



INVESTIGACIÓN ORIGINAL

## ANÁLISIS DE COSTO-EFECTIVIDAD DEL USO DE CALCIO MÁS ÁCIDO LINOLEICO PARA LA PREVENCIÓN DE LA HIPERTENSIÓN INDUCIDA POR EL EMBARAZO EN MUJERES CON RIESGO EN COLOMBIA

Cost-effectiveness analysis of using calcium plus conjugated linolenic acid for preventing pregnancy-induced hypertension in females at risk in Colombia

*Martín Romero-Prada, MD, MSc<sup>1</sup>, Nelson Alvis-Guzmán, MD, MSc, PhD<sup>2</sup>, Elizabeth Karpf-Benavides, Ec, MSc<sup>1</sup>*

Recibido: febrero 20/12 – Aceptado: septiembre 7/12

### RESUMEN

**Objetivo:** analizar la costo-efectividad del uso de calcio-ácido linoleico y control prenatal frente a calcio y control prenatal para prevenir hipertensión inducida por el embarazo (HIE) en mujeres con riesgo en Colombia, desde la perspectiva del tercero pagador.

**Materiales y métodos:** en un árbol de decisiones se simuló la historia natural de la enfermedad. Las medidas de resultado fueron la mortalidad materna y perinatal evitadas. Los costos de los medicamentos fueron los promedios del mercado (2010). Los costos directos de atención se tomaron de aseguradores y de registros individuales de las prestaciones de salud.

**Resultados:** la razón de costo-efectividad incremental fue menor en el brazo tratado con calcio-ácido linoleico que en el tratado con calcio para ambos

desenlaces (\$723.788 por año de vidas salvadas en madres y \$103.741 por año de vidas salvadas en hijos frente a \$4.709.708 y \$2.240.294 para el brazo de solo calcio respectivamente). La comparación entre calcio-ácido linoleico y calcio revela dominancia del primero en términos de costo-efectividad incremental para ambos desenlaces, dado que es más efectivo (0,44 años de vida salvados en madres y 11,84 años de vida salvados en hijos) y menos costoso (\$6.676.952) para el caso base. La razón incremental de costo-efectividad entre calcio-ácido linoleico y control prenatal sería a favor del primero tanto en el desenlace materno como perinatal.

**Conclusión:** para Colombia, el uso de calcio-ácido linoleico es el mejor tratamiento en mujeres con riesgo de HIE, frente a calcio o control prenatal, tomando como indicador las muertes maternas y perinatales evitadas.

**Palabras clave:** hipertensión inducida por el embarazo, hipertensión, etiología, preeclampsia, complicaciones del embarazo, mortalidad materna, mortalidad perinatal.

<sup>1</sup> Fundación Salutia, Centro de investigaciones en economía, gestión y tecnologías en salud. Bogotá, Colombia. martin.romero@salutia.org

<sup>2</sup> Grupo de Investigación en Economía de la Salud (GIES), Universidad de Cartagena. Cartagena, Colombia.

## ABSTRACT

**Objective:** Analysing the cost-effectiveness of using calcium-linolenic acid and prenatal control compared to calcium and prenatal control for preventing pregnancy-induced hypertension (PIH) in women at risk in Colombia from a third-party payer viewpoint.

**Materials and methods:** A decision-making tree was used for simulating PIH's natural history. The outcomes measured were avoided maternal and perinatal mortality. Drug costs were market average (2010). Direct medical costs were taken into account from insurers and individual health benefit records.

**Results:** The incremental cost-effectiveness ratio was less on the branch regarding treatment with calcium-linoleic acid than that dealing with calcium for both outcomes (\$723,788 per life-year saved in mothers and \$103,741 per life-year saved in children compared to \$4,709,708 and \$2,240,294 for the branch dealing with calcium alone, respectively). Comparing calcium-linoleic acid and calcium revealed the former's dominance in terms of incremental cost-effectiveness for both outcomes given that it was more effective (0.44 life-years saved in mothers and 11.84 life-years saved in children) and less costly (\$6,676,952) for the base case. The incremental cost-effectiveness ratio between calcium-linoleic acid and prenatal control would be in favour of the former in both maternal and perinatal outcome.

**Conclusion:** Using calcium-linoleic acid would thus represent the best treatment for females at risk for PIH in Colombia compared to calcium or prenatal control, taking avoided maternal and perinatal deaths as indicator.

**Key words:** Pregnancy-induced hypertension, aetiology, preeclampsia, complications during pregnancy, maternal mortality, perinatal mortality.

## INTRODUCCIÓN

La expresión hipertensión inducida por el embarazo (HIE) nombra un conjunto de procesos que tienen en común la existencia de hipertensión arterial

durante la gestación. Se presenta HIE cuando la paciente embarazada tiene cifras de presión arterial iguales o superiores a 140/90 mmHg, o cuando se comprueba un incremento mayor de 30 mmHg de la presión arterial sistólica o mayor de 15 mmHg de la presión arterial diastólica, con respecto a los valores previos al embarazo (1). Estas mismas mediciones deben presentarse al estar la paciente en reposo mínimo 5 min; también se confirma la HIE cuando ocurren dos mediciones iguales o superiores a esos límites en un lapso de 4-6 horas, durante un seguimiento de 24 horas (2).

La HIE constituye un problema de salud por las complicaciones que puede traer y por el número de muertes materno-fetales que provoca (3) afectando un 5-10% de los embarazos en todo el mundo (4, 5). En Colombia, la incidencia se ha calculado entre 6 y 8%, y es la primera causa de morbimortalidad materna en el país (3), y la segunda causa de mortalidad perinatal (2).

