

## Utilidad de la relación calcio/magnesio en el diagnóstico de preeclampsia

 Duly Torres-Cepeda,<sup>1</sup>  Eduardo Reyna-Villasmil,<sup>1</sup>  Jorly Mejía-Montilla,<sup>2</sup>  
 Nadia Reyna-Villasmil,<sup>2</sup>  Martha Rondón-Tapia<sup>1</sup>,  Andreina Fernández-Ramírez.<sup>3</sup>

### RESUMEN

**Objetivo:** Establecer la utilidad de la relación calcio/magnesio en el diagnóstico de preeclampsia.

**Métodos:** Se realizó un estudio de casos y controles entre enero del 2014 y junio del 2022 que fueron atendidas en el Hospital Central “Dr. Urquinaona”, Maracaibo, Venezuela. Se seleccionó un grupo de embarazadas con diagnóstico de preeclampsia (grupo A, casos) y un grupo control de embarazadas con edad materna e índice de masa corporal similar al grupo de estudio (grupo B, controles). Se evaluaron las características demográficas, parámetros de laboratorio y concentraciones séricas de calcio y magnesio

**Resultados:** Se seleccionaron 515 embarazadas, 257 en el grupo A y 258 en el grupo B. Las pacientes del grupo A presentaron concentraciones séricas más bajas de calcio y magnesio comparado con las pacientes del grupo B. La relación calcio/magnesio también fue menor en las pacientes del grupo A comparado con las pacientes del grupo B ( $p < 0,0001$ ). Al analizar la capacidad discriminadora de la relación calcio/magnesio en el diagnóstico de preeclampsia, se demostró que el valor de 3,44 tenía valor bajo la curva de 0,893 (intervalo de confianza del 95 %, 0,867-0,919) con sensibilidad de 66,3 % (IC 95 %, 60,3 %-71,8 %), especificidad 92,6 % (IC 95 %, 88,7 %-95,2 %), La exactitud diagnóstica fue de 79,4 % (IC 95 %, 75,7 %-82,7 %).

**Conclusión:** La relación calcio/magnesio es útil en el diagnóstico de preeclampsia, ya que su valor es significativamente menor, comparado con las embarazadas normotensas sanas.

**Palabras clave:** Calcio sérico, Magnesio sérico, Preeclampsia, Diagnóstico.

### Usefulness of the calcium/magnesium ratio in the diagnosis of preeclampsia

#### SUMMARY

**Objective:** To establish the usefulness of the calcium/magnesium ratio in the diagnosis of preeclampsia.

**Methods:** A case-control study was performed between January 2014 and June 2022 on patients who were treated at the Central Hospital “Dr. Urquinaona”, Maracaibo, Venezuela. A group of pregnant women with a diagnosis of preeclampsia (group A, cases) and a control group of pregnant women with maternal age and body mass index similar to the study group (group B, controls) were selected. Demographic characteristics, laboratory parameters, and serum calcium and magnesium concentrations were evaluated.

**Results:** 515 pregnant women were selected, 257 in group A and 258 in group B. Patients in group A had lower serum calcium and magnesium concentrations compared to patients in group B. The calcium/magnesium ratio was also lower in group A than in group B. ( $p < 0.0001$ ). Analysis of the discriminatory ability of the calcium/magnesium ratio in the diagnosis of preeclampsia showed that the value of 3.44 had a value under the curve of 0.893 (95% confidence interval, 0.867–0.919) with a sensitivity of 66.3% (95%CI, 60.3%-71.8%), specificity 92.6% (95%CI, 88.7%-95.2%). The diagnostic accuracy was 79.4% (95% CI, 75.7%–82.7%).

**Conclusion:** The calcium/magnesium ratio is useful in the diagnosis of preeclampsia since its value is significantly lower, compared to healthy normotensive pregnant women.

**Keywords:** Serum calcium, Serum magnesium, preeclampsia, Diagnosis.

## INTRODUCCIÓN

La preeclampsia es una enfermedad rápidamente progresiva caracterizada por hipertensión arterial, agregación plaquetaria, edema y proteinuria, que aparecen luego de las 20 semanas (1). Su incidencia es entre 3 % y 10 % de todos los embarazos, y está asociada

<sup>1</sup>Hospital Central “Dr. Urquinaona”. Servicio de Obstetricia y Ginecología - Maternidad “Dr. Nerio Belloso”. Maracaibo, Estado Zulia. Venezuela. <sup>2</sup>Facultad de Medicina. La Universidad del Zulia. Maracaibo. Venezuela.

