



Calciuria en 24 horas en el segundo trimestre del embarazo como predictor de preeclampsia

(24-hour calciuria in second trimester of pregnancy as predictor of preeclampsia)

Juan Dupuy-Castillo¹, Eduardo Reyna-Villasmil¹✉, Jorly Mejia-Montilla¹, Joel Santos-Bolívar¹, Duly Torres-Cepeda¹, Andreina Fernández-Ramírez¹, Nadia Reyna-Villasmil¹

¹. Servicio de Obstetricia y Ginecología - Maternidad "Dr. Nerio Beloso" Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela.

Recibido: 24 de Agosto de 2016

Aceptado: 6 de Enero de 2017

Publicación online: 26 de Enero de 2017

[TRABAJO ORIGINAL]

PII: S2477-9369(16)00002-O

Resumen (español)

El objetivo de la investigación fue establecer la utilidad de los valores de calciuria en 24 horas en el segundo trimestre del embarazo como predictor del desarrollo de preeclampsia. La investigación fue prospectiva y observacional en 504 pacientes nulíparas con embarazos simples entre 17 y 20 semanas quienes asistieron al Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela fueron incluidas en el estudio. Todas las embarazadas recolectaron una muestra de orina en 24 horas. Se evaluaron las características generales, valores de calciuria en 24 horas y eficacia pronóstica. Cuarenta y un embarazadas desarrollaron preeclampsia (grupo A) y las restantes 463 embarazadas fueron consideradas como controles (grupo B). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad materna, edad gestacional y presión arterial al momento de la realización del examen ($p = ns$). La edad gestacional al momento del diagnóstico de preeclampsia en el grupo A fue de 35,0 +/- 3,2 semanas. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en los valores de calciuria en 24 horas entre las pacientes del grupo A (199,6 +/- 81,9 mg) y del grupo B (264,1 +/- 75,5 mg; $p < 0,0001$). Un valor de corte de 200 mg presentó un valor por debajo de la curva de 0,72 y sensibilidad de 58,4%, especificidad del 71,9%, valor predictivo positivo del 15,5% y valor predictivo negativo del 95,1%. Se concluye que los valores de calciuria en 24 horas en el segundo trimestre no son útiles en la predicción del desarrollo de preeclampsia.

Palabras clave (español)

Calciuria; Preeclampsia, Predicción.

Abstract (english)

The objective of the research was to establish the usefulness of 24-hours calciuria values in the second trimester of pregnancy as a predictor of the development of preeclampsia. A prospective and observational research was done in 504 nulliparous pregnant women between 17 and 20 weeks who assisted at Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela were enrolled in the study. All pregnant women recollected a 24-hour urine sample. General characteristics, 24-hours calciuria values, and prognosis efficacy were evaluated. Forty-one pregnant women who develop preeclampsia (Group A) and the remaining 463 pregnant women were considered as controls (Group B). There were not found significant differences in maternal age, gestational age and blood pressure at the moment of evaluation ($p = ns$). Gestational age at the moment of diagnosis of preeclampsia in group A was 35.0 +/- 3.2 weeks. There was found a significant difference in 24-hours calciuria value between patients in group A (199.6 +/- 81.9 mg) and group B (264.1 +/- 75.5 mg; $p < 0.0001$). A cut-off point of 200 mg had a value under the curve of 0.72, sensitivity of 58.4%, specificity of 71.9%, positive predictive value of

15.5% and negative predictive value of 95.1%. It is concluded that 24-hours calciuria values in the second trimester are not useful to predict the development of preeclampsia.

Keywords (english)

Calciuria; Preeclampsia; Prediction.

Introducción

La preeclampsia es una de las principales causas de morbimortalidad materna y perinatal cuya etiología es desconocida. La alteración de la placentación con persistencia de la capa muscular de las arterias espirales, acompañado de ausencia de cambios en el calibre de esta son las posibles causas del aumento de la resistencia vascular y disminución de la perfusión útero-placentaria (1).

Los signos y síntomas de la preeclampsia generalmente aparecen al final del segundo trimestre en estadios avanzados de la enfermedad. Para intervenir en el proceso de aparición de la enfermedad en estadios iniciales o prevenir las complicaciones, especialmente en pacientes predispuestas a desarrollar el síndrome, se han propuesto el uso de diferentes predictores (2). Varios informes sugieren que no existe una prueba única en la actualidad que cumpla todos los criterios establecidos para un buen predictor del desarrollo de la preeclampsia (3).

