



DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA  
FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE GRANADA

**EFFECTOS DE LA SUPLEMENTACIÓN NUTRICIONAL  
CON DHA (ÁCIDO DOCOSAHEXAENOICO) Y/O  
FOLATO DURANTE LA GESTACIÓN SOBRE EL  
CONTROL DE LA TENSION ARTERIAL Y LA  
DURACIÓN DEL EMBARAZO**

SUSANA PARDILLO PILAR  
Granada, Octubre 2003





**CRISTINA CAMPOY FOLGOSO  
MILAGROS CRUZ MARTÍNEZ  
M<sup>a</sup> DEL CARMEN RAMÍREZ TORTOSA**

***CERTIFICAN QUE:***

Dña. SUSANA PARDILLO PILAR, Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada y Especialista en Obstetricia y Ginecología, ha desarrollado el Proyecto de Investigación para la confección de su Memoria de Tesis Doctoral titulada: *“Efectos de la suplementación nutricional con DHA (ácido docosahexaenoico) y/o folato durante la gestación sobre el control de la tensión arterial y la duración de la gestación”*, bajo nuestra tutela y dirección, habiendo sido revisado y estando conforme en que se lleve a cabo la presentación, lectura y defensa de este trabajo de investigación para optar al grado de Doctor en Medicina por esta Universidad, siempre que así lo considere el Tribunal que le sea asignado por la Comisión de Doctorado de la Universidad de Granada.

Y para que conste y en cumplimiento de las disposiciones vigentes, firman el presente certificado en Granada a 25 de Septiembre de 2003.

Cristina Campoy Folgoso  
Prof. Titular de Pediatría  
Facultad de Medicina  
Universidad de Granada

Milagros Cruz Martínez  
Prof. Asociada de Obstetricia y  
Ginecología  
Facultad de Medicina  
Universidad de Granada

M<sup>a</sup> del Carmen Ramírez Tortosa  
Investigadora del programa Ramón y Cajal  
M<sup>o</sup> de Ciencia y Tecnología y Universidad de Granada  
Dpto. Bioquímica y Biología Molecular  
Universidad de Granada

Doctorando:

Susana Pardillo Pilar





Esta Memoria de Tesis Doctoral titulada “*Efectos de la suplementación nutricional con DHA (ácido docosahexaenoico) y/o folato durante la gestación sobre el control de la tensión arterial y la duración de la gestación*”, ha sido realizada en el Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada, y enmarcada en las líneas de investigación que desarrolla el Grupo de Investigación CTS 187, denominado “Nutrición y Metabolismo Infantil”, y dirigido por el Prof. Juan Antonio Molina Font, Catedrático de Pediatría de la Universidad de Granada.

Granada, 25 de Septiembre de 2003

Prof. Juan Antonio Molina Font  
Director del Departamento de Pediatría  
Facultad de Medicina  
Universidad de Granada



Para Néstor, Alvaro y Violeta  
esperando que sepan disculpar el tiempo robado





## **INDICE GENERAL**

AGRADECIMIENTOS

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

RESUMEN

INDICE DE LA TESIS

INTRODUCCIÓN

JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

MATERIAL Y MÉTODOS

RESULTADOS

DISCUSIÓN

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA



## **AGRADECIMIENTOS**

---



## AGRADECIMIENTOS

A mis directoras de Tesis: a la Dra. Cristina Campoy, artífice de este proyecto, por darme la oportunidad de involucrarme en esta experiencia única, que me ha permitido la presentación de esta Memoria. Su capacidad de trabajo, su ánimo y su inagotable actividad lo han hecho posible. A la Dra. Milagros Cruz, por sugerirme la línea del tema de esta Tesis Doctoral, por su interés en este trabajo, su perseverancia y sus acertadas reflexiones. A la Dra. María del Carmen Ramírez, que a pesar de las dificultades y la “buenanueva”, ha contribuido con su disponibilidad y sus aportaciones científicas a la elaboración de esta Tesis.

A la Dra. Rosa Sabatel, mi maestra, por sus, siempre, sabios consejos. Mi indolencia primero, y las circunstancias después, han impedido que sea directora de mi Tesis, como hubiera sido mi deseo.

A todo el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario de Granada - incluido el Centro de Especialidades del Zaidín -, desde su jefe de Servicio, Don Miguel Dolz, por habernos dado todas las facilidades, tanto de infraestructura como de personal, para llevar a cabo este trabajo, hasta el resto del personal: compañeros/as ginecólogos/as, matronas y auxiliares que siempre nos apoyaron y ayudaron en la ardua tarea que supuso este trabajo.

A todo el equipo Nuheal y en especial a Margarita Jiménez, Vanessa Dolz y Jose María Díaz por su disponibilidad infinita y su simpatía. A Gloria Marchal, Africa Caño, Paqui Molina, Mari Angeles Consuegra, María Molina, María Valenzuela, Ana, Isabel y Javier, sin su trabajo y su entusiasmo no hubiera sido posible llevar a cabo este estudio.

A la profesora María Teresa Miranda, profesora de Estadística de la Facultad de Medicina, su amable y desinteresada colaboración ha sido inestimable e imprescindible para la realización de esta Tesis.

Al profesor Don Juan Antonio Molina Font, director del Departamento de Pediatría de la Universidad de Granada, por permitirnos realizar este estudio en su Departamento.

Al Instituto de Nutrición de Granada, por el análisis de los ácidos grasos.

A todas las madres y sus bebés que participaron en el estudio, por su confianza incondicional.

A mi madre y a mi padre por .....todo, en especial por confiar siempre en mí y apoyarme en cada una de las decisiones que he ido tomando en mi vida.

A Raúl, mi marido, compañero y “director de Tesis de cabecera”, por su ayuda científica, informática y técnica en este trabajo, y sobre todo por su paciencia, su comprensión y por asumir sus tareas familiares y las mías. Sin todo ello me hubiera sido imposible terminar esta tesis.

## **ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS**

---





**A**

AA: Ácido araquidónico  
Ac.: Ácido  
ADN: Ácido desoxirribonucleico  
AG: Ácido-s graso-s  
AGE: Ácidos grasos esenciales  
AGL: Ácido-s graso-s libre-s  
AGM: Ácido-s graso-s monoinsaturado-s  
AGP: Ácido-s graso-s poliinsaturado-s  
AGPCL: Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga  
AG SAT: Ácido grasos saturados  
AL: Ácido linoleico  
ALA: Ácido  $\alpha$ -linolénico  
AMDR: Rango aceptable de distribución de alimentos  
Apo A: Apoproteína A  
Apo B: Apoproteína B  
ARN: Ácido ribonucleico

**C**

cm: centímetros  
5-HETE: ácido 5-hidroxeicosatetraenoico  
5-MTHF: 5-metil-tetrahidrofolato  
CIR: Crecimiento intrauterino retardado  
CO: Contraceptivos orales  
CoA: Coenzima A  
COX: Ciclooxygenasa

**D**

d: día  
DHA: Ácido docosahexaenoico  
dL: decilitro  
DPA: Ácido docosapentaenoico  
DT: Desviación típica de la media  
DTN: Defectos del tubo neural

**E**

EG: Edad gestacional  
EHE: Estados hipertensivos del embarazo  
ERG: Electorretinograma

**F**

Fig.: Figura-s  
F.I.G.O.: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia  
FSH: Hormona folículo estimulante

**G**

°C: grados centígrados  
g: gramos  
GOT: Transaminasa glutámico oxalacética  
GPT: Transaminasa glutámico pirúvica

**H**

h: hora-s  
hb: hemoglobina  
HELLP: Hemolisis, enzimas hepáticas elevadas, plaquetopenia  
Hg: Mercurio  
HIE: Hipertensión inducida por el embarazo  
HTA: Hipertensión arterial

**I**

IL: Interleukina-s  
IMC: Índice de masa corporal  
IR: Índice ponderal de Röhrer:  $(\text{Peso al nacimiento}/\text{Longitud}^3) \times 100$   
ISSFAL: Sociedad Internacional para el estudio de los Ácidos Grasos y los Lípidos

**K**

K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>: Carbonato potásico  
Kg: kilogramo

**L**

l: litro  
LA: Ácido linoléico  
LDL: Lipoproteína de baja densidad  
LH: Hormona luteinizante  
LT: Leucotrienos  
LTC<sub>4</sub>: Leucotrieno C<sub>4</sub>

## **M**

m: metros  
μL: microlitros  
μmol: micromoles  
mg: miligramos  
mg/dL: miligramos por decilitro  
min: minuto-s  
mL: mililitros  
mm: milímetros  
mm Hg: milímetros de mercurio  
MMP: Metaloproteinasas  
MS: Metionina-sintasa  
MTHFR: Metil- tetra-hidrofolato-reductasa

## **N**

n: número de casos  
nº: número

## **O**

O.M.S.: Organización Mundial de la Salud

## **P**

p: nivel de significación  
pág.: página/s  
PEV: Potenciales Visuales Evocados  
PG: Prostaglandina-s  
PGE: Prostaglandina E  
PGE<sub>2</sub>: Prostaglandina E<sub>2</sub>  
PGF<sub>2α</sub>: Prostaglandina F<sub>2α</sub>  
PGFM: 13,14-dihidro-15-keto PGF<sub>2α</sub>  
PGH<sub>2</sub>S: Prostaglandina H<sub>2</sub> sintetasa  
PGI: Prostaglandina I

## **R**

r: Coeficiente de correlación y/o regresión de Pearson  
RDA: Raciones dietéticas recomendadas  
RN: recién nacido  
r.p.m.: revoluciones por minuto  
RPM: Rotura prematura de membranas

**S**

SAH: S-adenosilhomocisteína

SAM: S-adenosilmetionina

SEGO: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia

**T**

TA: Tensión Arterial

THS: Terapia hormonal sustitutiva

TIMP: Inhibidores titulares de metaloproteínas

TNF: Factor de Necrosis Tisular

TX: Tromboxano-s

**U**

UI: unidades internacionales

**V**

VLDLc: colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad

VPH: Virus del papiloma humano

## RESUMEN

---



## INTRODUCCIÓN

El aceite de hígado de bacalao se ha utilizado durante generaciones como suplemento diario de vitamina A y D. La administración del aceite de pescado a los niños se extendió hasta finales de los años 50 y una parte importante de la población recordará todavía el sabor característico a aceite de pescado de su infancia. El interés actual en los efectos sobre la salud del aceite de pescado se inspiró en los estudios llevados a cabo en los años 70 en la población esquimal de Groenlandia, que tenía una baja mortalidad por enfermedad cardíaca y un alto consumo de mamíferos marinos y pescado<sup>1,2</sup>. La investigación se centró primariamente, durante mucho tiempo, sobre los aspectos relacionados con la patogénesis de la enfermedad cardíaca isquémica<sup>3-7</sup>. Existe un gran número de enfermedades en las que se ha considerado al aceite de pescado como preventivo o curativo<sup>8-11</sup>, pero fue posteriormente cuando se sugirió que los suplementos de aceite de pescado podrían disminuir la aparición de complicaciones obstétricas tales como el parto pretérmino<sup>12</sup> y la preeclampsia<sup>13</sup>, y que podrían mejorar el crecimiento fetal<sup>14</sup>.

El efecto beneficioso del aceite de pescado parece estar asociado, principalmente, con su contenido en ácidos grasos de cadena larga de la serie n-3, ácido eicosapentaenoico (EPA; 20:5n-3) y docosahexaenoico (DHA; 22:6n-3). Estos ácidos grasos pertenecen a los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga de la serie n-3, que junto con los ácidos grasos de la serie n-6, procedentes principalmente de los vegetales, representan los principales ácidos grasos poliinsaturados de nuestra dieta<sup>15</sup>. Los ácidos grasos n-3 son sintetizados por las algas y el fitoplancton y van ascendiendo en la cadena alimenticia hasta que son transferidos por los peces y otros alimentos marinos a los humanos. Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga de la serie n-3 están presentes en los fosfolípidos de la retina y el cerebro humanos y, desde hace tiempo, existe evidencia de que son esenciales para el desarrollo del cerebro fetal<sup>16</sup>. Sólo por esta razón son de gran importancia en la dieta de la mujer embarazada.

El parto pretérmino se asocia con un aumento de la morbi-mortalidad perinatal. Aunque la mayoría de los niños que nacen con menos de 2500 g sobreviven con buena evolución a largo plazo, es en este grupo de recién nacidos donde se presentan con más frecuencia complicaciones. Las causas de la mayoría de los nacimientos pretérmino en los países desarrollados son desconocidas, pero se sabe que la preeclampsia se encuentra como antecedente en algunos partos pretérmino<sup>17</sup>.

La preeclampsia es una complicación frecuente de la gestación y puede derivar en parto pretérmino yatrógeno y crecimiento uterino retardado. Estas entidades se asocian con un aumento en la morbi-mortalidad tanto materna como perinatal<sup>18</sup>.

La preeclampsia se asocia con hipertensión arterial y proteinuria, pero puede afectar también a los riñones, el hígado y a los sistemas de coagulación sanguínea<sup>19</sup>. Algunas complicaciones raras, pero serias y que pueden poner en peligro la vida de la gestante incluyen: la eclampsia, que se caracteriza por convulsiones y, el síndrome HELLP que consiste en la combinación de hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetopenia<sup>20</sup>. El desenlace de la preeclampsia generalmente es bueno, tanto para la madre como para el recién nacido, pero a veces la preeclampsia conlleva morbilidad importante y ocasionalmente la muerte, particularmente si se desarrolla una eclampsia.

Reduciendo la frecuencia de preeclampsia y parto pretérmino se mejoraría la salud de las madres y sus bebés y además, llevaría a una utilización mas eficiente de los limitados recursos disponibles para los servicios sanitarios.

Diversos trabajos de investigación han propuesto el uso, durante la segunda mitad de la gestación, de suplementos nutricionales con ácido docosaheptaenoico (DHA) y 5-metil-tetrahidrofolato como estrategia para prevenir la preeclampsia, el parto pretérmino y el bajo peso al nacer<sup>12</sup>. Algunos autores han encontrado una disminución del 31% de preeclampsia (hipertensión y proteinuria) y una probabilidad 20% menor de dar a luz recién nacidos antes de la semana 40 de gestación, en gestantes que habían recibido suplementación de un complejo polivitamínico que incluía una pequeña cantidad de aceite de pescado<sup>14</sup>.

Los pescados y los aceites de pescado son ricos en dos ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPCL) el EPA y el DHA. Estos ácidos grasos son precursores de prostaglandinas y se ha comprobado que modulan efectos inflamatorios y vasculares<sup>21</sup>. Dado que la preeclampsia y la hipertensión gestacional se asocian con vasoconstricción y daño endotelial, es de esperar que los ácidos grasos de aceite de pescado puedan disminuir estas respuestas mediante una competencia directa con el ácido araquidónico, precursor del tromboxano A<sub>2</sub><sup>22</sup>. Este hecho contribuiría a la mejora de la circulación feto-placentaria y por lo tanto a una mejora en el crecimiento fetal. Este mecanismo se ha postulado, también, para explicar las propiedades hipotensivas del tratamiento con aceite de pescado en personas no gestantes normotensas o hipertensas<sup>23</sup>, aunque existen también



trabajos que no encuentran diferencias significativas en la tensión arterial entre grupos con o sin suplemento dietético<sup>24</sup>.

La hipótesis de que el aceite de pescado podría prevenir el parto pretérmino se desarrolló inicialmente comparando poblaciones. En la comunidad de las islas Feroe, con alto consumo de pescado, se observaron pesos altos al nacer y mayor duración de la gestación, lo que llevó a la suposición de que los alimentos marinos podrían retrasar el parto espontáneo y, por lo tanto, aumentar el peso al nacer<sup>12</sup>.

Los ácidos grasos de aceite de pescado podrían atrasar el momento del parto de dos maneras: primero podrían atrasar el inicio del parto y de la maduración cervical inhibiendo las prostaglandinas F2 y E2 y, segundo podrían relajar el miometrio mediante el aumento de la producción de prostaciclina (PGI2 y PGI3)<sup>25</sup>. Todo ello contribuiría a reducir la prematuridad<sup>26,27</sup>.

Por otra parte, la suplementación con folatos puede contribuir a la activación de la conversión de homocisteína en metionina y ayudar a la reducción de las concentraciones plasmáticas de homocisteína. Cantidades moderadamente elevadas de homocisteína en plasma se han relacionado con la propagación del daño vascular y el aumento de las tasas de enfermedad cardíaca coronaria. Durante la gestación la reducción de concentraciones elevadas de homocisteína en plasma puede mejorar la vascularización placentaria, la circulación placentaria y aumentar la eficacia de la transferencia materno-fetal de sustratos. De hecho, Böhles et al.<sup>28</sup> encontraron una correlación negativa entre la homocisteína en plasma y el porcentaje de DHA en los fosfolípidos de la membrana de los hematíes de sus recién nacidos, sugiriendo una posible influencia del folato en las concentraciones de DHA en la sangre del cordón en recién nacidos a término. Por lo tanto, parece posible que la suplementación de folato durante la gestación puede adicionalmente mejorar el estado del DHA en el neonato.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

El estudio ha consistido en una intervención nutricional durante la segunda mitad del embarazo con DHA y/o 5-MTHF (5-metil tetra-hidrofolato) para valorar su efecto en la gestante y el recién nacido sobre: las concentraciones de los ácidos grasos en plasma materno, los valores de la tensión arterial materna, la duración del embarazo, los ácidos grasos en cordón umbilical, y la antropometría fetal, mediante un protocolo experimental, aleatorizado, doble ciego, con 4 grupos de estudio.

Completaron el estudio 146 gestantes sanas sin antecedentes de patología previa o en embarazos anteriores, a las que se suplementó de forma aleatorizada con: DHA, DHA más 5-MTHF, 5-MTHF sólo o placebo. Se realizó seguimiento del embarazo con toma de muestras biológicas específicas para el estudio en la semana 20 y 30, y se les asistió el parto, momento en el cual se recogían, también, muestras para estudio. Además, se les realizó medida de la tensión arterial a lo largo del embarazo y una encuesta nutricional a la entrada en el estudio.

En el plasma se procedió a la extracción y análisis de los ácidos grasos DHA, AA, AG saturados, AG monoinsaturados, AGPCL de la serie n-3, de la serie n-6, y AGPCL totales.

## DISCUSIÓN Y RESULTADOS

El estudio que aquí se discute demuestra que las cantidades de DHA en el plasma materno aumentan significativamente durante la gestación en las gestantes suplementadas con DHA. En el resto de los grupos (5-MTHF y placebo) las concentraciones de DHA tienden a aumentar a lo largo de la gestación, pero no significativamente, datos que concuerdan con los de Al et al.<sup>29</sup> y los publicados en otros trabajos<sup>30,31</sup> que observan que el DHA se encuentra en mayor cantidad en el plasma de las gestantes con alto consumo de AGPCL de la serie n-3.

A partir de la semana 30 las concentraciones de DHA en plasma materno se mantienen, con una tendencia no significativa a disminuir, en todos los grupos hasta el momento del parto. Estos resultados concuerdan con los publicados por AL et al.<sup>32</sup> donde encuentran que los valores disminuyen entre la semana 32 y el parto.

Se encontró también una tendencia a la depleción en el contenido en AA en los grupos suplementados con DHA, lo que también se ha demostrado en otras publicaciones<sup>30,31</sup>.

Los niños nacidos de las madres participantes en el presente estudio, que tomaron suplementos con DHA durante la gestación, muestran un mejor nivel plasmático (estadísticamente significativo,  $p < 0,05$ ) de DHA al nacimiento, lo que puede ser beneficioso para el desarrollo cerebral que tendrá lugar durante los dos primeros años de la vida.

Los índices AA/DHA y n-6/n-3 disminuyeron significativamente entre la semana 20 y 30 en las gestantes de los grupos suplementados con DHA.

En los resultados que se discuten, el grupo suplementado con folato exclusivamente, no presentó diferencias en las concentraciones de AGPCL comparado con el resto de los grupos, ni a lo largo del embarazo, ni en cordón umbilical, tampoco fueron mayores las concentraciones en el grupo suplementado con DHA más 5-MTHF comparado con el que sólo recibió DHA, por lo que no se puede afirmar que este suplemento mejorara los niveles de los AGP.

No se encontró relación entre el consumo de tabaco y las concentraciones plasmáticas basales de ácidos grasos de las gestantes.

Las gestantes nulíparas presentaron mayores concentraciones de DHA en plasma que las que ya habían tenido otros embarazos ( $p < 0,01$ ).

En el estudio que aquí se presenta, no se ha encontrado ningún efecto de la suplementación nutricional con DHA durante la segunda mitad del embarazo sobre la duración de la gestación, el peso al nacer, la longitud o el índice ponderal de Röhrer en el recién nacido. Estos resultados concuerdan con los obtenidos en otros trabajos<sup>33-36</sup>.

En los resultados que aquí se discuten no se pudieron encontrar diferencias estadísticamente significativas en los valores de la TA sistólica o diastólica en función del tipo de suplemento nutricional que había recibido la madre.

Las encuestas nutricionales revelaron que las gestantes participantes en el estudio presentan un nivel adecuado de ingesta de DHA, pero exceso en la ingesta de proteínas, hidratos de carbono y grasas.

## CONCLUSIONES

1. La suplementación nutricional con 500 mg de DHA diario durante la gestación aumenta las concentraciones plasmáticas de este ácido graso en las madres y en sus recién nacidos.
2. La gestación agota los depósitos de DHA maternos por lo que las gestantes múltiparas necesitarían una suplementación con DHA durante el embarazo para asegurar un aporte óptimo al feto.
3. La suplementación nutricional con 400 µg/día de 5-MTHF durante la gestación no aumenta las concentraciones plasmáticas de AGPCL de la serie n-3 en la madre ni en el recién nacido.

4. La suplementación nutricional con DHA y/o 5-MTHF durante la segunda mitad de la gestación no influye sobre la duración de la gestación, el peso, la talla o el índice ponderal de Röhrer de los recién nacidos.

5. La suplementación nutricional con DHA y/o 5-MTHF en gestantes sanas no influye sobre la tensión arterial en el embarazo.

# ÍNDICE

---



<b>CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>PARTE I: Nutrientes funcionales durante la gestación</b>	<b>3</b>
1. Ácidos grasos	3
1.1 Definición y nomenclatura	3
1.2 Biosíntesis de ácidos grasos insaturados	6
1.3 Oxidación de los Ácidos grasos poliinsaturados	8
1.4 Fuentes alimentarias de ácidos grasos	11
1.5 Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga y hábitos dietéticos en Europa	17
1.6 Importancia de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPCL) de la serie n-3 y n-6 sobre ciertas patologías	18
1.6.1 Efectos cardiovasculares de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga n-3	20
1.6.1.1 Efectos sobre la Tensión Arterial	24
2. Folatos y Homocisteína	26
2.1 Folatos	26
2.2 Homocisteína	27
2.2.1 Metabolismo	27
2.2.2 Homocisteína y enfermedad cardiovascular	28
2.2.3 Homocisteína y ginecología	28
2.2.3.1 Menopausia	28
2.2.3.2 Anticonceptivos hormonales orales.	29
2.2.3.3 Displasia y carcinoma de cérvix uterino	29
3. Relación entre el folato y los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga de la serie n-3	30
4. Aspectos nutricionales en la gestación	33
4.1 Funciones de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga en el embarazo	35
4.1.1 Biosíntesis y captación tisular de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga durante el embarazo	35
4.1.2 Ácidos grasos de la serie n-3 como componentes de los fosfolípidos de las membranas neurosensoriales	37
4.1.2.1 Cerebro	38
4.1.2.2 Retina	40
4.2 Papel de los folatos y la homocisteína en el embarazo	44
4.2.1 Folatos	44
4.2.2 Homocisteína	44
4.2.2.1 Defectos del tubo neural	45

4.2.2.2 Otros defectos congénitos	46
4.2.2.3 Abortos espontáneos de repetición	46
4.2.2.4 Crecimiento intrauterino retardado/bajo peso al nacer	47
4.2.2.5 Abruptio placentae	48
4.2.2.6 Muerte fetal intrauterina	48
<b>PARTE II: Importancia de los ácidos grasos de la serie n-3 en la duración de la gestación</b>	<b>49</b>
1. Parto Pretérmino	49
1.1 Concepto y definición de prematuridad / pretérmino	49
1.2 Etiología y factores de riesgo del parto pretérmino	49
1.3 Patogenia del parto pretérmino	52
1.3.1 Indicaciones médicas maternas o fetales	52
1.3.2 Rotura prematura de membranas	52
1.3.3 Parto pretérmino no debido a RPM ni a razones médicas	53
1.4 Morbilidad neonatal grave y a medio plazo	53
1.5 Morbimortalidad materna derivada del parto pretérmino	54
1.5.1 Cesárea	54
1.5.2 Problemas psicológicos	54
1.6 Prevención del parto pretérmino	55
1.7 Tratamiento de la amenaza de parto pretérmino	55
2. Ácidos Grasos de la serie n-3 y Parto Pretérmino	57
2.1. Biosíntesis de prostaglandinas	57
2.2 Leucotrienos y productos de la lipooxigenasa en la gestación	59
2.3 Prostaglandinas en la gestación y el parto	60
2.3.1 Prostaglandinas y cambios cervicales	62
2.4 Eicosanoides e infecciones durante la gestación	63
2.5 Estudios sobre la suplementación dietética con ácidos grasos de la serie n-3 en la duración de la gestación	64
<b>PARTE III: Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga de la serie n-3, ácido fólico y estados hipertensivos del embarazo</b>	<b>69</b>
1. Estados hipertensivos del embarazo	69
1.1 Clasificación	69
1.2 Epidemiología	72
1.3 Etiología y fisiopatología	72
1.3.1 Factores placentarios	73
1.3.2 Factores maternos	74



---

1.3.3 Convergencia fisiopatológica: La lesión endotelial	75
1.3.4 Fisiopatología de las manifestaciones sistémicas de la preeclampsia .	76
1.4 Tratamiento	77
2. Ácidos grasos de la serie n-3 e hipertensión en el embarazo	79
3. Ácido fólico e hipertensión en el embarazo	82
<b>CAPÍTULO II: JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>	<b>85</b>
1. Justificación	87
2. Hipótesis	88
3. Objetivos	88
<b>CAPÍTULO III: MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>91</b>
1. Diseño experimental del estudio	93
2. Sujetos	93
3. Suplementos dietéticos y grupos de estudio	94
4. Aleatorización	95
5. Método del estudio, recogida de datos y muestras biológicas	95
5.1 Recogida de muestras biológicas	96
5.2 Preparación y almacenamiento	96
5.2.1 Material general de laboratorio	97
6. Medida de la tensión arterial	97
7. Evaluación Nutricional	97
8. Analisis Bioquimicos: perfil lipídico plasmático	98
8.1 Extracción de lípidos plasmáticos	98
8.2 Metilación y trans-esterificación de los ácidos grasos plasmáticos	99
8.3Análisis cromatográfico de los ésteres metílicos de los ácidos grasos	100

9. Consideraciones éticas	101
10. Tratamiento de los datos y evaluación estadística	102
10.1 Estadística Descriptiva	102
10.2 Estadística Inferencial	102
<b>CAPÍTULO IV: RESULTADOS</b>	<b>105</b>
1. Análisis Descriptivo	107
1.1 Evaluación nutricional	112
2. Análisis Inferencial y de correlación	114
2.1 Análisis del efecto de los distintos tipos de suplementación nutricional durante la gestación sobre los ácidos grasos y sus índices analizados en plasma materno	114
2.1.1 DHA	114
2.1.2 Ácido Araquidónico	116
2.1.3 Índice AA/DHA	116
2.1.4 Ácidos Grasos Saturados	118
2.1.5 Ácidos Grasos Monoinsaturados	119
2.1.6 Ácidos Grasos Poliinsaturados Totales	121
2.1.7 Índice Ácidos Grasos Monoinsaturados/ Poliinsaturados	121
2.1.8 Ácidos Grasos Poliinsaturados de la serie n-3	123
2.1.9 Ácidos Grasos Poliinsaturados de la serie n-6	124
2.1.10 Índice n-6/n-3	126
2.1.11 Influencia de la suplementación nutricional con DHA, 5-MTHF o DHA+5-MTHF sobre las relaciones entre los ácidos grasos del plasma materno durante la gestación.	127
2.1.12 Influencia de la paridad sobre la composición de los ácidos grasos del plasma materno	129
2.1.13 Influencia del hábito tabáquico durante la gestación sobre la composición de ácidos grasos del plasma materno	130
2.2 Análisis del efecto de los distintos tipos de suplementación nutricional durante la gestación sobre los ácidos grasos analizados en plasma del cordón umbilical	131
2.2.1 Influencia de la suplementación nutricional con DHA, 5-MTHF o DHA+5-MTHF sobre las relaciones entre los ácidos grasos del plasma del cordón umbilical del recién nacido	133
2.3 Análisis materno-fetal de los ácidos grasos del plasma	136
2.3.1 Comparación Madre-Recién nacido	136

---

2.3.2 Correlación Madre-Recién nacido	137
2.3.2.1 Correlación de los ácidos grasos plasmáticos maternos obtenidos en la semana 30 de gestación con los del recién nacido	138
2.3.2.2 Correlación madre-recién nacido de los ácidos grasos plasmáticos en el parto	145
2.4 Efectos de la suplementación nutricional durante el embarazo con DHA, 5-MTHF o DHA + 5MTHF sobre la duración de la gestación y la antropometría materna y del recién nacido	150
2.4.1 Correlación de los ácidos grasos en plasma materno con la duración de la gestación y la antropometría del recién nacido	155
2.4.2 Correlación de los ácidos grasos en plasma de cordón umbilical con la duración de la gestación y la antropometría del recién nacido	158
2.5 Análisis del efecto de los distintos tipos de suplementación nutricional durante la gestación sobre el tipo de parto	161
2.6 Efectos de la suplementación nutricional durante el embarazo con DHA, 5-MTHF o DHA + 5MTHF sobre la tensión arterial	162
2.7 Análisis del efecto de los distintos tipos de suplementación nutricional durante la gestación sobre los parámetros bioquímicos maternos analizado	166
<b>CAPÍTULO V: DISCUSIÓN</b>	<b>169</b>
1. Efectos de la suplementación nutricional con DHA y/o 5-MTHF sobre la composición de ácidos grasos en plasma materno desde la semana 20 de gestación hasta el momento del parto y en el cordón umbilical del recién nacido	171
1.1 Efecto de la suplementación nutricional con DHA y/o 5-MTHF sobre los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga	171
1.2 Efecto de la suplementación nutricional con DHA y/o 5-MTHF sobre los ácidos grasos saturados y monoinsaturados	176
2. Influencia de la paridad y el hábito tabáquico sobre la composición de los ácidos grasos del plasma materno	177
3. Efecto de la suplementación nutricional con DHA y/o folato en la segunda mitad del embarazo sobre la duración de la gestación y la antropometría materna y del recién nacido	178

4. Efecto de la suplementación nutricional con DHA y/o folato en la segunda mitad del embarazo sobre la tensión arterial	184
5. influencia de la suplementación nutricional con DHA y/o 5-MTHF durante la gestación sobre los parámetros bioquímicos maternos marcadores de la función hepática y renal	186
6. Evaluación Nutricional	186
<b>CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES</b>	<b>189</b>
<b>CAPÍTULO VII: BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>193</b>

## **CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN**

---



## **PARTE I: Nutrientes funcionales durante la gestación**

### **ÁCIDOS GRASOS**

Los lípidos biológicos constituyen un grupo químicamente diverso de compuestos cuya característica común y definitoria es su insolubilidad en agua. Las funciones biológicas de los lípidos son igualmente variadas. En muchos organismos, las grasas y los aceites son las formas principales de almacenamiento energético mientras que los fosfolípidos y los esteroides constituyen los principales elementos estructurales de las membranas biológicas.