Correo de correspondencia: sippenbauch@gmail.com

**Forma de citar este artículo:** Torres-Cepeda D, Reyna-Villasmil E, Mejía-Montilla J, Reyna-Villasmil N, Rondón-Tapia M, Fernández-Ramírez A. Utilidad de la relación calcio/magnesio en el diagnóstico de preeclampsia. Rev Obstet Ginecol Venez. 83(4):438-446. DOI 10.51288/00830410

con mayor riesgo de parto pretérmino, retraso del crecimiento intrauterino, desprendimiento prematuro de placenta, muerte fetal y otras complicaciones obstétricas (2, 3).

La fisiopatología de la preeclampsia es secundaria al fallo de la invasión trofoblástica de las arterias espirales uterinas, que está asociado a aumento de la resistencia vascular uterina y disminución de la perfusión placentaria. Esto resulta en liberación de factores antiangiogénicos hacia la circulación sistémica, alterando la función endotelial materna, lo que produce hipertensión junto a las otras manifestaciones de la enfermedad (4). No obstante, su etiología es desconocida, aunque factores como nuliparidad, obesidad, diabetes mellitus pre-gestacional, embarazos múltiples y edad materna avanzada aumentan el riesgo de desarrollar preeclampsia (5, 6).

Algunos estudios han demostrado que los cambios en las concentraciones séricas de calcio y magnesio pueden contribuir en la patogénesis de la preeclampsia (7, 8). La disminución de las concentraciones séricas de calcio sérico, junto al aumento de sus concentraciones intracelulares, puede provocar aumento de la presión arterial, mientras que el magnesio es importante en el proceso de vasodilatación periférica (9, 10). Existen informes que demuestran concentraciones séricas bajas de calcio y magnesio en preeclámpticas (11), mientras que otros informes indican que las concentraciones de ambos oligoelementos presentan valores similares a las embarazadas normotensas (12). Sin embargo, el papel de la relación calcio/magnesio en las embarazadas en el diagnóstico de preeclampsia ha sido poco estudiado y sigue siendo objeto de debate.

El objetivo del estudio fue establecer la utilidad de la relación calcio/magnesio en el diagnóstico de preeclampsia.

## **MÉTODOS**

Se realizó un estudio de casos y controles entre enero de 2014 y diciembre del 2022 que incluyó mujeres con embarazos simples que fueron atendidas en el Hospital Central “Dr. Urquinaona”, Maracaibo, Venezuela. La investigación fue aprobada por el Comité de Ética e Investigación del hospital y se obtuvo consentimiento por escrito de todas las pacientes. Se seleccionó un grupo de embarazadas con diagnóstico de preeclampsia que fueron asignadas como casos (grupo A). Estas fueron seleccionadas en forma aleatoria y consecutiva para compararlo con un grupo control de embarazadas con edad materna e índice de masa corporal al momento de la selección, similar al grupo de estudio (grupo B).

La preeclampsia fue definida como presión arterial sistólica de 140 mm de Hg o más, presión arterial diastólica de 90 mm de Hg o más, confirmada por lo menos 6 horas de diferencia; mientras que la proteinuria se definió como 300 mg o más de proteína en una muestra de 24 horas. La presión arterial se midió en posición sentada después de 15 minutos de reposo, usando un esfigmomanómetro de mercurio estándar con manguito de 14 centímetros. Tanto la presión arterial sistólica como la diastólica (tomada en relación con el quinto ruido de Korotkoff) se ubicaron 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 fueron calculadas del promedio de la presión arterial de cada brazo.

Se excluyeron embarazadas con polihidramnios, hemorragia de la segunda mitad del embarazo, restricción del crecimiento intrauterino del feto, síndrome de HELLP, alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal, embarazo múltiples, infección intrauterina o materna activa, hipertensión crónica

(antes de las 20 semanas de embarazo), patologías renales preexistentes, tratamiento con fármacos que puedan interferir con las concentraciones séricas de calcio y magnesio (por ejemplo, agonistas  $\beta$ 2-adrenérgicos). También fueron excluidas las participantes con antecedentes de diarrea y/o vómitos en las 72 horas previas al ingreso, mujeres de las cuales no fue posible obtener muestras o resultados completos del análisis sanguíneo y las que se negaron a participar en la investigación.