La homeostasis del calcio esta alterada en las preeclámpticas. Diferentes sustancias permiten que el calcio libre intracelular sea secuestrado por el retículo endoplásmico, lo que lleva a pérdida de la capacidad contráctil del músculo liso vascular (4). Por otra parte, la disminución de la adenosina trifosfatasa en los eritrocitos de las preeclámpticas indica una reducción de la actividad in vivo de la bomba de calcio, lo que incrementaría las concentraciones de calcio libre intracitoplasmático (5). Por todo lo anterior, la preeclampsia en su fase clínica produce un estado de hipocalciuria y se ha reportado que la disminución de las concentraciones de calcio en orina predice el desarrollo de la preeclampsia (6). Sin embargo, su eficacia y aplicación clínica en la predicción de la aparición y desarrollo del síndrome durante el segundo trimestre están aún en debate.

El objetivo de la investigación fue establecer la utilidad de los valores de calciuria en 24 horas en el segundo trimestre del embarazo como predictor del desarrollo de preeclampsia.

Materiales y métodos

Características de la investigación y selección de pacientes. Se realizó un trabajo prospectivo, observacional en embarazadas nulíparas con embarazos simples que fueron atendidas en la consulta prenatal ambulatoria del Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela, entre enero de 2012 y julio de 2016. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital antes del inicio de la investigación y se obtuvo consentimiento por escrito de todas las pacientes.

Se excluyó a las embarazadas con polihidramnios, hemorragia del tercer trimestre (desprendimiento prematuro de placenta, placenta previa), sospecha de restricción del crecimiento intrauterino del feto (circunferencia cefálica, circunferencia abdominal y longitud del fémur menor del percentil 10 de referencia con confirmación postnatal de peso menor al percentil 10 de referencia), síndrome de HELLP, alteraciones de la frecuencia cardiaca fetal, gestaciones múltiples, presencia de infección intrauterina o materna activa, enfermedad hipertensiva crónica (hipertensión antes de las 20 semanas de embarazo), enfermedad cardiaca, hematológicas, hepática, renal o sistémica crónica, diabetes mellitus pre o gestacional, hábito tabáquico, aquellas embarazadas en las cuales no se pudo obtener muestras de sangre y en las que hayan utilizado medicamentos que alteren los valores de calciuria en 24 horas. También se excluyó a las pacientes que se negaron a participar en la investigación.

La preeclampsia se definió como la presión arterial sistólica de 140 mm de Hg o más, o presión arterial diastólica de 90 mm de Hg o más, confirmada por 6 h o más de diferencia. Mientras que la proteinuria se definió como 300 mg o más de proteína en una muestra de 24 h, o 1-2 cruces de proteinuria en un examen cualitativo después de las 20 semanas de gestación. La presión sanguínea se midió en posición sentada después de 15 min de descanso usando un esfigmógrafo de mercurio estándar con un manguito de 14 cm. La presión arterial sistólica y diastólica (tomada en relación con el quinto ruido de Korotkoff) se ubicó con relación al punto de 2 mm de Hg más cercano. El método palpatorio se utilizó para verificar las lecturas auscultatorias de la presión arterial sistólica. Las presiones arteriales sistólica y diastólica

se calcularon del promedio de la presión arterial de cada brazo.

Recolección de la muestra y determinación de los valores de calciuria. Una vez seleccionadas las pacientes para el estudio, se llenó una ficha de recolección de datos que incluyó: identificación de la paciente, antecedentes personales y gineco-obstétricos, control prenatal, edad de gestación (por fecha de última regla o ecografía del primer trimestre) y valores de calciuria en 24 horas. La edad gestacional se calculó sobre la fecha de la última menstruación y se corrigió por ultrasonido si las mediciones durante el primer trimestre mostraban una diferencia de más de 7 días. Todos los embarazos fueron seguidos hasta el parto, y se catalogaron de acuerdo al desarrollo de preeclampsia (casos; grupo A) o no (controles; grupo B).