#### **1.1 DEFINICIÓN Y NOMENCLATURA**

Los ácidos grasos (AG) son ácidos carboxílicos formados por cadenas hidrocarbonadas, de número par de átomos de carbono, entre 4 y 36 carbonos (C4 a C36). Son compuestos muy insolubles en agua y ricos en energía metabólica<sup>37</sup>.

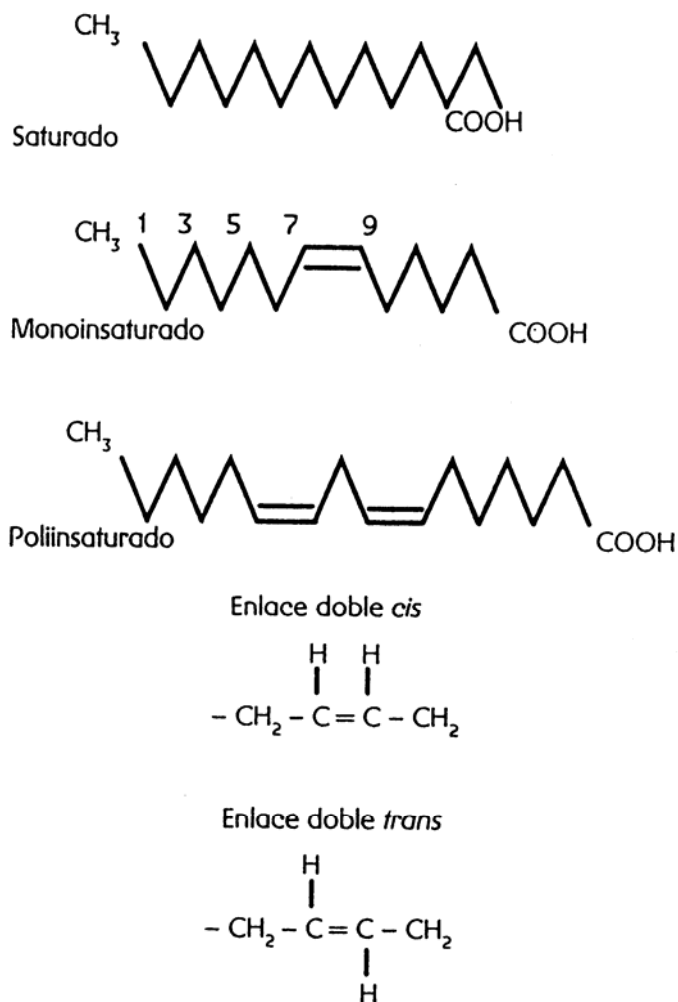
Ácido graso saturado es un ácido graso en el que todas las posiciones de la cadena de carbonos están ocupadas por átomos de hidrógeno.

Ácido graso monoinsaturado o monoenoico (AGM) es un ácido graso en el que una posición de la cadena de átomos de carbono está insaturada; a dos átomos de carbono adyacentes les falta un átomo de hidrógeno produciendo un doble enlace.

Ácido graso poliinsaturado o polienoico (AGP) es un ácido graso en el que dos o más posiciones de la cadena de átomos de carbono están no saturadas; es decir, dos o más contienen dobles enlaces y no están saturados con átomos de hidrógeno (fig.1.I.1).

Los ácidos grasos se pueden clasificar en cuatro grupos de acuerdo con la longitud de su cadena<sup>38</sup>:

Ácidos grasos de cadena corta (4–6 carbonos), todos ellos son saturados y actúan únicamente como fuente de energía.



**Figura 1.I.1.** Estructura química de los ácidos grasos. Tomado de Agostini, 2001<sup>39</sup>

Ácidos grasos de cadena media (8–12 carbonos), son también saturados.

Ácidos grasos de cadena larga (14–18), pueden ser tanto saturados como no saturados.

Ácidos grasos de cadena muy larga (20 o más carbonos), son grasas estructurales.



La denominación de los distintos AG se hace en función de la estructura de los mismos, designándolos por el número de átomos de carbono, el número de dobles enlaces y la nomenclatura de las familias “omega” o “n” que corresponde a contar los carbonos desde el metil terminal de la doble molécula de ácidos grasos hasta donde ocurre el primer doble enlace.

Los ácidos grasos naturales más frecuentes suelen tener un nombre común, además del nombre sistemático. Así, el ácido graso saturado de 16 átomos de carbono, cuyo nombre sistemático es hexadecanoico, se suele conocer como ácido palmítico o, abreviadamente, 16:0 (16 átomos de carbono y ningún doble enlace). El 18:2 $\omega$ -6 ó 18:2n-6 (18 átomos de carbono: dos dobles enlaces n-primer enlace en posición 6) se denomina ácido linoleico.

En los ácidos grasos naturales, la disposición espacial de los hidrógenos en los enlaces simples es *trans* mientras que los dobles enlaces adoptan casi siempre una conformación de tipo *cis*. Esto origina un ángulo de aproximadamente 120° en dicha posición y, por tanto, un acodamiento en la molécula.

La posición de los dobles enlaces de los AG poliinsaturados son generalmente  $\Delta^{12}$  y  $\Delta^{15}$  (el ácido araquidónico constituye una excepción a esta generalización). Los dobles enlaces de los AG poliinsaturados casi nunca son conjugados (es decir: doble enlace - enlace simple - doble enlace - enlace simple -, etc.) sino que están separados por un grupo metileno. Los dobles enlaces de casi todos los AG naturales se encuentran en la configuración *cis*.

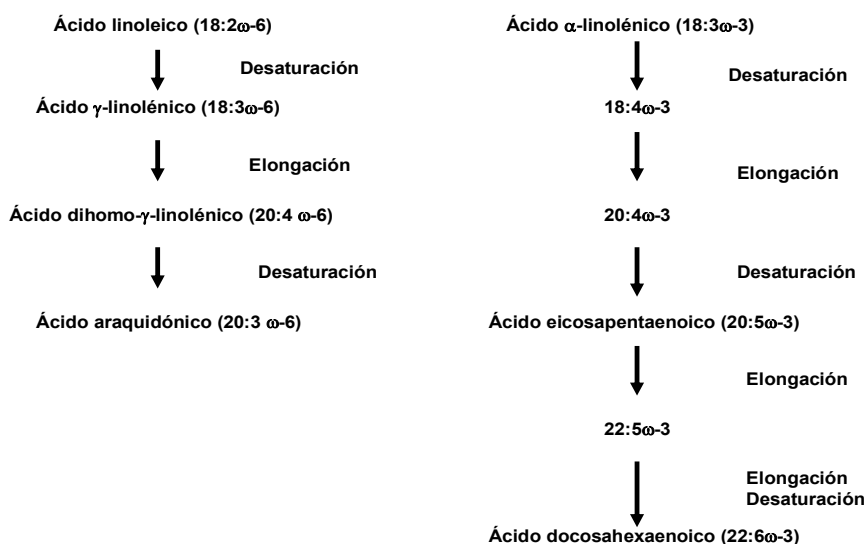
Las propiedades físicas de los AG y de los compuestos que los contienen vienen determinadas por la longitud y el grado de saturación de la cadena hidrocarbonada. La cadena hidrocarbonada apolar explica la poca solubilidad de los AG en agua<sup>37</sup>. Los puntos de fusión de los AG y de los compuestos que los contienen están también muy influidos por la longitud y grado de saturación de la cadena hidrocarbonada.

Los AG esenciales constituyen un grupo de AG no saturados cuya longitud de cadena es de 18, 20 ó 22 átomos de carbono y contienen de 2 a 6 dobles enlaces en configuración *cis*. Clásicamente se reconocían como AG esenciales el ácido linoleico (LA) (C18:2n6), el ácido araquidónico (AA) (C20:4n6) y el ácido linolénico (C18:3n3). El AA ya no puede considerarse estrictamente como esencial al demostrarse que se puede obtener in vivo a partir del ácido linoleico<sup>40</sup>.

## 1.2 BIOSÍNTESIS DE ÁCIDOS GRASOS INSATURADOS

Los tejidos de los mamíferos contienen 4 familias de AG insaturados: n-9, n-7, n-6 y n-3. Los precursores de las familias n-9 y n-7 son respectivamente el ácido oleico (C18:1n9) y el ácido palmitoleico (C16:1n7) y éstos pueden sintetizarse a partir de los AG saturados esteárico (C18:0) y palmítico (C16:0)<sup>41</sup>.

Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPCL) de las familias n-6 y n-3 derivan de los precursores linoleico (LA) (C18:2n6) y  $\alpha$ -linolénico (ALA) (C18:3n3) respectivamente, los cuales provienen de la dieta. Las  $\Delta$ -desaturasas y elongasas actúan en los procesos de desaturación y elongación de estas cadenas de AG (Figura 1.I.2).



**Figura 1.I.2.** Biosíntesis de ácidos grasos poliinsaturados de las series n-6 y n-3. Tomado de Muriana, 2002<sup>42</sup>

Las desaturasas son enzimas que crean dobles enlaces en la cadena acilada. Pueden ser microsomales y poseer una especificidad de sustrato<sup>43</sup>.

Las desaturasas  $\Delta$ -4,  $\Delta$ -5,  $\Delta$ -6 y  $\Delta$ -9 actúan creando dobles enlaces en la cadena acilada. La  $\Delta$ 9 actúa especialmente sobre los AG saturados con 16 y 18 átomos de carbono y no interviene en la síntesis de AG esenciales. El proceso de elongación tiene lugar en la mitocondria o en microsomas y es realizado por varios enzimas actuando conjuntamente para condensar el malonil coenzima A sobre el AG activado con producción de CO<sub>2</sub> y de coenzima A. El producto de condensación es luego reducido por dos reductasas y deshidratado por una deshidrasa. La velocidad de condensación de los AG ha permitido conocer que éstos son más fácilmente elongados cuanto más desaturados están.

Voss et al.<sup>44</sup> usando microsomas y hepatocitos de ratas han demostrado que la síntesis del 22:6n3 (DHA) se realiza a través de un proceso en el que están implicados la  $\Delta$ 6-desaturasa y una reacción de retroconversión, por la cual un AG poliinsaturado se convierte en su homólogo inferior de cadena más corta. La  $\Delta$ 6-desaturasa sería la enzima limitante en este proceso.

La retroconversión se considera una reacción mitocondrial localizada en la membrana interna de la mitocondria, aunque ha sido demostrada también en los perioxosomas. El proceso de retroconversión implica la pérdida de un fragmento de dos carbonos o de un doble enlace y uno o dos grupos acetato.

La competitividad en el empleo de los sistemas enzimáticos de desaturación y elongación depende de los niveles relativos de los ácidos grasos en la dieta. La  $\Delta$ 6-desaturasa presenta una mayor afinidad para el ácido  $\alpha$ -linolénico que para el linoleico.

La  $\Delta$ 6-desaturasa aumenta su actividad con el grado de instauración del sustrato por lo que su actividad varía en el orden de oleico < linoleico <  $\alpha$ -linolénico. Por esta razón, sólo se observa desaturación y elongación de los AGPCL n-9 cuando se da una deficiencia conjunta de las series n-3 y n-6. La actividad de la  $\Delta$ 6-desaturasa puede disminuir con la edad y el ayuno y especialmente con la deficiencia de AG esenciales, proteínas, radiación ionizante y AG trans.

Los AG poliinsaturados de la serie n-3 en particular el ácido docosahexaenoico (22:6n-3) (DHA) que es el producto final de la secuencia, inhibe su propia biosíntesis a nivel de la  $\Delta$ -6 desaturación y a nivel de la elongación del ácido eicosapentaenoico (20:5n-3) (EPA)<sup>38</sup>.

Sprecher et al.<sup>45</sup> en el año 2000, reevaluaron el camino de la síntesis del DHA y mostraron que la inserción del doble enlace en la posición 4 (tal como ocurre en la síntesis de DHA desde ALA) se da por una  $\Delta$ -desaturación adicional de un producto de elongación microsomal de 24 carbonos, seguido por una oxidación peroxisomal para volver al AG de 22 carbonos. Por lo tanto, la participación de la  $\Delta$ 6-desaturasa en un doble paso en la síntesis de DHA desde ALA, introduce mayor potencial competitivo desde los AG de la serie n-6 (familia del LA) en la síntesis de DHA desde el ALA. Está bien establecido que la  $\Delta$ 6-desaturación es el paso que controla el metabolismo tanto de LA como ALA hacia AGPCL de la serie n-3. El aumento de AG de la serie n-6 es una respuesta metabólica común a la deficiencia de AG de la serie n-3, especialmente aumenta el ácido docosapentaenoico (22:5 n-6) que es sintetizado también por  $\Delta$ 6-desaturación y oxidación peroxisomal.

### 1.3 OXIDACIÓN DE LOS ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS

En los alimentos, las grasas se encuentran casi exclusivamente en forma de triglicéridos o triacilgliceroles (>95%). Los triacilgliceroles ingeridos con la dieta se emulsionan en el intestino delgado con las sales biliares, son hidrolizados por las lipasas intestinales, absorbidos por las células epiteliales del intestino, reconvertidos a triacilgliceroles e incorporados a los quilomicrones por combinación con apolipoproteínas específicas. Por su propia naturaleza, los triglicéridos son moléculas apolares e hidrofóbicas, y aquellos que no se utilizan inmediatamente después de la ingesta de los alimentos (periodo postprandial) se almacenan en forma de gotas de grasa en el interior de las células del tejido adiposo (cavidad abdominal, glándulas mamarias, piel)<sup>42</sup>.

Los triacilgliceroles almacenados en el tejido adiposo se movilizan durante el periodo interdigestivo (ayunas) por acción de hormonas a través de una triacilglicerol lipasa sensible a hormonas. Los AG liberados se unen a la albúmina sérica y son transportados por la sangre al corazón, músculo esquelético, corteza renal y otros tejidos que los usan como combustible.

La oxidación de los AG de cadena larga hasta acetil-Coenzima A (acetil-CoA) es una ruta central de producción de energía. Los electrones eliminados de los AG en este proceso pasan a través de la cadena respiratoria y promueven la síntesis de ATP; el acetil-CoA formado a partir de los AG puede oxidarse completamente a CO<sub>2</sub> a través del ciclo del ácido cítrico, con lo que la conservación de energía es aún mayor. En el hígado, el

acetil-CoA puede convertirse en cuerpos cetónicos, combustibles hidrosolubles que se exportan al cerebro y a otros tejidos cuando no hay glucosa disponible<sup>46</sup>.

El catabolismo de los AG de cadena larga se activa mediante la formación de los derivados acil-CoA, y su transporte al interior de las mitocondrias (previa oxidación parcial de los ácidos grasos de cadena muy larga en los peroxisomas) gracias a la palmitoilcarnitina transferasa I y II. En las mitocondrias se produce la  $\beta$ -oxidación, que consiste en una repetición cíclica de cuatro reacciones que conducen a la formación de acetil-CoA y de un acil-CoA más corto de 2 átomos de C al final de cada ciclo. Primero se produce una deshidrogenación de los carbonos  $\alpha$  y  $\beta$  (C-2 y C-3) por acil graso-CoA deshidrogenasas unidas a FAD, a continuación se produce una hidratación del doble enlace  $\text{trans-}\Delta^2$  resultante por la enoil-CoA hidratasa, tercero se produce la deshidrogenación de  $\text{L-}\beta$ -hidroxiacil-CoA resultante por la  $\beta$ -hidroxiacil-CoA deshidrogenasa unida a NAD, y cuarto, rotura por la tiolasa y en presencia de CoA del  $\beta$ -ceto-acil-CoA resultante, para formar acetil-CoA y un acil-CoA acortado en dos carbonos. (Figura I.1.3).

En los AG insaturados los enlaces dobles se encuentran en la configuración *cis* y no pueden actuar como sustratos de la enoil-CoA hidratasa, la enzima que cataliza la adición de  $\text{H}_2\text{O}$  enlace en *trans* del  $\Delta^2$ -enoil-CoA generado durante la  $\beta$ -oxidación. Gracias a la acción de dos enzimas adicionales, (la enoil-CoA isomerasa y la 2,4-dienoil-CoA reductasa) la secuencia de oxidación es también capaz de romper los AG insaturados.

A pesar de que el lugar principal donde se lleva a cabo la oxidación de AG es en la matriz mitocondrial, también otros compartimentos celulares contienen enzimas capaces de oxidar AG a acetil-CoA a través de una ruta similar, a la de la mitocondria<sup>42</sup>.

Los peroxisomas son compartimentos celulares rodeados de membrana presentes en células animales y vegetales, en los que la oxidación de AG produce  $\text{H}_2\text{O}_2$ , que a continuación es destruido enzimáticamente.

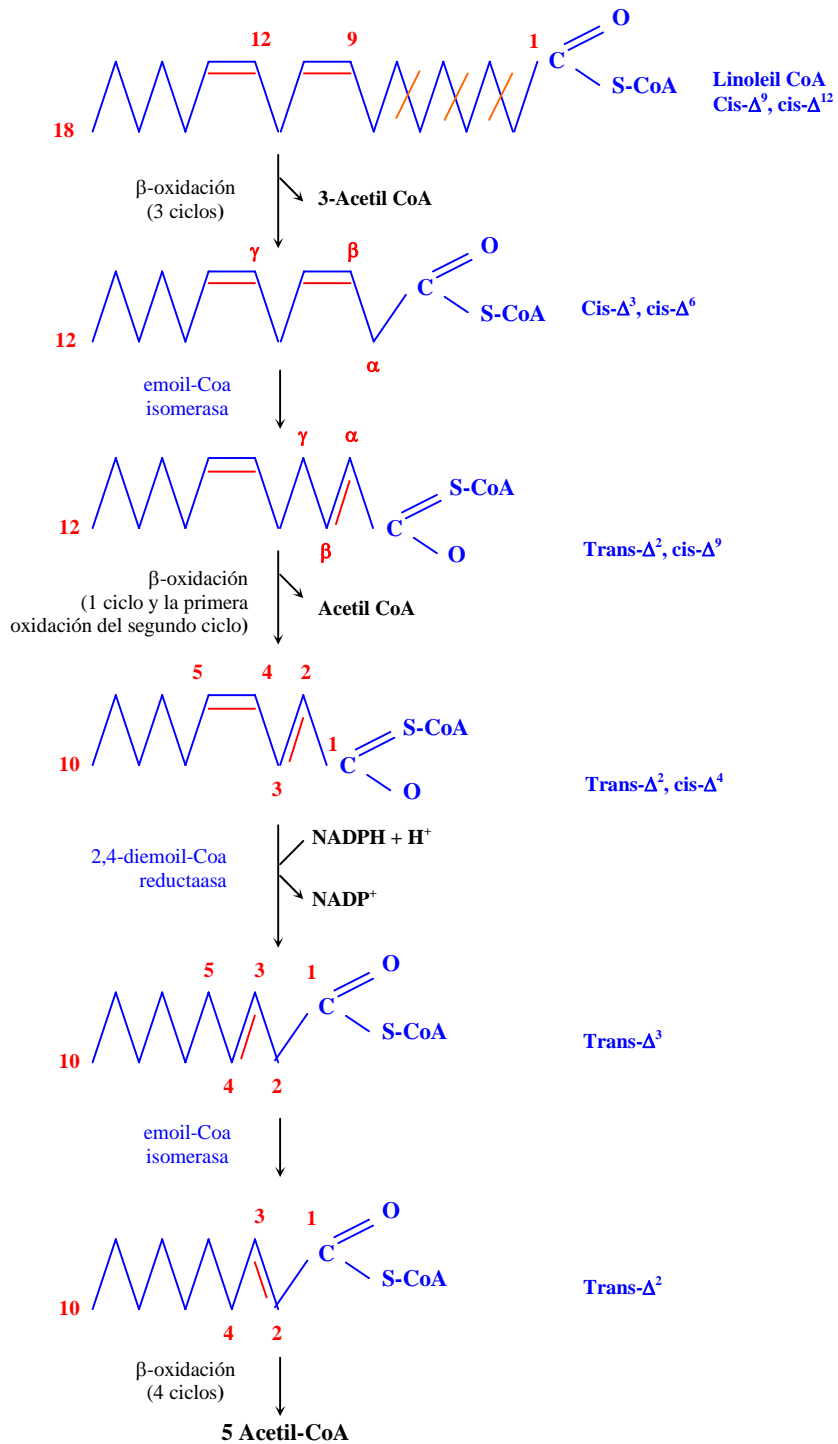
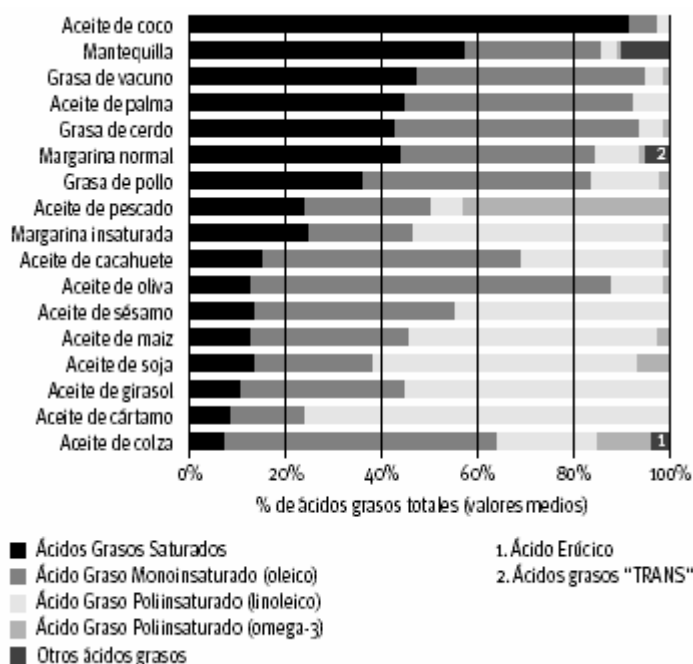


Figura 1.I.3. Oxidación de los ácidos grasos. Tomado de Nelson, 2001<sup>46</sup>

Como en la mitocondria, los intermediarios de la  $\beta$ -oxidación de los AG en los peroxisomas son derivados del coenzima A y el proceso consta de cuatro pasos: deshidrogenación, adición de agua al doble enlace resultante, oxidación del  $\beta$ -hidroxiacil-CoA a una cetona y rotura tiolítica a cargo del coenzima A. La diferencia entre esta ruta y la mitocondrial radica en el primer paso. En los peroxisomas, la flavoproteína deshidrogenasa que introduce el doble enlace pasa los electrones directamente al  $O_2$ , produciendo  $H_2O_2$ . Este oxidante fuerte y potencialmente peligroso es transformado inmediatamente en  $H_2O$  y  $O_2$  por la catalasa. En la mitocondria, en cambio, los electrones eliminados en el primer paso de la oxidación pasan a través de la cadena respiratoria hacia el  $O_2$ , para producir  $H_2O$ , estando este proceso acompañado de síntesis de ATP.

#### 1.4 FUENTES ALIMENTARIAS DE ÁCIDOS GRASOS

En la figura 1.I.4, se indica el contenido en ácidos grasos de distinto grado de saturación de los principales tipos de grasa y aceites utilizados con fines alimentarios<sup>15</sup>.



**Figura 1.I.4.** Composición en ácidos grasos de distintas grasas y aceites de consumo en alimentación. Tomado de Mataix, 2002<sup>15</sup>

Considerados en su conjunto, los ácidos grasos saturados abundan en los animales terrestres, especialmente en los mamíferos, así como en dos aceites de procedencia vegetal, los de coco y de palma.

Los ácidos grasos monoinsaturados, concretamente el ácido oleico, caracterizan de modo especial al aceite de oliva y también, aunque en menor proporción, al aceite de colza. En la actualidad existen en el mercado aceites procedentes de semillas como el girasol y el cártamo que se han enriquecido con ácido linoleico, que es su componente mayoritario natural.

Entre los ácidos grasos poliinsaturados, el más abundante es el ácido linoleico (18:2 n-6). Este ácido graso se encuentra sobre todo en los aceites de semillas: girasol, maíz, cártamo, germen de trigo, pepita de uva y cacahuete.

Así pues, con la notable excepción de los aceites de coco y palma, en el mundo vegetal dominan los ácidos grasos insaturados.

Por lo que se refiere a los ácidos grasos de la serie n-3, el primero de la serie, ácido alfa-linolénico (18:3 n-3), se encuentra en cantidades pequeñas, aunque suficientes desde el punto de vista de los requerimientos nutricionales, en los aceites de colza y soja. Los demás ácidos grasos de la serie, importantes desde el punto de vista alimentario, son los ácidos eicosapentaenoico (20:5 n-3) y docosahexaenoico (22:6 n-3), que están presentes en los animales acuáticos. Es interesante destacar que el grado de saturación y la longitud aumenta conforme lo hace la salinidad y la frialdad del agua, lo que permite la vida de los animales que lo contienen pues no se modifican sus grasas corporales a la temperatura del medio acuático en que viven<sup>15</sup>.

Refiriéndonos a los alimentos que contienen ácidos grasos de la serie n-3, vemos que los cereales presentan, en general, niveles por debajo de 0.2g/100g de alimento, siendo el único representante de los mismos el ácido linolénico. En los cereales del desayuno y en productos basados en cereales como galletas, pasteles, bollos, puddings, etc, los contenidos de ácidos grasos de la serie n-3 es muy bajo y casi siempre de ácido linolénico<sup>47</sup>.

El grupo de frutas, verduras y hortalizas y legumbres tiene como característica general un contenido nulo o muy bajo en grasa. Tan sólo frutas como el aguacate y las aceitunas, legumbres como la soja o frutos secos como el cacahuete, se apartan de la regla general pero su contenido en ácidos grasos de la serie n-3 es muy baja<sup>48,49</sup>.



En las leches no modificadas lipídicamente, las cantidades de ácidos grasos de la serie n-3 son mínimas no llegando a 0.1g/100g siendo además el ácido linolénico el único ácido graso presente. Esta cantidad es válida para cualquier leche de mamífero más o menos habitual en nuestro medio, como son las de vaca, oveja y cabra<sup>50</sup>.

Los derivados lácteos como batidos, cremas, quesos, yogures y mousses tienen niveles muy bajos de ácidos grasos de la serie n-3.

La leche humana se diferencia claramente de las anteriores por contener menos grasa saturada, más nivel de ácido oleico y también más cantidad de ácido linoleico aunque menor que oleico. En relación a los ácidos grasos de la serie n-3, presenta además del linolénico, derivados de éste como los ácidos eicosapentaenoico, docosapentaenoico y docosahexaenoico (DHA), aunque la suma total de todos los ácidos grasos de la serie n-3 es de 0.08g/100g (a pesar de esto, cumplen importantes funciones en el organismo del neonato especialmente el último, DHA, que es fundamental para el desarrollo del sistema nervioso y la retina)<sup>51</sup>.

En las grasas de cocinado los contenidos no son tan bajos como en otros grupos de alimentos, pero su consumo actualmente en la población española es bajo, lo que hace que el aporte no se pueda considerar significativo.

En cuanto a las diferentes grasas para untar, la mantequilla tiene niveles bajos de ácidos grasos de la serie n-3. Las margarinas y las grasas para untar dependen en su composición de los ingredientes y de la tecnología de emulsión en su fabricación. En algunos casos los niveles de ácidos grasos de la serie n-3 pueden ser relativamente elevados, siendo el ácido linolénico una vez más el único representante de los mismos. En cualquier caso no hay que olvidar que dado el muy bajo consumo de estas grasas de untar en la población española, el aporte de ácido linolénico es también muy poco importante<sup>52</sup>.