Fueron recolectadas muestras de 10 mL de sangre venosa de la vena antecubital, las cuales se dejaron coagular a temperatura ambiente y fueron centrifugadas a 3 000 RPM durante 10 minutos. Las alícuotas fueron almacenadas a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , hasta el momento del análisis. Las concentraciones séricas de calcio y magnesio fueron medidas utilizando el método colorimétrico con espectrofotómetro Hitachi® modelo 912. Los coeficientes de variación inter- e intraensayo fueron de 0,9 % y 1,5 % para el calcio y 1,2 % y 1,4 % para el magnesio.

Los valores de hemoglobina y plaquetas fueron cuantificados utilizando un analizador cuantitativo automático de hematología LH75 (Beckman Coulter Inc®, EE.UU.). Las concentraciones séricas de ácido úrico y creatinina se determinaron por espectrofotometría con un kit comercial (DiaSys Diagnostic Systems®, Alemania) con sensibilidad de 0,01 mg/dL. La proteinuria se determinó en muestras de orina de 24 h y se almacenó a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Los valores se determinaron por medio de una prueba turbidimétrica (Raichem®, EE.UU.). Los coeficientes de variación inter- e intraensayo fueron menores del 5 % y el 7 %, respectivamente. Las concentraciones de aspartato aminotransferasa y alanino aminotransferasa fueron medidas por espectrofotometría usando kits comerciales (DiaSys Diagnostic Systems®, Alemania) con sensibilidad de 4 UI/L y 2 UI/L, respectivamente.

Los datos cuantitativos se presentan como valor promedio  $\pm$  desviación estándar mientras que los datos cualitativos se presentan como porcentajes. La distribución normal de los datos fue verificada utilizando la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las comparaciones de las variables continuas distribuidas normalmente entre los grupos fue realizada utilizando la prueba t de *Student* para muestras no relacionadas, mientras que la prueba U de Mann-Whitney se utilizó para variables con distribución diferente a la normal. La prueba Chi-cuadrado fue utilizada para comparar las variables cualitativas. Dependiendo de la distribución de los datos, fue usada la prueba de Pearson o Spearman, para establecer la correlación entre la relación calcio/magnesio con los valores de presión arterial y parámetros de laboratorio. El valor de corte óptimo de la relación calcio/magnesio para discriminar el diagnóstico de preeclampsia se realizó por el valor del área bajo la curva de la función operador-respuesta, como la suma máxima de sensibilidad y especificidad. La sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo se calcularon para el valor de corte óptimo. Se consideró  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo.

## RESULTADOS

Se seleccionaron 515 embarazadas, 257 pacientes fueron diagnosticadas con preeclampsia (grupo A) y 258 embarazadas fueron seleccionadas como controles (grupo B). En la tabla 1 se muestran las características de los sujetos de ambos grupos. No se encontraron diferencias significativas al comparar edad materna, edad gestacional al momento del diagnóstico e índice de masa corporal ( $p > 0,05$ ). No obstante, las pacientes del grupo A presentaron valores significativamente más elevados de presión arterial sistólica/diastólica y más bajos en el peso del recién nacido al nacer ( $p < 0,05$ ).

Tabla 1. Características generales de los grupos de estudio

Promedio $\pm$ desviación estándar n = 515	GRUPO A (Casos) n = 257	GRUPO B (Controles) n = 258	<i>p</i>
Edad materna, años	21,9 $\pm$ 2,4	22,2 $\pm$ 2,5	0,1654
Edad gestacional al momento del parto, semanas	38,8 $\pm$ 1,0	38,9 $\pm$ 1,1	0,2810
Índice de masa corporal, Kg/m <sup>2</sup>	30,1 $\pm$ 1,2	29,9 $\pm$ 1,3	0,0703
Presión arterial sistólica, mm de Hg	150,1 $\pm$ 12,6	104,6 $\pm$ 6,0	< 0,0001
Presión arterial diastólica, mm de Hg	106,2 $\pm$ 8,2	74,5 $\pm$ 7,9	< 0,0001
Peso del recién nacido, gramos	2936 $\pm$ 336	3645 $\pm$ 394	< 0,0001

La tabla 2 muestra los valores de los parámetros de laboratorio de ambos grupos. Las pacientes del grupo A presentaron valores más elevados de hemoglobina, aminotransferasas, creatinina, ácido úrico, deshidrogenasa láctica y proteinuria en 24 horas, comparado con el grupo B ( $p < 0,0001$ ). Por otra parte, la concentración de plaquetas fue significativamente menor en el grupo de casos comparado con el grupo control ( $p < 0,0001$ ).

