

POSIBLE PAPEL DEL CALCIO EN EL DESARROLLO DE LA TOXEMIA DEL EMBARAZO

José M. Belizán¹ y José Villar²

**Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP),
Guatemala, C. A.**

RESUMEN

El presente artículo revisa una serie de hallazgos que muestran asociación entre la ingesta de calcio y la toxemia del embarazo. Se propone así la posibilidad de que esta ingesta desempeñe cierto papel en el desarrollo de la patología.

Dicha teoría se basa en los siguientes hechos:

- a) Estudios epidemiológicos revelan una relación inversa entre la ingesta de calcio de poblaciones de distintos países y la incidencia de eclampsia.
- b) Estudios nutricionales demuestran que en mujeres embarazadas cuya alimentación ha sido suplementada desde el inicio de la gestación con suplementos que contienen calcio, la incidencia de la patología se reduce significativamente.
- c) Algunos hallazgos demuestran que individuos con alta ingesta de calcio tienen bajas cifras de tensión arterial media, y que ratas sometidas a hipocalcemia desarrollan hipertensión.

Manuscrito recibido: 27-9-78.

1 Científico, División de Desarrollo Humano, INCAP, Guatemala, C. A.

2 Becario de la Oficina Sanitaria Panamericana en el INCAP.

- d) Ciertas peculiaridades del metabolismo del calcio durante el embarazo llevarían a un déficit del calcio circulante: por un lado, los apreciables requerimientos fetales, y por el otro, una función disminuida de los mecanismos compensadores, renal y óseo.

Se requieren una serie de estudios e investigaciones para avalar o rechazar la hipótesis derivada de estas observaciones. De ser comprobada, ello tendría gran trascendencia en la salud pública, dado que la suplementación precoz con calcio permitiría reducir las graves consecuencias de esta enfermedad en el binomio materno-fetal.

I. INTRODUCCION

Las teorías sobre la etiología de la toxemia son tan variadas que se ha dado en llamarla "la enfermedad de las teorías" (1).

Generalmente se acepta que una teoría que explique satisfactoriamente la etiología de la toxemia debe explicar también algunas características de la misma, a saber (2):

1. La influencia predisponente de la nuliparidad, gestación múltiple, mola hidatiforme e hidramnios.
2. Su mayor incidencia en ciertas localidades y entre personas indigentes.
3. Su aparición en el tercer trimestre del embarazo.
4. La mejoría que suele seguir a la muerte del feto.
5. La hipertensión, edema, proteinuria, convulsiones y coma que se presentan en esta condición.

En esta oportunidad no se analizan las distintas teorías existentes, pero se puede afirmar que hasta hoy día no existe ninguna que realmente satisfaga y explique todos los factores antes enumerados.

Presentaremos en esta comunicación una serie de observaciones sugerentes de cierta asociación entre la ingesta de calcio y la aparición de esta patología, las cuales requieren ser confirmadas con futuras investigaciones.

II. OBSERVACIONES PRELIMINARES

Existen evidencias en la literatura que permiten afirmar que la incidencia de toxemia es más alta en las poblaciones malnutridas (3-6), y que también cobra mayor frecuencia y gravedad en las embarazadas cuyo control prenatal ha sido deficiente (7-9).

A partir de los dos factores enumerados, llama la atención la baja incidencia observada en poblaciones urbanas pobres y del medio rural de Guatemala. Estas mujeres, de nivel socioeconómico bajo, consumen una dieta baja en calorías, proteínas y vitaminas, a lo que se suma un control prenatal muy deficiente. En ellas, la incidencia de toxemia encontrada figura entre las más bajas del mundo, siendo similar a la de países desarrollados, donde se aprecia mejor nivel socioeconómico, dieta apropiada y control prenatal aceptable.

Esta observación sugiere la posibilidad de que la población obstétrica guatemalteca constituya un buen modelo para estudiar la etiología de dicha afección, dado que en ella puede haber un factor o factores cuya acción esté previniendo el desarrollo de esta afección.

Un hecho que llama mucho la atención es que, a pesar de su dieta insuficiente, estas poblaciones tienen una alta ingesta de calcio.

El calcio es ingerido en las tortillas de maíz, que constituye el alimento más consumido y difundido en el país. Para ablandar el grano y eliminar su cáscara previo a la elaboración de la tortilla, el maíz se deja toda la noche en remojo con agua con cal (hidróxido de calcio).

La tortilla contiene 196 mg de calcio por 100 g (10) y en poblaciones rurales pobres éste constituye el 50% de la ingesta diaria. Estudios dietéticos realizados en mujeres embarazadas revelan una ingesta diaria de Ca de 787 a 1,320 mg. Además, el Ca proveniente de las tortillas es absorbido en un porcentaje similar al de la leche descremada (11).

Hallazgos similares a los señalados en el caso de Guatemala fueron encontrados en Etiopía. En dicho país, Hamlin (8) informa que le llamó poderosamente la atención la baja incidencia de preeclampsia y eclampsia observada en un hospital público a donde asistían embarazadas de muy bajo nivel socioeconómico y sujetas a mal control prenatal.

Dicho autor cita como ejemplo el hecho de que llegaron a la sala de emergencia de trabajo de parto del hospital 800 emba-

razadas que nunca habían visto a un médico y, de ese total, sólo seis de ellas presentaron síntomas de toxemia, lo que hace una incidencia de 0.750/o. También refiere que en Londres y Sydney, la incidencia en 1952 fluctuaba entre 3 y 50/o, y que con un tratamiento intensivo consistente en dieta hipocalórica, hiposódica e hiperproteica complementada con vitaminas, y con un aumento de los controles prenatales, se logró reducir esa incidencia a 1.80/o. Esta cifra continúa siendo el doble de la determinada en las mujeres de Etiopía (8).

En esa población la alimentación no ha cambiado radicalmente en los últimos 2,000 años. El grano básico es el "teff" (*Eragrostis abyssinica*), cuyo contenido de aminoácidos es similar al del huevo, y tiene también una alta concentración de hierro y calcio. La concentración de calcio es de 110 mg por 100 mg de grano. Estudios dietéticos realizados en Etiopía, han demostrado una ingesta de 1,075 mg de calcio diarios en los adultos. El contenido de calorías fue bajo, mientras que los valores de proteínas fueron aceptables, con una alta ingesta de hierro (12).

III. RELACION ENTRE LA INGESTA DE CALCIO Y LA INCIDENCIA DE TOXEMIA

A. Estudios Epidemiológicos

1. Comparación de tres poblaciones³

En vista de que se contaba con información al respecto, y observando las características peculiares de las diversas regiones, se decidió comparar tres poblaciones: Cali, Colombia (Hospital Universitario del Valle) (13), Estados Unidos de América (Estudio Colaborativo Perinatal) (14), y Guatemala (Hospital Roosevelt) (15).

3 En este estudio participaron los siguientes alumnos del Curso de Posgrado de Salud Pública con Énfasis en Nutrición y Salud Materno-infantil del "Centro de Estudios Superiores en Nutrición y Ciencias de Alimentos (CESNA)", Universidad de San Carlos de Guatemala/INCAP: C. Bruña, S. Castañeda, H. Dardón y G. Sáenz.