Las pacientes con HIE pueden presentar: hipertensión gestacional, preeclampsia y eclampsia o hipertensión crónica con preeclampsia sobregregada (1). La preeclampsia (PE) es la manifestación hipertensiva más frecuente del embarazo (3), y junto con la hemorragia y la infección, forman la triada de complicaciones más temibles de la gestación. Particularmente afecta a los países en desarrollo, pero también a los más desarrollados. Incluso en países con una adecuada atención obstétrica, el 15% de las muertes maternas relacionadas con el embarazo se atribuyen a la aparición de PE, porcentaje que se eleva hasta el 25% en los países hispanoamericanos, y se calcula que sigue ocasionando al menos 50.000 muertes maternas anuales (5-7).

Los resultados adversos que involucran a la madre en el síndrome hipertensivo se deben, fundamentalmente, a disfunción en el sistema nervioso central, hepático o renal (accidente cerebrovascular hemorrágico, rotura hepática o insuficiencia renal aguda), al sangrado asociado a trombocitopenia, edema pulmonar agudo, y complicaciones asociadas al parto, entre las cuales están las hemorragias

posparto y el desprendimiento de placenta normoinserta (DPNI) (8).

Los trastornos hipertensivos del embarazo predisponen a desarrollar insuficiencia útero-placentaria aguda o crónica, causante de la anoxia antes o en el curso del parto, lo que puede conllevar la muerte del feto, retardo en el crecimiento intrauterino o parto prematuro (9).

Se ha descrito que la administración temprana de ácido linoleico o calcio genera protección tanto de la aparición de la preeclampsia como de su progresión hacia estadios más críticos (10, 11). En 1993, Herrera informó una reducción del 70% (RR = 0,15; IC 95%: 0,059-0,382) en la incidencia de preeclampsia en pacientes con alto riesgo gracias al uso de esta combinación, logrando así una disminución en mortalidad materna y perinatal (12). Esta acción protectora del calcio (600 mg/día) con ácido linoleico (450 mg/día) se ha interpretado como secundaria al aumento significativo en los niveles de prostaglandina E<sub>2</sub> (12). Además, se ha descrito su efecto hipolipemiante y actividad antiinflamatoria al disminuir las interleuquinas IL-1 y IL-6 (13).

En Colombia, la guía de atención de las complicaciones hipertensivas asociadas con el embarazo, publicada por el Ministerio de la Protección Social en 2007, formuló la administración mandataria de ácido linoleico y calcio en pacientes con riesgo biopsicosocial (2), aunque la guía no describe las dosis ni da indicaciones específicas.

Sin embargo, no ha sido analizado el impacto económico que podría representar el uso de la combinación de calcio más ácido linoleico en la población en riesgo, frente a los riesgos controlados, por lo que es pertinente hacer una evaluación económica al respecto. En consecuencia, el objetivo de este estudio es analizar los costos en relación con los resultados clínicos de la implementación de dicha combinación en el contexto colombiano.

## MATERIALES Y MÉTODOS

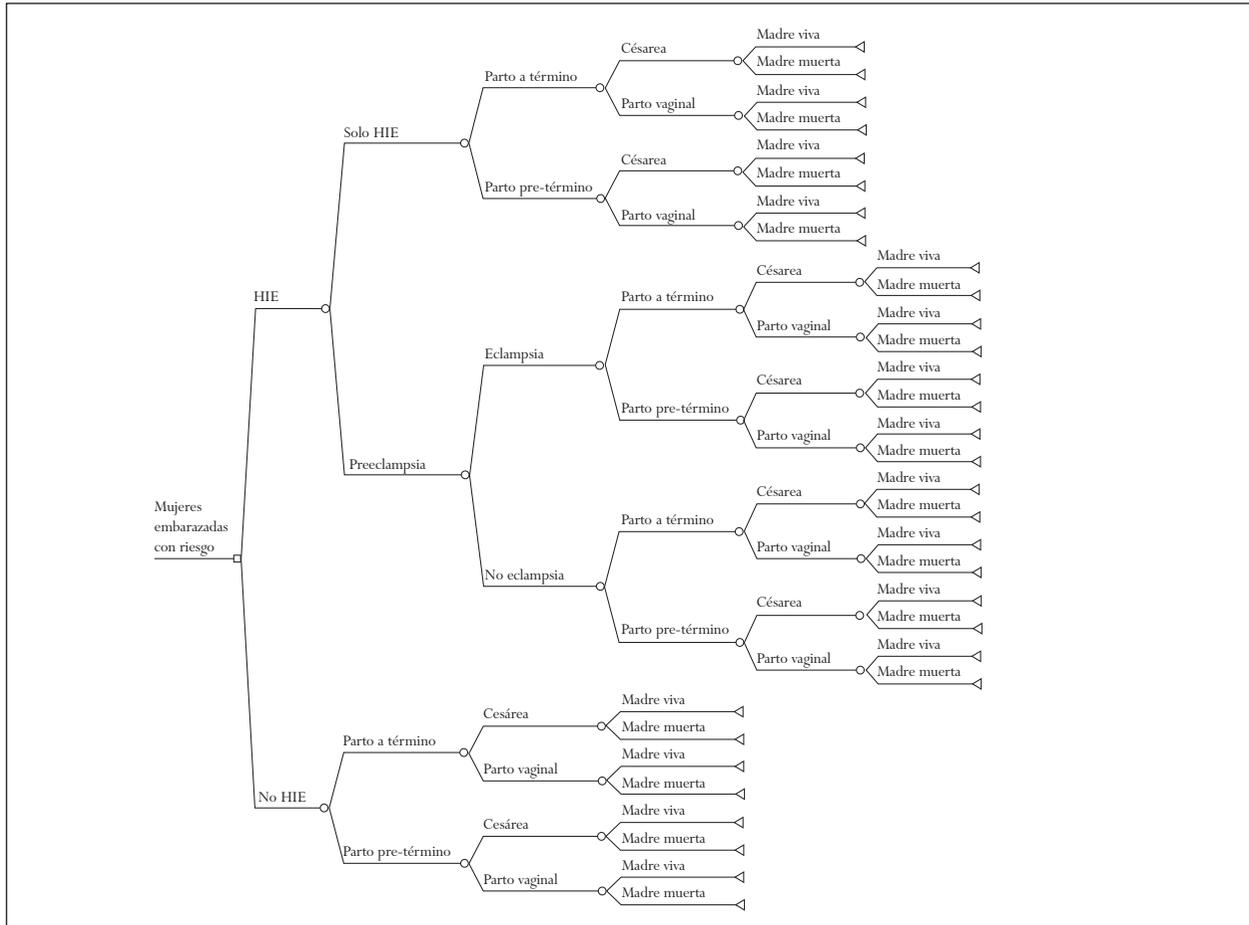
Se realizó un análisis de costo-efectividad desde la perspectiva del tercer pagador. Mediante un árbol de