Las pacientes del grupo A presentaron concentraciones séricas más bajas de calcio y magnesio (7,71  $\pm$  0,45 mg/dL y 2,34  $\pm$  0,13 mg/dL) comparado con las pacientes del grupo B (9,18  $\pm$  0,54 mg/dL y 2,40  $\pm$  0,14 mg/dL, respectivamente). La relación calcio/magnesio también fue menor en las pacientes del grupo A (3,30  $\pm$  0,26) comparado con las pacientes del grupo B (3,83  $\pm$  0,32, figura 1). Todas estas diferencias fueron estadísticamente significativas

Tabla 1. Parámetros de laboratorio de los grupos

Promedio $\pm$ desviación estándar n = 515	GRUPO A (Casos) n = 257	GRUPO B (Controles) n = 258	<i>p</i>
Hemoglobina, g/dL	11,1 $\pm$ 1,5	10,3 $\pm$ 1,3	< 0,0001
Plaquetas, x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	174.080 $\pm$ 39.550	252.040 $\pm$ 30.210	< 0,0001
Aspartato aminotransferasa, UI/L	90,3 $\pm$ 29,1	22,6 $\pm$ 2,7	< 0,0001
Alanino aminotransferasa, UI/L	107,3 $\pm$ 34,7	27,9 $\pm$ 5,4	< 0,0001
Creatinina, mg/dL	1,16 $\pm$ 0,16	0,79 $\pm$ 0,05	< 0,0001
Ácido úrico, mg/dL	5,1 $\pm$ 0,6	3,4 $\pm$ 0,3	< 0,0001
Deshidrogenasa láctica, UI/L	524,2 $\pm$ 130,3	242,1 $\pm$ 76,3	< 0,0001
Proteinuria en 24 horas, gramos	3,94 $\pm$ 0,59	0,14 $\pm$ 0,02	< 0,0001
Calcio sérico, mg/dL	7,71 $\pm$ 0,45	9,18 $\pm$ 0,54	< 0,0001
Magnesio sérico, mg/dL	2,34 $\pm$ 0,13	2,40 $\pm$ 0,14	< 0,0001
Relación calcio/magnesio	3,30 $\pm$ 0,26	3,83 $\pm$ 0,32	< 0,0001

( $p < 0,0001$ ). No se encontraron correlaciones significativas entre la relación calcio/magnesio con los valores de presión arterial sistólica y diastólica ni los resultados de laboratorio en el grupo A ( $p > 0,05$ ).