Las mismas reúnen características que ameritaron su elección para este estudio: Guatemala y Cali tienen condiciones que favorecen la aparición de la toxemia (mal control prenatal, mala alimentación, bajo nivel socioeconómico). Sin embargo, mientras que en Guatemala la incidencia de toxemia es muy baja, en Cali ésta es muy alta. Por su parte, Estados Unidos acusa cifras de toxemia similares a las de Guatemala, pero bajo condiciones muy diferentes: buen control prenatal, buena alimentación y nivel socioeconómico aceptable.

Como se aprecia en la Tabla 1, Guatemala tiene la más baja incidencia de toxemia y Cali la más alta. Los estudios comparativos de distribución de edad, paridad y control prenatal no mostraron diferencias capaces de explicar la diferente incidencia de toxemia.

En la Tabla 1 se muestra también la ingesta promedio de nutrientes diarios en las poblaciones estudiadas. Se acepta que esta comparación tiene grandes limitaciones porque, al promediarse, se asume que la ingesta es similar en todos los miembros de una familia o de una población dadas. En el caso de mujeres embarazadas, por ejemplo, se sabe que su consumo es inferior a los promedios familiares, por lo menos en las áreas rurales de Guatemala y Colombia, respectivamente.

Como era de esperar, se encontró que en estos dos países, la ingesta de calorías, proteínas, vitamina A, tiamina, riboflavina, ácido nicotínico y vitamina C es menor que en los Estados Unidos. No obstante, con respecto al calcio, llama la atención el hecho de que la población de Guatemala tenga una ingesta de Ca muy superior (5.5 veces) a la determinada en Colombia, y también más alta que la de Estados Unidos (Tabla 1). En la misma Tabla se han incluido los valores correspondientes a Etiopía, pudiéndose observar cifras de preeclampsia muy bajas, con valores de calcio similares a los de Guatemala.

En conclusión, en este limitado estudio epidemiológico se investigaron tres poblaciones con incidencias muy diferentes de toxemia no explicables por factores conocidos, y asociación de esta incidencia con la ingesta de calcio.

2. *Asociación epidemiológica entre ingesta de calcio y toxemia del embarazo*

Valiéndonos de información recogida en la literatura, se elaboró una lista de una serie de países de los cuales se pudo

TABLA 1
INCIDENCIA DE TOXEMIA Y DIETA HABITUAL EN DIFERENTES PAISES

		Guatemala		Estados Unidos	Colombia	Etiopía
		Rural	Urbana			
Incidencia de preeclampsia, ‰		0.6 ^a	4.5 ^b	7.4 ^c	—	0.75 ^e
Incidencia de eclampsia, ‰		—	0.44 ^b	0.5 ^c	1.59 ^d	—
Dieta:	Calorías (Kcal)	2,243 ^f	1,727 ^f	3,200 ^g	1,661 ^h	2,512 ⁱ
	Proteínas totales (g)	66	53	97	41	65
	Calcio (mg)	1,320	787	1,030	240	1,075
	Hierro (mg)	23	18	17	12	430
	Vitamina A (UI)	1,682	1,300	2,190	1,607	2,900
	Tiamina (mg)	1.4	0.9	1.5	0.7	2.7
	Riboflavina (mg)	0.7	0.7	2.3	0.6	0.76
	Acido nicotínico (mg)	12.2	8.8	18	10.3	—
	Vitamina C (mg)	35	38	86	83	34
a	Año 1970–1977 (49).		f	Año 1960 (10).		
b	Año 1971 (16).		g	Año 1961 (24).		
c	Año 1960 (14).		h	Año 1961 (25).		
d	Años 1964–1970 (13).		i	Año 1961 (12).		
e	Año 1962 (8).					

obtener datos confiables de incidencia de eclampsia e ingesta de calcio de la población general. Se tomó la eclampsia como indicador ya que su diagnóstico es más preciso por su sintomatología más clara. Además, porque su gravedad es tal que, en general, las pacientes eclámpicas son remitidas a los centros asistenciales. Este hecho no sucede con la captación de la preeclampsia, la que varía considerablemente de acuerdo con la calidad del control prenatal.

En la Tabla 2 se puede apreciar una serie de países enumerados en orden a su ingesta diaria de calcio. Aquéllos con valores más bajos (rangos de 240-368 mg diarios) tienen las incidencias más altas (rango de 1.59-12.00/00). Los de mayor ingesta (rango de 884-1,100 mg diarios) tienen las incidencias de eclampsia más bajas (rangos de 0.4-0.90/00).

Una posible explicación de esta relación podría partir del hecho de que el principal alimento que aporta Ca es la leche; en consecuencia, países con baja ingesta de leche — que en general son los países de bajo nivel socioeconómico — tienen una alta incidencia de eclampsia. Así, el Ca sería un indicador de la calidad de la dieta de esa población. No obstante, llama la atención el caso de Guatemala y Etiopía; ambos son de bajo nivel socioeconómico, con altas tasas de desnutrición, pero con baja incidencia de eclampsia y altas ingestas de Ca provenientes de la cal con la que se preparan las “tortillas” y el “teff”. Estos hechos hablarían en favor de otros factores no relacionados con la calidad proteica de las dietas, como se ha señalado comúnmente.

B. Estudios Clínicos que Relacionan la Ingesta de Calcio con la Toxemia

1. Estudios dietéticos

Existe una serie de estudios realizados en embarazadas, en los que se comparan las dietas de mujeres toxémicas y no toxémicas. En general, todos ellos demuestran una ingesta inferior en la toxémica. Se ha objetado este hecho, en vista de que las embarazadas con patología pueden haber tenido una ingesta inferior como consecuencia de la misma patología, en lugar de ser la baja ingesta la causa de la toxemia. Chaudhuri (20) estudió la ingesta de 90 embarazadas sin patología y 85 toxémicas, todas ellas con amenorrea de más de 32 semanas. La información fue

TABLA 2

RELACION ENTRE LA INCIDENCIA DE ECLAMPSIA Y LA
INGESTA DE CALCIO DIARIO *per cápita*

País o región	Mg de calcio en la dieta diaria por persona	Incidencia de eclampsia (^o /oo de nacidos)
Colombia	240 (26)	1.59 (13)
Tailandia	266 (26)	3.7 – 6.0 (27)
Jamaica	345 (26)	2.5 (28)
India	347 (26)	12.0 (29)
Japón	368 (26)	Alta incidencia (17)
Israel	884 (26)	0.7 (30)
Reino Unido	1000 (26)	0.9 (31)
Etiopía	1075 (12)	0.9 (32)
Estados Unidos	1100 (33)	0.5 (33)
Guatemala	1100 (26)	0.4 (16)

colectada por el método de recordatorio, utilizando modelos de medidas para auxiliar la memoria de la interrogada. Los componentes de la dieta diaria fueron analizados y comparados entre los grupos. Este investigador encontró que las toxémicas consumían la misma cantidad de proteínas y carbohidratos, una mayor cantidad de grasas que las no toxémicas, y una menor cantidad de calcio, hierro, y vitaminas A, B₁, B₂ y C.