decisiones, que simula la historia natural de la enfermedad, se evaluó para toda paciente con factor de riesgo la probabilidad de presentar: a) hipertensión gestacional, b) ausencia de hipertensión gestacional, c) preeclampsia y d) eclampsia, en cada uno de los brazos de análisis. No se incluyó la hipertensión crónica sumada a hipertensión gestacional por cuanto se ha observado que esta no se afecta con el uso de las intervenciones objeto de este estudio. El horizonte de tiempo del modelo fue establecido desde la semana 28 de embarazo hasta el parto y 40 días más.

Los desenlaces considerados en el modelo fueron: mortalidad materna y mortalidad perinatal evitadas, expresadas en años de vida salvados (LYS por su sigla en inglés), los cuales se estimaron como el incremental de la diferencia entre las muertes prematuras (cada brazo) convertidas en años de vida perdidos sustraídos de la esperanza de vida para Colombia (75,22 años) (DANE 2010-2015); es decir, se calcularon restando a la esperanza de vida la edad en la que se produjo la muerte debida a HIE. El modelo fue diseñado para dos tipos de análisis: el primero sobre la población materna teniendo en cuenta las diferencias en la vía de parto (vaginal o cesárea) como factor adicional para estimar las vidas maternas salvadas. En el segundo análisis (enfoque perinatal) se tuvieron en cuenta las diferencias en el tipo de parto según la edad gestacional (parto a término: 37-42 semanas; parto pretérmino: antes de finalizar las 37 semanas de gestación) como factor desencadenante de la mortalidad perinatal (14). Los árboles de decisiones empleados para estos dos análisis y sus desenlaces respectivos se muestran en las figuras 1 y 2 respectivamente.

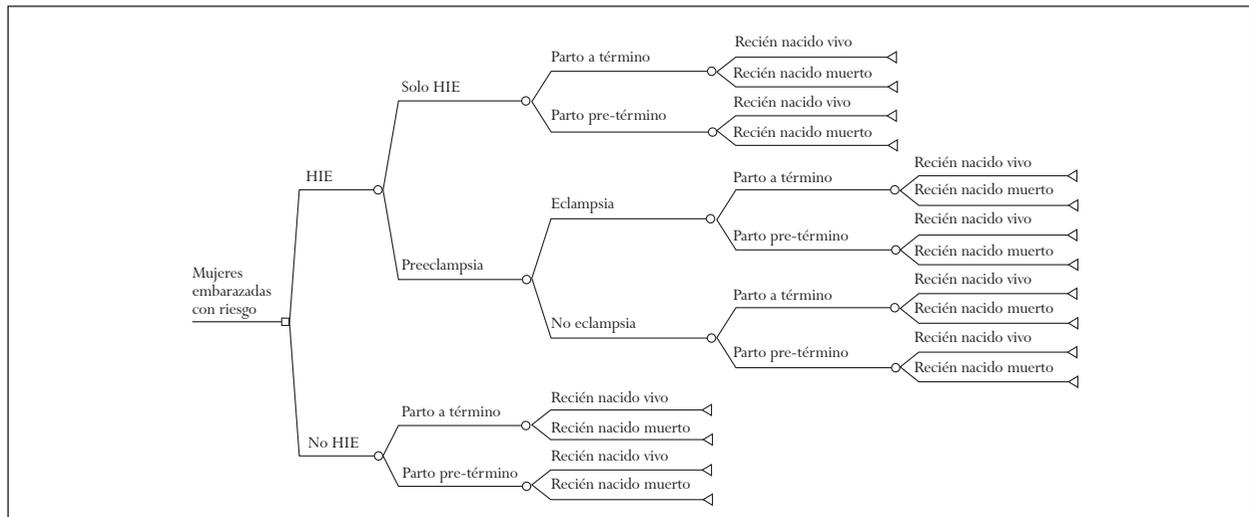
Para el diseño del modelo y la estimación de los parámetros epidemiológicos y económicos se realizó una búsqueda de la literatura científica pertinente en bases de datos académicas (Pubmed, Science Direct y Cochrane Library) con corte a 30 de junio de 2011, con el fin de identificar la evidencia disponible sobre el uso de calcio solo y calcio más ácido linoleico en la prevención de la hipertensión inducida por el embarazo.

**Figura 1.**  
**Árbol de decisiones para estimar mortalidad materna (LYS)**



Fuente: elaboración de los autores.

**Figura 2.**  
**Árbol de decisiones para estimar mortalidad perinatal (LYS)**



Fuente: elaboración de los autores.

La búsqueda de literatura se realizó empleando los siguientes algoritmos construidos con descriptores de ciencias de la salud, o términos MeSH (Medical Subject Headings), así: para la identificación de la enfermedad y su epidemiología (“epidemiology” [Subheading] OR “epidemiology” [All Fields] OR “epidemiology” [MeSH Terms]) AND (“Pregnancy Hypertens” [Journal]) OR (“pregnancy” [All Fields] and “hypertension” [All Fields]) OR (“pregnancy hypertension” [All Fields]) AND (“pre-eclampsia” [MeSH Terms] OR “pre-eclampsia” [All Fields] OR “preeclampsia” [All Fields]) AND (“hypertension” [MeSH Terms] OR “hypertension” [All Fields]).