A todas las pacientes se les solicitó recolectar las muestras de orina de 24 horas. La recolección de la muestra se realizó de la siguiente forma: al despertar la paciente, la primera orina de la mañana fue descartada y se inició la recolección de orina a partir de la segunda micción del día. La muestra final fue la primera micción del día siguiente. El valor de calciuria en 24 horas fue determinado utilizando un método colorimétrico con un semi-autoanalizador y el valor fue estimado por espectrofotometría manual a 575 nm basada en su reacción con el azul de metiltimol en medio alcalino (Biosystem®, España). La fórmula utilizada para estimar el valor de calcio en orina (mg/dL) = (lectura del material de prueba / lectura del estándar) x estándar de la concentración (10 mg/dL). El coeficiente de variación interensayo fue menor del 3% para un valor de calciuria de 200 mg/24 horas.

Análisis estadístico. Los valores obtenidos se presentaron como promedio +/- desviación estándar.

Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para comprobar la distribución normal de los datos ($p > 0,05$). La prueba de la t de Student para muestras no relacionadas se utilizó para el análisis de los grupos y para comparar las variables continuas. La precisión de las determinaciones de calciuria en 24 horas para la predicción de la aparición de preeclampsia se presenta en función de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. Se utilizó el análisis operador-receptor para determinar el mejor valor de corte. Se consideró $p < 0,05$ como estadísticamente significativa.

Resultados

Se obtuvo los resultados de las mediciones de 504 embarazadas primigestas, de las cuales 41 pacientes (8,1%) desarrollaron preeclampsia (grupo A) y 463 embarazadas (91,9%) fueron consideradas como controles (grupo B). Las características generales de los 2 grupos de embarazadas se muestran en la tabla 1. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad materna, edad gestacional y presión arterial sistólica y diastólica al momento de la realización de la ecografía ($p = ns$). La edad gestacional al momento del diagnóstico de preeclampsia en el grupo A fue de 35,0 +/- 3,2 semanas. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la edad gestacional al momento del parto, presión arterial sistólica y diastólica al momento del parto, proteinuria en 24 horas y peso del recién nacido al nacer entre los 2 grupos de embarazadas ($p < 0,0001$).

En la figura 1 se muestran los valores de los valores de calciuria en 24 horas. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores promedio entre las pacientes del grupo A

Tabla 1. Características generales.

	GRUPO A Casos (n = 41)	GRUPO B Controles (n = 463)	p
Edad materna, años	22,9 +/- 2,5	22,6 +/- 2,2	ns
Índice de masa corporal, Kg/m ²	28,6 +/- 4,5	27,2 +/- 4,4	ns
Edad gestacional al momento del examen, semanas	18,3 +/- 0,9	18,5 +/- 0,8	ns
Presión arterial sistólica al momento del examen, mm de Hg	110,5 +/- 5,3	111,7 +/- 5,1	ns
Presión arterial diastólica al momento del examen, mm de Hg	77,5 +/- 4,2	77,2 +/- 3,8	ns
Edad gestacional al momento del parto, semanas	35,0 +/- 3,2	38,4 +/- 1,4	< 0,001
Presión arterial sistólica al momento del parto, mm de Hg	139,9 +/- 14,4	115,8 +/- 7,1	< 0,001
Presión arterial diastólica al momento del parto, mm de Hg	98,6 +/- 5,7	74,1 +/- 7,8	< 0,001
Proteinuria, g/24 horas	4,30 +/- 1,60	0,24 +/- 0,03	< 0,001
Peso del recién nacido al nacer, gramos	2757 +/- 900	3595 +/- 350	< 0,001