Otra serie de informes de mejor diseño para determinar la influencia de la nutrición sobre la toxemia, corresponden a estudios de dietas de embarazadas con seguimiento de las mismas, para medir cuántas de ellas desarrollan toxemia. Así, Burke y Kirkwood (4) encontraron que en las mujeres que habían clasificado en el grupo con “dieta pobre o muy pobre”, el 44^o/o desarrollaron toxemia. De aquéllas con “dietas regulares”, el 8^o/o desarrollaron toxemia, y en las que tuvieron una “dieta buena o excelente”, ninguna desarrolló la enfermedad.

2. Estudios de suplementación

Probablemente, el mejor diseño para corroborar la participación del calcio en la toxemia es el de administrar calcio a un

grupo de embarazadas, y a uno control, placebo, y luego comparar la aparición de la enfermedad en ambos.

La literatura cuenta con estudios de suplementación con calcio usado en combinación con otros elementos, sin poder atribuir a ningún factor aislado el efecto observado. No tenemos conocimiento de ningún trabajo de suplementación en embarazadas en que el calcio sea el único componente. No obstante, una serie de estudios en los cuales se vio una incidencia menor de toxemia en las mujeres suplementadas, involucraron un aumento en la ingesta de calcio (6, 21-23).

Así, en el estudio de Chaudhuri (22), con sólo la suplementación diaria de tabletas de vitaminas y minerales suministradas desde la 24a semana de embarazo, se logró reducir la incidencia de toxemia de 14.6% en el grupo no suplementado, a 4.8% en el suplementado. Las tabletas contenían: vitamina A, 5,000 UI; vitamina D, 1,000 UI; tiamina, 3 mg; riboflavina, 2 mg; nicotinamida, 20 mg; vitamina C, 30 mg; sulfato de cobre, 5 mg; sulfato de manganeso, 5 mg; sulfato ferroso, 290 mg; fosfato de calcio, 0.25 g y gluconato de calcio, 3 g.

Osofsky (23) comparó un grupo de 118 embarazadas sin suplementación con un grupo de 122 que recibieron suplementación proteica y mineral (Meritene) administradas dos veces por día.

Los grupos eran similares en edad, nivel socioeconómico, páridad, edad gestacional, en el primer control prenatal, niveles de presión arterial y hemoglobina en el primer control. El grupo suplementado tuvo un promedio de 11.1 controles en contraposición a 10.2 del no suplementado ($P < 0.05$).

El grupo no suplementado tuvo presiones sistólica y diastólica más altas, así como un incremento mayor de los valores iniciales en las presiones sistólica y diastólica, y presencia más frecuente de edemas y albuminuria. Todas las diferencias tuvieron significación estadística. Las dietas diarias revelaron las siguientes diferencias significativas:

	No suplementado (n = 118)	Suplementado (n = 122)	
Proteínas	71.3 g	80.3 g	$P < 0.05$
Calcio	673.2 mg	1028.1 mg	$P < 0.01$
Fósforo	1050.2 mg	1314.2 mg	$P < 0.01$
Hierro	9.8 mg	11.7 mg	$P < 0.01$

3. *Tratamiento de la toxemia con calcio*

No existe en la literatura mucha información sobre este tema. La efectividad del sulfato de magnesio en el tratamiento de la preeclampsia grave y la eclampsia ha sido ampliamente demostrada (2). Asimismo, se sabe que las hipocalcemia muy severas, con convulsiones rebeldes al tratamiento con calcio, ceden con la administración de magnesio.

Los investigadores que estudian las toxemias espontáneas de ovejas realizan en primer lugar una medición del Ca y Mg para comprobar si la sintomatología no se debe a hipomagnesemia o hipocalcemia (34, 35). A pesar de ello, encontraron en muchas ovejas diagnosticadas como toxémicas cifras bajas de calcio y magnesio, por lo que aconsejan tratar la toxemia con una inyección intravenosa de Ca y Mg, seguida del tratamiento tradicional (35).

Gurkin (36) trató mujeres toxémicas con iontoforesis nasal aplicando soluciones de calcio al 5^o/. En casos de toxemia moderada ese tratamiento fue efectivo, logrando detener el progreso de la enfermedad en la mayoría de ellos. En casos de toxemia severa fue necesario asociar el tratamiento de calcio con magnesio.

C. *Niveles de Calcio Sanguíneo en Embarazadas Toxémicas*

Una serie de estudios al respecto describen los valores de calcio sérico de embarazadas toxémicas comparadas con los de no toxémicas. Mientras que algunos autores encontraron diferencias significativas (37, 38), otros no las hallaron (39, 40). Chaudhuri (38), midiendo calcio total sérico, encuentra los siguientes valores:

	N	Promedio	E.E.
Control	25	8.64	0.15
Preeclampsia severa	35	7.92	0.09
Eclampsia	21	7.97	0.11

Lamentablemente, en la mayoría de los trabajos se ha medido sólo calcio sérico total, por lo que sería de interés estudiar el comportamiento del calcio iónico, ya que los niveles de calcio total están muy influenciados por la concentración proteica, principalmente por las albúminas.

Morrison y col. (41) midieron calcio en líquido cefalorraquídeo en un grupo de toxémicas y lo compararon con el de embarazadas no toxémicas. En las eclámpticas los valores de calcio fueron inferiores a los determinados en las embarazadas normales.

La relación entre hipocalcemia y toxemia en las ovejas ya ha sido descrita.

IV. POSIBLE PAPEL DEL CALCIO EN EL DESARROLLO DE LA TOXEMIA

A. *Antecedentes*

El posible papel del calcio en la etiología de la toxemia tuvo gran auge en la literatura obstétrica en el período de 1930 a 1950.

La hipótesis se originó en la similitud del cuadro de eclampsia con el de tetania. Como sabemos, la tetania se debe a hipocalcemia por hipoparatiroidismo.

En ese sentido, hace más de veinte años Page y Page (42) relacionaron las contracciones tónicas y clónicas de los músculos gemelos, el hormigueo en las extremidades y los calambres que se presentan frecuentemente en el último trimestre del embarazo, con la sintomatología prodrómica de la tetania. Con base en ello, sugirieron que este síndrome correspondía a un aumento de la irritabilidad neuromuscular por hipocalcemia.

Posteriormente, el posible papel etiológico o favorecedor de la hipocalcemia en la toxemia fue perdiendo importancia hasta caer en el olvido. Ello se debió a varios hechos: a) los estudios que evidenciaron reducción en la incidencia de toxemia siempre señalaron una suplementación de calcio combinado con otros nutrientes, y no se hallaron estudios de suplementación exclusiva con calcio; b) no se pudo explicar las alteraciones fisiopatológicas de la toxemia por la hipocalcemia; c) de comprobarse el mecanismo anterior, ¿cómo explicar la presencia, durante el embarazo, de los déficits de calcio tan severos que no ocurren en otras etapas fisiológicas de la vida?; y d) ¿cómo asociar todas las particularidades de la aparición de la toxemia enumeradas en la Introducción con un mayor déficit de calcio circulante y de ese modo favorecer la aparición de la toxemia?