Los aceites propiamente dichos, constituyen un grupo graso de especial importancia, pues la mayoría tienen un amplio uso comestible. Según su composición se pueden hacer varios grupos: a) *Aceites ricos en grasa saturada*, como el de coco y en menor grado el aceite de palma. La riqueza de los mismos en ácidos grasos de la serie n-3 es cero en el caso del coco, y bajo en el de palma; b) *Aceites ricos en ácidos grasos de la serie n-6*, que son la mayoría de los aceites, como algodón, borraja, cártamo, prímula, germen de trigo, girasol, maíz, nuez, pepita de uva y soja. El contenido en estos aceites de ácidos grasos de la serie n-3 suele ser muy bajo, excepto el aceite de germen de trigo, el de nuez, el de soja y el de grosella negra donde

las cantidades son importantes, siendo el ácido  $\alpha$ -linolénico el único representante de aquellos; c) *Aceites ricos en ácido oleico (n-9)*. En este grupo se encuentran el aceite de avellana, el de colza y el de oliva. En ellos la riqueza en ácidos grasos de la serie n-3 es baja en el de avellana y oliva, y elevada en el de colza; d) *Aceites ricos en ácido oleico y linoleico*, incluyéndose aquí los de cacahuete y sésamo, con nula y pequeña cantidad en ácidos grasos de la serie n-3 respectivamente, concretamente  $\alpha$ -linolénico. En el caso concreto de nuestro país, el aporte de ácidos grasos de la serie n-3 depende del aceite comestible que se utiliza habitualmente. Si es aceite de girasol, la cantidad es muy baja, pues su riqueza en ácido  $\alpha$ -linolénico es 0.1g/100g, mientras que si es el aceite de oliva este aporte es mucho mayor dado su contenido de 0.7g/100g<sup>15</sup>.

Con respecto a los productos cárnicos y derivados, su composición es heterogénea y la cantidad de ácidos grasos es muy variable, existiendo productos muy magros y en el otro extremo productos muy grasos<sup>53</sup>. Los ácidos grasos mayoritarios presentes en cantidades muy semejantes son los saturados y el ácido oleico. Los ácidos grasos de la serie n-3 están representados casi exclusivamente por el ácido  $\alpha$ -linolénico y sus cantidades son las más pequeñas, por lo que puede decirse que el grupo de carnes y derivados no se puede considerar como de importancia en cuanto al aporte de ácidos grasos de la serie n-3.

La cantidad de grasa es importante dentro de amplias diferencias, en los pescados azules o grasos, siendo muy pequeña tanto en pescados magros o blancos, como en el grupo de crustáceos y moluscos. El contenido en grasa saturada es bajo y en general, menor que los ácidos grasos monoinsaturados, especialmente el ácido oleico y en menor grado el palmitoleico, componentes mayoritarios de todos los alimentos incluidos en este grupo<sup>54</sup>. Así mismo, se pueden considerar muy bajos los ácidos grasos de la serie n-6. Hay que destacar la riqueza de ácidos grasos de la serie n-3, en sentido relativo, en pescados blancos, crustáceos y moluscos y, en sentido absoluto y relativo, en el caso de pescados azules (tablas 1.I.I y 1.I.II).

Todos los ácidos grasos de la serie n-3 están presentes en el pescado, pero son concretamente el ácido eicosapentanoico y docosahexaenoico los que muestran un mayor contenido, seguidos, aunque a gran distancia, por el ácido  $\alpha$ -linolénico.

**Tabla 1.I.I.** Perfil de ácidos grasos de la serie n-3 de pescados, crustáceos y moluscos (g / 100 g). Tomado de Mataix, 2002<sup>15</sup>

ALIMENTO	TOTAL	18:3	18:4	20:5	22:5	22:6
<b>Pescados blancos</b>						
Bacalao	0,26	Tr	0	0,08	0,01	0,16
Eglefino	0,17	Tr	0	0,05	0,01	0,10
Platija	0,32	0	0,02	0,16	0,04	0,10
<b>Pescados grasos</b>						
Lamprea	0,64	0,12	0	0,19	0,14	0,15
Arenque	1,83	0,18	0,34	0,51	0,11	0,69
Arenque graso	3,52	0,24	0,53	1,15	0,10	1,34
Caballa	2,78	0,22	0,64	0,71	0,12	1,10
Sardina ( <i>Pilchard</i> )	2,97	0,07	0,20	1,17	0,23	1,20
Salmón	1,85	0,08	0,22	0,55	0,14	0,86
Sardina	2,27	0,36	0,15	0,89	0	0,82
Sardineta	2,68	0,08	0,22	0,93	0,10	1,35
Trucha (arco iris)	1,32	0,06	0,06	0,23	0,09	0,83
Atún	1,22	0,74	0	0,06	0,04	0,27
<b>Crustaceos y moluscos</b>						
Cangrejo	1,10	0,02	0,05	0,47	0,08	0,45
Mejillón	0,68	0,02	0,05	0,41	0,02	0,16
Ostras	0,37	0,01	0,04	0,14	0,02	0,16
Langostinos	0,11	0	0	0,06	Tr	0,04
Calamar	0,45	0	0	0,13	0,01	0,29
Buccino	0,21	0	0	0,10	0,05	0,05
Litorina	0,23	0,06	0,03	0,10	0,02	0
Pulpo	1,01	0,30	-	-	0,20	-

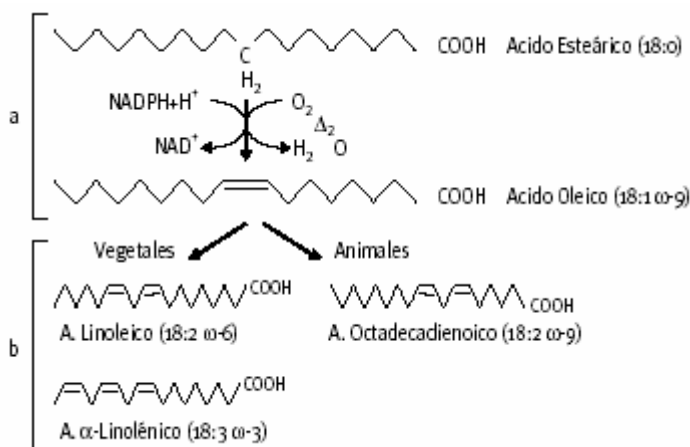
**Tabla 1.I.II.** Perfil de ácidos grasos de la serie n-3 en diversos pescados y aceites de pescado (g / 100 g). Tomado de Mataix, 2002<sup>15</sup>

ALIMENTO	TOTAL $\omega$ -3	18:3	18:4	20:5	22:5	22:6
<b>Pescado</b>						
Anchoa	1,47	0,01	0,04	0,50	0,02	0,90
Róbalo	0,78	0,02	-	0,17	-	0,59
Anjova	0,83	Tr	0,013	0,25	0,06	0,52
Lota	0,20	0,07	-	0,07	0,03	0,10
Carpa	0,70	0,27	-	0,24	0,08	0,11
Siluro	0,53	0,07	-	0,13	0,10	0,23
Halibut	0,52	0,07	-	0,07	0,09	0,29
Perca	2,6	0,10	-	0,90	-	1,60
Lucio	0,37	0,01	-	0,09	0,04	0,23
Gado	0,44	-	-	0,07	0,02	0,35
Merluza de Alaska	1,67	0,10	-	0,68	0,17	0,72
Esperínque	0,80	0,10	-	0,30	-	0,40
Pargo	0,20	Tr	-	Tr	-	0,20
Lenguado	0,10	Tr	-	Tr	-	0,10
Esturión	0,43	0,10	-	0,19	0,05	0,09
Pez Espada	0,44	0,24	0,00	0,10	0,00	0,10
Caviar	3,74	0,55	-	1,03	0,81	1,35
Pulpo	0,20	-	-	0,10	-	0,10
<b>Aceites de pescado</b>						
Higado de bacalao	19,75	0,94	-	6,90	0,94	10,97
Arenque	11,86	0,76	-	6,27	0,62	4,21
Lacha	28,14	1,49	-	13,17	4,92	8,56
Salmón	35,30	1,06	-	13,02	2,99	18,23

*Justificación bioquímica del alto contenido en ácidos grasos de la serie n-3 de los pescados y otros alimentos de origen acuático*

Como se observa en la figura 1.I.5 la formación de ácidos grasos insaturados de longitud de cadena larga, ocurre a partir del ácido esteárico, el cual a su vez se forma a nivel de todos los organismos superiores por elongación en dos carbonos del ácido palmítico.

El ácido esteárico por acción de una  $\Delta$ -9 desaturasa se transforma en ácido oleico, reacción que ocurre tanto en el reino vegetal como animal. Ahora bien, en la instauración posterior de este ácido para generar ácidos grasos con mayor número de dobles enlaces, se produce una curiosa divergencia metabólica: las células vegetales introducen los nuevos dobles enlaces desde el centro de la molécula hacia el extremo no carboxílico mientras que las células animales lo hacen hacia el extremo carboxílico. En la figura 1.I.5 se muestra esta divergencia que ocurre a partir del ácido oleico<sup>15</sup>. Este hecho hace que sólo los vegetales formen los ácidos grasos esenciales linoleico y  $\alpha$ -linolénico. A partir de ellos tanto en células animales como en vegetales se forman las familias n-6 y n-3.



**Figura 1.I.5.** Desaturación del ácido esteárico (a) y del ácido oleico (b) en células vegetales y animales. Tomado de Mataix, 2002<sup>15</sup>

En el caso de los animales acuáticos se produce una biosíntesis de ácidos grasos de la serie n-3 a partir del ácido linolénico presente en el plancton que les sirve de base alimenticia. La necesidad de esta biosíntesis de ácidos grasos de la serie n-3 es un imperativo biológico para que la grasa del animal marino no se solidifique a la temperatura del medio acuático en que vive. El contenido en ácidos grasos en los diferentes pescados es mayor en verano y principios de otoño cuando en el mar hay una gran disponibilidad de alimentos<sup>55</sup>.

## 1.5 ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS DE CADENA LARGA Y HáBITOS DIETÉTICOS EN EUROPA

En Europa, el consumo de aceite de pescado parcialmente hidrogenado y de grasas animales ha disminuido mientras que se ha incrementado el de aceite de palma, soja, girasol y canola. Los aceites de soja y de canola son actualmente los aceites vegetales más abundantes, y tienen una proporción adecuada de ácidos grasos de la serie n-6/n-3. Sin embargo, estos aceites frecuentemente son parcialmente hidrogenados para su uso en freiduría comercial para disminuir la susceptibilidad a la degradación oxidativa, y en este proceso se pierde selectivamente ácido  $\alpha$ -linolénico (18:3n-3)<sup>56</sup>.

El aumento de la utilización de sistemas de producción ganadera intensivos y basados en los cereales ha hecho que la carne y los productos lácteos tengan una proporción menor de ácidos grasos de la serie n-3 comparados con los sistemas tradicionales de producción extensiva en los que el ganado se alimentaba en los pastos. Además se ha producido un cambio en el balance entre los ácidos grasos de la serie n-6 y la serie n-3 en los últimos 30 años. Este cambio se refleja en la disminución de las concentraciones de DHA y el aumento de las concentraciones de ácido linoleico en la leche materna<sup>57</sup>.

El consumo de ácido linoleico (18:2n-6) ha aumentado en muchos países de Europa durante las últimas dos décadas. Se utilizan ampliamente aceites vegetales como el de girasol y el de maíz con ratios altas de ácido linoleico/ácido linolénico, en lugar de otras grasas tradicionales como el aceite de oliva, la manteca de cerdo o la mantquilla<sup>58</sup>. En España y Portugal la producción de aceite de girasol excede actualmente a la de oliva.

Se desconoce si en la dieta se debería incluir el espectro completo de los ácidos grasos de la serie n-3, desde el ácido linolénico (ALA;18:3n-3) con 3 dobles enlaces hasta el DHA altamente poliinsaturado. Considerando que el DHA puede ser sintetizado a partir del ALA (tras elongación y

desaturación), ¿cuál es la proporción correcta en la dieta entre los ácidos grasos n-3 y los n-6?, ya que una proporción desequilibrada podría acentuar el estado deficitario del ácido grasos de la serie n-3.

Se ha sugerido que el ser humano ha evolucionado de una dieta con una relación n-6/n-3 de aproximadamente 1:1, a las dietas actuales con rangos de 10:1 a 25:1<sup>21</sup>, con lo cual las dietas de hoy en día podrían ser insuficientes para cubrir las necesidades de ácidos grasos esenciales (AGE) de la serie n-3, particularmente para el DHA<sup>59</sup>.

Existe un creciente interés por los potenciales beneficios para la salud del consumo de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPCL) de la serie n-3, lo que ha llevado a la venta de suplementos nutritivos y alimentos fortalecidos con estos ácidos. En el Reino Unido y los países nórdicos es antigua la tradición del uso del aceite de hígado de bacalao. Los aceites de pescado se venden también en varios países europeos como suplementos alimenticios para la salud. Alimentos como el pan, la pasta, la margarina y los productos lácteos se han suplementado recientemente con AGPCL de la serie n-3.

Los aceites de pescado, particularmente los aceites de hígado, pueden estar contaminados con bifenoles policlorados y dioxinas, pero también se utilizan, como fuente de estos ácidos grasos, las algas. Quedan todavía algunos aspectos pendientes sobre la regulación de las fuentes dietéticas de estos ácidos grasos y también sobre el estrés oxidativo que puede resultar del aumento del consumo de ácidos grasos de la serie n-3, si no va acompañado del consumo adecuado de vitamina E<sup>56</sup>.

## 1.6 IMPORTANCIA DE LOS ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS DE CADENA LARGA (AGPCL) DE LA SERIE N-3 Y N-6 SOBRE CIERTAS PATOLOGÍAS

Durante las dos últimas décadas la visión sobre los ácidos grasos de la dieta, en especial la familia n-3, ha pasado de la especulación sobre sus funciones a una evidencia sólida de que no solamente son unos nutrientes esenciales, sino que además parecen influir de una manera favorable sobre muchas enfermedades<sup>7</sup>.

El interés por los ácidos grasos de la serie n-3 comenzó hace 30 años y la prueba del notable acuerdo entorno a este tema es la existencia de varios miles de artículos publicados en la literatura científica mundial. El descubrimiento de los efectos de estos ácidos grasos fue el resultado de los

contactos entre científicos procedentes de distintos países y disciplinas que consideraron interesante seguir algunas observaciones inesperadas en estos ácidos grasos<sup>60</sup>.

En 1929 Evans y Burr en los Estados Unidos descubrieron los ácidos grasos esenciales. En 1937 el fisiólogo británico Hugh Sinclair visitó a Evans y se mostró interesado en la posibilidad de que la deficiencia de algunos de estos ácidos grasos pudiera ser la causa del aumento de ciertas enfermedades occidentales como la enfermedad cardíaca isquémica. En 1944 visitó por primera vez a la comunidad esquimal donde se percató de la ausencia de aterosclerosis y la facilidad que mostraban para la epístaxis. Sus observaciones fueron enviadas y publicadas en una larga carta en el *Lancet* en 1956, “Deficiency of essential fatty acids and atherosclerosis, etcétera”<sup>61</sup>. A partir de ahí se sucedieron los estudios en Groenlandia y Noruega donde se relacionó el tipo de dietas de estas poblaciones y su alto contenido en productos marinos con la escasa incidencia de ciertas enfermedades.

La importancia de los ácidos grasos de la serie n-3 en la nutrición humana está fuera de toda duda. Constituyen un componente estructural esencial de los fosfolípidos de las membranas de diversos tejidos del organismo y están especialmente presentes en la retina, el cerebro y los espermatozoides, en los que el ácido docosahexaenoico (DHA; 22:6 n-3) constituye una media del 36.4% de los ácidos grasos totales<sup>62</sup>. La fluidez de las membranas es esencial para un correcto funcionamiento de estos tejidos. En la retina, donde los ácidos grasos de la serie n-3 son especialmente importantes, su déficit puede llevar a trastornos en la visión y a resultados anormales en el electroretinograma (ERG)<sup>63</sup>.

Algunos ácidos grasos de la serie n-3 son ácidos grasos esenciales, como ya se ha referido, y son necesarios durante la gestación, la infancia e indudablemente a lo largo de la vida. Una característica importante de los ácidos grasos n-3 es su papel en la prevención y modulación de ciertas enfermedades que son comunes en las sociedades occidentales. La evidencia de este papel es firme para algunas de estas enfermedades pero sólo especulativo para otras. Algunas de las enfermedades que pueden ser prevenidas o paliadas con los ácidos grasos de la serie n-3 en orden descendente según la fuerza de la evidencia disponible son: enfermedad coronaria e infarto<sup>7</sup>, déficit de ácidos grasos esenciales en la infancia (desarrollo retiniano y cerebral)<sup>64</sup>, enfermedades autoinmunes (ej.: lupus y nefropatía)<sup>10</sup>, enfermedad de Crohn y Colitis ulcerosa<sup>9</sup>, cáncer de mama, colon y próstata<sup>8</sup>, hipertensión moderada<sup>65</sup> y artritis reumatoide<sup>11</sup>.

### 1.6.1 Efectos cardiovasculares de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga n-3

La evidencia más fuerte en cuanto a la relación entre los ácidos grasos grasos de la serie n-3 y la enfermedad es la relación inversa entre la cantidad de los ácidos grasos de la serie n-3 de la dieta, y en la sangre y los tejidos, y la aparición de enfermedad coronaria y sus múltiples complicaciones<sup>7</sup>. Se cuentan por centenares los estudios realizados en animales, humanos, cultivos celulares e incluso pruebas clínicas que demuestran los efectos de los ácidos grasos de la serie n-3 sobre la enfermedad coronaria.

Las grasas saturadas de la dieta y el colesterol son perjudiciales para la enfermedad coronaria pero los ácidos grasos de la serie n-3 son en realidad protectores y a través de una variedad de mecanismos previenen muertes derivadas de esta enfermedad, especialmente la parada cardíaca<sup>4</sup>.

La primera vez que se hicieron manifiestas estas propiedades únicas de estos ácidos grasos en la enfermedad cardíaca coronaria ocurrió con motivo de las investigaciones que se llevaban a cabo sobre el estado de salud de la población esquimal de Groenlandia, la cual consumía dietas muy ricas en grasas procedentes de foca, ballenas y pescado, y a pesar de ello tenían una tasa baja de accidentes coronarios<sup>1,2</sup>. Esta paradoja se aclaró en estudios posteriores. La grasa que consumían los esquimales contenía grandes cantidades de ácidos grasos de cadena muy larga altamente poliinsaturados con 20 y 22 carbonos y 5 y 6 dobles enlaces, el ácido eicosapentaenoico (EPA; 20:5n-3) y DHA.

Los ácidos grasos de la serie n-3 previenen la enfermedad cardíaca a través de una variedad de mecanismos: previenen las arritmias (taquicardia ventricular y fibrilación), son precursores de prostaglandinas y leucotrienos, tienen propiedades antiinflamatorias, inhiben las síntesis de citoquinas y mitógenos, estimulan el óxido nítrico endotelial, son antitrombóticos, tienen propiedades hipolipemiantes con efectos sobre los triacilglicérols y las VLDL, e inhiben la aterosclerosis<sup>7</sup>.

Kang y Leaf en 1996 publicaron una revisión<sup>4</sup> en la que mostraban que el EPA y el DHA tienen una potente acción antiarrítmica sobre el corazón. Se ha visto que el EPA y el DHA previenen el desarrollo de taquicardia ventricular y fibrilación en estudios realizados en animales y en sistemas de cultivo celular y también en humanos<sup>5</sup>. Cuando se añade EPA y DHA a miocitos contráctiles en cultivo, (se induce la fibrilación ventricular con una noxa farmacológica como la ouabaína), la fibrilación se suspende. En otra investigación se comprobó que los hombres que consumían salmón una o



más veces por semana tenían un 70% menos de probabilidad de sufrir ataque cardíaco<sup>66</sup>. Burr et al.<sup>3</sup> realizaron un trabajo en varones con patología cardiovascular, y al consumir ácidos grasos de la serie n-3 procedentes de pescado o de su aceite, se disminuía la mortalidad total en un 29%, probablemente debido a la reducción de los ataques cardíacos. En un tercer estudio realizado en Francia<sup>67</sup>, se previnieron las muertes coronarias, especialmente las muertes súbitas, mediante una dieta rica en ALA.

Una investigación realizada en Estados Unidos, “Physicians Health Study”, sobre 20.551 médicos varones<sup>6</sup> comprobó cómo el consumo de pescado una o más veces en semana se asociaba con un riesgo 52% menor de sufrir muerte por ataque cardíaco comparado con el consumo de pescado menor de una ración al mes. La mortalidad total en esta muestra era también menor en aquellos que comían pescado. No parecía haber una mayor reducción en los casos de muerte súbita en aquellos que consumían pescado más de una vez a la semana, lo que sugiere un efecto dintel. Un dintel similar ocurría con el consumo de ácidos grasos de la serie n-3; incluso una ingesta pequeña, desde 0.3 a 2.7g/mes, se asociaba con una reducción de muerte súbita. No se encontró una reducción en el infarto total de miocardio, ni en la muerte cardíaca no súbita ni en la mortalidad total cardiovascular. El trabajo contiene una serie de limitaciones como son que la encuesta nutricional se realizó a la entrada en el proyecto y los acontecimientos cardíacos, incluida la muerte súbita, se siguieron hasta 11 años. Desde luego el consumo de pescado pudo haber variado durante este período de tiempo especialmente debido a que en el estudio se trabajaba con médicos que, con seguridad, eran conscientes de los beneficios del consumo de pescado. Tampoco se medían los suplementos de aceite de pescado que los sujetos podían haber estado tomando en el intento de prevenir la enfermedad coronaria.

La trombosis es una complicación grave de la aterosclerosis coronaria que puede llevar a un infarto de miocardio. Los ácidos grasos de la serie n-3 procedentes del aceite de pescado tienen potentes acciones antitrombóticas. El EPA inhibe la síntesis de tromboxano (TX) A<sub>2</sub> desde ácido araquidónico en las plaquetas<sup>68</sup>. Esta prostaglandina provoca la agregación plaquetaria y vasoconstricción. Como resultado, la ingesta de aceite de pescado aumenta el tiempo de sangría y disminuye la adherencia de las plaquetas por agregación a los lechos vasculares. Además, la administración de aceite de pescado induce la producción de prostaciclina, una prostaglandina que produce vasodilatación y plaquetas menos adherentes. En un estudio *in vivo* en baboones el aceite de pescado de la dieta prevenía la deposición de plaquetas en un shunt vascular de plástico<sup>69</sup>. La herida en la íntima de la arteria carótida del baboon producía invariablemente una marcada lesión

proliferativa e inflamatoria que engrosaba la pared. Cuando se alimentaba a los animales con aceite de pescado esa lesión y el engrosamiento de la íntima se anulaban por completo.

El EPA y el DHA que se utilizaba para alimentar a los animales de experimentación, realmente inhibía el desarrollo de aterosclerosis. Hay evidencia tanto en cerdos como en monos, de que el aceite de pescado de la dieta previene la aterosclerosis por mecanismos distintos al de reducir las concentraciones de colesterol plasmático<sup>70</sup>. Estas acciones pueden estar asociadas con la inhibición de la migración de los monocitos dentro de la placa, con una menor producción de citoquina e interleuquina y a través de la estimulación de la producción endotelial de óxido nítrico. Lo que anteriormente se conocía como un factor relajante derivado del endotelio se ha identificado como óxido nítrico y los ácidos grasos de la serie n-3 del aceite de pescado potencian la acción de este elemento tan beneficioso.

La formación de la placa de ateroma puede ser contrarrestada también por la reducción que se produce después del consumo de aceite de pescado de los factores de crecimiento, particularmente el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, un potente mitógeno para el crecimiento celular<sup>71</sup>. El consumo aceite de pescado no sólo disminuye el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, sino también su RNA mensajero. Dado que la aterosclerosis comienza con la proliferación celular en respuesta a la afluencia de lipoproteínas ricas en colesterol, la inhibición de esta proliferación podría reducir en gran medida el crecimiento de la placa de ateroma.

El marcado efecto que el aceite de pescado ejerce sobre la hiperlipidemia está especialmente bien documentado y apoyado por los resultados de investigaciones dietéticas precisas en los que se compararon los efectos de una dieta rica en aceite de salmón con los del aceite vegetal y con los de una dieta rica en grasa saturada. En concreto, con el aceite de pescado se vio que disminuía las concentraciones plasmáticas de colesterol y triacilglicerol mediante la inhibición de la síntesis de triacilglicerol y VLDL en el hígado<sup>72</sup>. El consumo de aceite de pescado también disminuye la producción de apolipoproteína B, en comparación con los aceites vegetales como el aceite de cártamo o el aceite de oliva. Este mecanismo de acción está apoyado por cultivos de hepatocitos de conejo y rata en los que el EPA, en contraste con el ácido oleico, inhibía la síntesis de triacilglicerol y estimulaba la síntesis de los fosfolípidos de membrana<sup>73</sup>.

El gran descenso en las concentraciones de VLDL y triacilglicerol que se produce con el aceite de pescado, ocasionalmente lleva a un aumento en las

concentraciones de LDL que es similar al aumento de LDL que ocurre cuando se da gemfibrozil. La síntesis de LDL y sus concentraciones plasmáticas se redujeron después de dar grandes dosis de aceite de pescado. En contraste con los aceites vegetales ricos en ácidos grasos de la serie n-6, el aceite de pescado no disminuye las concentraciones de HDL.

En las dietas ricas en grasas se produce una marcada lipemia postprandial tras la absorción de la grasa y se sabe que las lipoproteínas postprandiales son aterogénicas. También son trombogénicas porque la lipemia postprandial aumenta el factor VII activado, un agente procoagulante<sup>74</sup>. La lipemia postprandial de alimentos ricos en diferentes tipos de grasa producen, todos, una activación similar del factor VII. El aceite de oliva activó el factor VII al mismo nivel que otros cuatro tipos de grasa, incluida la mantequilla. Al realizar un pretratamiento con aceite de pescado se disminuía considerablemente la lipemia postprandial y este efecto debería ser considerado tanto antiaterogénico como antitrombótico.

Hwang et al.<sup>75</sup> postularon que era importante averiguar si los ácidos grasos de la serie n-6 procedentes de los aceites vegetales atenuaban los efectos beneficiosos del pescado y de su aceite. En este estudio se administraban hasta 16g de aceite de cártamo, que aportaba el ácido linoleico, junto con cantidades variables de aceite de pescado (6-15 g/d). Los autores documentaron de nuevo algunos de los efectos beneficiosos del aceite de pescado: reducción del triacilglicerol y del fibrinógeno plasmáticos incluso cuando la dieta contenía grandes cantidades de aceite de cártamo, rico en ácido linoleico. Sin embargo, a pesar de la alta incorporación de EPA a los fosfolípidos plaquetarios, la agregación plaquetaria y las concentraciones de tromboxano B<sub>2</sub> no se afectaron.

Las interacciones de los ácidos grasos saturados de la dieta y el aceite de pescado, tanto con los factores trombóticos como con la hiperlipidemia, son de gran interés y se evaluaron en otro trabajo de investigación con hombres sanos<sup>76</sup>. Los efectos de los ácidos grasos de la serie n-3, principalmente EPA y DHA, eran similares en todas las dietas independientemente de la variación en la ingesta de grasas saturadas. La presencia de ácidos grasos de la serie n-3, tanto en las dietas ricas como en las pobres en grasas saturadas, disminuyó significativamente el colesterol total, VLDL, HDL, triacilglicerol y triacilglicerol VLDL en plasma. Debido a que las dietas bajas en grasas saturadas disminuyeron las concentraciones de colesterol total, HDL y VLDL, estos resultados indicaban que las grasas saturadas de la dieta y los ácidos grasos de la serie n-3 tenían mecanismos independientes de acción sobre los lípidos y las lipoproteínas plasmáticas. La dieta baja en ácidos saturados y rica en ácidos grasos de la serie n-3 conseguía las

concentraciones de lípidos plasmáticos óptimas. Cuando una dieta pobre en grasas se suplementaba con ácidos grasos de la serie n-3 se obtenía la mejor función plaquetaria y mejor interacción plaquetaria vascular. Cuando se añadían ácidos grasos de la serie n-3 tanto en las dietas ricas como en las dietas bajas en grasas saturadas se producía un alargamiento significativo en el tiempo de sangría<sup>74</sup>.

De forma ideal, la dieta mejor diseñada para prevenir la enfermedad cardiovascular sería baja en ácidos grasos saturados y rica en EPA y DHA<sup>76</sup>. La dieta baja en grasas saturadas disminuiría el colesterol total y LDL, y el aceite de pescado disminuiría el triacilglicerol y VLDL y tendría acción antitrombótica. Sin embargo, como ya se ha expuesto, la acción más potente de los ácidos grasos de la serie n-3 procedentes del pescado y aceite de pescado en la enfermedad cardiovascular es prevenir la fibrilación ventricular y la muerte súbita.

### *1.6.1.1 Efectos sobre la tensión arterial*

A medida que se han ido conociendo los diferentes efectos de los ácidos grasos esenciales y su posible participación en procesos relacionados con el control de la presión arterial, ha ido aumentando también el interés por aclarar si la ingesta de los distintos ácidos grasos puede predisponer o, por el contrario, proteger frente al desarrollo de la hipertensión arterial (HTA).

Los estudios comparativos en poblaciones de distintos países, así como los efectuados en emigrantes y vegetarianos, sugieren que la dieta puede tener un papel determinante en la prevalencia de HTA (hipertensión arterial). La ingesta elevada de sal y el consumo reducido de calcio, potasio, magnesio, fibra vegetal y vitaminas A y C se ha relacionado con cifras elevadas de presión arterial. El efecto de los ácidos grasos de la dieta sobre la presión es menos conocido, debido a que existen pocos trabajos y con resultados a veces contradictorios. En general, la dieta rica en grasa saturada favorece la elevación de la presión arterial, mientras que las grasas insaturadas tienen un efecto contrario o nulo<sup>77</sup>.

El concepto más evidente es que un aumento en el consumo de ácidos grasos de la serie n-3 produce una reducción en la presión arterial sistólica y diastólica, tanto en sujetos normo como hipertensos<sup>65</sup>. En un estudio realizado en población sana, el consumo de una dieta enriquecida en ácidos grasos de la serie n-3 procedentes del consumo diario de pescado, se asoció a una disminución de la presión arterial media sin afectar el metabolismo hidrocarbonado y las concentraciones de insulina<sup>78</sup>. Además, se ha

demostrado que el consumo de dosis altas de ácidos grasos de la serie n-3 (3.4 g) previene el aumento de la tensión arterial y de la resistencia vascular observada en pacientes transplantados de corazón<sup>79</sup>.