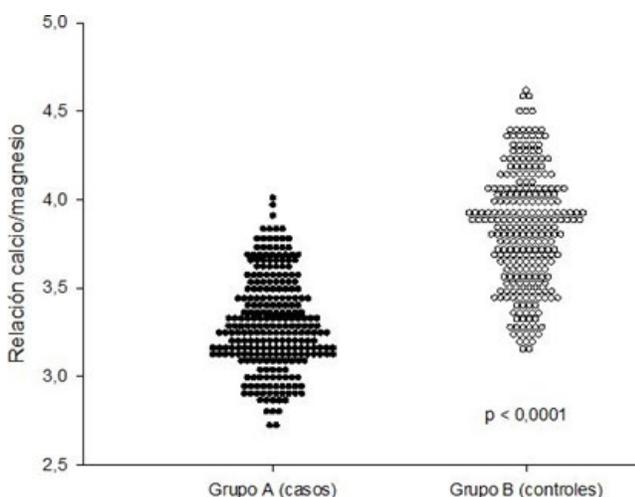


Figura 1. Relación calcio/magnesio en ambos grupos de estudio

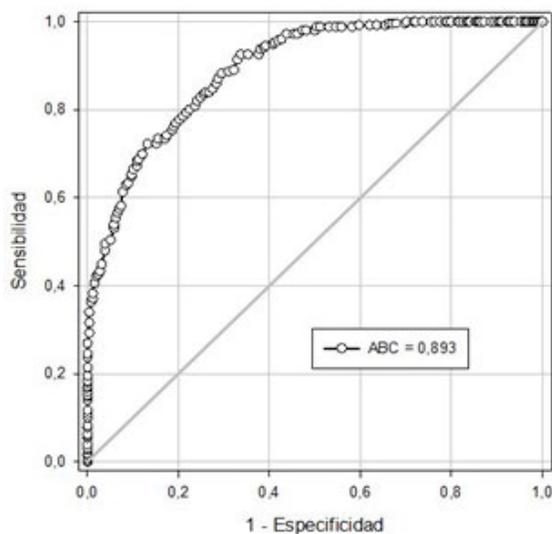


Figura 2. Curva operador-respuesta para la capacidad discriminadora de la relación calcio/magnesio en el diagnóstico de preeclampsia

Al analizar la capacidad discriminadora de la relación calcio/magnesio en el diagnóstico de preeclampsia (figura 2) demostró que el valor de 3,44 tenía valor bajo la curva de 0,893 (intervalo de confianza del 95 % [IC 95 %], 0,867 - 0,919). La sensibilidad fue de 66,3 % (IC 95 %, 60,3 %-71,8 %), especificidad 92,6 % (IC 95 %, 88,7 % - 95, 2 %), valor predictivo positivo 90,0 % (IC 95 %, 84,9 % - 93,5 %), valor predictivo negativo 73,2 % (IC 95 %, 68,2 % - 77,8 %) y exactitud diagnóstica de 79,4 % (IC 95 %, 75,7 %-82,7 %). La relación de probabilidad positiva fue de 8,97 (IC 95 %, 5,77 - 13,94) y de probabilidad negativa de 0,36 (IC 95 %, 0,31 - 0,43).

## DISCUSIÓN

Las concentraciones séricas bajas de calcio y magnesio han sido relacionadas con varias complicaciones obstétricas y neonatales (13, 14). Los cambios en el metabolismo del calcio y magnesio durante el embarazo pueden ser una causa potencial de preeclampsia. No obstante, la asociación entre la relación calcio/magnesio con la preeclampsia es débil, inconsistente y/o contradictoria (15-17). Los resultados de esta investigación demuestran que las preeclámpticas tienen valores más bajos de la relación calcio/magnesio, comparadas con embarazadas normotensas sanas. Además, tiene buena capacidad discriminadora para el diagnóstico de preeclampsia.

El calcio es fundamental en varios procesos fisiológicos, como excitabilidad neuronal, liberación de neurotransmisores, contractilidad muscular, integridad de las membranas celulares y coagulación sanguínea (8). Las concentraciones séricas bajas de calcio parecen desempeñar un papel en el desarrollo de la preeclampsia, ya que provocan aumento de la liberación de hormona

paratiroidea y renina, las cuales causan aumento del calcio intracelular en el músculo liso vascular, lo que lleva a vasoconstricción, aumento de la resistencia vascular e hipertensión (14, 18, 19). Diversos estudios sugieren la asociación inversa entre las concentraciones séricas de magnesio y la preeclampsia (11, 20). Sin embargo, algunos investigadores han refutado esta posibilidad (21, 22).

El magnesio es un catión intracelular que contribuye a la neurotransmisión y vasodilatación periférica. También regula la contractilidad muscular, modula el transporte transmembrana de calcio, sodio y potasio, actúa como cofactor esencial para la activación de la ATPasa, controla la regulación metabólica de las vías citoplasmáticas y mitocondriales dependientes de energía; regula los procesos de fosforilación oxidativa e influye en la síntesis de proteínas (23). La disminución de las concentraciones séricas de magnesio parece estar asociada a vasoconstricción e hipertensión por reducción de la actividad de la sintetasa de óxido nítrico (16). Las posibles causas de hipomagnesemia durante el embarazo pueden estar asociado a hemodilución, aumento de la depuración renal y crecimiento fetal (24).