Para la especificación del tratamiento (“linoleic acid” [MeSH Terms] OR (“linoleic” [All Fields] AND “acid” [All Fields]) OR (“linoleic acid” [All Fields]) AND (“calcium” [MeSH Terms] OR “calcium” [All Fields]) AND (“pre-eclampsia” [MeSH Terms] OR “pre-eclampsia” [All Fields]) OR (“pre-eclampsia” [All Fields]) AND (“pregnancy” [MeSH Terms] OR “pregnancy” [All Fields]).

Inicialmente se preseleccionaron estudios que brindaran información acerca de la enfermedad, sus causas y tratamiento. Se incluyeron Guías de Práctica Clínica, meta-análisis y revisiones sistemáticas, así como estudios primarios con diseño de ensayo clínico controlado aleatorizado. Se excluyeron opiniones de expertos, revisiones no sistemáticas o narrativas, al igual que ensayos clínicos de fases I y II. Tampoco se incluyeron reportes o series de caso. Para la elección de los estudios preseleccionados se realizó una calificación de calidad basada en los criterios de la guía SIGN 50 (15).

Para el caso base se estableció una cohorte hipotética de 100 pacientes embarazadas primigrávidas (G1POA0) que se encontraran entre las semanas 28 y 32 de gestación con alto riesgo de desarrollar HIE para cada una de las siguientes alternativas:

- a. Control prenatal + calcio (600 mg/día) en asociación con ácido linoleico (450 mg/día).
- b. Control prenatal + calcio (600 mg/día).
- c. Únicamente control prenatal.

El modelo fue construido a partir de los datos disponibles de eficacia y seguridad obtenidos a partir de los resultados de los estudios seleccionados (16-27), como se describe en la tabla 1.

### Probabilidades de transición

En los casos en que se identificaron datos diferentes entre los estudios comparados se utilizó la menor tasa de efectividad encontrada para cada una de las condiciones. Todas las probabilidades se expresaron en función de la unidad de tiempo del modelo. Las probabilidades de transición de presentar diferentes desórdenes hipertensivos en el embarazo (1) o la ausencia de los mismos utilizadas en los dos modelos, por tipo de parto, se muestran en la tabla 1.

Para la evaluación económica se tuvo en cuenta el número de semanas en que se presentan los desórdenes hipertensivos y el promedio de semanas hasta el parto para cada condición.

### Costos

El análisis de costos de los medicamentos se realizó en función de la mediana de precios del SISMED 2010, utilizando como referencia clínica las dosis estándar en los diferentes tratamientos. Los costos directos de atención fueron obtenidos de bases de datos de los registros individuales de prestación de servicios de salud (RIPS 2009-2010) obtenidos directamente de los aseguradores para este estudio. Se aplicó una tasa de descuento de 3% anual tanto para costos como para resultados. La tabla 2 muestra los costos unitarios de cada una de las actividades o intervenciones incluidas en el modelo.

### Análisis de sensibilidad

Con el fin de dar solidez a los resultados obtenidos en el caso base se realizaron dos tipos de análisis, uno univariado en una sola vía y otro probabilístico tipo Montecarlo. El análisis univariado consistió en hacer variar en +/- el 20% cada una de las variables para identificar cuál de ellas tenía mayor impacto en los resultados obtenidos. En el análisis tipo Montecarlo todas las variables del modelo se

**Tabla 1.**  
**Probabilidades de presentar diferentes desórdenes hipertensivos durante el embarazo**

Tratamiento	Desorden	Fuente	Calificación Sign	
<b>Hipertensión gestacional (HIE)</b>				
Calcio-ácido linoleico	0,08	Herrera <i>et al.</i> , 2005 (16)	2++	
Calcio	0,163	Imdad <i>et al.</i> , 2011 (17)	1+	
Control prenatal	0,417	Herrera <i>et al.</i> , 2005 (16)	2++	
<b>Preeclampsia</b>				
Calcio-ácido linoleico	0	Herrera <i>et al.</i> , 2005 (16)	2++	
Calcio	0,041	Villar <i>et al.</i> , 2006 (18)	2++	
Control prenatal	0,125	Herrera <i>et al.</i> , 2005 (16)	2++	
<b>Eclampsia</b>				
Calcio-ácido linoleico	0,044	Herrera <i>et al.</i> , 2005 (16)	2++	
Calcio	0,044	Villar <i>et al.</i> , 2006 (18)	2++	
Control prenatal	0,044	Herrera <i>et al.</i> , 2005 (16)	2++	
<b>Probabilidad de transición del tipo de parto de acuerdo con los desórdenes hipertensivos</b>				
<b>HIE</b>				
Parto a término	0,766	Sarmiento <i>et al.</i> , 2009 (19)	2++	
Parto pretérmino	0,234	Sarmiento <i>et al.</i> , 2009 (19)	2++	
<b>Preeclampsia</b>				
Parto a término	0,805	Rojas <i>et al.</i> , 2011 (20)	2++	
Parto pretérmino	0,195	Rojas <i>et al.</i> , 2011 (20)	2++	
<b>Eclampsia</b>				
Parto a término	0,421	Conde-Agudelo <i>et al.</i> , 1998 (21)	2+	
Parto pretérmino	0,579	Conde-Agudelo <i>et al.</i> , 1998 (21)	2+	
<b>Probabilidad de transición por vía de parto, de acuerdo con los desórdenes hipertensivos</b>				
<b>HIE</b>				
Vaginal	0,135	Sarmiento <i>et al.</i> , 2009 (19)	2++	
Cesárea	0,865	Sarmiento <i>et al.</i> , 2009 (19)	2++	
<b>Preeclampsia</b>				
Vaginal	0,578	Vázquez <i>et al.</i> , 2003 (22)	2+	
Cesárea	0,422	Vázquez <i>et al.</i> , 2003 (22)	2+	
<b>Eclampsia</b>				
Vaginal	0,15	Roman-Pilco <i>et al.</i> , 1999 (23)	2++	
Cesárea	0,85	Roman-Pilco <i>et al.</i> , 1999 (23)	2++	
<b>Número de semanas en las que se presenta en promedio el desorden hipertensivo y el parto</b>				
Enfermedad	Semanas patología	Semanas embarazo a término	Semanas embarazo pretérmino	Fuente
Hipertensión arterial	20	41	38	Álvarez <i>et al.</i> , 1999 (24)
Preeclampsia	37	38	34	Tan <i>et al.</i> , 2006 (25)
Eclampsia	34,8	N/A	N/A	Valarino <i>et al.</i> , 2009 (26)
No presenta la enfermedad	N/A	41	38	DANE, 2009 (27)