Sin embargo, investigaciones en animales sugieren un efecto diferente entre los dos principales ácidos grasos de la serie n-3, EPA y DHA. En un estudio randomizado realizado en varones con sobrepeso y con una leve hiperlipemia, el consumo de 4 g/día de DHA purificado produjo un descenso significativo de la tensión arterial ambulatoria. El EPA no produjo ningún efecto significativo respecto al placebo<sup>80</sup>.

El mecanismo por el cual los ácidos grasos de la serie n-3 pueden tener un efecto antihipertensivo ha sido dilucidado, en parte, basándose en experimentos con animales. Por una lado, el cambio en la composición en ácidos grasos de las plaquetas y del endotelio vascular, inducido por la mayor ingesta de EPA y de DHA, da lugar a una reducción en la producción de tromboxano A<sub>2</sub>, potente vasoconstrictor. Por otra parte, se observa una menor reactividad de los vasos de resistencia, fundamentalmente las arteriolas, a la estimulación simpática y a las catecolaminas circulantes.

La administración de aceite de pescado disminuye la tensión arterial en hombres con hipertensión esencial por cambios en la ratio TX/PGI (prostaglandina I)<sup>81</sup>. Sin embargo, la dosis del suplemento de aceite de pescado que se utilizó en este estudio de corta duración en humanos era muy alta, 9 g de EPA más 6 g de DHA al día y, tanto uno como otro pudieron contribuir a estos cambios en la ratio TX/PGI (ver capítulo de Biosíntesis de Prostaglandinas, pág. 59).

## 2. FOLATOS Y HOMOCISTEÍNA

### 2.1 FOLATOS

El término folato (vitamina hidrosoluble del grupo B, B<sub>9</sub>), y su plural folatos, describe un conjunto de compuestos con una estructura química y unas propiedades biológicas similares a las del ácido pteroilmonoglutámico (ácido fólico)<sup>82</sup>. El 5-metil-tetrahidro-folato (5-MTHF) es la forma más abundante y activa de folato en los tejidos.

Los folatos actúan como coenzimas, que aceptan y donan unidades de carbono a otras moléculas en importantes reacciones bioquímicas en el organismo humano, como: 1) Síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN), actuando los folatos como coenzima en la biosíntesis del nucleótido pirimidina (metilación del ácido deoxiuridílico a ácido timidílico), 2) Síntesis de purina, 3) Interconversiones de aminoácidos incluyendo el catabolismo de la histidina a ácido glutámico, interconversión de serina y glicina y conversión de homocisteína a metionina, única vía de síntesis de la metionina en el organismo, como la metilación del ADN y de la proteína básica de la mielina y la formación de epinefrina. La interferencia con cualquiera de las reacciones bioquímicas mencionadas puede tener importantes consecuencias sobre el desarrollo, especialmente durante el período de organogénesis embrionaria<sup>83</sup>.

El ácido fólico es un micronutriente que se encuentra en las hojas verdes de vegetales como la espinaca, y en algunos productos animales como la yema de huevo. La dosis diaria recomendada es de 400 µg.

El 5-MTHF, por el momento, no está disponible en grandes cantidades y, por lo tanto, no se ha introducido en los alimentos comerciales enriquecidos. La metil-tetrahidro-folato-reductasa (MTHFR) es la enzima clave en la activación del folato. Ward et al. en 1997 demostraron que la homocisteína plasmática puede ser reducida con dosis fisiológicas de ácido fólico<sup>84</sup>. Desde el punto de vista bioquímico, el 5-MTHF debe hacer lo mismo, sin embargo no ha sido demostrado todavía. Una desventaja potencial de la intervención con ácido fólico es que puede enmascarar la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> y llevar a una neuropatía irreversible por un retraso en el diagnóstico de la anemia perniciosa en estos paciente, sin embargo el 5-MTHF no corrige la anomalía en la supresión de la deoxiuridina en la médula ósea de los pacientes con deficiencia de vitamina B<sub>12</sub><sup>85</sup> y, por lo tanto, no impide su diagnóstico.

## 2.2 HOMOCISTEÍNA

La homocisteína es un aminoácido que está despertando mucho interés en los últimos años por haberse demostrado su implicación en la etiopatogenia de diversas enfermedades cardiovasculares, debido a que la hiperhomocisteinemia produce alteraciones trombóticas y arterioscleróticas. Este aminoácido se ha relacionado, también, con complicaciones obstétricas y ginecológicas donde pueda existir una alteración vascular de base. Numerosos artículos<sup>44,86-94</sup> han puesto de manifiesto la existencia de una relación directa entre los niveles de homocisteína y la aparición de complicaciones obstétricas como los defectos del tubo neural y otros defectos congénitos, los abortos espontáneos de repetición, el crecimiento intrauterino retardado, la preeclampsia y la muerte fetal. De igual forma, en el campo de la ginecología, la homocisteína se ha relacionado con complicaciones cardiovasculares durante la menopausia, el consumo de anticonceptivos hormonales orales y la displasia cervical<sup>95</sup>. La homocisteína está íntimamente ligada al ácido fólico y las vitaminas del grupo B ( $B_6$  y  $B_{12}$ ), que contribuyen a su metabolismo y a una disminución de sus niveles plasmáticos. La ingestión de ácido fólico de forma preventiva, ayuda a disminuir la aparición de muchas de las complicaciones tocoginecológicas donde la etiopatogenia puede deberse a un exceso de homocisteína.

### 2.2.1 Metabolismo

La homocisteína es un aminoácido esencial que se requiere para el crecimiento de células y tejidos del cuerpo humano. La única fuente de homocisteína en el organismo proviene de la metionina de las proteínas dietéticas, que en su mayoría son de origen animal.

La metionina es transformada en homocisteína mediante dos reacciones sucesivas en las que interviene la S-adenosilmetionina (SAM) y la S-adenosilhomocisteína (SAH). La homocisteína, a su vez, utiliza dos vías para su metabolización: la *transulfuración* y la *remetilación*. En la ruta de la *transulfuración*, la homocisteína se transforma en cisteína mediante dos reacciones en las que participa la cistationin  $\beta$ -sintetasa (CBS) y la vitamina  $B_6$  (piridoxina) como cofactor. En la ruta de la *remetilación* participan la enzima metionina-sintasa (MS) que utiliza la vitamina  $B_{12}$  (cobalamina) como cofactor y el 5-MTHF como sustrato. La formación de 5-MTHF está catalizada por la MTHF reductasa (MTHFR), enzima que tiene una influencia indirecta, pero importante sobre la remetilación de la homocisteína a metionina, y que utiliza como cofactor el ácido fólico<sup>95</sup>.

En el metabolismo de la homocisteína, la vitamina B<sub>6</sub> (piridoxina) participa en la ruta de la transulfuración; mientras que el ácido fólico junto con la vitamina B<sub>12</sub> (cobalamina) participan en la ruta más importante y utilizada en el metabolismo de la homocisteína: la remetilación.

## 2.2.2 Homocisteína y enfermedad cardiovascular

La concentración del aminoácido homocisteína está asociada positivamente al riesgo de enfermedad cardíaca isquémica, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar, e infarto<sup>96</sup>. Hay estudios que demuestran que esta relación es causal, y que por tanto una reducción en los niveles plasmáticos de homocisteína, que se pueden conseguir aumentando la ingesta de ácido fólico, pueden prevenir estas enfermedades<sup>86</sup>.

## 2.2.3 Homocisteína y ginecología

Los niveles de homocisteína varían a lo largo del ciclo menstrual conforme van modificándose los valores hormonales de estrógenos, progesterona, hormona luteinizante (LH) y hormona folículoestimulante (FSH).

### 2.2.3.1 *Menopausia*

La menopausia es la época de la vida de la mujer en que se produce el cese de la función ovárica, con lo que la producción hormonal es insuficiente causando cambios psíquicos y físicos en el organismo femenino. Hormonalmente se caracteriza por un aumento de las gonadotropinas hipofisarias, fundamentalmente la FSH, y por una disminución de los estrógenos, principalmente el estradiol.

Se ha demostrado que los niveles plasmáticos de homocisteína, tanto basales como posteriores a una sobrecarga de metionina, están disminuidos en las mujeres gestantes y premenopáusicas si los comparamos con los niveles de las mujeres postmenopáusicas<sup>97,98</sup>. En las mujeres premenopáusicas, las altas concentraciones de 17 β-estradiol pueden contribuir a la disminución de los niveles de homocisteína<sup>99</sup>.

La terapia hormonal sustitutiva (THS) en la menopausia tiene un efecto beneficioso sobre las enfermedades cardiovasculares y se ha visto cómo la disminución del riesgo de infarto en mujeres tratadas con THS puede



deberse a una reducción en los niveles de homocisteína, factor de riesgo de enfermedades tromboembólicas vasculares<sup>93</sup>.

### *2.2.3.2 Anticonceptivos hormonales orales*

Según un estudio de la Third National Health and Nutrition Examination<sup>100</sup>, los niveles aumentados de estrógenos están asociados a una disminución de las concentraciones de homocisteína, independientemente del estatus nutricional y la masa muscular. Uno de los primeros trabajos realizados en mujeres en tratamiento con contraceptivos orales comprobó la existencia de periodos de hiperhomocisteinemia en mujeres que tomaban contraceptivos orales (CO) monofásicos de 50 microgramos de estradiol coincidiendo con la segunda fase del ciclo menstrual<sup>101</sup>.

Estudios posteriores no han encontrado variación en los niveles de homocisteína ni de ácido fólico en las pacientes tratadas con CO, pero si encontraron una disminución del 33% de los niveles de vitamina B<sub>12</sub> en estas pacientes<sup>102</sup>.

### *2.2.3.3 Displasia y carcinoma de cérvix uterino*

El cáncer de cérvix uterino en España representa el 4.5% de los cánceres de la mujer<sup>103</sup>. La etiología es multifactorial, pero en los últimos años se ha relacionado con el virus del papiloma humano (VPH), fundamentalmente los subtipos 16 y 18 dotados de mayor poder oncogénico.

La displasia cervical y la neoplasia intraepitelial de cérvix han sido relacionadas recientemente con niveles aumentados de homocisteína, y algunos autores concluyen que la severidad de la displasia está directamente relacionada con los niveles de homocisteína que actuaría como un factor aditivo junto con la infección por el VPH, el tabaco y la paridad, en el desarrollo de lesiones precancerosas<sup>94,104</sup>.

En conclusión, parece razonable pensar que el ácido fólico pueda tener efectos beneficiosos al disminuir los niveles de homocisteína en aquellas situaciones de la vida de la mujer en las que se ha demostrado que puede existir una relación con la hiperhomocisteinemia, como la menopausia, la ingesta de anticonceptivos orales y la displasia cervical.

### 3. RELACIÓN ENTRE EL FOLATO Y LOS ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS DE CADENA LARGA DE LA SERIE N-3

La actuación del ácido fólico como coenzima es necesaria para el metabolismo de los aminoácidos y para la síntesis de ADN y ARN (ácido ribonucleico). La anemia megaloblástica, el crecimiento retardado, los defectos del tubo neural y los trastornos vasculares son algunas de las patologías relacionadas con la deficiencia de folatos. Aunque los folatos se encuentran en una amplia gama de alimentos, no es raro encontrar personas cuya ingesta de folatos está por debajo de las ingestas dietéticas recomendadas (RDA). Incluso frecuentemente se observan deficiencias de folatos en estados que tienen una demanda aumentada como los ancianos, las embarazadas, los fumadores, o cuando hay interferencias en el metabolismo de los folatos por drogas como en el caso del alcoholismo o los contraceptivos orales.

Los pacientes con baja ingesta de folatos muestran niveles altos de homocisteína en plasma<sup>105,106</sup> y la hiperhomocisteinemia se ha asociado con un aumento del riesgo de padecer patología cardiovascular<sup>96</sup>. La deficiencia de folato puede modificar el metabolismo de los ácidos grasos poliinsaturados (AGP) y contribuir también a la arteriosclerosis, al daño vascular y a otras patologías relacionadas con el déficit de estos AGP.

Durand et al.<sup>107</sup> en 1996 describieron en ratas con deficiencia de ácido fólico, cambios importantes en la composición de los ácidos grasos de los lípidos de las plaquetas tales como un aumento en el ácido araquidónico y una disminución de los ácidos grasos de la serie n-3.

En estudios realizados en sujetos alcohólicos, que normalmente desarrollan una deficiencia de ácido fólico, se ha encontrado disminución de los AGP de la serie n-3 en plasma, plaquetas y hematíes<sup>108</sup>.

Hirose et al.<sup>109</sup> en 1997 encontraron una disminución de los niveles plasmáticos de los ácidos dihomo-gamma-linoleico y araquidónico en pacientes sometidos a diálisis con altos niveles de homocisteína en plasma. Tras cuatro semanas de tratamiento con suplementación de ácido fólico, ambos ácidos grasos alcanzaron valores normales.

Pita et al.<sup>110</sup> en el año 2000 estudiaron el efecto de la administración de folato en ratas sobre los ácidos grasos del plasma y de algunos tipos de células que se duplican rápidamente como las plaquetas, eritrocitos y células de la mucosa intestinal. También estudiaron la composición de AG en los fosfolípidos hepáticos por la alta actividad de desaturación del acyl-CoA

que se produce en este tejido. Trabajaron con dos grupos a los que se les inyectaba diariamente bien solución salina (grupo control) o bien 5-metil-tetrahidrofolato (5-MTHF) durante 15 días. Los cambios sobre los AGP de la serie n-6 no fueron significativos. El ácido linoleico disminuía sólo en los fosfolípidos del hígado y el intestino de las ratas tratadas con 5-MTHF mientras que el ácido araquidónico no se afectaba por la administración de folato. Sin embargo, los AGP de la serie n-3 (DHA) aumentaron significativamente en las fracciones de lípidos plasmáticos, los eritrocitos y los fosfolípidos intestinales. Estos resultados sugieren que la administración de folatos estimula la síntesis de AGPCL, especialmente aquellos derivados del ácido linolénico, que puede ser atribuible al incremento en la disponibilidad de metionina. Por lo tanto, el aumento de los AGP de la serie n-3 que se observa tras la administración de folato puede contribuir a la prevención de alteraciones vasculares.

Diversos estudios han utilizado ambos nutrientes funcionales (AGPCL y ácido fólico) en suplementos dietéticos con el objetivo de prevenir la enfermedad cardiovascular. El consumo de leche semidesnatada suplementada con AGPCL de la serie n-3, ácido oleico, ácido fólico y vitaminas E y B<sub>6</sub> durante 4 semanas, comparado con el consumo de leche semidesnatada normal, consiguió un descenso significativo de las concentraciones plasmáticas de colesterol total y LDL, así como de homocisteína. También se comprobó un aumento en plasma de la concentración de ácido fólico<sup>111</sup>.

El ácido fólico promueve la remetilación de homocisteína hacia metionina. Este aminoácido es esencial para la síntesis proteica, pero también mediante la vía de conversión hacia s-adenosilmetionina participa en varias reacciones de transmetilación. Sugiyama et al.<sup>112,113</sup> han mostrado recientemente que una dieta con metionina estimula el metabolismo de los AG. Encontraron que ratas alimentadas con un suplemento dietético de metionina mostraban una disminución del ácido linoleico y un incremento de los AGPCL de la serie n-6 y n-3 en los fosfolípidos hepáticos, sugiriendo así que la metionina, por estimulación de la fosfatidiletanolamina n-metilación, altera la ratio de fosfatidilcolina/fosfatidiletanolamina en los microsomas hepáticos, los cuales incrementan la actividad de la  $\Delta$ -6 y de la  $\Delta$ -5 acyl-CoA desaturasas.

Otro trabajo concluye que la deficiencia de folato, y la hiperhomocisteinemia que ello implica, puede potenciar el proceso de coagulación mediada por el factor tisular de los macrófagos, así como el proceso de activación plaquetaria, y que estas disfunciones pueden estar relacionadas por la pérdida de AGPCL de la serie n-3, que podría deberse a

un aumento de la peroxidación lipídica disparada por la hiperhomocisteinemia<sup>107</sup>.

Se ha relacionado también la enfermedad cardiovascular con la depresión y parece haber una posible causa común: la deficiencia de AGPCL de la serie n-3 y la hiperhomocisteinemia<sup>114</sup>.

Böhles et al.<sup>28</sup> encontraron en recién nacidos una correlación negativa entre la homocisteína en plasma y el porcentaje de DHA en los fosfolípidos de la membrana de los hematíes, sugiriendo un posible influencia del folato en las concentraciones de DHA en la sangre del cordón en recién nacidos a término. Por lo tanto, parece posible que la suplementación de folato durante la gestación puede adicionalmente mejorar el estado nutricional del DHA en el neonato.

## 4. ASPECTOS NUTRICIONALES EN LA GESTACIÓN

Existen amplias evidencias científicas documentadas<sup>115-118</sup> en las que se manifiesta cómo la nutrición de las madres se asocia con el bienestar y la salud materna durante el embarazo, con el porcentaje de complicaciones gestacionales y con el crecimiento fetal. Además, el desarrollo del feto en este período tiene importantes consecuencias a largo plazo en el comportamiento y el desarrollo cognitivo en la etapa adulta, así como en el riesgo de padecer posteriormente distintas enfermedades<sup>119</sup>.

Las necesidades energéticas y de nutrientes de la mujer adulta sana y de la mujer gestante han sido reevaluadas recientemente por el subcomité de las RDA (“Recommended Dietary Allowances”) en el seno de la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos (Food and Nutrition Board – National Research Council)<sup>120</sup>. Las recomendaciones que ofrecen están universalmente aceptados, pero deben ser interpretadas de forma adecuada<sup>121</sup>. Las cifras que se presentan corresponden a cantidades de energía y nutrientes, que deben estar presentes en la dieta habitual, para asegurar el mantenimiento de la salud de la mayor parte de la población sana. En la tabla 1.I.3 se exponen los requerimientos nutricionales diarios (RDA) del 2002 para los distintos macro y micronutrientes en la mujer gestante y no gestante. En el caso de los lípidos totales no existen RDA establecidas debido a que no existen suficientes datos para determinar un nivel definido de ingesta de grasa en la que se produzca riesgo de ingesta inadecuada o prevención de enfermedad crónica. Sí se indica el AMDR, que es el rango de ingesta para una fuente de energía concreta que se asocia con un riesgo reducido de enfermedad crónica, a la vez que se garantiza la ingesta adecuada de nutrientes esenciales. Si un individuo consume un exceso de AMDR, hay un posible aumento del riesgo de enfermedad crónica y de ingesta insuficiente de nutrientes esenciales.

Los requerimientos nutricionales del embarazo vienen determinados por las necesidades de incremento ponderal tanto de la madre como del feto<sup>122</sup>. Cuando la mujer mantiene la misma actividad física que tenía antes de quedar embarazada, las necesidades de energía aumentan durante el embarazo 300 kcal/día y en la lactancia 500 kcal/día. Con este aporte extra se produce una ganancia de peso de 12-13 kg durante el embarazo, con la acumulación de 2-3 kg de grasa, y la recuperación del peso previo a la gestación unos seis meses después del parto<sup>123</sup>.

**Tabla 1.I.3. Requerimientos nutricionales diarios (RDA, 2002<sup>120</sup>)**

		Unidades	Mujer adulta sana	Mujer gestante sana
<b>Energía</b>		Kcal	2200	2700
<b>Proteínas</b>		g	46	71
<b>Lípidos totales (AMDR)</b>		g	20-35	20-35
<b>AGPCL de la serie n-6</b>		g	11-12	13
<b>AGPCL de la serie n-3</b>		g	1,1	1,4
<b>Hidratos de carbono</b>		g	130	175
<b>Fibra</b>		g	25	28
<b>Vitaminas Liposolubles</b>	<b>Vitamina A</b>	µg	700	770
	<b>Vitamina D</b>	µg	5	5
	<b>Vitamina E</b>	mg	15	15
<b>Vitaminas Hidrosolubles</b>	<b>Vitamina C</b>	mg	75	85
	<b>Tiamina</b>	mg	1.1	1.4
	<b>Riboflavina</b>	mg	1.1	1.4
	<b>Niacina</b>	mg	14	18
	<b>Vitamina B6</b>	mg	1.3	1.9
	<b>Folatos</b>	µg	400	600
	<b>Vitamina B12</b>	µg	2.4	2.6
<b>Minerales</b>	<b>Calcio</b>	mg	1000	1000
	<b>Fósforo</b>	mg	700	700
	<b>Magnesio</b>	mg	310-320	350-360
	<b>Hierro</b>	mg	18	27
	<b>Cinc</b>	mg	8	11
	<b>Yodo</b>	µg	150	220
	<b>Selenio</b>	µg	55	60

AMDR (Acceptable Macronutrient Distribution Range: Rango de distribución de macronutrientes aceptable), AGPCL: Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, Kcal: Kilocalorías

El embarazo es una buena oportunidad para aconsejar a la mujer sobre la forma de alimentación más adecuada. La embarazada es muy receptiva a las acciones de educación sanitaria, cuyo efecto puede extender al resto de su familia<sup>124</sup>. En nuestro medio los grupos de alimentos que aportan un mayor porcentaje de energía a la dieta de la mujer embarazada son los aceites y grasas, cereales (pan, arroz y pasta), pastelería y leche, y derivados. Una dieta óptima debe aportar un 10-15% de la energía en forma de proteína, un

55-60% en forma de hidratos de carbono y menos del 30% en forma de lípidos<sup>123</sup>.

En cuanto al DHA, la Internacional Society for the study of Fatty Acids and Lipids (ISSFAL), el principal organismo mundial dedicado al estudio del efecto de las grasas en la salud humana, recomienda que el consumo durante el embarazo sea de 300 mg/día.

#### 4.1 FUNCIONES DE LOS ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS DE CADENA LARGA EN EL EMBARAZO

Las familias n-6 y n-3 de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPCL) desempeñan funciones de importancia durante la gestación, la lactancia y la infancia, ya que son constituyentes de los fosfolípidos de las membranas celulares y precursores de la síntesis de eicosanoides. Tanto el AA como el DHA forman parte de las estructuras neurales y el DHA, en particular, se encuentra en las membranas de las sinapsis neuronales y de los segmentos externos de los fotorreceptores.

Durante la gestación y en la infancia, los periodos rápidos de crecimiento van asociados a un rápido desarrollo y aumento tisular. En consecuencia, las necesidades de ácidos grasos esenciales (AGE) de la mujer gestante y del feto, así como de los niños lactantes, son muy elevadas. Durante el tercer trimestre de la gestación, los requerimientos fetales de AA y de DHA son especialmente elevados debido al rápido crecimiento del tejido nervioso. Para obtener los AGE, el feto depende exclusivamente de la transferencia placentaria y, por tanto, del estado de AGE y del suministro de éstos a la madre<sup>125</sup>.

En las dos últimas décadas se ha dedicado mucha atención a los requerimientos de AGPCL en los lactantes. Sin embargo, se ha prestado muy poca atención a los requerimientos de las madres, que representan la fuente primaria de estos AG para el feto y para los lactantes alimentados exclusivamente al pecho.

##### 4.1.1 Biosíntesis y captación tisular de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga durante el embarazo

Durante la gestación, la concentración de fosfolípidos plasmáticos aumenta en más de un 50%, como consecuencia de la hiperlipidemia asociada a este estado<sup>126</sup>. Además, las cantidades absolutas de AA y de

DHA se incrementan en un 23% y un 52%, respectivamente<sup>127,128</sup>. El aumento de DHA parece que se debe a movilización de los depósitos maternos, más que a síntesis aumentada o cambios en los hábitos dietéticos<sup>29</sup>.

A lo largo de la gestación tanto las concentraciones de AGE como de AGPCL en el plasma materno disminuyen progresivamente. Además, los niveles de DHA en multigrávidas son muy inferiores a los de las primigrávidas. Por otra parte, los niveles de AGPCL en la arteria umbilical son menores en los neonatos procedentes de embarazos múltiples<sup>129</sup>. Todo ello sugiere que la gestación puede agotar los depósitos maternos de DHA, y dar lugar a un suministro inadecuado de este ácido graso al feto, especialmente en las mujeres que han tenido varios embarazos relativamente seguidos.

El contenido de AGPCL de los fosfolípidos del plasma umbilical al nacimiento se correlaciona estrechamente con el de los fosfolípidos del plasma materno<sup>127</sup>. Hay estudios recientes en los que se demuestra como en países con, teóricamente, una dieta rica en pescado, los niveles de DHA en los fosfolípidos de la sangre del cordón en fetos a término están aumentados<sup>130</sup>. En consecuencia, el estado de AGE y de AGPCL de la madre determina, en gran medida, el estado de estos AG en el feto. Así, la suplementación de la dieta de mujeres gestantes con 2.7 g de aceite de pescado desde la semana 30 de la gestación hasta el parto, se traduce en un aumento significativo de los AGPCL de la serie n-3 en los fosfolípidos del cordón umbilical y en una disminución concomitante de los AGPCL de la serie n-6<sup>131</sup>.

El feto capta 50-60 mg diarios de AGPCL de la serie n-3 durante el último trimestre de gestación, la mayoría de los cuales es DHA<sup>132</sup>. Para que exista un equilibrio adecuado la madre gestante debiera ingerir alrededor de 100 mg diarios de estos AG<sup>133</sup>.

Los requerimientos de AA y DHA del feto pueden ser cubiertos mediante diferentes mecanismos: transferencia placentaria, captación por los tejidos periféricos de los AGPCL sintetizados en el hígado y biosíntesis de AA y DHA en el SNC; posteriormente, el recién nacido obtiene los AGE, y parte de los AGPCL, de la leche materna<sup>125</sup>.

El suministro de AGPCL en el feto se realiza, en gran parte, a través de la placenta. Ésta extrae el AA y el DHA de la circulación materna y enriquece la circulación fetal. El peso bajo de la placenta está asociado con bajas concentraciones en plasma de AA y DHA, y esto también se ha relacionado



con una gestación más corta y menores perímetros cefálicos en los recién nacidos<sup>134</sup>. Así mismo, el AA plasmático está asociado específicamente con el peso al nacimiento aunque no con la edad gestacional. Puede ser que este ácido graso incremente el flujo sanguíneo contribuyendo al desarrollo fetal por medio de la hidrólisis de los inosito-fosfoglicéridos de membrana y/o la activación de la proteín-quinasa C. En estudios del endotelio de la arteria umbilical de niños pretérmino se ha encontrado una reducción de la síntesis de prostaciclina y cocientes anormales de AGPCL. Parece que el contenido de fosfoglicéridos de etanolamina y su contenido relativo en AA son un reflejo de las condiciones uterinas<sup>135</sup>.

En estudios humanos<sup>134</sup>, se ha observado que el ácido linoleico (AL) cuando cruza la placenta va a formar parte de los triglicéridos del plasma, mientras que el AA se incorpora a los lípidos estructurales, sobre todo en los eritrocitos. Se conoce muy poco del mecanismo de transferencia aunque parece que está favorecido en el caso de los AGPCL. Parece que los eritrocitos maternos actúan como fuente de AA y DHA siendo rápidamente captados por los eritrocitos fetales. Está en discusión si la placenta tiene actividad desaturasa y elongasa de AGE<sup>134</sup>. En todo caso, dicha actividad parece menor que la del hígado fetal<sup>125</sup>.

El gradiente AA/DHA transplacentario parece ser mayor conforme avanza la gestación debido a que el DHA es movilizado mayoritariamente al comienzo del embarazo con lo que sus concentraciones en el plasma materno van disminuyendo a medida que el feto crece<sup>135</sup>.

La posibilidad de que el feto humano sea capaz de producir AGPCL a partir de sus precursores fue puesta en duda a causa de la disminución de AGPCL de las series n-6 y n-3 en plasma y eritrocitos encontrada en niños recién nacidos a término y pretérmino alimentados con fórmulas artificiales, lo que sugirió una baja actividad de las desaturasas y elongasas en el recién nacido y por tanto, en el feto. Sin embargo, hay que mencionar que se ha demostrado *in vitro* actividad  $\Delta$ -6 y  $\Delta$ -5 desaturasas en hígados de fetos humanos<sup>135</sup>.

#### 4.1.2 Ácidos grasos de la serie n-3 como componentes de los fosfolípidos de las membranas neurosensoriales

Existen dos periodos críticos para la adquisición de los ácidos grasos esenciales de la serie n-3: durante el desarrollo fetal y después del nacimiento hasta que el desarrollo bioquímico del cerebro y la retina se completan. El ácido graso de la serie n-3, DHA, es un constituyente importante de la membrana de los fosfolípidos de estas estructuras neurales,

ocupando generalmente la posición *sn*-2. Un ejemplo típico es la fosfatidiletanolamina que es especialmente abundante en el cerebro y la retina. El DHA ocupa la posición 2 en la estructura del glicerol y el ácido esteárico ocupa la posición 1 de esta molécula. Otros fosfolípidos en los que el DHA es un componente prominente incluyen la fosfatidilcolina o lecitina, fosfatidilinositol, fosfatidilserina, cerebrósidos y esfingomiélna. Hay docenas de tipos diferentes de especies moleculares en el cerebro y la retina<sup>136,137</sup>.

#### 4.1.2.1 *Cerebro*

Los lípidos son componentes importantes de los tejidos nerviosos, especialmente de las membranas de las neuronas y de la glía.

Los AG constituyentes de estos lípidos son particularmente ricos en AGPCL. Los mayores componentes de los AG del cerebro humano son el DHA y el AA<sup>138</sup>.

Durante el último trimestre del desarrollo intrauterino humano, se produce la acumulación de AG esenciales de las series n-3 y n-6 en los tejidos fetales como componentes esenciales de los lípidos estructurales. Durante las primeras etapas del desarrollo postnatal del cerebro, los AG de cadena más corta aumentan en el tejido nervioso, pero durante varias semanas después del parto se produce un aumento reducido de los niveles de AG resultantes de su elongación. Como la acumulación de los derivados de la elongación-desaturación de AG esenciales en los tejidos no comienza inmediatamente después del nacimiento, es probable que la velocidad de síntesis de estos AG pueda limitar su máxima acumulación postnatal<sup>139</sup>. Diversos estudios clínicos sugieren que es necesario suministrar en la dieta AG C20 y C22 de las series n-6 y n-3 para mantener los niveles de estos compuestos en los fosfolípidos del plasma y, por lo tanto, en los fosfolípidos de las lipoproteínas<sup>140</sup>.