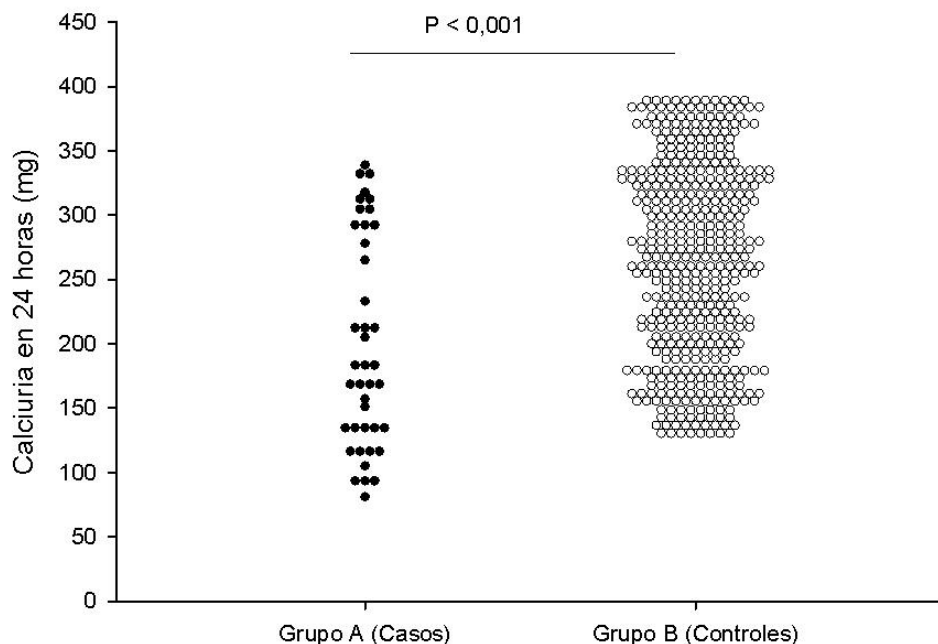


Figura 1. Valores de calciuria en 24 horas en el segundo trimestre en cada uno de los grupos

(199,6 +/- 81,9 mg) y las pacientes del grupo B (264,1 +/- 75,5 mg; $p < 0,0001$).

En la figura 2 se muestra la curva operador-receptor para la precisión de los valores de calciuria en 24 horas en la predicción de la preeclampsia. Un valor de corte de 200 mg presentó un valor bajo la curva de 0,72 (intervalo de confianza de 95% [IC 95%], 0,55 - 0,88) y tuvo una sensibilidad de 58,4% (IC 95%; 42,1 - 73,6), especificidad de 71,9% (IC 95%; 67,5 - 75,9), valor predictivo positivo de 15,5% (IC 95%; 10,2 - 22,2) y valor predictivo negativo de 95,1% (IC 95%; 92,3 - 97,1) con una razón de probabilidad positiva de 2,08 (IC 95%; 1,49 - 2,71). La exactitud pronostica fue de 70,8%.

Discusión

El pronóstico del desarrollo de preeclampsia se basa en la detección de factores de riesgo y marcadores bioquímicos. Sin embargo, algunas embarazadas sin factores de riesgo desarrollan preeclampsia, lo que demuestra la necesidad de encontrar marcadores bioquímicos que puedan ayudar a predecir la aparición de esta condición (5). La importancia de predecir cuales mujeres desarrollarán preeclampsia se basa en la necesidad de cuidados

médicos adicionales y diferentes medidas de prevención que permitan prolongar el embarazo y disminuir los riesgos maternos y fetales (7). Los resultados de la investigación demuestran que los valores de calciuria en el segundo trimestre son menores en las embarazadas que posteriormente desarrollan preeclampsia comparado con las embarazadas normotensas sanas. Por otra parte, estos valores no son útiles para la predicción de esta complicación del embarazo.

La tasa de filtración glomerular y el aumento del flujo plasmático renal durante el embarazo normal son de 40 - 65% y 50 - 85%, respectivamente. La excreción renal de calcio se incrementa durante el embarazo normal y los valores de calciuria aumentan como consecuencia del aumento de la tasa de filtración glomerular (8,9). Uno de los eventos tempranos en la preeclampsia es la expansión excesiva del volumen extracelular, lo cual se acompaña de alteraciones en la circulación de diferentes factores que modifican la remodelación de la vasculatura decidual y evitan la placentación normal (10). Varios estudios han sugerido que el volumen plasmático es significativamente menor en las preeclámpticas que en las embarazadas controles sanas (11). Ya que los riñones tienen un papel importante en la regulación de

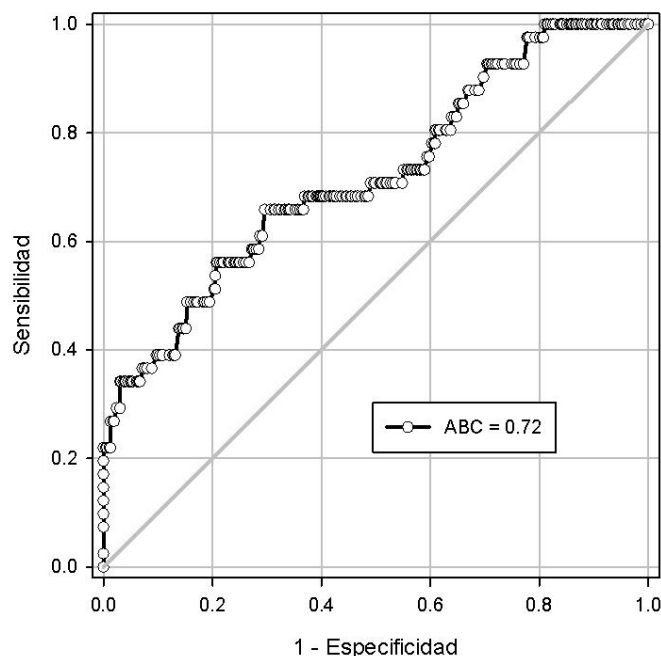


Figura 2. Curva operador-receptor de los valores de calciuria en 24 horas en la predicción de preeclampsia.