Se tratará de describir aquí progresivamente algunos hechos interesantes encontrados en la literatura, que explican algunos de los interrogantes. Todavía quedarán algunas preguntas sin respuesta o ciertos hallazgos por confirmar, los cuales deben ser motivo de futuras investigaciones.

B. Posible Papel del Calcio en la Etiopatogenia de la Toxemia

1. Hipertensión arterial

El hecho fisiopatológico básico de la toxemia es el aumento de la resistencia vascular periférica. La serie de alteraciones anatomopatológicas vistas en este cuadro los explicaría esta vasoconstricción (43). Asimismo, gran parte de los síntomas pueden ser explicados por una insuficiente irrigación consecuente a la vasoconstricción (43).

A través del estudio de las "aguas duras" se ha visto el efecto beneficioso que la ingesta de calcio ejerce sobre la tensión arterial. Así, se observó que individuos que ingerían aguas duras, cuyo contenido de calcio es alto, presentaban menor incidencia de muertes por enfermedades vasculares debido a cifras más bajas de tensión arterial (44, 45). En un trabajo realizado en Nueva Guinea se midió la concentración de calcio del agua en el recorrido del río Wogupmeri. Además, se tomaron las cifras de tensión arterial entre los pobladores de las zonas en las riberas del río. Estas poblaciones son muy aisladas, tienen poco contacto con el medio exterior, y toda el agua que utilizan la surte el mencionado río. Se observó que a medida que se alejaba del nacimiento del río, la concentración del calcio del mismo disminuía y que las cifras tensionales de la población aumentaban (Tabla 3) (46).

En estudios realizados en ratas, Kobayashi (47) encontró que los animales deficientes en calcio experimentaban un incremento en la presión arterial de 100 mm Hg a 145 mm Hg. Este incremento empeoró al administrar a las ratas tabletas de NaCl. La suplementación de estos animales con calcio fue satisfactoria en varios de ellos; se estabilizó la presión arterial en 100 mm Hg, y se logró lapsos de vida más largos en las ratas.

La posible participación del calcio en el desarrollo de la hipertensión durante el embarazo podría tener, pues, dos explicaciones:

TABLA 3

PRESION ARTERIAL EN RELACION AL CONTENIDO DE CALCIO DEL AGUA BEBIBLE EN
POBLACIONES DE NUEVA GUINEA
(Tomado de Masironi *et al.* (46))

Sexo	N	Calcio en el agua (ppmm)	Presión arterial sistólica (mm Hg) ($\bar{x} \pm$ D.E.)	Presión arterial diastólica (mm Hg) ($\bar{x} \pm$ D.E.)
Masculino	15	9.6 (7.2 – 15.3)	104.5 \pm 12.5***	67.4 \pm 5.3***
	31	4.4 (3.2 – 4.7)	111.6 \pm 13.4	69.7 \pm 8.2
	26	1.7 (1.2 – 2.7)	115.8 \pm 9.9***	75.1 \pm 9.2***
Femenino	21	96	108.9 \pm 12.3**	70.7 \pm 7.9*
	53	44	107.6 \pm 13.6	70.7 \pm 7.9
	24	1.7	117.5 \pm 13.8**	74.7 \pm 7.5*

Diferencias significativas: * 0.05 < P < 0.1.
** 0.02 < P < 0.05.
*** 0.002 < P < 0.01.

a) Que los valores bajos de calcio, *per se* o en combinación con otros factores presentes en el embarazo, produzcan un aumento en la tensión arterial. (En el punto C se describen peculiaridades del metabolismo del calcio en el embarazo que explicarían marcadas disminuciones del calcio iónico sanguíneo).

b) Que las mujeres con buena ingesta de calcio tengan valores previos de tensión arterial bajos, lo que prevendría el desarrollo de hipertensión y, consecuentemente, del cuadro de toxemia.

Con base en diversos informes es factible deducir que el comportamiento de la tensión arterial media tiene importancia en el desarrollo de la toxemia. Friedberg y Hochuli (17) comentan que en poblaciones negras de algunas partes de Africa (Nigeria, Tanganica) donde la eclampsia es prácticamente desconocida y la incidencia de preeclampsia oscila entre 1 y 2^o%, la tensión arterial promedio es baja (por ejemplo, en Nigeria el promedio es de 105/65 mm de Hg). La población negra de Estados Unidos, en cambio, tiene una frecuencia de toxemia alta con niveles de tensión arterial más altos que los determinados en la población negra de Nigeria o Tanganica.

McGillivray (19), estudió distintas regiones de Gran Bretaña, encontrando en las poblaciones de Irlanda y Escocia las tensiones arteriales medias más altas, mientras que en Londres encontró las más bajas. La albuminuria gravídica de esas poblaciones fue de 4.1^o% en Escocia, 3.5^o% en Irlanda y 2.9^o% en Londres.

En Guatemala, donde la población presenta cifras bajas de tensión arterial (48), la incidencia de toxemia es muy baja (Tabla 1). Por otro lado, en una población del área rural de Guatemala con alta ingesta de calcio debido al consumo de tortilla, y donde la incidencia de toxemia es de 0.3^o%, no se observó el esperado aumento en las cifras tensionales en el tercer trimestre del embarazo (49).

2. Otros signos de la preeclampsia

Los otros signos de la preeclampsia podrían ser consecuencia de la isquemia consecutiva a la vasoconstricción. No obstante, se requiere de estudios adicionales para comprobar si la hipocalcemia puede tener algún efecto directo en la aparición de los mismos. A título de ilustración, solamente se describen algunos hallazgos que podrían dar inicio a investigaciones futuras.

a) *Edema*: Se ha visto que la hipocalcemia produce cierta alteración en la permeabilidad celular, con salida de sodio al intersticio (50).

b) *Albuminuria*: El aumento de la resistencia vascular produce lesiones isquémicas renales con lesiones glomerulares difusas, lo que podría explicar la albuminuria.

c) *Aumento de la contractibilidad uterina*: Se ha visto que en la toxemia hay un aumento en la intensidad de las contracciones uterinas, así como en la respuesta del músculo uterino a la ocitocina. El papel del calcio como estabilizador de membranas y el aumento de excitabilidad muscular que se produce en la hipocalcemia son datos bien conocidos.

3. *Eclampsia*

El cuadro de la eclampsia es muy similar al que se observa en la tetania por hipoparatiroidismo. Asimismo, se han observado cuadros de hipocalcemia con convulsiones rebeldes al tratamiento con calcio, y que ceden muy bien con la administración de Mg. Como se detalló antes, el sulfato de Mg tiene un efecto muy beneficioso en el tratamiento de la eclampsia.

C. *Metabolismo del Calcio en el Embarazo*

De ser aceptada la teoría de que la hipocalcemia podría, *per se*, causar un considerable aumento de la tensión arterial y, consecuentemente, la aparición de la toxemia, es necesario responder a la pregunta de por qué los valores tan bajos de calcio que provocan este aumento se encuentran presentes durante el embarazo, y no lo están en otros estados fisiológicos del individuo.