El estudio de los AG en los fosfoglicéridos de etanolamina y de colina en el homogenizado del cerebro muestra que, durante el periodo de maduración cerebral desde las 32 semanas de gestación en adelante, se producen cambios muy importantes en el sentido de un aumento en el índice de n-3/n-6 y que este aumento está representado fundamentalmente por un aumento de la concentración en C22:6n3 (DHA) que adquiere un carácter parabólico más que lineal<sup>141</sup>.

Existe una competición entre las familias de AG n-3 y n-6 y esta competición es particularmente notable cuando afecta a los AG de la misma longitud de cadena. En el caso del cerebro se han propuesto dos reacciones de elongación<sup>142</sup>, la del 22:5n3/22:6n3 y la del 22:4n6/22:5n6 que afectan a AG de 22 átomos de carbono que compiten por la misma desaturasa. Por lo tanto, si la cantidad de AG de la serie n-3 disponible aumenta en gran proporción, la primera reacción predominará sobre la segunda, que estará relativamente inhibida y viceversa. De acuerdo con esta teoría competitiva, un mayor aumento del índice n-3/n-6 producirá una inhibición relativa de la reacción 22:4n6/22:5n6. Este aumento del índice tiene un carácter parabólico a través del último trimestre de la gestación, pero no aumenta en absoluto hasta la semana 31 y entonces lo hace de forma masiva mostrando que en el cerebro la captación de AG se acelera tras las 31-32 semanas de gestación.

El origen de los AG cerebrales ha sido objeto de mucha discusión. El cerebro<sup>143</sup> puede sintetizar AG saturados y monoinsaturados de cualquier longitud de cadena y los AG esenciales poliinsaturados provienen, fundamentalmente, del paso placentario relacionado con la dieta materna, y de la producción por los precursores de los derivados de cadena larga, según el grado de maduración de los sistemas enzimáticos del hígado fetal.

Estudios recientes<sup>144</sup> realizados en cerebros de dos generaciones de ratas, han demostrado que una dieta pobre en AG de la serie n-3 impide el aprendizaje y el desarrollo cognitivo al modificar el índice de 22:5n-6/22:6n-3 y por lo tanto al cambiar la composición de AG en el SNC. Este cambio no sólo se ve influido por la dieta sino también por la leche que se recibe de la madre durante la lactancia. Bowen et al.<sup>145</sup> han demostrado recientemente que una dieta rica en DHA y AA no altera el contenido en colesterol y fosfolípidos de las membranas plasmáticas de las sinapsis pero si aumenta el contenido de DHA en los fosfolípidos de estas membranas, modulando así la actividad de la Na,K-ATPasa.

Valenzuela y Nieto<sup>146</sup> en 2001 demostraron que el DHA aumenta la fluidez de las membranas, mejorando la neurogénesis y la sinaptogénesis, así como la actividad de los fotorreceptores retinianos.

Una dieta deficitaria en AG, especialmente de la serie n-3, influye específicamente en los sistemas de neurotransmisión, particularmente en el de la dopamina del córtex frontal, esto sugiere que una dieta rica en DHA puede jugar un papel importante en el desarrollo cognitivo, así como en las alteraciones neurológicas del desarrollo, con las importantes implicaciones que tiene esto para la salud de la población<sup>147</sup>. Un suplemento con AGPCL

durante el embarazo, la lactancia y las primeras etapas del desarrollo del niño, que es cuando ocurre la deplección de AGPCL, sería deseable y ha sido recientemente recomendado por un comité de expertos y consensuado por la Fundación para la Salud del Niño<sup>148</sup>.

En una investigación reciente<sup>149</sup> realizada en recién nacidos para estudiar si existía relación entre la concentración en plasma materno de AGPCL, especialmente DHA, y la integridad del SNC medido en función de los estados de sueño-vigilia, se sugiere que los hijos de las madres con altas concentraciones de DHA en los fosfolípidos del plasma tienen una mayor maduración del SNC.

#### 4.1.2.2 *Retina*

Estudios realizados en animales y seres humanos han documentado diversos efectos sobre la visión y la función de la retina de los AGPCL. Se ha visto una asociación entre ingesta materna aumentada de AGPCL, particularmente DHA, y un mejor desarrollo visual en el niño, lo que supone una fuerte evidencia de la importancia que estos ácidos grasos tienen en la nutrición de la gestante<sup>150</sup>.

El último trimestre de gestación y la etapa postnatal precoz representan períodos de incremento rápido en el número de sinapsis y en el crecimiento de las dendritas en el cerebro<sup>151</sup>. Durante este período también se produce una maduración rápida de los fotorreceptores de la retina neural<sup>152</sup>. Dado que el sistema nervioso central incluida la retina deriva embriológicamente del neuroectodermo, el estudio del desarrollo visual en la infancia temprana refleja directamente la progresión del desarrollo cerebral<sup>64</sup>.

Desde hace muchos años se sabe que la membrana de los fosfolípidos de la retina es rica en DHA, con concentraciones particularmente altas localizadas en las sinapsis neurales<sup>153</sup>. El DHA se encuentra asociado a los bastones y se sabe que tiene influencia en la regulación de la rodopsina, el cromóforo responsable de la captura de fotones y del inicio de la respuesta visual. Estudios realizados en membranas artificiales han mostrado que el contenido en DHA es importante para la máxima actividad bioquímica de la rodopsina, haciéndose más susceptible a la luz y al inicio de la señal nerviosa<sup>154</sup>. La disponibilidad del DHA también parece que puede influir en el desarrollo de los conos de la fovea, que normalmente presentan una maduración más tardía. Se sabe, además, que cambios en la desaturación de los ácidos grasos influyen en la función de varias enzimas relacionadas con las membranas, y en receptores y sistemas de transporte de nutrientes.

Aún no se conoce el mecanismo específico por el que el DHA puede estar asociado al desarrollo visual pero es posible que suponga modificaciones funcionales bioquímicas y biofísicas en las membranas neurales y retinianas<sup>154</sup>, efectos en la muerte por apoptosis de los fotorreceptores<sup>155</sup> y/o modulación de la actividad de las proteínas de los canales iónicos en las células neuroexcitatorias<sup>156</sup>.

Durante el desarrollo del niño se produce una captación considerable de AGPCL, DHA en particular, en las membranas neurales y de la retina, en especial durante el último trimestre de gestación y continúa a lo largo del primer año de vida<sup>157</sup>. Además, la retina posee los sistemas enzimáticos de conversión de ALA a DHA y se ha demostrado que la síntesis de DHA se da en el epitelio pigmentario retiniano<sup>125</sup>. Se produce una “biomagnificación” materno-fetal de AGPCL como resultado del transporte unidireccional de DHA desde la circulación materna a la fetal dirigido por proteínas de transporte específicas de alta afinidad por el DHA que se encuentran en la placenta<sup>158</sup>. Este mecanismo de provisión de AGPCL suple ampliamente las necesidades para un desarrollo neural correcto intra-útero, pero la duda se plantea en cuanto a la provisión de AGPCL en el neonato debido a que parece que los bebés no tienen la capacidad para sintetizar las cantidades de DHA necesarias para su correcto desarrollo visual. De ahí el interés que existe en la investigación sobre la necesidad o no de suplementar las fórmulas lácteas infantiles con DHA, ya que la leche materna si aportaría AGPCL en cantidad suficiente.

Los investigadores en los años 70 y 80 informaron ampliamente de que los niveles sanguíneos de DHA en los niños alimentados con fórmulas lácteas eran menores que los de los niños alimentados con lactancia materna<sup>159</sup>. Esta diferencia era interesante desde el punto de vista bioquímico pero no era clínicamente significativa porque no se habían realizado medidas funcionales fisiológicas en los casos de DHA disminuido.

En estudios posteriores se vio que la función visual dependía de la ausencia o presencia de AGPCL de la serie n-3 en las dietas de los nacidos pretérmino y que tanto la maduración retiniana como visual eran subóptimas en niños preterminales que recibían fórmulas comerciales<sup>160-162</sup>.

En estudios realizados en niños pretérmino que se alimentaron con una fórmula de aceite de maíz, baja en ALA, se observó que el electroretinograma (ERG) presentaba unas amplitudes máximas menores y también menores amplitudes de las ondas correspondientes a los bastones. Los umbrales en el ERG fueron más elevados para los grupos alimentados

con aceite de maíz y de soja, mientras que los alimentados con una fórmula basada en aceite de soja y de pescado, presentaron umbrales muy parecidos a los de los niños alimentados con lactancia materna. Estas diferencias se pudieron observar en los niños de 36 semanas de vida pero no en los de 57 semanas, por lo que se podría atribuir a una inmadurez retiniana, pero sí encontraron diferencias respecto a los potenciales evocados<sup>163</sup>.

Parece que altos niveles ácidos grasos de la serie n-6 en relación con los ácidos grasos de la serie n-3 están asociados a una peor función visual. No se han encontrado relaciones directas con los niveles de ALA, pero parece que si hay una correlación significativa entre las concentraciones altas de AA y una peor agudeza medida con potenciales visuales evocados (PEV).

En cuanto a los estudios realizados en niños a término los resultados son más contradictorios. Makrides et al.<sup>164</sup> en 1996 mostraron que los niños alimentados con lactancia materna o con fórmulas suplementadas con DHA tenían una mejor agudeza visual en las semanas 16 y 30 de vida que los niños alimentados con fórmulas estandar, mientras que Carlson et al.<sup>165</sup> ese mismo año, observaron mejor agudeza visual a los 2 meses de vida en niños alimentados con pecho o con fórmulas suplementadas con DHA que en aquellos alimentados con fórmulas comerciales. Sin embargo, a los 4 meses de edad la diferencia desaparecía. Jorgensen et al.<sup>166</sup> en 1998 no encontraron diferencias significativas en la agudeza visual entre los niños suplementados con DHA y los que recibían una fórmula comercial sin AGPCL, aunque sí encontraron diferencias entre los grupos teniendo mejor agudeza visual los niños alimentados con lactancia materna. En un estudio realizado por Hoffman et al.<sup>64</sup> en el año 2000, se comprobó que los niños que recibían suplementación dietética con AGPCL presentaban en la semana 6, 17 y 52 de vida, mayor madurez en la función retiniana, medida mediante ERG y una mejor función visual valorada mediante PEV que aquellos niños alimentados con fórmulas lácteas comerciales. Encontraron también, correlaciones significativas entre los niveles de DHA y el ERG medido en la semana 6 y entre los niveles de DHA y la agudeza en los PEV medida en la semana 17. También hay estudios como el de Innis et al.<sup>167</sup> realizado en 1994 en el que no se encontraron diferencias en la agudeza visual entre los niños a término alimentados con pecho comparados con los alimentados con fórmulas lácteas.

Las discrepancias en los resultados de estos estudios pueden deberse al uso de diferentes métodos para valorar la agudeza visual o a los distintos niveles de ALA y DHA de las fórmulas estudiadas. Sin embargo, aunque parezca que aumentar el DHA en las fórmulas resulte beneficioso, no se puede hacer de forma ilimitada. Se ha estudiado la agudeza visual y el

crecimiento en niños alimentados con fórmulas con cantidades crecientes de DHA (0.4; 1.0; 1.7 o 3.2% de total de AG) desde el nacimiento hasta los 120 días de edad. No existieron diferencias significativas en la medida de PEV entre grupos, y además, los niños que recibieron la fórmula con mayor contenido de DHA pesaban significativamente menos a los 120 días de edad que los que se alimentaron con la de menor contenido y presentaban una reducción de la proporción de AA en los fosfolípidos plasmáticos<sup>168</sup>.

Estudios en monos, han permitido sugerir que pueden existir cambios funcionales en la retina, sin que impliquen daños estructurales, ya que al ser alimentados con una dieta baja en ácidos grasos de la serie n-3, se observaron alteraciones en las funciones de recuperación y de adaptación al fondo, sin observar degeneración retiniana<sup>169</sup>.

Se ha constatado que la agudeza visual en animales y en niños con dietas deficitarias en AGPCL es más pobre de lo que correspondería, en relación a la inmadurez de sus fotorreceptores. Este hallazgo no puede ser explicado por factores ópticos ya que éstos maduran con anterioridad a la retina. En ninguna deficiencia por ácidos grasos de la serie n-3 parece haber defectos de refracción porque los cambios en la retina o en la vía neurológica no han podido ser corregidos con lentes<sup>150</sup>.

En ciertos déficits peroxisómicos, como el síndrome de Zellweger, existen concentraciones reducidas de DHA en el cerebro y la retina, apareciendo en estos niños ceguera y atonía generalizada. Algunos de estos síntomas han podido revertir con la suplementación de DHA.

En resumen, estos datos apoyan el concepto de que los AGPCL en la nutrición temprana influyen favorablemente en el desarrollo de la función visual posteriormente a lo largo de la vida.

## 4.2 PAPEL DE LOS FOLATOS Y LA HOMOCISTEÍNA EN EL EMBARAZO

### 4.2.1 Folatos

Los folatos se incorporan a los eritrocitos en la médula ósea durante la eritropoyesis, permaneciendo dentro del hematíe hasta el final de su vida media. La concentración de folatos en los eritrocitos es 30 veces más alta que en el suero, y su descenso es prueba evidente de una depleción tisular de los folatos. Los folatos eritrocitarios disminuyen progresivamente a lo largo de la gestación en las mujeres que no reciben suplementos de folatos y consumen la dieta habitual. Cerca del término de la gestación, del 24% al 32% de las mujeres presentan niveles bajos de folatos eritrocitarios. Este hecho no puede ser explicado por la hemodilución e indica una disminución de los folatos disponibles para la eritropoyesis, y posiblemente para otros tejidos, durante el embarazo. Los suplementos farmacológicos de folatos, impiden que se produzca un descenso de los folatos eritrocitarios durante la gestación<sup>170</sup>.

La transferencia de folatos desde la madre hacia el feto es muy rápida, sugiriendo que existe un mecanismo de transporte activo de los folatos hacia la circulación fetal<sup>171</sup>, por lo que incluso cuando existe una carencia materna importante persiste la captación por el feto. En la gestación a término, los folatos séricos e intraeritrocitarios fetales son más altos que los maternos, existiendo una correlación materno-fetal positiva<sup>172</sup>. La suplementación con folatos a la madre durante el embarazo se asocia con niveles más altos de los folatos séricos y eritrocitarios en el nacido<sup>173</sup>. El feto comienza a depositar folatos en el hígado al final del tercer trimestre del embarazo<sup>174</sup>. Se ha estimado que el contenido total de folatos en la unidad feto-placentaria al término de la gestación es de 800  $\mu\text{g}$ <sup>175</sup>.

### 4.2.2 Homocisteína

En nuestra población, la concentración normal de homocisteína en mujeres sanas, en edad fértil y fuera de la gestación, se encuentra entre un 5,8 y un 12,8  $\mu\text{mol/l}$ <sup>176</sup>.

En términos generales, durante la gestación disminuyen los niveles de homocisteína. Esto puede deberse a una respuesta fisiológica al embarazo: la hemodilución por el aumento del volumen plasmático, la disminución de



la concentración de la mayoría de los aminoácidos, el aumento de los estrógenos y el aumento de la demanda tanto materna como fetal de la metionina<sup>177</sup>.

El buen desarrollo fetal precisa de altos niveles de metionina, aminoácido precursor de la S-adenosilmetionina (SAM), principal donador de grupos metilo en las reacciones de transmetilación involucradas en la biotransformación de, entre otros, el ácido ribonucleico (ARN) y el ácido desoxirribonucleico (ADN)<sup>178</sup>.

#### *4.2.2.1 Defectos del tubo neural*

El mielomeningocele, el encefalocele y la anencefalia son enfermedades en las que existe un fallo en el cierre del canal neural, por lo que se ha designado al conjunto de todas ellas como “defectos del tubo neural” (DTN). Son las malformaciones congénitas severas más frecuentes, con una prevalencia variable dependiendo del área geográfica, el grupo étnico y el nivel socioeconómico<sup>87</sup>. En Europa 11,2/10000 recién nacidos presentan DTN.

Desde hace tiempo, se ha venido especulando sobre la influencia de la dieta en los DTN y fue en 1964 cuando se empezó a relacionar el ácido fólico con los DTN<sup>179</sup>. En 1991 el MRC Vitamin Study Reserch Group<sup>180</sup> publicó los resultados de un proyecto internacional sobre la suplementación de ácido fólico en 1817 mujeres con antecedentes de embarazos con defectos del tubo neural, concluyendo que el ácido fólico, y no otras vitaminas, era el que ejercía un efecto protector frente a la recurrencia de DTN. Otros estudios posteriores también evidenciaron una disminución de los niveles plasmáticos de ácido fólico en recién nacidos con DTN<sup>88</sup>.

A raíz de estas demostraciones, algunos autores presentaron la teoría, cada vez más aceptada, de que el agente teratógeno que causa los DTN en las situaciones carenciales de folatos es la homocisteína<sup>89,181</sup>. La hiperhomocisteinemia podría ocasionar una toxicidad embrionaria actuando a nivel del ácido desoxirribonucleico produciendo una hipometilación o una síntesis insuficiente del mismo o bien causando alteraciones estructurales de genes implicados en la síntesis del ADN<sup>89,182</sup>. Otras teorías relacionan los DTN con defectos de determinadas enzimas como la MS (Metionin-sintasa) o la MTHFR (Metil-tetra-hidrofolato-reductasa) <sup>183,184</sup>.

Hoy en día, está ampliamente aceptada la ingesta de ácido fólico para la prevención de DTN desde al menos cuatro semanas antes de que la mujer

decida quedarse embarazada, y continuar con la suplementación hasta la semana 12 de gestación.

#### *4.2.2.2 Otros defectos congénitos*

Al igual que en los DTN, la hiperhomocisteinemia parece estar implicada en la aparición de otras malformaciones congénitas, a través de una acción directa de la homocisteína sobre el ADN celular que interferiría a distintos niveles en la organogénesis.

Wong et al.<sup>90</sup> en 1999 encontraron niveles estadísticamente superiores de homocisteína en madres de hijos con malformaciones orofaciales en comparación con el grupo control. Diversos autores relacionan la suplementación de ácido fólico durante los periodos pre y postconcepcional con la prevención de ciertos defectos en la organogénesis<sup>185,186</sup>. Itikala et al.<sup>186</sup> señalan que la ingesta de suplementos vitamínicos se ha relacionado con una reducción del 48% del riesgo de malformaciones orofaciales (labio leporino y/o paladar hendido), mientras que Hall et al.<sup>185</sup> sugieren que una suplementación adecuada de ácido fólico reduce la incidencia no sólo de DTN, sino también de otras malformaciones congénitas orofaciales, cardíacas, pilóricas o del tracto urinario.

#### *4.2.2.3 Abortos espontáneos de repetición*

Se consideran abortos de repetición o recurrentes cuando se producen tres abortos espontáneos consecutivos, o más de dos alternados con alguna gestación normal<sup>187</sup>.

Los niveles aumentados de homocisteína se han relacionado con abortos de repetición. La hiperhomocisteinemia es un factor de daño vascular que actúa favoreciendo la trombogénesis a nivel de los vasos placentarios (tanto arteriales como venosos), lo que disminuiría el aporte sanguíneo fetal e interrumpiría la evolución normal de la gestación<sup>95</sup>.

Los abortos precoces pueden explicarse por el daño que el exceso de homocisteína puede causar sobre los vasos coriónicos y deciduales favoreciendo una implantación defectuosa del embrión. Meegdes et al.<sup>188</sup> en 1998 evidenciaron mediante estudios histológicos un alto número de vellosidades avasculares y una disminución de la densidad vascular de los vasos placentarios en mujeres con abortos espontáneos precoces respecto a controles. Por otra parte, Nelen et al.<sup>91</sup> en el año 2000 encontraron en

mujeres con abortos de repetición una relación directa entre niveles elevados de homocisteína y alteraciones en la vascularización de las vellosidades coriónicas, que presentaban áreas, perímetros y diámetros vasculares menores. Parece evidente, por tanto, que los mecanismos por los que la hiperhomocisteinemia produce alteración o toxicidad vascular, podrían ser los mismos mediante los que también causa trombosis en adultos.

#### *4.2.2.4 Crecimiento intrauterino retardado/bajo peso al nacer*

El crecimiento intrauterino retardado (CIR) forma parte de un síndrome de etiología multifactorial que puede definirse como “la disminución patológica del ritmo de crecimiento fetal”, y su resultado es un feto que no alcanza su potencial de crecimiento y está en peligro de sufrir con mayor probabilidad complicaciones y muerte perinatal. Los fetos de bajo peso, son aquellos que, a término, pesan menos de 2500 g<sup>189</sup>.

Numerosas teorías sobre la etiopatogenia del CIR, apuntan hacia una lesión del lecho placentario que llega a hacerse insuficiente para suplir las necesidades alimentarias del feto. Es frecuente encontrar tras el parto de fetos con CIR placentas de bajo peso con múltiples áreas infartadas<sup>189</sup>.

Se han tratado de determinar los factores metabólicos que parecen determinantes en la génesis de los mecanismos aterotrombóticos que intervienen en las gestantes con CIR. Entre éstos se han propuesto los déficits de proteína C y S y antitrombina III, la resistencia a la proteína C, el anticoagulante lúpico, los anticuerpos anticardioplipina, las mutaciones de alguno de los genes del factor V de Leiden, y la presencia de hiperhomocisteinemia<sup>92,190,191</sup>. También se ha señalado que en el 50% de las gestantes con CIR se encontrará alguna de dichas alteraciones metabólicas<sup>190-192</sup>.

De Vries et al.<sup>191</sup> hallaron hiperhomocisteinemia con una prevalencia del 24% en gestantes con CIR, mientras que Dekker et al.<sup>190</sup> la hallaron en un 17,7%. Leeda et al.<sup>193</sup> describieron que la hiperhomocisteinemia en pacientes con CIR presentaba una incidencia siete veces mayor que en la población normal. Por el contrario, en un estudio posterior realizado por Hogg et al.<sup>194</sup> se demostró que las concentraciones plasmáticas de homocisteína en el segundo trimestre de gestación no predecían el posterior desarrollo de un CIR durante el tercer trimestre.

Se ha relacionado también el nacimiento de fetos de bajo peso con unos niveles aumentados de homocisteína<sup>92,191</sup>.

#### 4.2.2.5 *Abruptio placentae*

El desprendimiento placentario o *abruptio placentae* es un accidente agudo de la gestación en el que la placenta se desprende total o parcialmente de su lugar de implantación antes del alumbramiento, provocando un síndrome hemorrágico<sup>95</sup>. Esta alteración placentaria se ha relacionado, entre otras teorías fisiopatológicas, con mecanismos aterotrombóticos de los vasos de la placenta, ya que se suelen identificar arteriopatías diversas, infartos de distintos grados e infiltraciones leucocitarias perivasculares después de un desprendimiento<sup>190</sup>.

Hibbard et al.<sup>179</sup> fueron los primeros en publicar en 1964 la asociación entre *abruptio placentae*, alteraciones en el metabolismo del ácido fólico y deficiencia de folatos. Posteriormente diversos estudios han encontrado un aumento en los niveles de homocisteína en gestantes que sufren desprendimiento de placenta, lo que ha sugerido que pudiera estar implicada la hiperhomocisteinemia en el daño vascular placentario<sup>92,191,192,195,196</sup>. Por tanto, cabe pensar que unos niveles adecuados de ácido fólico en las gestantes durante el segundo y tercer trimestre, podrían prevenir en algunos casos la aparición de un *abruptio placentae* y la muerte fetal anteparto.

#### 4.2.2.6 *Muerte fetal intrauterina*

La muerte fetal anteparto suele ser de causa multifactorial, aunque en la mayoría de los casos existe una alteración placentaria y de la vascularización. Algunos casos de muerte fetal anteparto son consecuencia de un CIR extremo, estados hipertensivos del embarazo o un desprendimiento de placenta. En todos estos casos hay un daño vículo-placentario y se han descrito niveles aumentados de homocisteína relacionados con su aparición<sup>95</sup>.

Diversos estudios hacen mención a la relación existente entre la muerte fetal anteparto y la hiperhomocisteinemia<sup>92,190,191,195</sup>. Los mecanismos aterotrombóticos serían determinantes en la fisiopatología de estas muertes fetales intrauterinas, pudiendo ser la hiperhomocisteinemia uno de los factores causantes de dicho daño vascular.

## **PARTE II: Importancia de los ácidos grasos de la serie n-3 en la duración de la gestación**

El parto pretérmino es la causa más frecuente de bajo peso al nacer y de morbi-mortalidad infantil. Según estudios realizados en humanos y en animales<sup>197</sup> se ha comprobado que los ácidos grasos esenciales tanto de la serie n-3 como n-6 y sus metabolitos eicosanoides, juegan un papel importante y modificable en la duración de la gestación y el parto.

### **1. PARTO PRETÉRMINO**

#### **1.1 CONCEPTO Y DEFINICIÓN DE PREMATURIDAD / PRETÉRMINO**

La prematuridad representa uno de los desafíos no sólo de la medicina moderna, sino que también constituye un enorme problema para la familia, la sociedad y la economía de un país.

De forma genérica podemos decir que el término “prematuridad” se acuñó para los niños que nacían con inmadurez de una o varias de sus funciones; fundamentalmente se valora la función respiratoria por ser la más importante en el proceso de adaptación.

Según la Federación Internacional de Obstetricia y Ginecología (FIGO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), se denomina parto pretérmino al que tiene lugar entre las 22 y 37 semanas de gestación. Las 22 semanas completas de gestación suele corresponder a fetos con 500 g de peso; la OMS tiene tendencia a utilizar el peso por ser un dato más objetivo, que se puede obtener fácilmente.

#### **1.2 ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO DEL PARTO PRETÉRMINO**

A pesar de que la prematuridad es la principal causa de morbimortalidad perinatal en el mundo, conocemos poco respecto a su etiopatogenia y a los factores que la favorecen. Se han enumerado un buen número de factores de riesgo relacionados con el parto pretérmino, la mayoría de los cuales no son modificables mediante una acción preventiva o terapéutica. Los que se citan con mayor frecuencia pueden agruparse en cuatro grandes áreas: riesgo demográfico, riesgo conductual, riesgo médico y obstétrico previo al embarazo y riesgo del embarazo actual<sup>198</sup> (tabla 1.II.I).

**Tabla 1.II.I. Factores de riesgo de parto pretérmino. Tomado de de la Fuente, 1997<sup>17</sup>**

<b>Factores de riesgo</b>	<b>Capacidad de modificación</b>
<i>Riesgo demográfico</i>	
Edad (menor de 17 años o superior a 40)	Prevenible
Raza no blanca	No
Bajo nivel socioeconómico	No
<i>Riesgo conductual</i>	
Tabaquismo	Modificable
Abuso de cocaína	Modificable
Abuso de alcohol o de otras sustancias	Modificable
Nutrición deficiente	<b>Modificable</b>
Actividad física excesiva	Modificable
Falta o déficit de cuidados prenatales	Modificable
<i>Riesgo médico y obstétrico previo al embarazo</i>	
Amenaza de parto prematuro o parto prematuro	No
Pérdida gestacional de 2º trimestre	No
Anomalías uterinas	No
Exposición a DES	No
Traumatismo cervical o conización	No
Infección urinaria	No
Anemia	No
<i>Riesgo del embarazo actual</i>	
Gestación múltiple	No
Polihidramnios	No
Anomalías fetales	No
Anomalías placentarias	No
Hemorragia después de las 12 semanas de gestación	No
Actividad uterina excesiva	Modificable
Infección vaginal, cervical o de líquido amniótico	Modificable
Cirugía abdominal	No

El riesgo relativo asociado a cada uno de estos factores es variable. Los que parecen tener un vínculo más firme son la raza y el nivel socioeconómico entre los demográficos, el tabaquismo entre los conductuales, el parto prematuro, los abortos de segundo trimestre y las anomalías cervicales y uterinas entre los médicos y obstétricos previos al embarazo y la gestación múltiple, las anomalías placentarias y la hemorragias entre los del embarazo actual. Los dos factores que con más intensidad se relacionan con prematuridad son el embarazo múltiple y el antecedente de parto pretérmino<sup>199</sup>. Algunos de los factores de riesgo

**Tabla 1.II.II. Causas de parto pretérmino. Tomado de de la Fuente, 1997<sup>17</sup>**

<b>Causas de parto pretérmino</b>
Parto pretérmino yatrogénico <ul style="list-style-type: none"> <li>• Error del médico</li> </ul>
Causas maternas <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad sistémica grave</li> <li>• Patología abdominal no obstétrica grave</li> <li>• Abuso de drogas</li> <li>• Eclampsia/preeclampsia</li> <li>• Traumatismo</li> </ul>
Causas uterinas <ul style="list-style-type: none"> <li>• Malformaciones</li> <li>• Sobredistensión aguda</li> <li>• Miomas</li> <li>• Deciduitis</li> </ul>
<b>Actividad uterina idiopática ----Parto pretérmino idiopático</b>
Causas placentarias <ul style="list-style-type: none"> <li>• Desprendimiento precoz de placenta</li> <li>• Placenta previa</li> <li>• Sangrado marginal de placenta</li> <li>• Corioangioma</li> </ul>
Causas del líquido amniótico <ul style="list-style-type: none"> <li>• Polihidramnios</li> <li>• Oligoamnios con membranas intactas</li> <li>• Rotura prematura de membranas</li> <li>• Infección intraamniótica subclínica</li> <li>• Corioamnionitis clínica</li> </ul>
Causas fetales <ul style="list-style-type: none"> <li>• Malformación fetal</li> <li>• Gestación múltiple</li> <li>• Hidrops</li> <li>• Retraso de crecimiento intrauterino</li> <li>• Sufrimiento fetal</li> <li>• Muerte fetal</li> </ul>
Causas cervicales <ul style="list-style-type: none"> <li>• Incompetencia cervical</li> <li>• Cervicitis/vaginitis aguda</li> </ul>

pueden considerarse como etiológicos per se, mientras que otros actuarían a través de terceros o serían simples marcadores poblacionales.