Los resultados de este estudio demuestran que las preeclámpticas presentan valores séricos más bajos de calcio y magnesio comparado con los controles. Estos hallazgos son similares a los reportados por otros estudios previos (16, 25). Dos investigaciones demostraron disminución de las concentraciones séricas de calcio y magnesio en preeclámpticas comparadas con embarazadas normotensas (14, 19). Sin embargo, otros grupos encontraron valores similares entre ambos grupos de pacientes (21) o solo han encontrado diferencias en las concentraciones séricas de calcio, mientras que las concentraciones de magnesio eran similares entre ambos grupos (26-28). Las diferencias en

los resultados de estos estudios pueden deberse a diferentes criterios de selección de las pacientes y/o diferencias al momento de la toma de muestras.

Las investigaciones de la relación calcio/magnesio en preeclámpticas y embarazadas normotensas son aún más escasas. Aunque un estudio previo demostró que la relación calcio/magnesio era menor en las preeclámpticas comparado con los controles sanos, los autores no encontraron diferencias entre las concentraciones séricas de magnesio entre ambos grupos (29). Otra investigación demostró que la relación era menor en las preeclámpticas, pero las diferencias no fueron significativas con el grupo control (25). Este estudio encontró que tanto las concentraciones séricas de calcio y magnesio como la relación calcio/magnesio fueron significativamente más bajas en las preeclámpticas que en los controles.

Un hallazgo importante de esta investigación, que no ha sido descrito previamente, es que la relación calcio/magnesio tiene capacidad de discriminación para el diagnóstico de preeclampsia. Un valor de la relación de 3,44 tiene un valor de área bajo la curva de 0,893 con un valor de exactitud diagnóstica de 79,4 %. Además, las pacientes con valores de la relación menores al valor de corte tienen casi nueve veces más probabilidades de ser diagnosticadas como preeclámpticas. Es necesario realizar más investigaciones para confirmar estos hallazgos.

En el presente estudio, la relación calcio/magnesio no mostró correlación significativa con los valores de presión arterial sistólica y diastólica en las preeclámpticas. Aunque el calcio por sí solo podría desempeñar algún efecto en el aumento de la presión arterial, el equilibrio adecuado calcio/magnesio es de vital importancia para el control de la presión arterial. El magnesio actúa como bloqueador de los canales de calcio oponiéndose a la constricción

arterial dependiente y evitando el aumento de la concentración intracelular que conduce a la vasodilatación (30). No obstante, los hallazgos de esta investigación deben ser confirmados por estudios posteriores.

Es probable que la ingesta de suplementos de calcio y magnesio pueda evitar la aparición de la preeclampsia. Los suplementos de calcio han demostrado que pueden ser útiles para lograr este objetivo. Sin embargo, solo existen pruebas confiables que demuestren efectos en la prevención de preeclampsia, en poblaciones con baja ingesta nutricional de calcio. Debido a las propiedades vasodilatadores vasculares del magnesio, la dieta rica y los suplementos de magnesio, podrían ser útiles para evitar la aparición de hipertensión (23). Sin embargo, el papel de la suplementación de magnesio en la prevención de la preeclampsia aún es controversial.

La fortaleza de esta investigación es que la muestra es una de las mayores que han sido utilizadas para el estudio de electrolitos séricos en preeclámpticas. Entre las limitaciones está que no fue posible realizar la evaluación dietética detallada de ingesta diaria de calcio y magnesio de las participantes. Por otra parte, la técnica de muestreo utilizada puede limitar la generalización de los resultados de la investigación. Son necesarios estudios multicéntricos para validar estos resultados y poder extrapolarlos a otras poblaciones.

Con base en los resultados de esta investigación, la relación calcio/magnesio es útil en el diagnóstico de preeclampsia, ya que su valor es significativamente menor comparado con las embarazadas normotensas sanas. Esto apoya la hipótesis que ambos elementos pueden tener un papel en la etiología de la preeclampsia.