Trataremos de comentar una serie de peculiaridades del metabolismo del calcio en el embarazo que pueden servir de ayuda para responder a esta pregunta.

1. *Requerimientos fetales*

El feto requiere considerable cantidad de calcio para su desarrollo. El contenido de calcio del mismo aumenta bruscamente a partir de la 30a. semana, aproximadamente. El feto a

término tiene 28.2 g de calcio, y un 80% de esta cantidad es adquirida en el 3er trimestre (51) (Véase Tabla 4).

TABLA 4
CANTIDADES TOTALES DE CALCIO Y FOSFORO EN EL FETO
(Tomado de Pitkin (51))

	Semanas de embarazo				
	15	20	30	35	40
Peso fetal, kg	0.2	0.5	1.5	2.5	3.5
Contenido de calcio, g	0.6	1.5	10.2	19.0	28.2
Contenido de fósforo, g	0.6	—	6.5	11.9	16.2

2. *Mecanismos compensadores de la hipocalcemia*

Al producirse bajas ingestas de calcio, el organismo echa mano a una serie de mecanismos para mantener los niveles de calcio iónico sanguíneo. Los más importantes son: aumento de la liberación del calcio óseo, disminución de la excreción renal de calcio por aumento de la reabsorción tubular y aumento en la absorción intestinal del mismo y en la síntesis de paratohormona; los dos primeros están muy disminuidos durante el embarazo.

a) *Liberación del calcio óseo*: Es bien conocido el papel de los estrógenos sobre la liberación ósea del calcio. Una disminución de los estrógenos (como sucede en la menopausia) produce un aumento en la liberación ósea del calcio, facilitando la aparición de la osteoporosis. Por el contrario, el aumento de los estrógenos produce una disminución de esta liberación bloqueando este mecanismo compensador de la hipocalcemia (52-54). Con dosis de estrógeno tan bajas como la de los anticonceptivos hormonales, se produce una significativa reducción de los niveles séricos de calcio (52, 53). En efecto, una serie de estudios ha revelado que en las mujeres que ingieren estos anticonceptivos las cifras de tensión arterial aumentan en forma significativa (55, 56).

Por otra parte, también se ha visto que embarazos sucesivos en madres con baja ingesta crónica de calcio, no se acompañan de evidencia radiológica de desmineralización ósea (57).

Durante el embarazo ocurren considerables aumentos de los

estrógenos, llegando a cifras 100 veces superiores para el estradiol y la estrona, y 1,000 veces para el estriol, con respecto a la mujer no embarazada. Este incremento es mayor en el tercer trimestre.

b) *Excreción renal:* La reabsorción de Ca es muy sensible a los niveles sanguíneos del ion, produciéndose un aumento de la misma cuando la calcemia disminuye. Durante el embarazo este mecanismo compensador está disminuido. Se ha comprobado que la excreción renal de calcio aumenta durante el embarazo correlacionado con el aumento de la depuración de creatinina, posiblemente debido a un incremento de la tasa de filtración glomerular (58). En un estudio metabólico se constató que en embarazadas con ingestas de 1 g de calcio, el balance positivo de éste no alcanzaba a cubrir las necesidades fetales. Esto hizo postular al autor la posibilidad de que la alta excreción urinaria de calcio vista en estas mujeres era obligatoria (59).

c) *Absorción intestinal:* Este mecanismo compensador está aumentado durante el embarazo, y llega al doble del observado en mujeres no embarazadas (60).

d) *Paratohormona y calcitonina en el embarazo:* Durante la gestación se produce un aumento de paratohormona (PTH) (61; 62), pero los niveles de la misma no correlacionan con los niveles de calcio (62). Los estrógenos y los corticosteroides inhiben el efecto estimulante de la PTH sobre la reabsorción ósea (63). Por otro lado, la actividad de calcitonina (CT) también está incrementada durante el embarazo (64), con aumento en sus efectos hipocalcémiantes (65). La CT disminuye los niveles plasmáticos de calcio inhibiendo la liberación ósea de calcio (66), efecto que es particularmente notorio en presencia de PTH (67). El aumento de los efectos hipocalcémiantes de la calcitonina en el embarazo puede ser explicado por la disminución de la liberación ósea de calcio debida a los estrógenos y a los corticosteroides.

En síntesis, dos hormonas involucradas en la homeostasis del calcio (PTH y CT), de mecanismos opuestos, están aumentadas durante el embarazo, período en el que los estrógenos y corticosteroides juegan un papel muy activo en la inhibición de la liberación ósea de calcio.

3. *Requerimientos maternos de calcio durante el embarazo*

En el estudio realizado por Duggin y col. (59), estos investiga-

dores vieron que cuando administraban 2 g de calcio diarios a la embarazada, con esas cifras apenas se lograba obtener un balance positivo que se aproximara a los requerimientos fetales diarios. Por este motivo, concluyen que la embarazada debe ingerir 2 g diarios de calcio. (Las recomendaciones nutricionales de la mayoría de los países oscilan entre 1 y 1.5 g diarios). De todos los países de los que se dispone de información, ninguno, inclusive los más desarrollados, alcanza valores promedios de ingesta de 2 gramos (26).

Es fácil, pues, deducir el enorme déficit que deben tener las mujeres embarazadas de países subdesarrollados, donde la ingesta diaria de calcio fluctúa entre 0.2 y 0.4 g diarios.

Este hecho cobra mayor importancia en el caso de las embarazadas adolescentes, quienes para lograr una buena mineralización necesitan tener una retención diaria de 400 mg, para lo cual deben ingerir entre 1.0 y 1.6 g diarios de calcio (68).

4. Niveles de calcio sérico en embarazadas normales

Todos los mecanismos mencionados resultan en una disminución de los valores séricos de calcio iónico en el último trimestre del embarazo, aun en embarazadas cuya dieta es adecuada (Tabla 5) (54).

D. Asociación de la Hipocalcemia con Factores Relacionados con la Aparición de la Toxemia

Como ya se ha descrito, hay una serie de factores que se asocian con la aparición de toxemia, los que cualquier teoría etiopatogénica de esta enfermedad debe explicar.

Se considera necesario realizar una serie de investigaciones básicas y de orden clínico, para poder asociar estas eventualidades con una mayor hipocalcemia. Por el momento, daremos algunas explicaciones tentativas que, obviamente, necesitarán ser sujetas a futuras investigaciones.

La aparición de la toxemia en el *tercer trimestre* podría estar favorecida por el brusco aumento de los requerimientos cálcicos fetales y el incremento observado en la depuración renal de la creatinina. Los estrógenos aumentan también considerablemente en el tercer trimestre, y al entorpecer éstos la liberación ósea de calcio, ayudarían a agravar el déficit sanguíneo de este mineral.