Atendiendo a la causa última del parto los motivos del parto pretérmino se han clasificado en los apartados que se recogen en la tabla 1.II.II.

No parece que existan diferencias entre la génesis del parto pretérmino y a término, sino que en el primer caso se produciría la misma secuencia que en el segundo pero en un momento anómalo.

Identificar en cada caso la etiología y los factores de riesgo implicados es difícil y entre un 30 y 50% de partos pretérmino acaban catalogándose como de etiología desconocida. Probablemente el parto pretérmino no sea una patología aislada sino un síndrome, al que se llega desde puntos muy dispares. Esto permitiría explicar, en parte, los fracasos repetidos que se han producido en los programas de prevención global.

### 1.3 PATOGENIA DEL PARTO PRETÉRMINO

Según diversos autores aproximadamente un tercio de los partos pretérmino tienen lugar por razones médicas maternas o fetales, un tercio se presentan con rotura prematura de membranas (RPM) y un tercio tiene lugar por el resto de causas<sup>200</sup>.

#### 1.3.1 Indicaciones médicas maternas o fetales

Entre las razones médicas maternas de prematuridad excluyendo la RPM, destacan la preeclampsia grave, la diabetes mal controlada, sobre todo si se acompaña de nefropatía, las metrorragias de la segunda mitad del embarazo y algunas enfermedades maternas graves (cardiopatías, nefropatías, neumopatías, hepatopatías graves o neoplasias maternas).

Cada día tienen mayor importancia las indicaciones fetales, sobre todo en casos de retraso de crecimiento grave con madurez fetal y signos de redistribución circulatoria para compensar situaciones de hipoxia crónica.

Otras causas de origen fetal sería el oligoamnios severo, la diabetes mal controlada, los signos de hipoxia fetal o la eritroblastosis grave.

#### 1.3.2 Rotura prematura de membranas

En los casos de RPM pretérmino la norma es el inicio espontáneo del parto en un período de latencia breve de 48 horas en más del 90% de los casos si bien este período de latencia es tanto más largo cuanto más precoz es el momento del embarazo en el que se ha producido la RPM.



La RPM se produce cuando en el punto en que se rompen las membranas la resistencia de las mismas es inferior a la fuerza que se aplica sobre el mismo. Cuando la RPM se produce antes de que el cuello se dilate cabe esperar, o bien que haya un aumento de presión intraamniótica (gestaciones múltiples, polihidramnios), o sobre todo que haya un fallo en la resistencia de las membranas. Ello puede ser debido bien a alteraciones en su formación o porque en este punto han sufrido una agresión como puede ser una alteración mecánica, o bien una desnaturalización por efecto de una infección. Se sabe que la formación de prostaglandinas por el amnios y la decidua está aumentada en caso de corioamnionitis histológica por lo que al mismo tiempo que la infección debilitaría las membranas, produciría un aumento de prostaglandinas. Éstas, como es conocido son capaces de producir, por un lado contracciones uterinas y por otro maduración del cuello uterino, facilitando todo ello la puesta en marcha del parto<sup>201</sup>.

Los AGPCL y en concreto el DHA, son precursores de prostaglandinas y podrían atrasar el momento del parto de dos maneras: inhibiendo las prostaglandinas  $F_2$  y  $E_2$  y relajando el miometrio mediante el aumento de producción de prostaciclina ( $PGI_2$  y  $PGI_3$ ) contribuyendo a reducir la prematuridad<sup>26,27</sup>.

### 1.3.3 Parto pretérmino no debido a RPM ni a razones médicas

Se desconoce el mecanismo exacto a través del que actúan los diversos factores etiológicos del parto pretérmino a excepción de las infecciones de las que se han ido estudiando a lo largo de los últimos años diversos mecanismos de acción.

La relación entre infección y prematuridad comenzó a nivel experimental en los años 50 y 60 inyectando endotoxinas de diversos gérmenes en ratonas y conejas, y protegiéndolas de los efectos de las endotoxinas con anticuerpos de dichas endotoxinas<sup>202</sup>.

## 1.4 MORBILIDAD NEONATAL GRAVE Y A MEDIO PLAZO

El parto pretérmino conlleva complicaciones neonatales derivadas de la prematuridad que son más graves y necesitan hospitalización más prolongada cuanto más severo es el grado de ésta. Las consecuencias inmediatas de la inmadurez al nacer incluyen: síndrome del distress respiratorio, hemorragia intraventricular y enterocolitis necrotizante y morbilidad a largo plazo incluida la parálisis cerebral, alteraciones en la

visión y la audición, alteraciones cognitivas y posible enfermedad cardiovascular en la edad adulta<sup>203,204</sup>.

## 1.5 MORBIMORTALIDAD MATERNA DERIVADA DEL PARTO PRETÉRMINO

Independientemente de los factores patológicos maternos que pueden favorecer un parto pretérmino, ha de considerarse que éste puede tener una influencia negativa sobre la salud de la madre, bien como consecuencia de la misma causa que ha desencadenado el cuadro o, en la mayoría de los casos, como repercusión de las acciones profilácticas adoptadas en este proceso.

Se ha observado una marcada asociación entre parto pretérmino e infección local con o sin presencia de rotura prematura de membranas<sup>205</sup>. La evaluación clínica y analítica (incluidos cultivos de líquido amniótico) demuestran una mayor frecuencia de corioamnionitis en partos pretérmino que a término. En relación a este hecho, hay un aumento de riesgo de endometritis postparto en este cuadro, cuya mayor incidencia se aprecia si el parto es pretérmino y finaliza mediante cesárea, y ha habido rotura prematura de membranas<sup>206</sup>.

### 1.5.1 Cesárea

En casos de parto pretérmino existe una mayor incidencia de cesárea como método de finalización del embarazo<sup>207</sup> que, lógicamente repercute en un aumento de la estancia hospitalaria materna. Igualmente, existen más complicaciones en el curso de la operación en relación con partos pretérmino, bien debido a las propias de esta cirugía como técnica de urgencia o como consecuencia de la indicación de finalización de la gestación (patología médica asociada). Las complicaciones hematológicas derivadas de la cesárea en partos pretérmino están notablemente relacionadas con cuadros específicos como son la placenta previa y el desprendimiento precoz de placenta.

### 1.5.2 Problemas psicológicos

La vivencia por parte de la madre de un parto pretérmino o de la amenaza del mismo favorece una situación de ansiedad que es un factor que no siempre se valora, y de singular importancia en cuanto a la colaboración y cumplimiento del tratamiento. En un alto porcentaje de casos, se genera un

importante trastorno familiar fruto de ingresos hospitalarios, reposo y posibles traslados fuera de su ciudad de residencia, y por último, el alta de la paciente dejando a su hijo ingresado contribuye a empeorar el cuadro, lo que deriva en una mayor incidencia de cuadros ansiosos y depresivos que no deben ser obviados<sup>17</sup>.

## 1.6 PREVENCIÓN DEL PARTO PRETÉRMINO

Para tener éxito a la hora de prevenir un número significativo de partos pretérmino se deben utilizar estrategias basadas en la ciencia, que presenten condiciones comunes y que se hayan mostrado efectivas en estudios bien controlados.

Varios grupos de investigación han presentado evidencia de que los ácidos grasos esenciales y sus metabolitos, tanto de la serie del ácido linoleico (n-6) como de la serie del ácido linolénico (n-3) juegan un papel importante en la prolongación de la gestación en estudios tanto humanos como en animales como se verá más adelante<sup>12,26,208</sup>.

## 1.7 TRATAMIENTO DE LA AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO

Los tocolíticos se deben utilizar entre las 22 y 37 semanas de gestación. Su uso no ha disminuido la frecuencia del parto pretérmino, pero sí ha conseguido prolongar gestaciones el tiempo suficiente (días o incluso semanas) para obtener mejores resultados perinatales ya que se consiguen retrasar el parto lo suficiente para realizar maduración pulmonar farmacológica o conseguir recién nacidos más cercanos a la madurez.

Son múltiples los fármacos utilizados como tocolíticos<sup>209</sup>:

*Betamiméticos:* El Ritodrine es el más utilizado en nuestro medio. Se comienza su administración por vía intravenosa mediante perfusión continua hasta llegar a la uteroinhibición total. Durante su uso hay que vigilar los efectos secundarios, especialmente la taquicardia materna y realizar siempre balance hídrico.

*Inhibidores de las prostaglandinas:* Generalmente se utilizan cuando los betamiméticos estén contraindicados o como refuerzo de los mismos, sólo por debajo de la semana 33.

*Sulfato de magnesio:* Se usa unido a los betamiméticos y hay que vigilar los efectos secundarios (edema pulmonar, depresión respiratoria, etc.).

*Nifedipina:* Se puede combinar con los betamiméticos pero tiene el inconveniente de que sólo se dispone para uso oral y entre sus efectos secundarios incluye la hipotensión.

*Análogos de la oxitocina (Atosibán):* Se trata de un nuevo agente tocolítico, que actúa bloqueando selectivamente los receptores de la oxitocina en el miometrio. En base a estudios en fase III, su eficacia parece al menos igual a la de los betamiméticos, pero con muchos menos efectos secundarios.

## 2. ÁCIDOS GRASOS DE LA SERIE N-3 Y PARTO PRETÉRMINO

Se ha observado que el estado de ácidos grasos esenciales (AGE) del neonato se relaciona con la edad gestacional y que el estado de AGE en los bebés nacidos pretérmino es más pobre que en los nacidos a término<sup>210</sup>.

La acumulación fetal de DHA ocurre principalmente durante el último trimestre y por lo tanto el estado de DHA en los niños pretérmino puede estar comprometido<sup>211</sup>. Al et al.<sup>129</sup> en el año 2000, han sugerido que la gestación estaría asociada con una dificultad materna para cubrir la gran demanda de DHA.

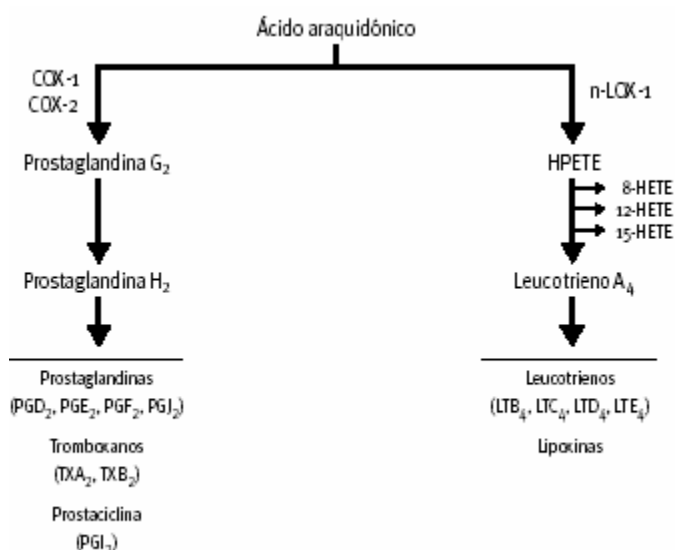
Dos son los factores que contribuyen a la deficiencia de AGE en los niños pretérmino: la falta de captación durante el último trimestre y una actividad limitada de desaturación en el hígado inmaduro. Durante la gestación la placenta extrae selectivamente AA y DHA en cantidades considerables desde la circulación materna para enriquecer el pool fetal de estos ácidos y parece haber una pequeña conversión placentaria de ácidos grasos precursores (LA y ALA) en AA y DHA. El desarrollo y el tamaño de la placenta y por lo tanto, su capacidad extractora parece ser determinante de los niveles de AA y DHA en la sangre del cordón y en la provisión de estos ácidos grasos para el feto en desarrollo<sup>134</sup>.

Las prostaglandinas (PG) de la serie 2 están involucradas en el parto y en el cambio que se produce en el tejido conectivo asociado a la maduración cervical y a la rotura de membranas. En ausencia de infección, el parto pretérmino se caracteriza por una producción baja de PG en el tejido reproductivo y en consecuencia una disminución de la expresión de la ciclooxigenasa. Las mujeres que dan a luz antes del término tienen aumentado el pool de ácidos grasos de la serie n-6 y disminuidos los ácidos grasos de la serie n-3, a pesar de la baja producción de PG. Varios trabajos de suplementación dietética con ácidos grasos de la serie n-3 durante la gestación<sup>12,26,208</sup> han demostrado una disminución significativa de la incidencia de parto pretérmino y un aumento en el peso al nacer asociado a la prolongación del tiempo de gestación. La suplementación con ácidos grasos de cadena larga de la serie n-3, como DHA, durante la gestación podría ser útil a la hora de prolongar la gestación en algunos embarazos de alto riesgo.

## 2.1. BIOSÍNTESIS DE PROSTAGLANDINAS

Las prostaglandinas (PG) son eicosanoides sintetizados a partir de fosfolípidos derivados de AA mediante la prostaglandina H<sub>2</sub> sintetasa (PGH<sub>2</sub>S o ciclooxigenasa, COX). El intermediario común en la biosíntesis de PG, PGH<sub>2</sub>, da lugar a una variedad de prostaglandinas como prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), PGE<sub>2</sub>, y PGF<sub>2α</sub>. Existen dos formas de COX en los tejidos: COX-1 es la enzima constitutiva, estable y COX-2 es la forma inducible. Sadovsky ha demostrado recientemente<sup>212</sup> que la expresión de COX-2 aumenta en el amnios, corion, decidua y miometrio durante el parto y que este aumento de COX-2 es paralelo al aumento de PGE<sub>2</sub> en estos tejidos en mujeres de parto. Sin embargo, el aumento en el amnios de COX-2 es menor en mujeres con parto pretérmino que a término.

El lípido de membrana AA da lugar a la serie 2 de PG mientras que los ácidos grasos de la serie n-3, particularmente el EPA que es el análogo n-3 del AA, cuando se encuentran en cantidad suficiente pueden dar lugar a la serie 3 de PG y disminuir la síntesis de la serie 2 por un mecanismo de competición a nivel de la PGHS o por incorporación al pool de precursores de fosfolípidos de membrana a expensas del AA<sup>213,214</sup>.



**Figura 1.II.1.** *Biosíntesis de compuestos eicosanoides derivados del ácido araquidónico. Tomado de Muriana, 2002<sup>42</sup>*

En estudios en humanos se ha visto que se necesita una gran cantidad de ácidos grasos de cadena larga de la serie n-3, proporcionados como suplementos de aceite de pescado, para suprimir la serie 2 de PG que se acompaña de un ligero aumento en la serie 3, aproximadamente 9 g de EPA al día más 6 g de DHA al día<sup>213,214</sup>. Esta cantidad de EPA y DHA proporciona casi el 7% de calorías en una dieta de 2000 calorías al día. Dado que el principal efecto de esta alta dosis de aceite de pescado es suprimir la producción de la serie 2 de PG con un ligero aumento en la serie 3, esto sugiere que el componente de EPA del suplemento actuaría como un inhibidor por competición del AA, bien a nivel de la PGHS o por incorporación en los fosfolípidos de los tejidos a expensas del AA. Por lo tanto, estos cambios en la producción de PG pueden ser total, o principalmente, atribuibles al componente de EPA. Sin embargo, estudios con suplementos de 1.6 g de DHA (sin EPA) durante 6 semanas han mostrado que un 9% del DHA es retroconvertido a EPA y que este suplemento de DHA disminuye significativamente el contenido de AA en fosfolípidos de plasma y plaquetas<sup>215</sup>. Por lo tanto, suplementos de DHA exclusivamente, puede reducir la producción de PG por mecanismos que pueden incluir la competición a nivel de la PGHS, retroconversión a EPA y disminución del AA de fosfolípidos.

## 2.2 LEUCOTRIENOS Y PRODUCTOS DE LA LIPOOXIGENASA EN LA GESTACIÓN

Los leucotrienos (LT) son metabolitos no cíclicos de AA que contienen 3 dobles enlaces conjugados; su síntesis es dependiente de la actividad de la 5-lipoxigenasa. El papel de los LT en la inflamación, la permeabilidad vascular y la quimiotaxis está bien establecido. En la última década ha surgido evidencia que sugiere que productos de la AA 5-lipoxigenasa, particularmente el ácido 5-hidroxi-eicosatetraenoico (5-HETE) y el LTC<sub>4</sub>, tienen un papel importante en la regulación del comienzo del parto<sup>216,217</sup>. El 5-HETE puede inducir contracciones uterinas y las concentraciones de 5-HETE en el líquido amniótico aumentan de 2 a 3 veces una semana previa al parto en gestaciones humanas<sup>217</sup>. Estos datos sugieren que los productos de la AA 5-lipoxigenasa son importantes en el proceso del parto y pondrían en entredicho la exclusividad de las PG como los únicos mediadores del parto<sup>216,217</sup>.

Grandes dosis de AGPCL de la serie n-3 proporcionados como suplementos de aceite de pescado pueden disminuir la serie 4 de los LT en neutrófilos y monocitos, pero es importante señalar, como ya se hizo en el caso de la supresión de las PG de la serie 2, que la dosis necesaria era

grande: 5.5 g de AGPCL de la serie n-3 al día en forma de 3.2 g de EPA más 2.2 g de DHA al día<sup>213</sup>.

### 2.3 PROSTAGLANDINAS EN LA GESTACIÓN Y EL PARTO

Existen numerosos estudios que sugieren que los eicosanoides regulan la duración de la gestación y del parto<sup>218-220</sup> y el inicio del parto, aunque el mecanismo exacto de acción permanece sin aclararse.

Las concentraciones de AA del líquido amniótico están elevadas en la mujer durante el parto, y la inyección intraamniótica de AA estimula el parto. Los niveles de PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>, LTC<sub>4</sub> and LTB<sub>4</sub> están elevados en la circulación materna previamente a la instauración del trabajo de parto espontáneo<sup>219</sup>. La administración exógena tanto de PGE<sub>2</sub> como PGF<sub>2α</sub> induce la maduración cervical, las contracciones uterinas y el parto tanto en partos a término como pretérmino; y los inhibidores de la ciclooxigenasa frenan el parto<sup>219,220</sup>. La PGE<sub>2</sub> aumenta entre 2 y 5 veces en las mujeres que están de parto comparado con las que no lo están<sup>212</sup>. La dos PG primarias, PGE<sub>2</sub> y PGF<sub>2α</sub> y el principal metabolito de la PGF<sub>2α</sub> (PGFM: 13,14-dihidro-15-keto PGF<sub>2α</sub>) están aumentados en el líquido amniótico durante el parto, y los metabolitos de las PG aumentan en la circulación periférica durante el parto indicando que la síntesis de PG aumenta durante al parto a término<sup>221</sup>.

El tromboxano (TX) y la PGI<sub>2</sub> pueden ejercer efectos sobre la contractilidad miometrial pero todavía no están bien establecidos. Se han extraído homogeneizados de muestras de tejidos (amnios, corion, arterias placentarias, placenta y miometrio) antes y después del parto y todos demuestran la capacidad de conversión del AA marcado a una o más PG. La COX se ha localizado en el epitelio del amnios y el citoplasma de las células fibroblastos-like, en el subepitelio del tejido conectivo, en los villi y el citotrofoblasto coriónicos, los villi del sincitiotrofoblasto y en el estroma decidualizado<sup>222</sup>.

La PGE<sub>2</sub> y PGF<sub>2α</sub> se han identificado en todos los tejidos gestacionales. El metabolito de la PGI<sub>2</sub>, 6-keto-PGF<sub>1α</sub>, se ha encontrado en el miometrio, arterias placentarias y sólo esporádicamente en el corion y el amnios. Se han encontrado TX en la placenta, arterias placentarias y miometrio, pero esto podría atribuirse a la contribución de las plaquetas sanguíneas.

Estudios más recientes como el de Reece et al.<sup>223</sup> han mostrado que la producción de PG en los tejidos reproductivos está disminuida en mujeres con parto pretérmino idiopático. La producción de PG estaba disminuida en



mujeres con parto pretérmino (<37 semanas de gestación) comparada con las mujeres con partos a término ( $\geq 37$  semanas de gestación). En la placenta y el amnios, tanto la  $\text{PGE}_2$  como  $\text{PGF}_{2\alpha}$  estaban significativamente reducidas en mujeres con partos pretérmino. El metabolito de la  $\text{PGF}_{2\alpha}$  circulante en plasma (PGFM) no era diferente en mujeres con partos pretérmino o a término.

El contenido de  $\text{PGE}_2$  en los tejidos reproductivos en mujeres con partos pretérmino, estén o no de parto, es marcadamente menor que en mujeres con partos a término<sup>212</sup>. (Está bien establecido que las infecciones puede provocar partos pretérmino y que esto se asocia con un aumento masivo en la producción de PG. Tanto en el estudio de Reece et al.<sup>223</sup> como en el de Sadovsky et al.<sup>212</sup> se excluyeron las mujeres con evidencia de infecciones intrauterinas o sistémicas).

En cuanto a las explicaciones sobre la disminución de la producción de PG en el parto pretérmino idiopático se han sugerido dos interpretaciones: que esta disminución de la producción de PG se debe a una deplección del AA debido bien a contracciones o bien a infecciones crónicas sin identificar<sup>223</sup>. Sin embargo, se han identificado altas concentraciones de AA en tejidos en mujeres con partos pretérmino<sup>224</sup> con lo que esta interpretación no parece correcta.

Sadovsky<sup>212</sup> ha sugerido que la disminución en la producción de PG y de la expresión de COX-2 en líquido amniótico en mujeres con parto pretérmino comparada con mujeres a término pero antes del parto, puede indicar que el útero pretérmino es más sensible a la estimulación por PG que el útero a término. El mecanismo subyacente a esta mayor respuesta del útero pretérmino puede reflejar la expresión de los receptores de PG, la función de estos receptores de PG en el útero pretérmino y el metabolismo de las PG para inactivar productos<sup>212</sup>.

Las PG pueden jugar un papel en el mantenimiento del flujo materno-fetal. Aumentos en el tono vascular uterino y placentario, favoreciendo el aumento del flujo sanguíneo, podrían contribuir a un incremento del crecimiento uterino y al peso al nacer que se observa en los estudios con suplementos y dieta con ácidos grasos de la serie n-3<sup>134,225</sup>. Se ha visto que el endotelio de la arteria umbilical de niños con bajo peso al nacer tiene reducida la síntesis de  $\text{PGI}_2$  y aumentado el contenido del ácido graso de la serie n-6 docosapentaenoico (DPA), un indicador de deficiencia de ácidos grasos de la serie n-3<sup>134,225</sup>. Estos datos parecen indicar que un flujo sanguíneo reducido llevaría a una disminución en el crecimiento y en la provisión de ácidos grasos de la serie n-3 al feto.

### 2.3.1 Prostaglandinas y cambios cervicales

El cérvix no gestante es una estructura firme y rígida en contraste con el cérvix en el momento del parto que está edematoso y blando. La maduración cervical incluye cambios en la disposición y en la concentración de las fibras de colágeno y una reducción en la fuerza de tensión del tejido. En el momento del parto las bandas de colágeno rodeadas de proteoglicanos se degradan. A término se produce una disminución de un 70% en la concentración de colágeno<sup>197</sup>.

Las prostaglandinas están involucradas en muchos de los mecanismos de síntesis y destrucción del tejido conectivo. Tanto el ALA como AA, precursores de PGE<sub>2</sub>, reducen la síntesis de colágeno<sup>226</sup> y se ha visto que la PGE<sub>2</sub> reduce la producción de mRNA procolágeno en los fibroblastos humanos. Contrariamente, los ácidos grasos de la serie n-3, particularmente EPA, aumentan la síntesis de colágeno en los fibroblastos de ligamentos, parece ser por una inhibición de la producción de PGE<sub>2</sub>.

Parte de los efectos mediados por PG en la síntesis de colágeno pueden ser atribuidas a la vía, mediada por PG, de la interleukina (IL) 6<sup>227</sup>. Las enzimas que destruyen proteínas en la matriz extracelular, las metaloproteinasas (MMP) están también influidas por las citocinas y los eicosanoides. Eicosanoides derivados del AA, particularmente la PGE<sub>2</sub> y LTD<sub>4</sub>, inducen la producción de MMP. Esta influencia de los eicosanoides en la producción de MMP puede estar, también, mediada por cambios en citocinas como IL-1, IL-6 y el factor de necrosis tisular (TNF)  $\alpha$ , ya que los AGPCL de la serie n-3 reducen la producción de la serie 2 de PG y la 4 de LT asociado a una disminución de las citocinas.

Los inhibidores tisulares de MMP (TIMP) controlan la actividad de MMP y la conversión de pro-MMP a sus formas activas. Los eicosanoides y los AGPCL de la serie n-3 pueden también influir en la producción y remodelación del tejido conectivo. Por lo tanto, los ácidos grasos de la dieta de las series n-3 y n-6 puede influir en la matriz del tejido conectivo, tanto en la síntesis y en la destrucción, la cual puede preparar al cérvix para el parto.

Un estudio de las concentraciones plasmáticas de MMP-9 (92-kDMMP-9 gelatinasa) muestra que se produce un aumento de 3 veces en el parto espontáneo, pero los niveles plasmáticos de MMP-9 no parecen predecir el parto pretérmino espontáneo. El amnios humano es un fuente importante de TIMP que puede ser importante a la hora de mantener la integridad estructural y en la prevención de la rotura de las membranas fetales<sup>228</sup>.

La administración sistémica o local de  $PGE_2$  induce cambios bioquímicos en el cérvix inmaduro similares a las que se observan en la maduración espontánea del cuello, sin el aumento concomitante en la actividad miometrial. Es difícil delimitar por separado los papeles de la  $PGE_2$  y la  $PGF_{2\alpha}$  en la maduración cervical y en las contracciones uterinas, pero está claro que ambas están implicadas en el control del proceso del parto a término. Distintos artículos han sugerido que la  $PGE_2$  predomina en la parte precoz del parto (maduración cervical), mientras que la  $PGF_{2\alpha}$  predomina durante la parte más avanzada del parto, posiblemente afectando a las contracciones uterinas<sup>229</sup>.

Las PG están implicadas en la liberación del Ca intracelular en el miometrio, lo que puede estimular la contracción, y en la inducción de pasos de unión entre las células miometriales, lo que es crucial para la rápida extensión de los potenciales de acción celular y la generación sincronizada de contracciones en todo el miometrio<sup>197</sup>.

## 2.4 EICOSANOIDES E INFECCIONES DURANTE LA GESTACIÓN

Las infecciones agudas y crónicas incluidas las infecciones urogenitales y la corioamnionitis son causa de parto prematuro<sup>230</sup>. El aumento masivo de la producción de PG juega un papel en la infección asociada a parto pretérmino, sin embargo, en ausencia de infección, la producción de PG durante el parto es menor en mujeres con parto pretérmino que a término<sup>212,223</sup>.

Las infecciones uterinas, tanto agudas como crónicas se asocian a una liberación localizada de AA libre debido a la producción de fosfolipasa  $A_2$  y C por los organismos infectivos, lo que lleva a un aumento de la disponibilidad de sustrato de AA y a un aumento masivo de la producción de PG.

### *Mecanismos desconocidos de los ácidos grasos de la serie n-3 en la duración de la gestación*

Los ácidos grasos de cadena larga n-3 ejercen efectos en el músculo cardíaco y son antiarrítmicos<sup>4,5</sup>. Estos efectos ocurren cuando se ingieren ácidos grasos de la serie n-3 a dosis muy por debajo de las necesarias para alterar el metabolismo eicosanoide. El mecanismo que se postula para estos efectos, que han sido utilizados en la clínica para disminuir las arritmias asociadas con enfermedad cardíaca, incluyen efectos directos de estos

ácidos grasos en los canales del  $\text{Ca}^{2+}$ , y efectos en las vías de transmisión de las señales celulares implicadas en la contracción del miocardio<sup>5</sup>. Es posible que los ácidos grasos de la serie n-3 tengan papeles similares en la contracción miométrial influyendo, por tanto, en la duración de la gestación.

## 2.5 ESTUDIOS SOBRE LA SUPLEMENTACIÓN DIETÉTICA CON ÁCIDOS GRASOS DE LA SERIE N-3 EN LA DURACIÓN DE LA GESTACIÓN

Existen estudios realizados en Dinamarca en relación a la suplementación con ácidos grasos de la serie n-3 y la duración de la gestación<sup>12,26,208</sup>. Se observó un aumento en el peso al nacer de 104 g en los hijos de las mujeres de las islas Feroe (dieta rica en n-3), lo que podía deberse a un aumento en la duración de la gestación de 4 días más, con un aumento adicional de 90 g debido a un crecimiento fetal más rápido gracias a la provisión de n-3 o al aumento de flujo sanguíneo fetal<sup>12</sup>.

En un trabajo similar<sup>208</sup>, las mujeres danesas mostraban un aumento significativo en el tiempo de gestación de 5.7 días asociado a un aumento del 20% en el índice n-3/n-6 en hematíes. En este estudio los perfiles de los ácidos grasos de los hematíes se obtenían en los 2 días siguientes al parto, reflejando la ingesta en la dieta reciente de lípidos. En otro estudio posterior randomizado y con suplementación de aceite de pescado controlada, Olsen et al.<sup>26</sup> llevaron a cabo un ensayo clínico aleatorizado para investigar la posible relación entre la suplementación con aceite de pescado y la duración de la gestación. A las gestantes se les incluyó de forma aleatorizada en tres grupos, uno de ellos no tenía tratamiento, el segundo era un control tratado con aceite de oliva y el tercero se suplementó con aceite de pescado. El suplemento de aceite de pescado contenía 2,7g de AGPCL de la serie n-3 ( $\approx$  1,5 g de EPA y 1 g de DHA). Todas las mujeres estaban sanas y no tenían complicaciones derivadas del embarazo. En el grupo del aceite de pescado las gestaciones duraron de media 4 días más que en el grupo del aceite de oliva. Los niños nacidos de madres del grupo de aceite de pescado pesaban aproximadamente 100 g más que los niños de las madres del grupo de aceite de oliva. Los autores concluyeron que la suplementación con aceite de pescado parecía prolongar la gestación a la vez que el crecimiento fetal seguía evolucionando. Sin embargo, en este estudio los autores no encontraron ninguna diferencia en la duración de la gestación o en el peso al nacer cuando se comparaba a las mujeres con suplementación con aceite de pescado con las que no recibieron suplemento.