Fuente: elaboración de los autores.

Tabla 2.  
Costo de salud individual

Actividad	Costo mínimo (Col\$)	Costo (Col\$)	Costo máximo (Col\$)
Atención del parto normal incluye episiorrafia o perineo rafia	448.891	449.210	555.688
Atención parto por cesárea	129.423	625.768	820.192
Tratamiento semanal calcio	1.000		
Tratamiento semanal calcio + ácido linóleo		5.833	
Patología		Costo X semana (col\$)	
Preeclampsia		886.641	
Eclampsia		920.730	

Fuente: precios de mercado a cargo de tercero pagador.

hicieron variar en un rango de +/- el 20% con las cuales se realizaron mil iteraciones en cada uno de los desenlaces tratados.

## RESULTADOS

Los resultados sobre los años de vida salvados para cada uno de los tres brazos muestran que el brazo con calcio-ácido linoleico es el más efectivo tanto en el desenlace materno como perinatal. La razón de costo-efectividad incremental (ICER, por incremental cost effectiveness ratio) fue menor en el brazo tratado con calcio más ácido linoleico que en el tratado con solo calcio para ambos desenlaces: \$723.788 por cada año de vida materna salvada y \$103.741 por cada año de vida salvado en hijos para el brazo de calcio-ácido linoleico frente a \$4.709.708 y \$2.240.294 para el brazo de solo calcio, respectivamente (tabla 3).

La comparación entre calcio más ácido linoleico con solo calcio revela dominancia del primero en términos de costo-efectividad incremental para ambos desenlaces debido a que es más efectivo (0,44 años de vida maternas salvadas y 11,84 años de vida salvadas en hijos) y menos costoso (\$6.676.952) para las condiciones del caso base.

## Análisis de sensibilidad

**Análisis univariado.** Como se puede observar en las gráficas de tornado las variables que tienen un mayor impacto sobre los resultados son: probabilidad de inicio de preeclampsia según semanas gestacionales (PRE SG) y probabilidad de parto pretérmino según preeclampsia (PRE SG PP). Los resultados de este análisis se muestran en las figuras 3 y 4.

**Análisis multivariado tipo Montecarlo.** Los resultados tras las 1000 iteraciones realizadas en el análisis multivariado muestran que el 23% de las iteraciones se ubica en el plano de costo-efectividad, y el 27% se ubica en el plano dominante para el desenlace de calcio+ácido linoleico contra calcio (figura 5).

De manera similar, el resultado tras las 1000 iteraciones realizadas en el análisis multivariado muestra que el 31% de las iteraciones se ubica en el plano de costo-efectividad, y el 18% se ubica en el plano de dominante para el desenlace de calcio+ácido linoleico contra control prenatal (figura 6).

## DISCUSIÓN

El presente estudio es la primera evaluación económica que se realiza de esta tecnología en un país como Colombia. Los resultados revelan la costo-

**Tabla 3.**  
**Relación incremental para desenlaces y costos de calcio-ácido linoleico frente a los demás tratamientos del modelo**

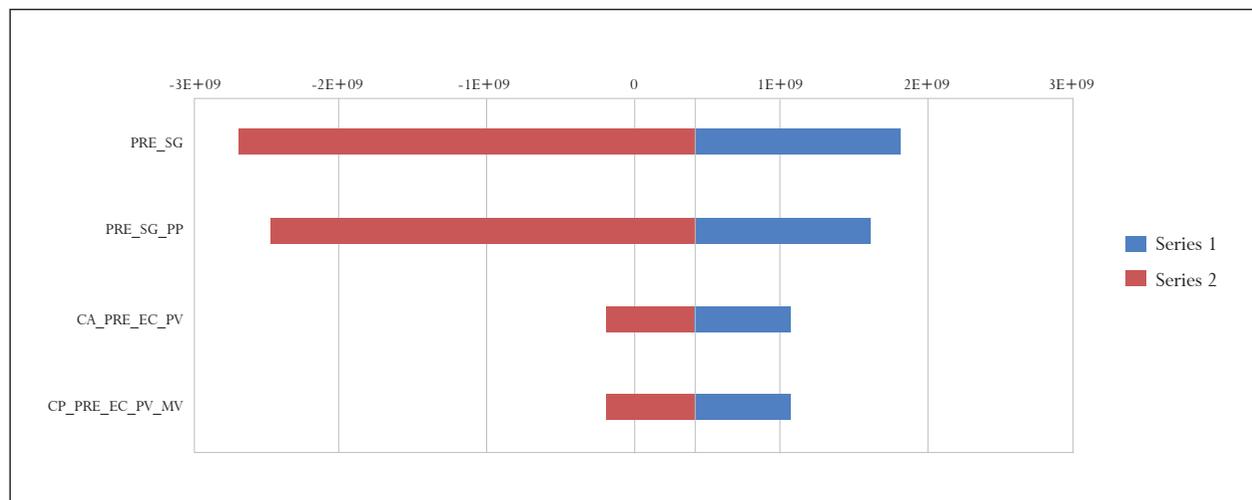
Brazo	Años de vida perdidos por muerte	Incremental en años de vida maternas salvadas	Años de vida perdidos por muerte perinatal	Incremental de años de vidas salvados en hijos
Calcio- ácido linoleico	5,72	2,26	93,24	15,54
Calcio	6,16	1,82	105,08	3,70
Control prenatal	7,92	(...)	108,78	(...)
	0,44		11,84	