TABLA 5

VALORES SANGUINEOS DE CALCIO DURANTE EL EMBARAZO

(Tomado de Tan, Raman y Sinnathray (54))

	1er. trimestre	2o. trimestre	3er. trimestre	<u>Significado de las diferencias entre trimestres</u>		
				1 y 2	1 y 3	2 y 3
Calcio total (mg/100 ml suero)	8.81 ± 0.18 (64)	8.94 ± 0.11 (46)	8.76 ± 0.07 (65)	0.6 <P> 0.05	0.8 <P> 0.7	0.2 <P> 0.1
Calcio iónico (mg/100 ml suero)	4.43 ± 0.12 (18)	4.41 ± 0.06 (52)	4.21 ± 0.04 (36)	0.9 <P> 0.8	P < 0.05	P < 0.01

La mayor incidencia en *mujeres jóvenes* podría deberse al requerimiento adicional que ellas tienen para su crecimiento.

La mejoría del cuadro consecutiva a la *muerte del feto* se podría explicar por el cese del requerimiento fetal de calcio y por el brusco descenso que se produce en la secreción de estrógenos después de esta muerte. En un estudio en el que se midió calcio inmediatamente después del parto y a las 48 horas del mismo, se observó un marcado aumento de los valores en esta segunda medición, los cuales llegaron a cifras similares a las de mujeres no embarazadas (40). Los autores sugieren que este aumento se debe a una activación de la glándula paratiroidea o a una inhibición de la secreción de tirocalcitonina por la glándula tiroidea, dado que la actividad de esta glándula está aumentada durante el embarazo y descendiende en el período de posparto (69).

No obstante, estudios de la función tiroidea posparto, medida por el PBI (yodo ligado a las proteínas), muestran descensos hacia las cifras preembarazo a las seis semanas posparto (69). Esta gran diferencia en términos de tiempo hace suponer que sea otro mecanismo el responsable del brusco aumento de los niveles de calcio en el período posparto.

Este aumento rápido y marcado del calcio, después del parto, es muy similar al descenso de los estrógenos, ya que éstos bajan bruscamente después del parto, lográndose a las 35 horas una disminución de 100^o/o para estrona y estradiol, y a las 65 horas, para estriol. Los valores descenden a un 50^o/o aproximadamente a las cinco horas posparto (70).

Al producirse la muerte fetal se producen en los estrógenos caídas similares a las observadas en el posparto, siendo el estriol el que descendiende más rápidamente, dada la participación fetal en su síntesis. Lamentablemente, no tenemos conocimiento de ningún trabajo en el que el calcio iónico haya sido medido después de la muerte fetal ni en períodos cortos luego del parto.

Las *diferentes distribuciones geográficas*, bien podrían explicarse a partir del caso de poblaciones que, como las de Guatemala o Etiopía, ingieran más calcio a causa de sus peculiaridades alimentarias: tortillas con cal, teff, "aguas duras", etc.

La mayor incidencia en cuanto a *indigentes* sería consecuencia de la baja ingesta de leche y sus derivados por parte de estas poblaciones.

A una serie de causas que aumentan el tamaño y la actividad de la placenta se les ha llamado *hiperplacentosis*. Todas ellas se asocian con una mayor incidencia de toxemia: mola hidatiforme,

hidrops fetalis, embarazos múltiples, y diabetes (1).

En la mola hidatiforme se ha visto que mientras más activa es la placenta más frecuente y severa es la toxemia (71). En el *hidrops fetalis* la presencia de toxemia tiene relación directa con el tamaño de la placenta y no está determinada por la causa que produjo el *hidrops* (72).

De comprobarse alguna asociación entre factores placentarios (por ejemplo hormonales), hipocalcemia y toxemia, la mayor frecuencia de la toxemia en estos cuadros sería debida a un aumento de la función placentaria.

V. COMENTARIOS

La revisión objeto de este artículo permite enunciar que hay fuertes evidencias como para postular una asociación entre la ingesta de calcio y la toxemia del embarazo.

Este hecho podría tener implicaciones prácticas de importancia, dado que la administración de calcio a mujeres en etapas precoces de embarazo podría prevenir el desencadenamiento de esta patología.

No obstante, es necesario reunir más evidencia a través de nuevos estudios e investigaciones para afirmar esta asociación y poder así postular el tratamiento sugerido.

Como se dijo anteriormente, no hay estudios de suplementación en mujeres embarazadas en las que el calcio sea el único suplemento. Una investigación de este tipo, administrando calcio desde períodos tempranos del embarazo y empleando un grupo control que reciba placebo, detectando en todas ellas la aparición de toxemia, sería de utilidad para reforzar la hipótesis. Ajeno a ello, tendría importantes implicaciones de orden práctico para la prevención de esta patología.

Se requiere además, de estudios epidemiológicos prospectivos que reúnan una información más precisa. Se necesitará también de estudios fisiopatológicos y de balance en animales, para dilucidar la participación de compuestos placentarios, su asociación con el metabolismo del calcio, y los mecanismos que podrían favorecer la aparición de toxemia. Sería de utilidad, asimismo, valorar el papel del calcio como coadyuvante en el tratamiento de la toxemia y disponer de valores de calcio iónico en embarazadas toxémicas, comparándolos con los de no toxémicas.

SUMMARY

POSSIBLE ROLE OF CALCIUM IN THE DEVELOPMENT
OF TOXEMIA OF PREGNANCY*Summary*

The present article reviews a series of findings that show an association between calcium intake and toxemia of pregnancy, suggesting a possible role of this intake in the development of the pathology.

This theory is based on the following facts:

- a) Epidemiological studies demonstrate an inverse relationship between calcium intake in populations of different countries and the incidence of eclampsia.
- b) Nutritional studies show that in pregnant women who received supplements containing calcium from the beginning of their pregnancy, a significant reduction in the incidence of the pathology is observed.
- c) Certain findings show that individuals with high calcium intake have low blood pressure readings, and that rats with hypocalcemia develop hypertension.
- d) Certain metabolic peculiarities of calcium during pregnancy would lead to a deficit of circulating calcium: on the one hand the greater fetal requirements and, on the other hand, a diminishing of the renal and osseous compensating mechanisms.

A series of studies and more research are needed to prove or reject the hypothesis derived from these observations. If it proved to be true, this would be of great importance for public health, since early calcium supplementation would decrease the serious consequences this disease causes in the mother and fetus.

(An English version of the present article is available upon request to the authors. However, the bibliographic citation should be the Spanish title as it appears in this number of *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*).

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen la inestimable colaboración prestada por el Jefe de la Biblioteca del INCAP, Lic. Guillermo Palma, y por el personal de la misma.