la presión arterial, del volumen extracelular y de la excreción de agua – electrolitos, los riñones tienen un papel importante en la regulación de la presión arterial, del volumen extracelular y de la excreción de agua - electrolitos. Estudios previos han demostrado que los anticuerpos contra el receptor tipo 1 de la angiotensina II están presentes en el suero de las preeclámpticas y se ha demostrado que el gen de este receptor está aumentado en la decidua de las preeclámpticas (12). Esto sugiere que la autoinmunidad materna tiene la capacidad de activar estos receptores que podrían estar implicados en los cambios observados en la preeclampsia (13).

Los valores de calciuria han sido estudiados en el diagnóstico de la preeclampsia y su diagnóstico diferencial con la hipertensión crónica. Se ha descrito que la excreción urinaria de calcio tiende a aumentar en las embarazadas sanas, probablemente debido al incremento de la tasa de filtración glomerular (14). Sánchez-Ramos y col. (15) sugirieron que las preeclámpticas tienen valores más bajos de calciuria total en 24 horas que lo observado en las embarazadas normotensas o en las pacientes con hipertensión inducida por el embarazo. Se ha encontrado valores significativamente más bajos de calciuria en pacientes con preeclampsia y en pacientes con hipertensión

crónica con preeclampsia sobre-agregada que en pacientes con hipertensión crónica, hipertensión gestacional y embarazadas normotensas sanas (2). Otros investigadores han propuesto que las mediciones de calciuria en 24 horas son útiles en embarazadas con hipertensión arterial crónica para realizar el diagnóstico (16). También se ha demostrado que la calciuria es significativamente menor en las preeclámpticas que en las pacientes con restricción del crecimiento intrauterino del feto (17). Estos hallazgos pueden ser explicados por el incremento de la reabsorción de calcio, más que por la disminución de la filtración glomerular, debido a que se han reportado valores de depuración de creatinina similares en ambos grupos de pacientes.

La calciuria también ha sido estudiada como una prueba predictora del desarrollo de preeclampsia. A diferencia de los resultados de esta investigación, Sánchez-Ramos y col. (8) encontraron un riesgo relativo de 9,4 para la predicción de la preeclampsia cuando las pacientes presentaban un valor de calciuria menor de 195 mg en 24 horas. Sirohiwal y col. (18) demostraron disminución en la calciuria en 24 horas e incremento de la proteinuria entre las 20 y 28 semanas del embarazo, describiendo que el área bajo la curva para la calciuria era de 0,84, un valor superior al

observado en la presente investigación (área bajo la curva de 0,72). También encontraron que un valor de corte de 220 mg en 24 horas tenía una sensibilidad y especificidad de 81% y valores predictivos positivo y negativo de 33% y 97%, respectivamente. Los resultados de esta investigación son apoyados por el informe de Conde-Agudelo y col. (19) que establecieron que los valores de calciuria llevaron a resultados no concluyentes y contradictorios para la predicción de preeclampsia. Kazerooni y col. (6) tampoco demostraron valores predictivos significativos de la relación creatinina / calcio en relación con el diagnóstico de preeclampsia. De la misma forma, Pal y col. (20) encontraron que las embarazadas que posteriormente desarrollaron preeclampsia presentaban a las 20 semanas de embarazo valores de calciuria significativamente menores que aquellas que no desarrollaban el síndrome. Sin embargo, al igual que en esta investigación, los valores de calciuria en a las 24 horas no eran útiles para ayudar en la predicción de la aparición del síndrome.