Un estudio randomizado piloto, controlado, con utilización de placebo y utilizando huevos enriquecidos con DHA que proporcionaban una media de

205 g de DHA al día sin EPA, demostró menos casos de bajo peso al nacer y de niños pretérmino, placentas más grandes y menos diabetes gestacional en las mujeres que recibían los huevos enriquecidos con DHA<sup>231</sup>.

Una investigación reciente<sup>27</sup> se ha centrado en la administración de aceite de pescado en gestaciones de alto riesgo, e incluye trabajos tanto preventivos como terapéuticos en mujeres gestantes. En los estudios preventivos, a las mujeres con gestaciones de alto riesgo se les asignó de forma aleatorizada bien un suplemento de aceite de pescado que proporcionaba 920 mg de DHA y 1.3 g de EPA al día, o aceite de oliva, y se comenzaba en la semana 20 de gestación. Las gestaciones de alto riesgo no complicadas se clasificaban, según los antecedentes previos de parto pretérmino (< 37 semanas de gestación), crecimiento intrauterino retardado (CIR) (por debajo del percentil 5) o hipertensión inducida por la gestación (tensión diastólica >100 mmHg), y había otro grupo adicional de mujeres con gestación actual gemelar. Estos cuatro grupos preventivos eran excluyentes entre sí y el grupo del parto pretérmino anterior no incluía ninguna gestante que en gestaciones anteriores hubiera tenido crecimiento intrauterino retardado ni hipertensión inducida por el embarazo. Del mismo modo, en el grupo con antecedente de crecimiento intrauterino retardado no había ningún antecedente de hipertensión inducida por el embarazo. Las dosis de aceite de pescado a dosis preventivas redujeron significativamente el riesgo de recurrencia de parto pretérmino del 33 al 21%. Sin embargo, esta dosis de aceite de pescado no tuvo efecto sobre el riesgo de recurrencia de crecimiento intrauterino retardado ni de recurrencia de hipertensión inducida por la gestación. En el grupo con gestaciones gemelares la dosis preventiva no tuvo efecto sobre el parto pretérmino, el riesgo de CIR o en el riesgo de desarrollar una hipertensión inducida por el embarazo.

En el estudio con dosis terapéuticas las mujeres tenían complicación del embarazo actual: tanto signos como síntomas de preeclampsia, con o sin CIR en la gestación actual, o sospecha de CIR (por debajo del percentil 10). A las mujeres se les proporcionó un suplemento con dosis terapéuticas de aceite de pescado, 2.1 g de DHA y 2.9 g de EPA al día, comenzando en la semana 33 de gestación. La dosis terapéutica de aceite de pescado no tuvo efecto en la duración media de la gestación en el grupo con preeclampsia o en el peso medio al nacer ajustado para la edad gestacional en las sospechas de CIR<sup>27</sup>.

Ma et al.<sup>232</sup> administraron AGPCL a ovejas gestantes a las que se administraba betametasona para inducirles el parto y encontraron que los ácidos grasos producían una disminución de la prostaglandina-h-sintetasa 2 en el miometrio pero no modificaba la prostaglandina-h-sintetasa 1 ni el

receptor para la oxitocina UNAM. Sus hallazgos proponían un mecanismo por el que los AGPCL retrasaban los partos inducidos por betametasona en ovejas y sugerían un potencial papel de los AGPCL como un efectivo agente tocolítico en las gestaciones humanas.

No todas las investigaciones con suplementación de n-3 han mostrado efectos sobre la duración de la gestación. Un estudio de casos control realizado con mujeres danesas en función de la ingesta en la dieta de n-3 de origen marino, no mostró ninguna relación con la duración de la gestación<sup>35</sup> (la ingesta se estimaba mediante un cuestionario de frecuencia de alimentos entre 0.5 y 3.5 años tras el parto). En otro proyecto se entregaba un cuestionario y se realizaba una entrevista en la semana 30 de embarazo para establecer la ingesta de n-3 en las mujeres danesas, no encontrándose asociación con la duración del embarazo<sup>34</sup>. Sin embargo, ambos estudios eran retrospectivos, estimaban la ingesta de n-3 mediante cuestionarios y no empleaban diseños experimentales controlados.

Un trabajo prospectivo<sup>223,224</sup> observó el estado de ácidos grasos y de producción de PG en mujeres con parto pretérmino. Se estudiaron 37 mujeres con parto pretérmino y 34 madres control con partos a término. No se encontraron diferencias significativas en la edad materna o las características sociodemográficas. La edad gestacional en el parto y el peso de los niños al nacer disminuía significativamente en 16 y 18% respectivamente, en el grupo pretérmino comparado con el control. Se obtuvieron muestras para el análisis de ácidos grasos en el grupo control en la semana 34 de gestación y en el parto para controlar los efectos de la duración de la gestación en el pool materno de ácidos grasos.

El AA del plasma materno y los eritrocitos era significativamente más alto en el grupo pretérmino que en el control a una edad gestacional comparable (semana 34) y en el parto. En cuanto a los eritrocitos, las muestras de AA pretérmino mostraron un aumento considerable, del 278%, respecto a los controles en el parto y de un 149% comparado con el control en la semana 34. El AA de los lípidos del plasma total mostró un aumento del 42 y 18% respectivamente comparado con el grupo control en el parto y en la semana 34. El enriquecimiento de AA tanto en los eritrocitos como en los lípidos del plasma total es bastante sorprendente y podría reflejar la dieta consumida por estas mujeres, es decir una dieta rica en LA (n-6) y pobre en ácidos grasos de la serie n-3. El nivel mayor de LA en los eritrocitos pretérmino, 190% y 47% respectivamente comparado con el control en el parto y en la semana 34 apoya esta interpretación.

En resumen, los datos de los ácidos grasos maternos indican que las mujeres con partos pretérmino tienen un aumento de los ácidos grasos de la serie n-6 totales, LA, AA y DPA y una disminución del total de ácidos grasos de la serie n-3, EPA y DHA comparado con las mujeres con partos a término. Está bien establecido que la gestación supone una gran demanda en el estado de ácidos grasos de la madre, especialmente para DHA<sup>129</sup>. La gestación puede suponer una dificultad para abastecer la demanda de DHA del feto, especialmente en el último trimestre de gestación, ya que el estado de DHA (la relación entre el DHA y DPA de la serie n-6) puede estar comprometido.

Estos datos de ácidos grasos están de acuerdo con esta interpretación de la demanda fetal, pero sugieren fuertemente que existen diferencias en el estado de ácidos grasos de las series n-3 y n-6 en las mujeres que tienen partos pretérmino comparadas con las que tienen partos a término. Estas diferencias son bastante sorprendentes incluso cuando se hacen comparaciones en la semana 34 en ambos grupos de mujeres. Por lo tanto, los resultados no pueden ser interpretados como debidos a la diferencia en la demanda de ácidos grasos según la duración de la gestación. Estos resultados, asociativos y no causales, sugieren que estas diferencias en el estado de ácidos grasos de las series n-3 y n-6 pueden ser debidas a la dieta o a diferencias maternas en el metabolismo de los ácidos grasos esenciales. Es difícil invocar a las diferencias en el abastecimiento fetal de estos ácidos grasos como una causa de los cambios en el estado materno de ácidos grasos esenciales, ya que estas diferencias eran evidentes en la semana 34 de gestación y los niños preterminales eran un 38% más pequeños que los niños a término.

Las concentraciones de PGE<sub>2</sub> y PGF<sub>2α</sub> en amnios y placenta estaban disminuidas significativamente en las muestras pretérmino y el PGFM (13,14-dihidro-15-keto PGF<sub>2α</sub>) en plasma materno mostró una reducción no significativa del 30% en las muestras pretérmino en el parto en comparación con los controles en el parto<sup>223</sup>. Estos resultados y otros similares descritos por Sadovsky enfatizan que en ausencia de infección el parto pretérmino se asocia con una disminución en la producción de PG debido probablemente a una reducción en la expresión de la enzima COX-2<sup>212</sup>.

Sattar et al.<sup>233</sup> han resaltado la importancia de que los ensayos con suplementación materna durante la gestación se realicen con productos que contengan DHA, mejor que con EPA ya que éste deprime el crecimiento neonatal por reducción del estado neonatal de AA<sup>234,235</sup>. Sin embargo, la posibilidad de que la suplementación de EPA por si sola pueda tener efectos beneficiosos no puede ser excluida teniendo como base los datos existentes.

Resumiendo, podemos decir que es fuerte la evidencia científica que relaciona la ingesta de ácidos grasos de la serie n-3 y los cambios en el estado materno de estos ácidos con alteraciones en la duración de la gestación. El mecanismo para este efecto no está claro, pero puede involucrar cambios mediados por eicosanoides en las contracciones miometriales y en el remodelado del tejido conectivo, cambios en los receptores de eicosanoides o efectos de membrana de estos ácidos grasos como alteraciones en las rutas de transmisión de señales o en la modulación de las contracciones mediadas por iones.

Si la dieta o la suplementación con AGPCL de la serie n-3 pueden prolongar la duración de la gestación, como sugieren varios estudios, deberíamos considerar cómo ha cambiado el perfil de los ácidos grasos en la dieta en los últimos años y cómo podría cambiarse para conseguir esta prolongación de la gestación. Incluso un pequeño aumento en la duración de la gestación puede tener una gran influencia en la morbi-mortalidad del niño. Un trabajo reciente ha descrito cómo los partos pretérmino leves (entre la semana 34 y 36 de gestación) se asocian con un alto riesgo relativo de mortalidad infantil<sup>236</sup>.



## **PARTE III: Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga de la serie n-3, ácido fólico y estados hipertensivos del embarazo**

Tanto los ácidos grasos de la serie n-3 como el ácido fólico se han relacionado con disminución en la tensión arterial cuando se administran como suplemento dietético.

### **1. ESTADOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO**

Los estados hipertensivos del embarazo (EHE) son frecuentes y suponen una de las complicaciones con mayor repercusión en la Salud Materna. Continúan siendo una de las cuatro primeras causas de mortalidad de la mujer embarazada tanto en países desarrollados como en desarrollo, y son causa también de morbilidad potencialmente grave, generalmente transitoria, pero con riesgo de secuelas permanentes: alteraciones neurológicas, hepáticas, hematológicas o renales<sup>237</sup>.

La hipertensión durante el embarazo no sólo tendrá repercusiones maternas sino también fetales, ya que la alteración placentaria asociada puede producir retraso del crecimiento, con potencial riesgo de muerte fetal, y obligar a finalizar la gestación antes de término. Los estados hipertensivos del embarazo constituyen una de las primeras causas de parto pretérmino electivo tanto en interés materno como fetal<sup>18</sup>.

El modo en que el embarazo incita o agrava la hipertensión es una cuestión aún no resuelta a pesar de décadas de investigación intensiva, y los trastornos hipertensivos continúan perteneciendo a los problemas más importantes no resueltos en obstetricia; es por ello que a la preeclampsia se le ha llamado "*la enfermedad de las teorías*".

#### **1.1 CLASIFICACIÓN**

No existe una definición y clasificación de los Estados Hipertensivos del Embarazo universalmente aceptada debido fundamentalmente al desconocimiento de su etiología.

A lo largo del tiempo se han ido sucediendo múltiples clasificaciones desde Freund, en el siglo XIX que los denominaba *Gestosis*, al igual que las escuelas alemanas, para referirse a enfermedades propias del embarazo<sup>238</sup>.

Las escuelas americanas las denominaban *Toxemias Gravídicas*, las francesas, *Disgravidia vascularrenal*. Actualmente hay que referirse a Estados Hipertensivos del Embarazo (*OMS: Ginebra, 24 al 30 de Septiembre de 1985*), si bien la clasificación realizada por los expertos en esa fecha y publicada en el Boletín técnico 785 de la OMS en 1987<sup>239</sup>, no es seguida por la mayoría de los obstetras, dada su complejidad.

Una de las clasificaciones más aceptadas es la del *National High Blood Pressure Education Program Working Group* (Grupo de Trabajo del Programa Nacional para Educación en Hipertensión) de Estados Unidos que realizaron en colaboración con el *American College of Obstetricians and Gynecologists* (Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos) en 1990<sup>240</sup>. En el año 2000 este grupo publicó una actualización de su informe<sup>241</sup> en el que se recomienda la siguiente clasificación:

**Hipertensión crónica:** Es una hipertensión que se presenta y se detecta antes del embarazo o antes de la semana 20 del mismo. La hipertensión que se diagnostica por primera vez en el embarazo y que no se resuelve postparto se clasifica también como hipertensión crónica.

**Preeclampsia-eclampsia:** Este síndrome específico de la gestación ocurre después de la semana 20 de embarazo (o antes en el caso de enfermedad trofoblástica o hidrops). Está determinado por una tensión arterial elevada acompañada de proteinuria (en esta clasificación se ha eliminado el edema como criterio diagnóstico ya que aparece en muchas mujeres con embarazos normales para ser discriminatorio<sup>242</sup>). La *elevación de la tensión arterial* se define como tensión sistólica mayor de 140 mm Hg o diastólica mayor de 90 mm Hg en una mujer que era normotensa antes de la semana 20. En ausencia de proteinuria hay que sospechar en la enfermedad cuando el aumento en la tensión arterial se acompaña de los siguientes síntomas: cefalea, visión borrosa, dolor abdominal o resultados alterados en las pruebas de laboratorio, específicamente plaquetas bajas y valores anormales de enzimas hepáticas.

En esta clasificación también se elimina el criterio diagnóstico del aumento de la tensión arterial en 30 mm Hg la sistólica o en 15 mm Hg la diastólica, incluso cuando los valores permanecían por debajo de 140/90, debido a que la evidencia existente demuestra que estas mujeres no tienen peores resultados en sus embarazos<sup>243</sup>.

*Eclampsia* es la aparición de convulsiones en una paciente con preeclampsia que no pueden ser atribuidas a otras causas.

**Hipertensión crónica con preeclampsia sobreañadida:** Resulta difícil el diagnóstico diferencial entre esta entidad y el agravamiento de una hipertensión crónica. Estos son algunos de los hallazgos que nos indican su diagnóstico: mujeres hipertensas sin proteinuria antes de la semana 20, en las que posteriormente aparece proteinuria, o mujeres con hipertensión y proteinuria antes de la semana 20 en las que aparece de repente un aumento en la proteinuria o un repentino aumento de la tensión en una mujer cuya tensión había estado bien controlada, aparición de trombocitopenia ( $<100.000$  plaquetas/mm<sup>3</sup>) o aumento hasta valores anormales de la GOT o GPT.

**Hipertensión gestacional:** Se define como el desarrollo de hipertensión durante la segunda mitad del embarazo sin proteinuria. El diagnóstico final de que la mujer no tiene preeclampsia sólo puede hacerse postparto. Si la preeclampsia no se desarrolla, y la tensión arterial vuelve a la normalidad en las 12 semanas postparto se puede decir que es una hipertensión gestacional transitoria. Si la elevación de la tensión arterial persiste se considera que la mujer tiene hipertensión crónica. Por lo tanto, el diagnóstico de hipertensión gestacional se utiliza durante la gestación sólo hasta que se puede hacer un diagnóstico más específico postparto.

El informe recoge también una serie de notas añadidas<sup>241</sup>:

La presión arterial diastólica se determina con la desaparición del sonido del latido cardíaco (Fase V de Korotkoff).

Proteinuria se define como la existencia de 300 mg o más de proteínas en orina de 24 horas o bien 30 mg/dL en una muestra aislada si se utilizan tiras reactivas, y aunque en teoría, esta concentración se corresponde con 1+, existe un acuerdo generalizado en considerar como diagnóstico de proteinuria un nivel de 2+ en dos muestras separadas de orina

Se define hipertensión como una presión arterial igual o superior a 140 mm Hg la sistólica o 90 la diastólica, determinadas en dos ocasiones y separadas un mínimo de cuatro horas, excepto en los casos que cumplen criterios de hipertensión grave.

La preeclampsia siempre es potencialmente peligrosa para madre y feto, pero son signos de especial gravedad, y se considerará que se trata de una preeclampsia grave si: 1) Tensión arterial de 160 y/o 110 mm Hg o más; 2)

Proteinuria de 2 g o más en 24 horas (3+ en tira reactiva). La proteinuria deberá ocurrir por primera vez en el embarazo, y regresar tras el parto. 3) Creatinina sérica mayor de 1,2 mg/dl; 4) Menos de 100.000 plaquetas/ml, o bien anemia hemolítica con microangiopatía; 5) Enzimas hepáticas elevadas por encima de los niveles normales del laboratorio; 6) Cefalea, alteraciones visuales o dolor epigástrico; 7) Hemorragia retiniana, exudado en fondo de ojo o papiledema; 8) Dolor epigástrico persistente; 9) Edema pulmonar y 10) Oliguria < 600 ml/24 horas que debe ser considerada como signo de especial gravedad en una gestante con hipertensión.

## 1.2 EPIDEMIOLOGÍA

Los estudios realizados en diferentes centros a nivel mundial, han mostrado una gran disparidad en cuanto a la incidencia de los EHE. Es de destacar la baja incidencia observada en nuestro país en relación a la observada en países del área anglosajona. En éstos, en los últimos años se ha informado de una prevalencia de hipertensión crónica del 1 al 5% y una incidencia de preeclampsia en nulíparas de entre el 10 y el 20%<sup>244,245</sup>. En España, aunque también existen notables diferencias entre diferentes centros, tanto la prevalencia de hipertensión crónica como la incidencia de preeclampsia son bajas. Hay estudios que presentan una frecuencia global de EHE de 2.23% de los cuales el 1.1% correspondían a preeclampsia, el 0.4% a hipertensión crónica, el 0.3% a hipertensión crónica más preeclampsia sobreañadida y el 0.5% a hipertensión transitoria<sup>238</sup>. El mismo autor realiza un estudio poblacional<sup>246</sup> que recoge la mitad de los partos asistidos en nuestra Comunidad Autónoma durante 1991 siendo la frecuencia de EHE de 2.59%, dato que no difiere significativamente de la frecuencia global en España. Parecen ser estados exclusivos de la especie humana, presentándose de forma leve en más del 25 % de las primigrávidas hasta el punto de que hay autores que sugieren que forman parte del espectro de la normalidad del final del embarazo.

## 1.3 ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

Se desconoce exactamente la causa de la preeclampsia y parece que hay acuerdo en que su etiología no sería única sino multifactorial.

Independientemente de la terminología o clasificación utilizada, actualmente la hipertensión del embarazo se considera una enfermedad crónica multisistémica con una amplia variedad de manifestaciones, desde formas leves hasta fracaso funcional multiorgánico<sup>247</sup>.

Es de suma importancia realizar una distinción entre trastorno hipertensivo que acontece durante el embarazo de un problema coincidente con el mismo, existente previamente y que pudiera ser agravado en el transcurso del mismo. De hecho, en la hipertensión crónica el fenómeno prínceps es el incremento de la tensión arterial, mientras que en la preeclampsia la hipertensión arterial es un hallazgo más que se asocia a una disminución del flujo sanguíneo en diferentes territorios de la economía de la gestante.

Podemos considerar que la hipertensión inducida por el embarazo es una respuesta homeostática a la existencia de una unidad fetoplacentaria comprometida y el aumento de la tensión arterial sería una consecuencia y no la causa del trastorno<sup>237</sup>.

Los cambios que tienen lugar en el organismo materno durante el embarazo parecen estar motivados por la interacción del aloinjerto fetal (paterno) con el tejido materno<sup>248</sup>. El desarrollo de una tolerancia inmunológica mutua en el primer trimestre tiene por objeto conducir a importantes cambios morfológicos y bioquímicos en la circulación útero-placentaria y sistémica materna.

Se desconoce el mecanismo por el que se produce el fracaso en la respuesta de la gestante a la interacción inmunológica feto-materna, pero se describen un serie de factores de riesgo. Se dividen estos factores en placentarios y maternos<sup>237</sup>.

### 1.3.1 Factores placentarios

- Nuliparidad<sup>241</sup>: De hecho, dos terceras partes de los casos se dan en primigestas y el antecedente de un aborto confiere una reducción de la incidencia hasta de un tercio de la observada en los embarazos normales.

- Aumento de la masa trofoblástica: Gestación múltiple, Mola hidatiforme e Hidrops fetal: patologías en las que se adelanta el momento de presentación de la Hipertensión Inducida por el embarazo<sup>237</sup> (HIE) (antes de las 20 semanas de gestación).

- Embarazos de compañeros diferentes<sup>249</sup>.

- Uso previo de un método contraceptivo de barrera<sup>250</sup>.

- Embarazos después de donación de ovocitos<sup>251</sup>.

La preeclampsia es un síndrome asociado exclusivamente al embarazo y para su desarrollo se requiere la presencia de placenta. Así, se ha observado preeclampsia en embarazos abdominales y molares no embrionados<sup>252</sup>. Se ha propuesto que la anomalía placentaria se produce por una reducción de la perfusión debida a una placentación anómala y/o un fallo en la dilatación y reorganización de las arterias espirales<sup>253</sup>.

La unidad fetoplacentaria tiene, desde el punto de vista inmunológico, las características de un aloinjerto, cuando los mecanismos normales de inmunotolerancia entre trofoblasto y tejido materno fracasan se inicia una reacción inmunitaria anormal al ponerse en contacto los antígenos paternos fetales con los maternos. En este sentido, el riesgo de preeclampsia se incrementa en el primer embarazo, con una nueva paternidad en embarazos posteriores<sup>254</sup>, con la utilización previa de medios anticonceptivos de barrera, en embarazos con donación de ovocitos<sup>251</sup> y, en cambio, el riesgo disminuye con la duración de la actividad sexual antes del embarazo con la misma pareja siempre que no se hayan utilizado métodos de barrera<sup>249</sup>.

### 1.3.2 Factores maternos

Se ha demostrado que determinados factores maternos influyen sobre la aparición de la preeclampsia durante la gestación: raza, edad >40 años, historia familiar de hipertensión inducida por el embarazo<sup>255</sup>, hipertensión crónica, síndrome antifosfolipídico, enfermedad renal crónica, diabetes mellitus, gen del angiotensinógeno<sup>256</sup>.

La contribución materna, por causas distintas a las inmunológicas, se manifiesta a través de la historia clínica antes del embarazo, en los hallazgos patológicos puestos en evidencia durante el mismo y en el seguimiento de estas mujeres tras la gestación. Así, varios estudios han mostrado que un porcentaje de mujeres con preeclampsia presentan un alto riesgo de desarrollar hipertensión, diabetes y, en general, procesos asociados a enfermedad cardiovascular. No obstante, el riesgo es variable, lo que demuestra la heterogeneidad de su origen<sup>237</sup>.

Dentro de las causas maternas, es necesario comentar la causa genética. Algunos tipos de preeclampsia muestran una predisposición familiar. Distintos trabajos sugieren que en la preeclampsia podría estar implicado: a) un gen recesivo, b) un gen dominante de penetrancia incompleta que dependería del genotipo fetal, o c) herencia multifactorial<sup>257</sup>. Los genes que se han implicado en la preeclampsia están relacionados con genes de la

cadena respiratoria mitocondrial, el gen del TNF (Factor de necrosis tisular), el gen del angiotensinógeno y el gen que codifica la enzima óxido nítrico sintetasa de origen endotelial. Todos estos genes tienen relación con el endotelio, a veces directa, o en otros casos indirecta, como el caso del TNF que puede actuar como activador del factor tisular y consecuentemente de la cascada de la coagulación y de la lesión endotelial<sup>258,259</sup>.

### 1.3.3 Convergencia fisiopatológica: La lesión endotelial

Se ha propuesto que la reducción de la perfusión placentaria es el punto de convergencia en las alteraciones maternas y placentarias. No obstante, en algunos casos, la preeclampsia se produce asociada a un crecimiento fetal normal o incluso con un peso superior asociado a obesidad o diabetes. Es por ello que, actualmente, la mayoría de autores consideran que el punto de convergencia entre las causas maternas y placentarias se produce en la lesión endotelial<sup>260</sup>.

Como los factores de riesgo maternos y feto-placentarios interactúan sinérgicamente conduciendo a la disfunción endotelial, ésta es actualmente un área de creciente interés. Una hipótesis atractiva es que ambas causas convergen generando un estrés oxidativo. Esta condición, en la que los radicales libres exceden a la capacidad tamponadora de los mecanismos de defensa, también se ha propuesto como un componente importante en las características fisiopatológicas de la disfunción endotelial en la aterosclerosis<sup>261</sup>. En este sentido, alguno de los factores de riesgo en la preeclampsia como: ser de raza negra, obesidad, diabetes e hipertensión, son también factores que predisponen a la aterosclerosis. Cuando el origen es placentario, los radicales libres son generados como respuesta a los episodios intermitentes de hipoperfusión-reperfusión.

Existen trabajos recientes que dirigen su estudio a la lesión endotelial de la arteria uterina en relación a los procesos que regulan la enzima óxido nítrico sintetasa y la producción de óxido nítrico y prostaciclina por las células endoteliales<sup>262</sup>. El endotelio presenta una falta de respuesta característica a la acción de vasopresores<sup>263</sup>. Esta situación se explica esquemáticamente por un incremento relativo en la producción de sustancias vasodilatadoras, como prostaciclina y probablemente óxido nítrico, sobre la de vasoconstrictoras, como tromboxano. En la preeclampsia la acción endotóxica del plasma induce una inversión de la situación fisiológica, y existe una sobreproducción relativa de vasoconstrictores sobre los vasodilatadores. En los casos graves se produce una pérdida de mayor a menor proporción de la membrana endotelial vascular<sup>264</sup>. El conjunto de

estas alteraciones induce un estado de hiperreactividad vascular y vasoespasmo a nivel arteriolar que constituye la base de todas las manifestaciones de la enfermedad<sup>265</sup>.

El ácido docosahexaenóico (DHA), modula efectos antiinflamatorios y vasculares<sup>21</sup> estableciéndose una competencia directa con el AA precursor del tromboxano A<sub>2</sub>. De esta manera contribuiría a la mejora de la circulación fetoplacentaria y tendría un efecto hipotensivo<sup>23,24</sup>.

### *1.3.4 Fisiopatología de las manifestaciones sistémicas de la preeclampsia*

La preeclampsia es un cuadro potencialmente imprevisible, puede debutar con cualquiera de estas manifestaciones, y de la misma forma pueden estar ausentes algunas en cuadros graves.

#### *Sistema cardiovascular. Hipertensión. Edema*

La hipertensión es consecuencia lógica del vasoespasmo arteriolar, pero la gravedad no se corresponde siempre con el grado de lesión tisular en otros órganos. El vasoespasmo induce una reducción de la capacidad del sistema vascular y por tanto del volumen plasmático, en oposición al aumento fisiológico gestacional, un concepto de gran importancia para el manejo clínico del cuadro<sup>266</sup>. La pérdida de la integridad vascular a nivel capilar y la hipoproteinemia conducen al desarrollo de edema extracelular. El edema pulmonar es posible, especialmente en el postparto por la movilización de fluidos, y aunque actualmente muy infrecuente, cuando ocurre es particularmente grave<sup>267</sup>.

#### *Función renal. Proteinuria. Sistema renina-angiotensina-aldosterona*

El endotelio glomerular es especialmente sensible a la lesión de la preeclampsia, lo que explica la constancia de la proteinuria, y presenta una lesión anatomopatológica característica, la endoteliosis glomerular. El filtrado glomerular no se reduce de forma significativa en la preeclampsia<sup>19</sup>. En casos graves, las lesiones microvasculares renales pueden conducir a fallo renal agudo, aunque ésta es una complicación poco frecuente. Mientras que en la gestación normal los niveles de renina y angiotensina se encuentran elevados, en la preeclampsia se hallan muy por debajo de la normalidad. Se cree que el sistema está esencialmente conservado y los cambios son secundarios a los cambios de volumen plasmático y vasoespasmo<sup>266</sup>.



### *Coagulación. Plaquetas. Hemólisis*

Existe un estado de hipercoagulabilidad plaquetaria<sup>268</sup>, con un secuestro de plaquetas en la pared vascular, por lo que suele existir una reducción mayor o menor del recuento plaquetario y un aumento del tamaño medio. Cuando el grado de lesión vascular es importante, se produce hemólisis por destrucción de hematíes a su paso por arteriolas y capilares. El estado de hipercoagulabilidad fisiológico de la gestación se acentúa en la preeclampsia, aunque resulta poco habitual el desarrollo de un síndrome de coagulación diseminada. La afección hepática grave o la asociación de desprendimiento de placenta incrementan mucho esta posibilidad.

### *Hígado*

La lesión vascular a nivel hepático puede conducir al desarrollo de manifestaciones, normalmente dolor epigástrico y vómitos. La alteración más habitual es una necrosis hepato-celular con depósitos de fibrina, que conduce a la característica elevación de transaminasas, aunque también son frecuentes pequeñas hemorragias subcapsulares. La rotura o el infarto masivo hepáticos son complicaciones fatales, pero en la actualidad muy infrecuentes<sup>237</sup>. La asociación de necrosis hepática con trombocitopenia y hemólisis se ha definido como síndrome HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets)<sup>20</sup>.

### *Manifestaciones neurológicas. Vasoespasmo cerebral*

El sistema vascular cerebral es extremadamente sensible en la preeclampsia, y el grado de vasoespasmo no siempre se correlaciona con las cifras de tensión arterial (hasta un 20% de eclampsias debutan con cifras normales o límite de tensión arterial). Este hecho, junto a que no existe evidencia de que la hipertensión grave en otras entidades conduzca a convulsiones, hacen que la encefalopatía en la preeclampsia no pueda considerarse estrictamente una encefalopatía de tipo hipertensivo<sup>269</sup>. Aparte del riesgo de eclampsia y hemorragia cerebral, el área occipital presenta un porcentaje mayor de manifestaciones clínicas (fotopsias, escotomas, e incluso ceguera cortical transitoria), al ser una zona intermedia entre dos territorios vasculares.