Brazo	Costos (col\$)	Incremental de costos (col\$)	ICER (costo años de vida salvados, madre)	ICER (costo de años de vida salvados, hijos)
Calcio-ácido linoleico	73.794.705	1.612.134	732.788	103.741
Calcio	80.471.657	8.289.086	4.709.708	2.240.294
Control prenatal	72.182.571	(...)	(...)	(...)
		- 6.676.952	Dominante	Dominante

Fuente: elaboración de los autores

**Figura 3.**  
**Beneficio incremental neto (tras +/-20% cada variable) frente al ICER del costo por vidas maternas salvadas con calcio-ácido linoleico frente a calcio**

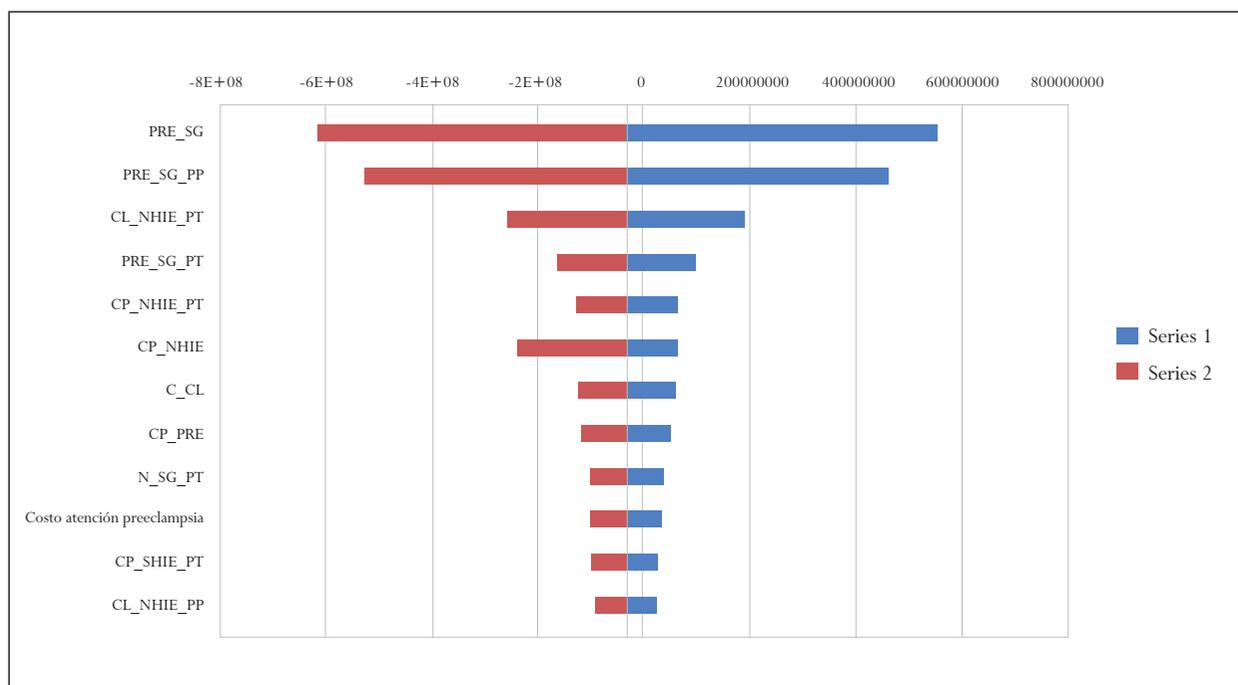


Fuente: elaboración de los autores.

efectividad de calcio (600 mg/día) asociado a ácido linoleico (450 mg/día) como medida de protección en pacientes embarazadas con alto riesgo de desarrollar HIE frente a la práctica habitual (control prenatal) y el uso de solo suministro de calcio.

Este estudio señala la importancia de las acciones preventivas y sus eventuales resultados; si bien la mortalidad materna es un indicador de desarrollo de los países que no ha sido posible eliminar, el control adecuado de este tipo de patologías dentro

**Figura 4.**  
**Beneficio incremental (tras +/-20% de cada variable) frente al ICER del costo por vidas maternas salvadas con calcio-ácido linoleico frente a control prenatal**



Fuente: elaboración de los autores.

de un programa efectivo de seguimiento al riesgo podría hacer que resultados como el planteado en el estudio se den en el contexto colombiano.