La patogénesis de esta disminución de los valores de calcio urinario en la preeclampsia es controversial y, en teoría, puede ser debida a disminución de la absorción intestinal, aumento de la captación de calcio por el feto o de la reabsorción tubárica renal. Las concentraciones de parathormona son menores debido al incremento de la absorción renal de calcio, y por lo tanto alcanza valores de normocalcemia asociada con concentraciones bajas de parathormona (9). También se ha demostrado que la excreción fraccionada de calcio estaba disminuida en el tercer trimestre en las preeclámpticas comparado con las embarazadas normotensas. Debido a que la parathormona y la calcitonina no están alterados en las preeclámpticas, por lo que las diferencias en el metabolismo y excreción de calcio no son parecen ser dependientes de estas hormonas (21). En la mayoría de las preeclámpticas, la disminución leve a moderada de la filtración glomerular parece ser secundaria a la disminución del volumen plasmático. Los cambios renales intrínsecos causados por el vaso-espasmo severo pueden causar una marcada disminución en la tasa de filtración glomerular en algunos casos y ser la causa de la disminución de los valores de calciuria en 24 horas en estos casos.

Por otra parte, los cambios en los valores de calciuria parecen ser reflejo de las alteraciones de la homeostasis de calcio. Normalmente existe un incremento en las concentraciones de calcio intracelular durante el embarazo. Este efecto es exagerado en la preeclampsia debido al aumento

significativo en el contenido de calcio en las membranas (22). Se ha demostrado que el suero de las preeclámpticas y ejerce cambios característicos del metabolismo celular del calcio en las células de músculo liso vascular normal (23). Estos efectos sugieren la presencia de algún factor sérico no identificado. Se ha considerado que en las preeclámpticas, este factor tiene efectos supresores sobre el calcio y sus funciones celulares, funcionando como mecanismo de defensa contra la vasoconstricción directa característica del síndrome. Este factor está ausente en el embarazo normal, lo cual permite el aumento del calcio y sus señales intracelulares, por lo tanto no afecta la resistencia vascular periférica (22).

Normalmente los iones de calcio son liberados desde la fuente intracelular en respuesta a la administración de algún agonista. Es posible que el suero de las preeclámpticas ejerza un efecto inhibitorio sobre los efectos de este agonista. Más aún, la liberación de calcio inducida por varios agonistas desde las fuentes internas potencie el influjo de captación del calcio extracelular a través de la membrana plasmática (24). Sobre la base de estos fenómenos se puede especular que la disminución de los valores de calciuria por el suero de las preeclámpticas puede estar directamente relacionado con la inhibición de la salida / entrada intracelular de calcio.

Los resultados del estudio demuestran que los valores de calciuria se encuentran disminuidos ya en el segundo trimestre del embarazo antes de la aparición clínica de la preeclampsia. Esto puede ser resultado de la compleja alteración de la homeostasis del calcio desde el nivel celular. Aunque los valores pueden ser medidos en forma conveniente, sencilla y económica. Esta investigación demostró la falta de utilidad de la calciuria en 24 horas para ser utilizada como un elemento de predicción del desarrollo de preeclampsia (valor del área bajo la curva menor de 0,75). Las diferencias entre los resultados de esta investigación y otras investigaciones previas pueden deberse a diferentes diseños de estudio, momento de recolección de la muestra, prevalencia de inflamación subclínica, características subyacentes de las poblaciones en estudio y control incompleto de los factores de confusión.

Se concluye en base a los hallazgos de la investigación que aunque los valores de calciuria en 24 horas en el segundo trimestre están significativamente disminuidos en las embarazadas que posteriormente desarrollan preeclampsia comparado con las

embarazadas normotensas sanas, no son útiles en la predicción de la aparición del síndrome.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés

Conflicto de Interés

Referencias

1. Staff AC, Dechend R, Redman CW. Review: Preeclampsia, acute atherosclerosis of the spiral arteries and future cardiovascular disease: two new hypotheses. *Placenta*. 2013; 34: 573-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Gasnier R, Valério EG, Vettorazzi J, Martins-Costa SH, Barros EG, Ramos JG. Natriuria and calciuria levels in preeclampsia: a cross-sectional study. *Sao Paulo Med J*. 2013; 131: 106-11. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Inversetti A, Smid M, Candiani M, Ferrari M, Galbiati S. Predictive biomarkers of pre-eclampsia and effectiveness of preventative interventions for the disease. *Expert Opin Biol Ther*. 2014; 14: 1161-73 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Herrera JA, Arévalo-Herrera M, Shahabuddin AK, Ersheng G, Herrera S, Garcia RG, López-Jaramillo P. Calcium and conjugated linoleic acid reduces pregnancy-induced hypertension and decreases intracellular calcium in lymphocytes. *Am J Hypertens*. 2006; 19: 381-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Carlin Schooley M, Franz KB. Magnesium deficiency during pregnancy in rats increases systolic blood pressure and plasma nitrite. *Am J Hypertens*. 2002; 15: 1081-6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Kazerooni T, Hamze-Nejadi S. Calcium to creatinine ratio in a spot sample of urine for early prediction of pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2003; 80: 279-83. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation*. 2011; 123: 2856-69. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Sanchez-Ramos L, Jones DC, Cullen MT. Urinary calcium as an early marker for preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 1991; 77: 685-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Frenkel Y, Barkai G, Mashiach S, Dolev E, Zimlichman R, Weiss M. Hypocalciuria of preeclampsia is independent of parathyroid hormone level. *Obstet Gynecol*. 1991; 77: 689-91. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Puschett JB. The role of excessive volume expansion in the pathogenesis of preeclampsia. *Med Hypotheses*. 2006; 67: 1125-32. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Anim-Nyame N, Gamble J, Sooranna SR, Johnson MR, Steer PJ. Microvascular permeability is related to circulating levels of tumour necrosis factor-alpha in pre-eclampsia. *Cardiovasc Res*. 2003; 58: 162-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Yu T, Khraibi AA. Natriuretic response to direct renal interstitial volume expansion (DRIVE) in pregnant rats. *Am J Hypertens*. 2005; 18: 851-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Fedorova OV, Simbirtsev AS, Kolodkin NI, Kotov AY, Agalakova NI, Kashkin VA, Tapilskaya NI, Bzhelyansky A, Reznik VA, Frolova EV, Nikitina ER, Budny GV, Longo DL, Lakatta EG, Bagrov AY. Monoclonal antibody to an endogenous bufadienolide, marinobufagenin, reverses preeclampsia-induced Na/K-ATPase inhibition and lowers blood pressure in NaCl-sensitive hypertension. *J Hypertens*. 2008; 26: 2414-25. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Xie Y, Zhang G, Liu X, Qiu W, Li W, Li M. Urinary calcium excretion in patients with pregnant hypertension syndrome. *Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 1995; 26: 94-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Sanchez-Ramos L, Sandroni S, Andres FJ, Kaunitz AM. Calcium excretion in preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 1991; 77: 510-3. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Skweres T, Preis K, Ciepluch R, Miśkiewicz K. The value of a urine protein-to-creatinine ratio assessment in a single voided urine specimen in prediction of 24-hour proteinuria in pregnancy induced hypertension. *Ginekol Pol*. 2006; 77: 415-21. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Ozcan T, Kaleli B, Ozeren M, Turan C, Zorlu G. Urinary calcium to creatinine ratio for predicting preeclampsia. *Am J Perinatol*. 1995; 12: 349-51. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Sirohiwal D, Dahiya K, Khaneja N. Use of 24-hour urinary protein and calcium for prediction of preeclampsia. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2009; 48: 113-5. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Conde-Agudelo A, Lede R, Belizán J. Evaluation of methods used in the prediction of hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 1994; 49: 210-22. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Pal A, Roy D, Adhikary S, Roy A, Dasgupta M, Mandal AK. A prospective study for the prediction of preeclampsia with urinary calcium level. *J Obstet Gynaecol India*. 2012; 62: 312-6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Pedersen EB, Johannesen P, Kristensen S, Rasmussen AB, Emmertsen K, Møller J, Lauritsen JG, Wohler M. Calcium, parathyroid hormone and calcitonin in normal pregnancy and preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest*. 1984; 18: 156-64. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Kosch M, Hausberg M, Louwen F, Barenbrock M, Rahn KH, Kisters K. Alterations of plasma calcium and intracellular and membrane calcium in erythrocytes of patients with preeclampsia. *J Hum Hypertens*. 2000; 14: 333-6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Wimalasundera RC, Thom SA, Regan L, Hughes AD. Effects of vasoactive agents on intracellular calcium and force in myometrial and subcutaneous resistance arteries isolated from preeclamptic, pregnant, and nonpregnant woman. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 192: 625-32. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Como citar este artículo: Dupuy-Castillo J, Reyna-Villasmil E, Mejía-Montilla J, Santos-Bolívar J, Torres-Cepeda D, Fernández-Ramírez A, Reyna-Villasmil N. Calciuria en 24 horas en el segundo trimestre del embarazo como predictor de preeclampsia. *Avan Biomed* 2017; 6: 3-9.