BIBLIOGRAFIA

1. Jeffcoate, T.N.A. Pre-eclampsia and eclampsia: the disease of theories. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 59: 397-404, 1966.
2. Hellman. L. M. & J. A. Pritchard, con la colaboración de R. M. Wynn. *Williams Obstetricia*. Barcelona, España, Salvat Editores, S. A., 1973, 1076 p.
3. Brewer, T. H. Metabolic toxemia of late pregnancy. *Gynaecologia (Basel)*, 167: 1-8, 1969.
4. Burke, B. S. & S. B. Kirkwood. Problems and methods in nutrition services for pregnant women. *Am. J. Pub. Hlth*, 40: 960-965, 1950.
5. Chaudhuri, S. K. & D. Phil. Role of nutrition in the etiology of toxemia of pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 110: 46-48, 1971.
6. Tompkins, W. T. & D. G. Wiehl. Nutritional deficiencies as a causal factor in toxemia and premature labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 62: 898-919, 1951.
7. Baird, D. Social factors in obstetrics. *Lancet*, 1: 1079-1083, 1949.
8. Hamlin, R. H. J. Prevention of pre-eclampsia. *Lancet*, 1: 864-865, 1962.
9. Stevenson, R. B. C. The prevention of eclampsia and severe pre-eclampsia. *J. Obstet. Gynaecol. Brit. Cwllth*, 65: 982-987, 1958.
10. Flores, M. Food patterns in Central America and Panama. En: *Tradition Science and Practice in Dietetics. Proceedings of the 3rd. International Congress of Dietetics, London, July 10-14, 1961*. Yorkshire, Great Britain, Wm. Byles and Sons Limited of Bradford, 1961, p. 23-27.
11. Braham, J.E. & R. Bressani. Utilización del calcio del maíz tratado con cal. *Nutr. Bromatol. Toxicol.*, 5: 14-19, 1966.
12. U. S. Interdepartmental Committee on Nutrition for National Defense. *Ethiopia, September 1959*. Washington, D. C., Department of Defense, 1959.
13. Neutra, R. A case-control study for estimating the risk of eclampsia in Cali, Colombia. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 117: 894-903, 1973.
14. Niswander, K., M. Gordon *et al.* *The Women and Their Pregnancies. The Collaborative Perinatal Study of the National Institute of Neurological Diseases and Stroke*. Washington, D. C., U.S. Government Printing Office, 1972 (DHEW Publication No. (NIH) 73-379).
15. Información personal. Departamento Estadístico del Hospital Roosevelt de Guatemala, 1972.
16. Úbico, F. *Eclampsia*. Tesis de graduación de Médico y Cirujano. Guatemala, Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas, 1971.
17. Friedberg, V. & E. Hochuli. Enfermedades específicas del embarazo.

- En: *Ginecología y Obstetricia*. Tomo II. Embarazo y Parto. O. Käser, V. Friedberg, K. G. Ober, K. Thomsen y J. Zander (Eds.). Barcelona, España, Salvat Editores, S. A., 1970, p. 390-446.
18. Clamon, A. D. & H. M. Bell. Pregnancy in the very young teenager. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **90**: 350-354, 1964.
 19. McGillivray, I. Some observations on the incidence of preeclampsia. *J. Obstet. Gynaecol. Brit. Cwlth*, **65**: 536, 1968.
 20. Chaudhuri, S. K. Dietetic deficiency in toxemia of pregnancy. *Indian Practitioner*, **22**: 131-134, 1969.
 21. Holmes, O. M. Protein diet in pregnancy. *West J. Surg.*, **49**: 56-60, 1941.
 22. Chaudhuri, S. K. Effect of nutrient supplement on the incidence of toxemia of pregnancy. *J. Obstet. Gynecol. (India)*, **19**: 156-161, 1969.
 23. Osofsky, H. J. Relationships between prenatal medical and nutritional measures, pregnancy outcome, and early infant development in an urban poverty setting. I. The role of nutritional intake. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **123**: 682-690, 1975.
 24. Departamento de Agricultura de los Estados Unidos de América. *Alimentos, Agricultura, Mercados y Consumo*. A. Steffernd (Ed.). México, Administración de Cooperación Internacional (I.C.A.), 1961, 1195 p.
 25. U. S. Interdepartmental Committee on Nutrition for National Defense. *Colombia, May-August, 1960*. Washington, D. C., U. S. Department of Defense, 1961.
 26. Nordin, B. E. C. (Ed.). *Calcium, Phosphate and Magnesium Metabolism, Clinical Physiology and Diagnostic Procedures*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1976, 683 p.
 27. Stahlie, T. D. The natural history of pregnancy and childbirth in Thailand. *Trop. Geogr. Med.*, **2**: 127-137, 1960.
 28. Dixon, H. G. & M. Anderson. Survey of preeclampsia and eclampsia, 1958-59. *Pathol. Microbiol. (Basel)*, **24**: 498-503, 1961.
 29. Gopalan, C. Effect of nutrition on pregnancy and lactation. *Bull. Wld Hlth Org.*, **26**: 203-211, 1962.
 30. Brzezinski, A., D. M. Serr & Z. Koren. Comparative studies on preeclampsia and eclampsia in Israel immigrant populations. *Pathol. Microbiol. (Basel)*, **24**: 452-456, 1961.
 31. Butler, N. R. & E. D. Alberman. Perinatal problems. En: *The Second Report of the 1958 British Perinatal Mortality Survey*. Edinburgh, Livingstone, 1969, p. 36.
 32. Huber, A. & H. W. Boldt. Probleme der Geburtshilfe und Gynätologie in einem Afrikanachen Entwicklungsland (Athiopen). *Bibl. Ginaec.*,

- 47: 1-128, 1968.
33. McGanity, W. J., R. O. Cannon, E. B. Bridgforth, A. B. Margaret, P. Martin, P. M. Densen, J. A. Newbill, G. S. McClellan, A. Christie, J. C. Peterson & W.J. Darby. The Vanderbilt cooperative study of maternal and infant nutrition. VI. Relationship of obstetric performance to nutrition. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 67: 501-527, 1954.
 34. Saba, N. & N. F. Cunningham. Plasma corticosteroid levels in ovine pregnancy toxemia and hypocalcemia. *Res. Vet. Sci.*, 12 (5): 483-485, 1971.
 35. Simensen, M. G. Under Sogelser Vedrorende Draegtishedssyge has Jar (Investigations on pregnancy toxemia of ewes). *Nord. Vet. Med.*, 23 (2): 99-113, 1971.
 36. Gurkin, J. A. Experience with the use of nasal calcium iontophoresis in the treatment of late toxemia in pregnancy. *Pol. Typ. Lek.*, 22: 214-215, 1967.
 37. Brunelli, B., A. Fannelli & E. Polimanti. Il comportamento del magnesio, calcio, fósforo e proteinemia totale del siero nel neonato immaturo, a termine e nella madre, in condizione normali e nella gestosi. *Arch. Obstet. Ginecol.*, 71 (6): 633-646, 1966.
 38. Chaudhuri, S. K. Calcium deficiency and toxemia of pregnancy. *J. Obstet. Gynecol (India)*, 19: 313-316, 1969.
 39. Dottaviano, E. J. Contribuição no estudo de gestação normal e patológica: variações plasmáticas e urinarias das proteínas dos íones cálcio, fósforo, sódio e potássio e do hematocrito. (2a. parte). *Maternidad e Infancia*, 29 (2): 203-207, 1970.
 40. El Shazly, A. H., B. A. Bassumoy, T. A. Hafez & M. Nahas. Maternal and foetal serum calcium and phosphate levels in normal and abnormal pregnancy. *J. Egypt Med. Assoc.*, 58: 127-133, 1975.
 41. Morrison, J. C., D. W. Whybrew, W. L. Wiser, E. T. Bucovaz & S. A. Fish. Laboratory characteristics in toxemia. *Obstet. Gynecol.*, 39: 866-872, 1972.
 42. Page, E. W. & E. P. Page. Leg cramps in pregnancy: etiology and treatment. *Obstet. Gynecol.*, 1: 94, 1953.
 43. Caldeyro-Barcia, R. Pathophysiology of the hypertensive disease of pregnancy and childbirth. Presentado en: Meeting on Hypertensive Disease of Pregnancy, Childbirth and the Puerperium (Toxaemia) Geneva, 29 August - 2 September, 1977. Geneva, WHO, 1977 (Document WHO MCH/TP/77).
 44. Masironi, R. Cardiovascular mortality in relation to radioactivity and hardness of local water supplies in the USA. *Bull. Wld Hlth Org.*, 43: 487-497, 1970.
 45. Stitt, F. M., M. D. Crawford, D. G. Clayton & J. N. Morris. Clinical