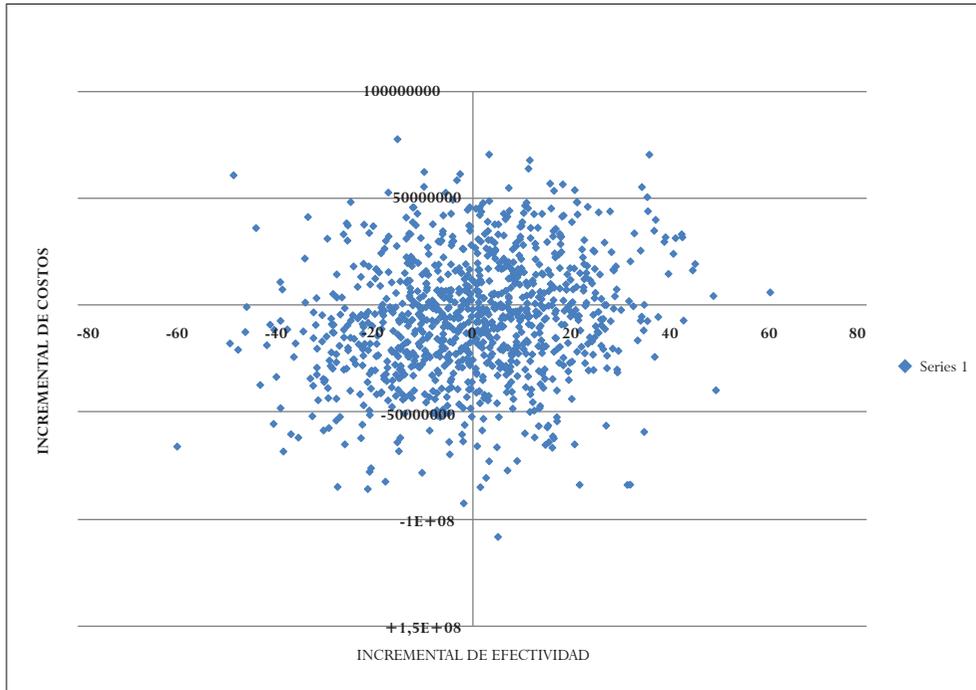
Las limitaciones más importantes del presente estudio tienen que ver, por un lado, con el nivel de evidencia respecto a la efectividad de la tecnología en evaluación, pues aunque el estudio realizado en Colombia es bastante estricto en su validez interna es débil en su validez externa por cuanto fue realizado únicamente en dos lugares de Colombia; por esto, sería conveniente contar con estudios de seguimiento más amplios y con mayor diversidad de sitios para asegurar la generalización de los resultados. Y por el otro lado, con su diseño debido a la ausencia de un estudio cabeza a cabeza que compare el calcio frente a calcio más ácido linoleico; sin embargo, los resultados en los dos grupos control son similares para los estudios utilizados, esto permitiría el uso comparativo de los mismos.

Aunque el caso base se hizo teniendo en cuenta una cohorte de solo 100 mujeres en riesgo, es importante recordar que la incidencia de la HIE en Colombia es superior al 8% y se reportan 699.775 nacidos vivos para el 2009 (28), por lo que el impacto sería mucho mayor en términos de las vidas salvadas con un costo que podría significar menos del 0,05% de la UPC si se diera a todas las mujeres en embarazo cubiertas por el sistema de seguridad social.

## CONCLUSIÓN

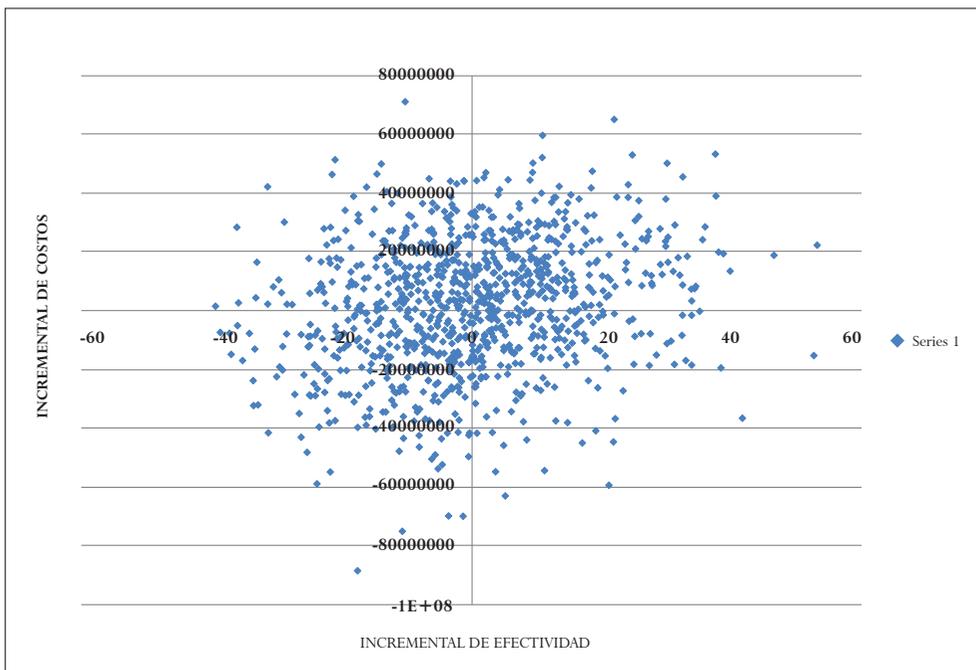
Para Colombia, y en las condiciones del caso base, el uso del ácido linoleico más calcio a las dosis definidas en el estudio es la mejor opción de tratamiento frente a solo actividades de control o solo uso de calcio en mujeres embarazadas con riesgo de desarrollar HIE, al tomar como indicador la cantidad de muertes maternas o neonatales evitadas, por lo

**Figura 5.**  
**Materna: calcio-ácido linoleico frente a calcio**



Fuente: elaboración de los autores.

**Figura 6.**  
**Materna: calcio-ácido linoleico frente a control prenatal**



Fuente: elaboración de los autores.

que sería recomendable su uso desde el punto de vista de la costo-efectividad analizada.