**Sin conflictos de interés.**

## REFERENCIAS

1. Barrios M, Navas T. Preeclampsia-eclampsia: factor de riesgo para síndrome metabólico. *Med Inter (Caracas)* [Internet]. 2016 [consultado en marzo 2023];32(2):106-114. Disponible en: [https://svmi.web.ve/wh/revista/V32\\_N2.pdf](https://svmi.web.ve/wh/revista/V32_N2.pdf).
2. Khan B, Allah Yar R, Khakwani AK, Karim S, Arslan Ali H. Preeclampsia incidence and its maternal and neonatal outcomes with associated risk factors. *Cureus*. 2022;14(11):e31143. DOI: 10.7759/cureus.31143.
3. Briceño-Pérez C, Briceño-Sanabria L, Vigil-De Gracia P. Prediction and prevention of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2009;28(2):138-55. DOI: 10.1080/10641950802022384.
4. Wairachpanich V, Phupong V. Second-trimester serum high mobility group box-1 and uterine artery Doppler to predict preeclampsia. *Sci Rep*. 2022;12(1):6886. DOI: 10.1038/s41598-022-10861-1.
5. Porreco RP, Heyborne KD. Immunogenesis of preeclampsia: lessons from donor gametes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(9):1220-26. DOI: 10.1080/14767058.2017.1309385.
6. Erez O, Romero R, Jung E, Chaemsaihong P, Bosco M, Suksai M, *et al*. Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2S): S786-S803. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.12.001
7. Possomato-Vieira JS, Palei AC, Pinto-Souza CC, Cavalli R, Dias-Junior CA, Sandrim V. Circulating levels of hydrogen sulphide negatively correlate to nitrite levels in gestational hypertensive and preeclamptic pregnant women. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2021; 48(9): 1224-30. DOI: 10.1111/1440-1681.13534.
8. Teasdale S, Morton A. Changes in biochemical tests in pregnancy and their clinical significance. *Obstet Med*. 2018;11(4):160-70. DOI: 10.1177/1753495X18766170.
9. Maduray K, Moodley J, Soobramoney C, Moodley R, Naicker T. Elemental analysis of serum and hair from pre-eclamptic South African women. *J Trace Elem Med Biol*. 2017;43:180-86. DOI: 10.1016/j.jtemb.2017.03.004.

