

Título: Traducción y comentarios sobre el artículo “Two Randomized Trials of Low-Dose Calcium Supplementation in Pregnancy”

(Dos ensayos aleatorizados sobre suplementación de calcio en dosis bajas durante el embarazo)

Nombre revisor: Sofía Fabra Garrido y Ana Luque Pérez. Hospital Universitario Rey Juan Carlos

1. - Artículo Original:

Dwarkanath P, Muhihi A, Sudfeld CR, Wylie BJ, Wang M, Perumal N, Thomas T, Kinyogoli SM, Bakari M, Fernandez R, Raj JM, Swai NO, Buggi N, Shobha R, Sando MM, Duggan CP, Masanja HM, Kurpad AV, Pembe AB, Fawzi WW. Two Randomized Trials of Low-Dose Calcium Supplementation in Pregnancy. N Engl J Med. 2024 Jan 11;390(2):143-153. doi: 10.1056/NEJMoa2307212. PMID: 38197817; PMCID: PMC10921922.
Copy

2.- Resumen del Artículo:

Se trata de 2 ensayos aleatorizados para valorar la dosis de calcio necesario en embarazadas para reducir el riesgo de preeclampsia y parto prematuro. En cada ensayo se incluyeron un total de 11.000 mujeres embarazadas nulíparas.

La suplementación con dosis bajas de calcio no fue inferior a la suplementación con dosis altas de calcio con respecto al riesgo de preeclampsia pero si hubo diferencias en uno de los ensayos en relación al parto prematuro.

2.1 Introducción:

Los trastornos hipertensivos del embarazo complican del 2 -8% de los embarazos . Estos trastornos también se asocian con un mayor riesgo de parto prematuro.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la suplementación con calcio durante el embarazo desde 2011 para reducir el riesgo de preeclampsia en poblaciones con una ingesta dietética baja de calcio.

En ensayos controlados con placebo, la suplementación con dosis altas de calcio de al menos 1000 mg por día redujo el riesgo de preeclampsia a más de la mitad y el riesgo de parto prematuro en un 24%,

La OMS ha recomendado la administración de suplementos de calcio de 1500 a 2000 mg por día, divididos en tres dosis, asociados a los suplementos de hierro y ácido fólico.

Desde la recomendación de 2011, solo unos pocos países han implementado rutinariamente la administración de suplementos de calcio en dosis altas durante el embarazo, principalmente debido a preocupaciones sobre el cumplimiento y los altos costos programáticos asociados con el complejo esquema de dosificación

La hipótesis del estudio es que la suplementación con dosis bajas de calcio es similar a la suplementación con dosis altas con respecto a la incidencia de preeclampsia y parto prematuro.

Realizamos dos ensayos aleatorios de no inferioridad para comparar la eficacia de 500 mg de suplementos de calcio por día comparado con 1500 mg por día en India y Tanzania.

2.2 Metodología

Realizamos dos ensayos independientes, aleatorizados , de grupos paralelos, doble ciego y de no inferioridad sobre la suplementación con dosis bajas de calcio en comparación con la suplementación con dosis altas de calcio en mujeres embarazadas nulíparas en India y Tanzania.

Los participantes fueron mujeres embarazadas nulíparas adultas (≥ 18 años de edad) que tenían menos de 20 semanas de gestación. Fueron excluidas

mujeres con nefrolitiasis; trastorno paratiroideo, si se habían sometido a tiroidectomía o estaba en tratamiento con digoxina, fenitoína o tetraciclina.

Los participantes de India y Tanzania fueron asignados aleatoriamente para recibir 500 mg o 1500 mg de suplementos de calcio elemental por vía oral todos los días hasta el parto. Los dos grupos del ensayo de la India también recibieron 250 UI de vitamina D 3 por día. No se agregó vitamina D 3 a las tabletas en el ensayo de Tanzania.

Las participantes fueron valoradas mensualmente durante el embarazo, el parto y las 6 semanas posteriores al parto. La presión arterial se evaluó en cada visita y se utilizaron tiras reactivas para evaluar la presencia de proteínas en muestras de orina

El parto prematuro se definió como un nacido vivo antes de las 37 semanas de gestación

Los resultados secundarios incluyeron hipertensión gestacional, preeclampsia grave, muerte materna o fetal, bajo peso al nacer (<2500 g), pequeño para edad gestacional (<percentil 10 en cuanto a tamaño para edad gestacional), y muerte infantil antes de los 42 días de edad.

Todos los participantes en India y Tanzania recibieron servicios de atención prenatal y posparto que estaban alineados con las directrices de atención prenatal específicas de cada país.