- and biochemical indicators of cardiovascular disease among men living in hard and soft water areas. *Lancet*, 1: 122-126, 1973.
46. Masironi, R., S. R. Koirtyohann, J. O. Pierce & R. G. Schamschula. Calcium content of river water, trace element concentration in toenails, and blood pressure in village populations in New Guinea. *Science of the Total Environment*, 6: 41-53, 1976.
 47. Kobayashi, J. On the influence of NaCl, KCl, Na₂SO₄ and CaCO₃ on the life and blood pressure of rats. *Jap. J. Hyg.*, 23: 106-109, 1968.
 48. Roberts, D. F. & M. T. Newman. Physiological studies. (Chapter 8). En: *Physical Anthropology. Handbook of Middle American Indians. Volume 9.* T. Dale Stewart (Volume Ed.). Robert Wauchope (General Editor). Austin, University of Texas Press, 1970, p. 148-163.
 49. Lechtig, A., H. Delgado, R. Martorell, C. Yarbrough & R. E. Klein. Effect of food supplementation on blood pressure and on the prevalence of edema and proteinuria during pregnancy. *J. Trop. Pediat & Environ. Child Hlth*, 24: 70-76, 1978.
 50. Robertson, W. G. Cellular calcium and calcium transport. (Chapter 7). En: *Calcium, Phosphate and Magnesium Metabolism. Clinical Physiology and Diagnostic Procedures.* B. E. C. Nordin (Ed.). New York, Churchill Livingstone, 1976, p. 230.
 51. Pitkin, R. M. Calcium metabolism in pregnancy: a review. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 121: 724-735, 1975.
 52. Danowski, T. S., H. R. Wilson, J. W. Vester, E. R. Fisher, R. C. Khurana, S. Nolan, T. Stephan & J. H. Sunder. Ether derivatives of a progestin and estrogen in monthly dosage. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 14: 455-461, 1973.
 53. Simpson, G. R. & E. Dale. Serum levels of phosphorus, magnesium, and calcium in women utilizing combination oral or long-acting injectable progestational contraceptives. *Fertil Steril* 23: 326-330, 1972.
 54. Tan, C. M., A. Raman, & T. A. Sinnathray. Serum ionic calcium levels during pregnancy. *J. Obstet. Gynaecol. Brit. Cwlth*, 79: 694-697, 1972.
 55. Fisch, I. R. & J. Frank. Oral contraceptives and blood pressure. *J.A.M.A.*, 237: 2499-2503, 1977.
 56. Weir, R. G., E. Briggs, A. Mack, L. Naismith, L. Taylor & E. Wilson. Blood pressure in women taking oral contraceptives. *Brit. Med. J.*, 1: 533-535, 1974.
 57. Walker, A.R.P., B. Richardson & F. Walker. The influence of numerous pregnancies and lactations on bone dimensions in South African Bantu and Caucasian mothers. *Clin. Sci.*, 42: 189-196, 1972.
 58. Howarth, A. T., D. B. Morgan & R. B. Payne. Urinary excretion of

- calcium in late pregnancy and its relation to creatinine clearance. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 129: 499-502, 1977.
59. Duggin, G. G., R. C. Lyneham, N. E. Dale, R. A. Evans & D. J. Tiller. Calcium balance in pregnancy. *Lancet*, 2: 926-927, 1974.
 60. Heaney, R. P. & T. G. Skillman. Calcium metabolism in normal human pregnancy. *J. Clin. Endocrinol.*, 33: 661-670, 1971.
 61. Reitz, R. E., T. A. Daane, J. R. Woods & R. L. Weinstein. Calcium, magnesium, phosphorus, and parathyroid hormone interrelationships in pregnancy and newborn infants. *Obstet. Gynecol.*, 50: 701-705, 1977.
 62. Cushard, W. G., M. A. Creditor, J. M. Canterbury & E. Reiss. Physiologic thyroidism in pregnancy. *J. Clin. Endocrinol.*, 34: 767-771, 1972.
 63. Gallaher, J. C. & R. Wilinon. The effect of ethinyloestradiol on calcium and phosphorus metabolism or post-menopausal women with primary hyperparathyroidism. *Clin. Sci.*, 45: 785-789, 1973.
 64. Samaan, N.A., G.D. Anderson & M.E. Adam-Mayne. Immunoreactive calcitonin in the mother, neonate, child, and adult. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 121: 622-625, 1975.
 65. Wezeman, F. H. & W. A. Reynolds. Stability of fetal calcium levels and bone metabolism after maternal administration of thyrocalcitonin. *Endocrinology*, 89: 445-452, 1971.
 66. Copp, D. H., D. W. Cockcroft & Y. Kush. Calcitonin from ultimobranchial glands of dogfish and chickens. *Science*, 58: 924-925, 1967.
 67. Aliapoulos, M. A., P. Goldhaber & P. L. Munson. Thyrocalcitonin inhibition of bone resorption induced by parathyroid hormone in tissue culture. *Science*, 151: 330-331, 1969.
 68. Oblson, M. A. & G. Stearns. Calcium intake of children and adults. *Fed. Proc.*, 18: 1076, 1959.
 69. Singh, B. P. & D. G. Morton. Blood protein-bound iodine determinations as a measure of thyroid function in normal pregnancy and threatened abortion. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 72: 607-614, 1956.
 70. Roy, E. J., R. A. Harkness & M. G. Kerr. The concentration of oestrogens in maternal peripheral blood during and after labour. *J. Obstet. Gynaecol. Brit. Cwltth*, 70: 1034, 1963.
 71. Chun D., C. Braga, E. Chow & L. Lok. Clinical observations on some aspects of hydatidiform moles. *J. Obstet. Gynaecol. Brit. Cwltth*, 71: 180-184, 1964.
 72. Jeffcoate, T.N.A., & J. S. Scott. Some observations on the placental factor in pregnancy toxemia. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 77: 475-489, 1959.