C. Aspirin for the Prevention of Preeclampsia and Potential consequences for fetal Brain Development. JAMA Pediatrics. 2019;173(7):619-620. Disponible a partir de: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/article-abstract/2734744?resultClick=1>
10. Hernández M, Zayas M, Escobar. Utilidad del ácido acetil salicílico en la prevención de la preeclampsia. Acta Medica del centro. 2019; 13(1):110-118. Disponible a partir de: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medicadelcentro/mec-2019/mec191o.pdf>
11. Rumbold A, Duley L, Crowther CA, Haslam RR. Antioxidants for preventing pre-eclampsia. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2008 [citado el 21 de febrero de 2022];(1):CD004227. Disponible a partir de: <https://www.cochranelibrary.com/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004227.pub3/full/es>
12. González-Wong C, Fuentes-Barría H, Aguilera-Eguía R, Urbano-Cerda S, Vera-Aguirre V. El rol de la vitamina D sobre el riesgo de preeclampsia: Revisión narrativa. Rev Chil Nutr [Internet]. 2021 [citado el 21 de febrero de 2022];48(1):118–25. Disponible a partir de: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182021000100118&lng=es&nrm=iso&tlng=es
13. Organización Panamericana de la Salud. Synthesis of evidence and recommendations for the management of calcium supplementation before and during pregnancy for the prevention of preeclampsia and its complications. Rev Panam Salud Publica [Internet]. 2021 [citado el 21 de febrero de 2022];45:e134. Disponible a partir de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC8559666/>
14. Gu W, Lin J, Hou Y. Effects of low-dose aspirin on the prevention of preeclampsia and pregnancy outcomes: A randomized controlled trial from Shanghai, China. Elsevier [Internet] 2020 [consultado el 03 de abril de 2020];248(7). Disponible a partir de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301211520301548>
15. Navaratnam K, Alfirevic A, Jorgensen A et al. Aspirin non-responsiveness in pregnant women at high-risk of pre-eclampsia. Elsevier [Internet]. 2018 [consultado 2 Ab 2020]; 221 (6). Disponible a partir de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301211517306048>
16. Banala C, Moreno S, Cruz Y, et al. Impact of the ACOG guideline regarding low-dose aspirin for prevention of superimposed preeclampsia in women with chronic hypertension. Elsevier [Internet]. 2020 [consultado el 02 de abril de 2020]. Disponible a partir de <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002937820303227>
17. Navarri-Ramos I, Tarrats-Velasco L, Páez-Maldonado I, Jiménez-Rodríguez JM, Alonso-Fernández S. La vitamina D durante la gestación Vitamin D during gestation [Internet]. Federacion-matronas.org. [citado el 21 de febrero de 2022].
18. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah ÁN, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. Cochrane Libr [Internet]. 2018 [citado el 21 de febrero de 2022];2018(10). Disponible a partir de: <https://www.cochranelibrary.com/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001059.pub5/full/es>