10. Bermúdez-Peñaloza X, Reyna-Villasmil E, Mejía-Montilla J, Santos-Bolívar J, Torres-Cepeda D, Reyna-Villasmil N, *et al.* Calcio sérico total e ionizado en el segundo trimestre del embarazo como predictor de preeclampsia. *Perinatol Reprod Hum.* 2016;30(3):103-08. DOI: 10.1016/j.rprh.2016.11.004.
11. Kant S, Haldar P, Gupta A, Lohiya A. Serum calcium level among pregnant women and its association with pre-eclampsia and delivery outcomes: A cross-sectional study from North India. *Nepal J Epidemiol.* 2019;9(4):795-803. DOI: 10.3126/nje.v9i4.23150.
12. Chen Y, Ou QX, Chen Y, Zhu QL, Tan MH, Zhang MM *et al.* Association between trace elements and preeclampsia: A retrospective cohort study. *J Trace Elem Med Biol.* 2022;72:126971. DOI: 10.1016/j.jtemb.2022.126971.
13. Nwatah AJ, Ugwu GO, Ugwu CE, Meludu SC. Serum immunoglobulins, C-reactive protein, and trace element level in preeclamptic Nigerian subjects. *Niger J Clin Pract.* 2022;25(9):1405-12. DOI: 10.4103/njcp.njcp\_1455\_21.
14. Jain S, Sharma P, Kulshreshtha S, Mohan G, Singh S. The role of calcium, magnesium, and zinc in preeclampsia. *Biol Trace Elem Res.* 2010;133(2):162-70. DOI: 10.1007/s12011-009-8423-9.
15. Adamova Z, Ozkan S, Khalil RA. Vascular and cellular calcium in normal and hypertensive pregnancy. *Curr Clin Pharmacol.* 2009; 4(3): 172-190. DOI: 10.2174/157488409789375320.
16. Al-Jameil N, Tabassum H, Ali MN, Qadeer MA, Khan FA, Al-Rashed M. Correlation between serum trace elements and risk of preeclampsia: A case controlled study in Riyadh, Saudi Arabia. *Saudi J Biol Sci.* 2017; 24(6):1142-48. DOI: 10.1016/j.sjbs.2015.02.009.
17. Enaruna NO, Ande A, Okpere EE. Clinical significance of low serum magnesium in pregnant women attending the University of Benin Teaching Hospital. *Niger J Clin Pract.* 2013;16(4):448-53. DOI: 10.4103/1119-3077.116887.
18. Maj C, Salvi E, Citterio L, Borisov O, Simonini M, Glorioso V *et al.* Dissecting the polygenic basis of primary hypertension: identification of key pathway-specific components. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9: 814502. DOI: 10.3389/fcvm.2022.814502.
19. Kanagal DV, Rajesh A, Rao K, Devi UH, Shetty H, Kumari S *et al.* Levels of serum calcium and magnesium in pre-eclamptic and normal pregnancy: A study from Coastal India. *J Clin Diagn Res.* 2014; 8(7):OC01-04. DOI: 10.7860/JCDR/2014/8872.4537.
20. Elmugabil A, Hamdan HZ, Elsheikh AE, Rayis DA, Adam I, Gasim GI. Serum Calcium, magnesium, zinc and copper levels in Sudanese women with preeclampsia. *PLoS One.* 2016;11(12):e0167495. DOI: 10.1371/journal.pone.0167495.
21. Owusu Darkwa E, Antwi-Boasiako C, Djagbletey R, Owoo C, Obed S, Sottie D. Serum magnesium and calcium in preeclampsia: a comparative study at the Korle-Bu Teaching Hospital, Ghana. *Integr Blood Press Control.* 2017;10:9-15. DOI: 10.2147/IBPC.S129106.
22. Patni N, Fatima M, Lamis A, Siddiqui SW, Ashok T, Muhammad A. Magnesium and hypertension: Decoding novel anti-hypertensives. *Cureus.* 2022;14(6):e25839. DOI: 10.7759/cureus.25839.
23. Kisters K, Barenbrock M, Louwen F, Hausberg M, Rahn KH, Kosch M. Membrane, intracellular, and plasma magnesium and calcium concentrations in preeclampsia. *Am J Hypertens.* 2000;13(7):765-69. DOI: 10.1016/s0895-7061(00)00240-5.
24. Gebreyohannes RD, Abdella A, Ayele W, Eke AC. Association of dietary calcium intake, total and ionized serum calcium levels with preeclampsia in Ethiopia. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21(1):532. DOI: 10.1186/s12884-021-04005-y.
25. Ugwuja EI, Famurewa AC, Ikaraoha CI. Comparison of Serum Calcium and Magnesium Between Preeclamptic and Normotensive Pregnant Nigerian Women in Abakaliki, Nigeria. *Ann Med Health Sci Res.* 2016;6(1):33-37. DOI: 10.4103/2141-9248.180269.
26. Kumru S, Aydin S, Simsek M, Sahin K, Yaman M, Ay G. Comparison of serum copper, zinc, calcium, and magnesium levels in preeclamptic and healthy pregnant women. *Biol Trace Elem Res.* 2003;94(2):105-12. DOI: 10.1385/BTER:94:2:105.
27. Punthumapol C, Kittichotpanich B. Serum calcium, magnesium and uric acid in preeclampsia and normal pregnancy. *J Med Assoc Thai [Internet].* 2008; [consultado en marzo 2023];91(7):968-73. Disponible en: <https://www.thaiscience.info/journals/Article/JMAT/10402591.pdf>
28. Ajong AB, Kenfack B, Ali IM, Yakum MN, Ukaogo PO, Mangala FN *et al.* Adverse maternofetal outcomes associated with ionised calcaemia, total calcaemia, albuminaemia, and calcium supplementation in pregnancy: Analysis from a resource-limited setting. *PLoS One.* 2022;1(8):e0271525. DOI: 10.1371/journal.pone.0271525.

29. Okoror CEM, Enabudoso EJ, Okoror OT, Okonkwo CA. Serum calcium-magnesium ratio in women with pre-eclampsia at a tertiary hospital in Nigeria. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;149(3):354-58. DOI: 10.1002/ijgo.13142
30. Escobedo-Monge MF, Barrado E, Parodi-Román J, Escobedo-Monge MA, Torres-Hinojal MC, Marugán-Miguelsanz JM. Magnesium status and Ca/Mg ratios in a series of children and adolescents with chronic diseases. *Nutrients.* 2022;14(14):2941. DOI: 10.3390/nu14142941.

Recibido 26 de marzo de 2023

Aprobado 10 de junio de 2023