Los análisis de preeclampsia por protocolo incluyeron a participantes embarazadas que tenían más del 75% de cumplimiento del régimen.

2.3 Resultados

En el ensayo de la India, desde noviembre de 2018 hasta febrero de 2022, examinamos a 33 449 mujeres e inscribimos a 11 000 participantes embarazadas. En el ensayo de Tanzania, desde marzo de 2019 hasta marzo de 2022, examinamos a 45 186 mujeres e inscribimos a 11 000 participantes embarazadas.

Se conocían los resultados del embarazo en el 99,5% de los embarazos en el ensayo de la India y en el 97,9% de los del ensayo de Tanzania.

La mediana del porcentaje de adherencia a la suplementación con calcio fue del 97,7 en el ensayo de India y del 92,3 en el ensayo de Tanzania.

Las características de los participantes al inicio del estudio estaban generalmente bien equilibradas entre los grupos en cada ensayo .

En el ensayo de la India, la incidencia acumulada de preeclampsia fue del 3,0 % en el grupo de 500 mg y del 3,6 % en el grupo de 1500 mg ; en el ensayo de Tanzania, la incidencia acumulada de preeclampsia fue del 3,0 % en el grupo de 500 mg y del 2,7 % en el grupo de 1500 mg . En ambos ensayos, se demostró que la dosis de 500 mg de calcio no era inferior a la dosis de 1500 mg con respecto al riesgo de preeclampsia.

En los análisis de sensibilidad, no hubo diferencias entre los grupos en la incidencia de preeclampsia de aparición temprana (menos de 34 semanas de gestación) o de aparición en menos de 37 semanas de gestación .

La incidencia de parto prematuro en el ensayo de la India fue del 11,4% en el grupo de 500 mg y del 12,8% en el grupo de 1500 mg ; la incidencia en el ensayo de Tanzania fue del 10,4% en el grupo de 500 mg y del 9,7% en el grupo de 1500 mg . Los hallazgos fueron consistentes con la no inferioridad en el ensayo de India, pero no en el de Tanzania.

No hubo diferencias aparentes entre los grupos en la incidencia de parto prematuro en los análisis de sensibilidad.

No hubo evidencia a favor del grupo de 1500 mg sobre el grupo de 500 mg con respecto a los resultados secundarios o de seguridad en ninguno de los ensayos.

3.- Comentario:

La suplementación con calcio puede reducir la presión arterial al reducir la liberación de hormona paratiroidea y el calcio intracelular, lo que reduce la

contractilidad del músculo liso vascular. Por medio de un mecanismo similar, también podría reducir la contractilidad del músculo liso uterino y prevenir el parto prematuro.

Una revisión de estudios sugiere que en embarazadas en países de ingresos bajos y medios tienen una ingesta media de calcio de aproximadamente 600 mg por día.

También hay evidencia limitada de que la suplementación con calcio antes de la concepción y al comienzo del embarazo puede proporcionar mayores efectos beneficiosos sobre la preeclampsia que la suplementación iniciada después de las 20 semanas de gestación.

En nuestros ensayos, sólo aproximadamente un tercio de las participantes comenzaron a tomar suplementos de calcio en el primer trimestre del embarazo. Además, el beneficio de la coadministración de suplementos de calcio con vitamina D, aspirina u otras cointervenciones para la prevención de la preeclampsia aún no está claro.

Descubrimos que la suplementación con dosis bajas de calcio no fue inferior a la suplementación con dosis altas para el parto prematuro en el ensayo de la India; sin embargo, este no fue el caso en el ensayo de Tanzania, en el que el límite superior del intervalo de confianza cruzó el margen de no inferioridad. En el ensayo de Tanzania, el riesgo de parto prematuro en el grupo de 1500 mg fue ligeramente menor de lo previsto

La adherencia a la toma de un medicamento disminuye a medida que aumenta el número de dosis por día.

Algunas limitaciones del estudio podrían tratarse de algunos errores de medición o clasificación errónea del parto prematuro debido a la datación de la gestación.

Debido a las implicaciones éticas, no incluimos un grupo de placebo.

En general, nuestros hallazgos en estos dos ensayos mostraron que la suplementación con dosis bajas de calcio durante el embarazo no fue inferior a la suplementación con dosis altas con respecto al riesgo de preeclampsia. El ensayo realizado en la India, pero no el de Tanzania,

demostró que la suplementación en dosis bajas no era inferior a la suplementación en dosis altas con respecto al riesgo de parto prematuro.