## REFERENCIAS

1. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:S1-S22.
2. Programa de Apoyo a la Reforma de Salud, Ministerio de la Protección Social. Guía de atención de las complicaciones hipertensivas asociadas con el embarazo. Guías de promoción de la salud y prevención de enfermedades en la salud pública. Tomo I. Bogotá DC: Ministerio de la Protección Social; 2007. p. 221-271.
3. Rodríguez A, Martínez DE. Guía de manejo del síndrome hipertensivo del embarazo. Bogotá, DC: Secretaría Distrital de Salud de Bogotá, Asociación Bogotana de Obstetricia y Ginecología (Asbog); 2004.
4. Guías para la práctica en el laboratorio clínico: evaluación del riesgo materno-fetal y valores de referencia en el embarazo. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2007;41:563-86.
5. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006;367:1066-74.
6. World Health Organization. International Collaborative Study of Hypertensive Disorders of Pregnancy. Geographic variation in the incidence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:80-3.
7. Zhang J, Meikle S, Trumble A. Severe maternal morbidity associated with hypertensive disorders in pregnancy in the United States. *Hypertens Pregnancy* 2003;22:203-12.
8. Curiel-Balsera E, Prieto-Palomino MA, Muñoz-Bono J, Ruiz de Elvira MJ, Galeas JL, Quesada García G. Análisis de la morbimortalidad materna de las pacientes con preeclampsia grave, eclampsia y síndrome HELLP que ingresan en una Unidad de Cuidados Intensivos ginecoobstétrica. *Med Intensiva* 2011;35:478-83.
9. Organización Mundial de la Salud. Trastornos hipertensivos del embarazo: Traducido por la Organización Panamericana de la Salud. Ginebra: OMS; 1987.
10. Herrera JA, Cáceres D, Arévalo M, Gracia B, Hurtado H. Calcio-ácido linoleico en la prevención de la preeclampsia y la hipertensión arterial inducida por el embarazo. *Colomb Méd* 1996;27:125-33.
11. Herrera J, Areal-Herrera M, Herrera S. Prevention of preeclampsia by linoleic acid and calcium supplementation: a randomized controlled trial. *Obstetric Gynecol* 1998;91:585-90.
12. Herrera JA. Nutritional factors and rest reduce pregnancy-induced hypertension and pre-eclampsia in positive roll-over test primigravidas. *Int J Gynaecol Obstet* 1993;41:31-5.
13. Herrera JA, Shahabuddin A, Faisal M, Ersheng G, Wei Y, Lixia D et al. Efectos de la suplementación oral con calcio y ácido linoleico conjugado en primigrávidas de alto riesgo. *Colom Méd* 2004;35:31-7.
14. Simhan HN, Caritis SN. Prevention of preterm delivery. *N Engl J Med* 2007;357:477-87.
15. SIGN 50. A guideline developer's handbook. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2011.
16. Herrera JA, Shahabuddin AKM, Ersheng G, Wei Y, Garcia RG, López-Jaramillo P. Calcium plus linoleic acid therapy for pregnancy-induced hypertension. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;91:221-7.
17. Imdad A, Jabeen A, Bhutta Z. Role of calcium supplementation during pregnancy in reducing risk of developing gestational hypertensive disorders: a meta-analysis of studies from developing countries. *BMC Public Health* 2011;11:S18.
18. Villar J, Abdel-Aleem H, Merialdi M, Mathai M, Ali MM, Zavaleta N, et al. World Health Organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women. *Am J Obstet gynecol* 2006;194:639-49.
19. Sarmiento Y, Crespo A, Portal ME, Breto AG, Menéndez YR. Morbilidad y mortalidad en neonatos hijos de madres toxémicas. *Rev Cubana Pediatr* 2009;81:10.
20. Rojas P, Pavón A, Rosso M, Losada A et al. Complicaciones a corto plazo de los recién nacidos pretérmino tardíos. *An Pediatr (Barc)* 2011;75:169-74.

21. Conde-Agudelo A, Kafury-Goeta AC. Epidemiology of eclampsia in Colombia. *Int J Gynaecol Obstet* 1998;61:1-8.
22. Vázquez JC, Vázquez J, Namfanteche J. Asociación entre la hipertensión arterial durante el embarazo, bajo peso al nacer y algunos resultados del embarazo y el parto. *Rev Cubana Obstet Ginecol* [Internet]. 2003;29(1). (Visitado 2011 Feb 14). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138600X2003000100005&lng=es&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138600X2003000100005&lng=es&nrm=iso).
23. Roman-Pilco C, Roman-Loayza C. Eclampsia. Mortalidad materna y perinatal. Hospital Cayetano Heredia. Julio 1991-Diciembre 1997. *Ginecología y Obstetricia* [Internet]. 1999;45:270-3. (Visitado 2011 Feb 14). Disponible en: [http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/ginecologia/vol\\_45n4/eclampsia.htm](http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/ginecologia/vol_45n4/eclampsia.htm)
24. Álvarez V, Lugo A, Rodríguez A. Tratamiento de la hipertensión inducida por el embarazo. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 1999;25:159-64.
25. Tan KH, Kwek K, Yeo GS. Epidemiology of pre-eclampsia and eclampsia at the KK Women's and Children's Hospital, Singapore. *Singapore Med J* 2006;47:48-53.
26. Valarino G, Mora A, Cabrera C, Durán I, Díaz Y, González S et al. Eclampsia, morbilidad y mortalidad maternal y perinatal. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2009;69:152-61.
27. DANE. Estadísticas vitales. Nacimientos 2009. Cuadro 8: nacimientos por tiempo de gestación, según departamento, municipio y área de residencia de la madre. Bogotá: Departamento Administrativo Nacional de Estadística [Internet]. 2009. (Visitado 2011 Feb 14). Disponible en: [http://www.dane.gov.co/files/investigaciones/poblacion/nacimientos/nac\\_09/Cuadro8.xls](http://www.dane.gov.co/files/investigaciones/poblacion/nacimientos/nac_09/Cuadro8.xls)
28. DANE. Estadísticas vitales. Nacimientos 2009. Cuadro 1: nacimientos por área de ocurrencia y sexo, según grupos de edad de la madre, total nacional. Bogotá: Departamento Administrativo Nacional de Estadística [Internet]. 2009. (Visitado 2011 Feb 14). Disponible en: [http://www.dane.gov.co/files/investigaciones/poblacion/nacimientos/nac\\_09/Cuadro1.xls](http://www.dane.gov.co/files/investigaciones/poblacion/nacimientos/nac_09/Cuadro1.xls)

**Conflicto de intereses:** ninguno declarado.

**Financiación:** Tecnoquímicas realizó una donación que permitió financiar parte de esta investigación.