## 1.4 TRATAMIENTO

Son diversas las posibilidades terapéuticas en los EHE y su utilización dependerá del cuadro clínico que presente la paciente y de la elección del facultativo. *Metildopa*, *hidralazina*, *labetalol* y *nifedipina* son los fármacos de administración oral sobre los que se dispone de mayor experiencia. Ninguno de estos fármacos es superior al otro, ninguno actúa sobre el curso de la enfermedad, por lo que la utilización de cualquiera de ellos como primera opción es correcta<sup>270</sup>:

*Metildopa*: Antagonista  $\alpha_2$ -adrenérgico, reduce el tono simpático. Su concentración máxima tras la administración oral es a las 3-5 h y su efecto máximo a las 5-6 h. Al retirar el fármaco el efecto desaparece a las 24-48 h. Produce somnolencia.

*Hidralazina*: Actúa sobre la musculatura lisa arteriolar disminuyendo las resistencias vasculares periféricas y la presión arterial. El efecto máximo es a los 20 minutos, durando entre 6 a 8 horas. Suele producir aumento de la frecuencia cardíaca materna.

*Labetolol*: Bloqueador mixto alfa/beta. El efecto alfa produce vasodilatación, disminuye las resistencias vasculares y así reduce la presión arterial; el efecto beta es cardioprotector. No suele producir bradicardia materna, pero sí contrarresta el efecto taquicardizante de la hidralazina cuando se administran conjuntamente.

*Nifedipina*: Calcioantagonista, vasodilatador periférico y tocolítico. Actúa a los 10 a 20 minutos postadministración oral. Como efectos secundarios pueden aparecer: cefaleas, rubor, ligera taquicardia, edemas, y lo más importante es que se ha comunicado su potenciación con el sulfato de magnesio lo que podría producir efectos tóxicos graves como paro cardiorrespiratorio.

No está indicada la utilización de diuréticos en la preeclampsia ya que disminuyen el volumen plasmático (ya reducido en la preeclampsia), y por tanto el flujo útero-placentario.

## 2. ÁCIDOS GRASOS DE LA SERIE N-3 E HIPERTENSIÓN EN EL EMBARAZO

Los estados hipertensivos de embarazo (EHE) se caracterizan por ser una enfermedad sistémica que presenta una disfunción endotelial difusa, aumento de la resistencia vascular periférica, alteraciones de la coagulación, déficit de antioxidantes, elevación persistente de las citoquinas maternas derivadas de los leucocitos e hiperlipidemia.

Dado que los AGPCL de la serie n-3 reducen los triglicéridos en ayunas y postprandiales, disminuyen la reactividad de leucocitos y plaquetas, estimulan la producción de las prostaglandinas que controlan la excreción de sodio y agua, producen vasodilatación e inhibición del tromboxano (vasoconstrictor), regulan la liberación de renina y disminuyen la respuesta a las hormonas vasopresoras<sup>23</sup>, pueden, por tanto, disminuir la tensión arterial en estos procesos. Adicionalmente los AGPCL de la serie n-3 pueden tener una influencia positiva sobre las paredes vasculares y sobre las características reológicas de la sangre<sup>271</sup>.

En los EHE se produce un deterioro en la función placentaria con una reducción en la perfusión utero-placentaria y por lo tanto el transporte de nutrientes desde la madre al feto puede estar comprometido<sup>237</sup>.

Existen estudios realizados en gestantes con hipertensión inducida por el embarazo (HIE) con el fin de averiguar si este compromiso en el transporte de nutrientes afecta al estado materno-fetal de AGPCL. Los resultados mostraron que apenas había diferencias significativas en las concentraciones de AGPCL en los fosfolípidos de plasma, arteria y vena umbilical<sup>32</sup>. Sin embargo, los perfiles de los ácidos grasos de los fosfolípidos del plasma materno en el parto mostraban cantidades significativamente menores de los precursores de ácidos grasos esenciales (AGE) ácido linoleico (18:2n-6) y ácido  $\alpha$ -linolénico (18:3n-3) y cantidades significativamente mayores de AGPCL de la serie n-6 y DHA (22:6n-3) en los casos de HIE comparados con las gestaciones normales. Esto sugiere que los precursores de AGE se desaturan y elongan más activamente en la HIE que en las gestaciones no complicadas, posiblemente para garantizar una provisión adecuada de AGPCL al feto a pesar del compromiso en la circulación placentaria. No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos en plasma materno en las concentraciones de estos ácidos grasos a lo largo de la gestación (antes de la semana 16, semana 22 y 32 de gestación). Esto indica que la alteración del estado de los ácidos grasos en el parto en madres con

HIE es un fenómeno tardío, que ocurre después de las manifestaciones clínicas de la enfermedad, y por lo tanto, según los autores, sería una consecuencia más que una contribución a la patogenia de la enfermedad<sup>32</sup>.

Velzing-Aarts et al.<sup>272</sup> encontraron niveles bajos de AGPCL de las series n-3 y n-6 en los vasos umbilicales de las mujeres con preeclampsia mientras que el estado materno de n-6 era normal, lo que podría indicar un transporte transplacentario de AGPCL insuficiente.

En un estudio de casos-control llevado a cabo en Seattle, Williams et al.<sup>271</sup> demostraron que las mujeres con niveles bajos en hemátíes de ácidos grasos de la serie n-3 tenían un riesgo 7.6 veces mayor de padecer preeclampsia que las mujeres con niveles altos, y que un aumento del 15% en el índice n-3/n-6 se acompañaba de una reducción del 46% en el riesgo de padecer preeclampsia. Niveles bajos de ácidos grasos n-3 en los hemátíes y niveles altos de ácidos grasos n-6, particularmente ácido araquidónico, parecían asociarse con un riesgo aumentado de preeclampsia.

Los resultados de un estudio epidemiológico llevado a cabo en el norte de Canadá mostraban que las mujeres Inuit que tenían una dieta rica en alimentos marinos tenían 2.6 veces menos probabilidad de desarrollar HIE que las mujeres Inuit cuyas dietas contenían una gran proporción de alimentos terrestres<sup>273</sup>. Ya en 1985 Dyerberg et al.<sup>13</sup> notificaron la menor incidencia de eclampsia y preeclampsia entre la población esquimal de Groenlandia cuya dieta era rica en AGPCL de la serie n-3.

Las PG pueden jugar un papel en el mantenimiento del flujo materno-fetal y se ha sugerido que la suplementación de las gestantes con aceite de pescado podría corregir la alteración en el balance entre prostaciclina y tromboxano (TX) que ocurre en las mujeres con HIE<sup>274</sup>. Schiff et al.<sup>22</sup> encontraron que altas dosis de ácidos grasos de la serie n-3 reducían significativamente la síntesis de TXA<sub>2</sub>.

Se ha sugerido que la suplementación dietética con ácidos grasos de la serie n-3 como precursores de las prostaglandinas podrían activar la síntesis de PGE que disminuye la sensibilidad vascular a los niveles elevados de angiotensina II en la gestación con lo que se conseguiría una reducción en los valores de presión arterial.

Wang et al.<sup>275</sup> han comprobado un aumento de peróxidos y una disminución de PGI<sub>2</sub> en la placenta en mujeres con preeclampsia.

No todos los trabajos han encontrado efectos favorables sobre la tensión arterial relacionados con la suplementación dietética con ácidos grasos de la serie n-3<sup>24,27,33,35,276</sup>. En un estudio en el que se analizaban las dietas de las gestantes en la primera mitad de la gestación recogiendo la frecuencia y cantidad de alimentos mediante cuestionario, se vio que en las mujeres con mayor cantidad de AGPCL en la dieta tenían más probabilidad de sufrir eclampsia que las que consumían menos AGPCL<sup>276</sup>.

Olsen et al.<sup>27</sup> no encontraron ningún efecto sobre la HIE, en mujeres con gestaciones de riesgo que tomaron suplemento con aceite de pescado durante el embarazo. Este mismo grupo había realizado con anterioridad otra investigación con gestantes sanas a las que se suplementó la dieta con ácidos grasos de la serie n-3 durante el último trimestre de embarazo, y tampoco encontraron ningún efecto sobre la tensión arterial<sup>24</sup>. Tampoco vieron asociación entre la cantidad de ácidos grasos en la dieta y la incidencia de hipertensión, CIR o parto pretérmino<sup>35</sup>. Onwude et al. en un ensayo randomizado, doble ciego suplementaron con AGPCL de la serie n-3 (2,7g al día) a gestantes con riesgo de desarrollar EHE y no encontraron diferencias en la aparición de hipertensión gestacional o preeclampsia entre el grupo suplementado y el que recibió placebo<sup>33</sup>.

### 3. ÁCIDO FÓLICO E HIPERTENSIÓN EN EL EMBARAZO

En la actualidad está demostrado que uno de los factores implicados en el daño vascular de las gestantes con preeclampsia es la hiperhomocisteinemia, que causa una disfunción endotelial como consecuencia de un aumento del estrés oxidativo ocasionado por el aumento de la concentración de fibronectina, peróxidos lipídicos y triglicéridos plasmáticos. Estos cambios convierten el fenotipo anticoagulante del endotelio en procoagulante, lo que favorece la génesis trombótica<sup>277</sup>.

Durante la gestación la reducción de concentraciones de homocisteína en plasma puede mejorar la vascularización placentaria, la circulación placentaria y aumentar la eficacia de la transferencia materno-fetal de sustratos.

Numerosos estudios han puesto de manifiesto la existencia de una relación directa entre la hiperhomocisteinemia y la preeclampsia<sup>92,190,194-196,277</sup>. Dekker et al.<sup>190</sup> y Leeda et al.<sup>193</sup> encuentran una misma incidencia de hiperhomocisteinemia en sus gestantes con preeclampsia del 17.7%, mientras que De Vries et al.<sup>191</sup> apuntan un 24%.

Al igual que con el crecimiento intrauterino retardado, los niveles de homocisteína en el segundo trimestre de gestación no parecen predecir el desarrollo de una preeclampsia en el tercer trimestre<sup>194</sup>. No existe unanimidad sobre si la asociación entre homocisteína y enfermedades vasculares refleja una relación causal o, por el contrario, señala que la homocisteína es un marcador biológico de una lesión tisular o del propio proceso de aterogénesis<sup>278</sup>.

La presencia de hiperhomocisteinemia en pacientes con preeclampsia se ha relacionado con niveles disminuidos de ácido fólico con respecto al grupo control de embarazadas sanas<sup>95,193</sup>. Las pacientes tratadas con ácido fólico durante el segundo y tercer trimestre del embarazo desarrollan menos frecuentemente preeclampsia que las no tratadas<sup>95</sup>. Hernández-Díaz et al.<sup>279</sup> observaron que el aumento de presión arterial es menos probable entre las embarazadas que toman suplementos multivitamínicos que contienen ácido fólico. Aunque no confirman que sea este tipo de vitamina B, y no otro ingrediente de los suplementos, la sustancia que ejerce dicho efecto protector frente a la preeclampsia, consideran lógico que sea el ácido fólico, dada su capacidad para reducir los niveles de homocisteína. Observaron que el riesgo relativo de desarrollar hipertensión gestacional durante el mes

posterior a la suplementación con ácido fólico era de 0.55 comparado con la ausencia de suplementación en el mismo mes.

En el estudio Hordaland sobre homocisteína<sup>280</sup> los autores encontraron asociación entre las altas concentraciones de cisteína total plasmática (por encima del percentil 95) con riesgo de preeclampsia, parto prematuro y bajo peso al nacer. También Cotter et al. en sus publicaciones de 2001<sup>281</sup> y 2003<sup>282</sup> encontraban que las mujeres que desarrollaban preeclampsia leve o grave presentaban mayores concentraciones de homocisteína en plasma al comienzo del embarazo que aquellas que permanecieron normotensas durante el embarazo.

Sería, por tanto, conveniente administrar ácido fólico durante el segundo y tercer trimestre de gestación (no sólo en el primero) con el objetivo de disminuir la incidencia de preeclampsia, fundamentalmente las que puedan deberse a un aumento del homocisteína. Como la determinación de los niveles de homocisteína en gestantes no está protocolizada ni se hace de forma rutinaria, la administración de ácido fólico podría evitar la aparición de las posibles preeclampsias causadas por una hiperhomocisteinemia<sup>95</sup>. Sin embargo, Leeda et al.<sup>193</sup> encontraron en embarazos posteriores de pacientes que habían desarrollado preeclampsia previamente, un 50% de recurrencias a pesar del tratamiento con folatos, lo que puede indicar la persistencia de un daño vascular antiguo e irreversible y la implicación de otros factores, aún sin determinar, en el desarrollo de la preeclampsia.





## CAPÍTULO II: JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

---



## 1. JUSTIFICACIÓN

Existe amplia evidencia científica que indica que la calidad del aporte nutritivo en la mujer embarazada se asocia con el bienestar y la salud materna, la evolución de la gestación, la tasa de complicaciones y el crecimiento fetal<sup>115-118</sup>.

Los pescados y sus aceites son ricos en ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPCL), estos ácidos grasos, en particular las familias n-6 y n-3 desempeñan funciones de importancia durante la gestación, la lactancia y la infancia, ya que son constituyentes de los fosfolípidos de las membranas celulares. Tanto el AA como el DHA forman parte de las estructuras neurales y el DHA, en particular, se encuentra en las membranas de las sinapsis neuronales y de los segmentos externos de los fotorreceptores<sup>153</sup>.

Por otra parte, los AGPCL son precursores de prostaglandinas y se ha comprobado que modulan efectos inflamatorios y vasculares<sup>21</sup>. Dado que la preeclampsia y la hipertensión gestacional se asocian con vasoconstricción y daño endotelial, es de esperar que los AGPCL puedan disminuir estas respuestas.

Además, los AGPCL podrían atrasar el momento del parto de dos formas: primero, podrían atrasar el momento del inicio del parto y de la maduración cervical inhibiendo las prostaglandinas F<sub>2</sub> y E<sub>2</sub>, y segundo, podrían relajar el miometrio mediante el aumento de la producción de prostaciclina (PGI<sub>2</sub> y PGI<sub>3</sub>)<sup>25</sup>. Todo ello contribuiría a reducir la prematuridad.

La suplementación con folatos puede contribuir a la activación de la conversión de homocisteína en metionina, y ayudar a la reducción de las concentraciones plasmáticas de homocisteína<sup>86</sup>. Cantidades moderadamente elevadas de homocisteína en plasma se han relacionado con la propagación del daño vascular y el aumento de las tasas de enfermedad cardíaca coronaria<sup>96</sup>. En la actualidad está demostrado que uno de los factores implicados en el daño vascular de las gestantes con preeclampsia es la hiperhomocisteinemia, que causa una disfunción endotelial como consecuencia de un aumento del estrés oxidativo. Por lo tanto, el suplemento con ácido fólico durante la gestación disminuiría la homocisteína en plasma y esto contribuiría a la reducción de la tensión arterial materna<sup>95</sup>.

Se ha observado que la deficiencia de folato puede contribuir también a la arteriosclerosis y al daño vascular modificando el metabolismo de los ácidos grasos poliinsaturados (AGP) lo que llevaría también a otras patologías relacionadas con el déficit de estos AGP. Tras la administración de folato se observa un aumento de los AGP en plasma<sup>10</sup>.

Todo lo anteriormente expuesto ha llevado a la realización del presente trabajo de investigación en el que se pretende estudiar el efecto que la suplementación nutricional con DHA y/o 5-MTHF tiene sobre la gestante.

## **2. HIPÓTESIS**

1ª.- Los suplementos nutricionales con DHA durante la segunda mitad de la gestación aumentan las concentraciones plasmáticas de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga en la embarazada y en su recién nacido.

2ª.- La suplementación combinada de DHA+5-MTHF durante la segunda mitad de la gestación produce mayor aumento en la concentración plasmática de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga de la embarazada y de su hijo que la suplementación con DHA exclusivamente.

3ª.- La suplementación nutricional con DHA y/o 5-MTHF aumenta la duración de la gestación y determina el nacimiento de niños con mayor peso.

4ª.- La tensión arterial puede descender beneficiosamente en las gestantes que reciban suplementos nutricionales con DHA y/o 5-MTHF.

## **3. OBJETIVOS**

1º.- Analizar las concentraciones plasmáticas de las gestantes respecto a los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPCL), en particular las familias n-6 y n-3 y demostrar si la ingesta de suplementos nutricionales con DHA consiguen aumentar sus niveles en plasma materno y/o plasma del cordón umbilical.

2º.- Comprobar si existen diferencias en la duración de la gestación cuando se da suplemento nutricional con DHA durante el embarazo.

3°.- Estudiar si las gestantes que tomaron 5-MTHF además del DHA, tenían niveles más elevados de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga en plasma, y si esto implica mayor efecto sobre el control de la tensión arterial o la duración de la gestación.

4°.- Estimar el efecto de la suplementación nutricional con DHA y/o 5-metil-tetrahidrofolato (5-MTHF) durante el embarazo sobre otros parámetros de las madres y sus hijos: bioquímica sanguínea, peso e índice de masa corporal (IMC) materno, tipo de parto, peso, longitud e índice ponderal de Röhrer (IR) del recién nacido.

5°.- Evaluar el efecto del suplemento nutricional con AGPCL, en concreto ácido docosahexaenoico (DHA, 22:6n-3), sobre la tensión arterial durante la gestación.



## **CAPÍTULO III: MATERIAL Y MÉTODOS**





## 1. DISEÑO EXPERIMENTAL DEL ESTUDIO

El presente estudio consistió en una intervención nutricional durante el embarazo y la valoración de sus efectos sobre la mujer gestante y el recién nacido en: las concentraciones de los ácidos grasos en plasma materno, los valores de la tensión arterial materna, la duración del embarazo, los ácidos grasos en cordón umbilical, y la antropometría fetal, mediante un protocolo experimental, aleatorizado, doble ciego, con 4 grupos de estudio.

La realización del trabajo se inició en Octubre de 2001, en que se comenzó con la captación de las gestantes voluntarias, en Diciembre del 2002 se asistió el parto a la última gestante participante y en Mayo del 2003 se obtuvieron los últimos resultados de las concentraciones de los ácidos grasos en plasma.

## 2. SUJETOS

Participaron un total de 154 mujeres, antes de la semana 20 de embarazo, con gestaciones simples no complicadas. Las pacientes procedían de la Consulta de Tocología del Centro Periférico de Especialidades del Zaidín, dependiente del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

Los criterios de inclusión fueron: a) mujeres aparentemente sanas con gestaciones simples no complicadas y sin antecedentes de enfermedad hipertensiva del embarazo y/o parto pretérmino en gestaciones anteriores; b) edad comprendida entre 18 y 42 años en el momento de la entrada en el estudio; c) peso entre 50 y 90 Kg antes del embarazo; d) no ingesta de suplementos de aceite de pescado desde el inicio de la gestación; e) no ingesta de ácido fólico y/o vitamina B<sub>12</sub> después de la semana 16; f) intención de que el parto fuera atendido en el Hospital Universitario San Cecilio de Granada; g) no estar tomando parte o pretender hacerlo en ningún otro ensayo clínico; h) no seguir dietas vegetarianas o extravagantes.

De las 154 gestantes incluidas en el estudio, 8 tuvieron que abandonarlo, 7 por intolerancia al suplemento y/o emesis, y en uno de los casos se produjo una muerte fetal intraútero; de estas 8 gestantes, 4 pertenecían al grupo tratado con 5-MTHF, 3 al grupo que se trató con placebo y 2 al grupo tratado con DHA más 5-MTHF. El resto, 146 gestantes, cumplieron con la ingesta del suplemento hasta el final del embarazo, dejando de tomarlo

como máximo, alguna de ellas, 5 días durante el período de 5 semanas que transcurría entre revisión y revisión. El estudio se completó en estas 146 pacientes y sus recién nacidos, incluido el seguimiento y toma de muestras biológicas en el momento del parto.

En la Consulta de Tocología del Centro Periférico de Especialidades del Zaidín se informaba a las pacientes, con embarazos entre la semana 12 y la 20, sobre los objetivos y la naturaleza del estudio. Se les ofrecía una explicación oral y un folleto impreso informativo sobre el proyecto y se les aclaraban todas las dudas que pudieran surgir antes de obtener el consentimiento por escrito. Se dejaba claro que podían anular su consentimiento en cualquier momento sin que esto tuviera consecuencias negativas para el control de su embarazo. Si se cumplían todos los criterios de inclusión se les ofrecía un impreso de consentimiento que debían firmar antes de su entrada en el trabajo.

Cada paciente tenía un número de código para el proyecto, al que se había asignado de forma aleatoria un tipo de suplemento nutricional, el cual no era conocido ni por la paciente, ni por los médicos ni el resto del personal sanitario que la atendía durante el embarazo, ni por los profesionales que analizaron las distintas muestras.

A las gestantes se les proporcionó un número de teléfono al que podían llamar en cualquier momento para consultar cualquier duda que pudiera surgirles durante el embarazo.

### 3. SUPLEMENTOS DIETÉTICOS Y GRUPOS DE ESTUDIO

A las pacientes se les asignó de forma aleatoria y en un diseño experimental doble ciego uno de los cuatro tipos de suplemento dietético: a) con DHA (500 mg); b) con 5-metil-tetrahidro-folato (5-MTHF) (400 µg); c) con DHA (500 mg) + 5-MTHF (400 µg) y; d) placebo. Se realizó un seguimiento clínico, nutricional y bioquímico durante el embarazo y el parto.

Los cuatro grupos de intervención se correspondían con los cuatro tipos de suplementos nutricionales para gestantes suministrados por una empresa de reconocido prestigio nacional e internacional, y que seguían todas las recomendaciones de las RDA, Comités de Nutrición Europeos y expertos internacionales. Los suplementos tenían una base láctea y contenían vitaminas y minerales en cantidades que suplían los requerimientos adicionales estimados para la segunda mitad de la gestación pero con

diferencias, según los grupos, en cuanto al DHA y al 5-MTHF. El suplemento se tomaba una vez al día.

#### **4. ALEATORIZACIÓN**

La aleatorización se realizó en bloques de 20 números para asegurar que los cuatro grupos de intervención estuvieran representados por igual. Se prepararon 20 sobres que contenían cartas con uno de los cuatro números (1, 2, 3 y 4) y se introdujeron en una caja. Cada número de código del estudio se emparejó con el número de tratamiento que iba saliendo en cada carta. Se repitió el proceso 8 veces para asignar número de tratamiento a los 160 códigos correspondientes a las 160 gestantes que se iban a reclutar.

Debido a que el estudio se realizó con un diseño doble ciego, la asignación del número de grupo de tratamiento era sólo conocido por el fabricante de la fórmula.

Después de su asignación a un tipo de tratamiento, a las gestantes se les proporcionaban justo la cantidad de suplemento necesaria hasta su siguiente visita que se realizaba en la semana 25 ( $\pm 1$  semana) para control habitual de la gestación. En ese momento se hacía recuento de las dosis de suplemento que la paciente no se había tomado y se les volvía a entregar el suplemento necesario hasta la siguiente visita en la semana 30 ( $\pm 1$  semana). Las pacientes eran atendidas individualmente por lo que no había riesgo de confusión de los tratamientos entre las pacientes. Este proceso se repitió en cada visita.

#### **5. MÉTODO DEL ESTUDIO Y RECOGIDA DE DATOS Y MUESTRAS BIOLÓGICAS**

Una vez que las gestantes se incluían en el estudio se concertó una cita en la semana 20 de embarazo ( $\pm 1$  semana). En esta primera visita se les asignaba su número de código para el estudio con su número de suplementación correspondiente, se les realizaba la historia clínica, la revisión obstétrica y se recogían muestras de sangre y orina.

El estudio se llevó a cabo en un horario de consulta fuera del habitual de las consultas del Hospital, intentando que se dieran las mejores condiciones posibles para el control del embarazo de estas pacientes y para que las muestras pudieran tomarse y procesarse de manera correcta.

Los datos y muestras de las gestantes participantes se recogían en 3 ocasiones: a) en la semana  $20\pm 1$  (a la entrada en el estudio, previamente a la administración del suplemento); b) en la semana  $30\pm 1$  y c) en el parto. En cada visita se controlaba el cumplimiento de la toma del suplemento.

A parte de estas visitas las embarazadas acudían en la semana 25 y 35, y con mayor periodicidad a partir de la semana 37 para control habitual de su embarazo. Se asistió a todas ellas en el momento del parto para poder recoger las muestras correspondientes y porque se llegó con las madres al compromiso de que se les atendería personalmente en ese momento. Tras el parto se procedía a la toma de medidas antropométricas del recién nacido.

La encuesta dietética se realizó de forma individualizada, al inicio del estudio, por una experta en dietética y nutrición, mediante registros de consumo de 24 horas de los tres días anteriores a la encuesta.

El protocolo de recogida de datos y muestras se estableció en base a los criterios de seguimiento de la embarazada promulgados por la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y además se recogieron los datos que se consideraron con influencia sobre el desarrollo del estudio.

## 5.1 RECOGIDA DE MUESTRAS BIOLÓGICAS

En las visitas de las semanas 20 y 30, a parte del control normal del embarazo, se procedió a la extracción de sangre, tras ayuno de al menos 4 horas, para las determinaciones analíticas. Se realizó por venopunción extrayéndose las muestras rutinarias para el control del embarazo y, a parte, 3 cc de sangre para las determinaciones del estudio.

En el momento del parto se tomó una muestra de 3 cc de sangre venosa materna (máximo una hora antes o después del expulsivo) y 3 cc de sangre de la vena umbilical (la muestra del cordón se extrajo tras el clampaje del extremo placentario del cordón umbilical antes del alumbramiento; se conseguía un amplio segmento del cordón y se realizaba punción y aspiración utilizando jeringas y agujas estériles). Previa a la punción se realizó limpieza del cordón con una gasa impregnada en alcohol isopropil para evitar la contaminación con sangre materna.

## 5.2 PREPARACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Las muestras de sangre se depositaron en tubos de hemólisis con EDTA-K3 y se conservaron a +4°C hasta su centrifugación. El tiempo transcurrido hasta su procesamiento fue menor de 2 horas. Para la obtención del plasma se centrifugó la sangre a 3500 r.p.m durante 10 minutos y se recogió en alícuotas de 100 y 200 mL que se congelaron en nitrógeno líquido y se almacenaron a -70°C hasta el momento de su análisis.

### 5.2.1 Material general de laboratorio

El material que se relaciona a continuación ha sido utilizado en todas las técnicas que se describen en este apartado:

Centrífuga Heraeus Labofuge® Ae; congelador Giralto Revco® de -70°C; micropipetas Daslab® y Nichyrio® modelo 5000; micropHmetro Crison® 2001; agitador magnético Agimatic-n® Selecta P; balanza electrónica Giralto® ER-60A; matraces, probetas y vasos de laboratorio de diferentes tamaños.

## 6. MEDIDA DE LA TENSIÓN ARTERIAL

La valoración de la tensión arterial se realizó de la siguiente forma, de acuerdo con las pautas de la SEGO<sup>237</sup>:

La gestante sentada y el brazo descansando sobre una mesa a nivel del corazón habiendo permanecido en esta posición al menos 5 minutos antes de la medición.

El manguito que tenía una bolsa de aire de unos 12-15 cm de ancho, rodeaba al menos el 80% de la circunferencia del brazo, quedando bien ajustado en el brazo a la altura del corazón.

La bolsa de aire se insufló rápidamente y se vació a razón de 2-3 mm Hg por segundo. Se tomó como presión definitiva la media de dos lecturas.

La presión diastólica se valoró en la V fase de Korotkoff, es decir, cuando desaparecen los sonidos del latido cardíaco.

## 7. EVALUACIÓN NUTRICIONAL

Para conocer los hábitos alimentarios de las mujeres embarazadas participantes en el proyecto, en el momento de inicio del estudio (semana 20) a las madres se les recogía la “frecuencia de consumo de alimentos mediante pesada” a través de una encuesta. Se les preguntaba con qué frecuencia (nunca, n° veces al día, n° de veces a la semana, n° veces al mes) y qué tamaño de porción consumían de cada alimento.

La evaluación de las encuestas nutricionales se realizó mediante el programa informático Novartis Dietsource Versión 1.7.01, que transforma los alimentos en sus correspondientes nutrientes y el cual contiene todas las recetas de los platos elaborados. Se basa en las tablas de composición de alimentos de Novartis Nutrition de 1997 (4ª edición) de Jiménez-Cruz. De este modo se conocen los valores de energía, macronutrientes y micronutrientes consumidos por cada mujer en cada uno de los períodos estudiados. Esto permite conocer y comparar si la ingesta diaria de las mujeres en el embarazo se encuentra en el rango óptimo considerado por las tablas de ingestas recomendadas para este periodo (RDA, 2002).

## 8. ANALISIS BIOQUIMICOS: PERFIL LIPÍDICO PLASMÁTICO

### 8.1 EXTRACCIÓN DE LÍPIDOS PLASMÁTICOS

El método empleado para la extracción de los lípidos del plasma fue el de Kolarovic y Fournier<sup>283</sup>.

Se tomaron 0.2 mL de plasma y se le añadió el estándar interno con jeringa Hamilton: 100 µl de una solución clorofórmica:

- 0.25 mg/mL de pentadecanoína
- 0.35 mg/mL de pentadecanoilfosfatidilcolina
- 0.40 mg/mL de éster de colesterol del ácido heptadecanoico
- 0.05 mg/mL del ácido pentadecanoico,

De esta forma la concentración final del ácido pentadecanoico libre en la muestra fue de 1.05 mg/mL. Se agitó el vórtex de modo rápido.

En tubos Pirex se añadieron 4mL de hexano-isopropanol 3:2 con 25 mg/l de BHT (opcionalmente se añadió 1 mL de HCL 0,01 N para precipitar las

proteínas y 0.1 mL de  $MgCl_2$  al 0,25% como antiemulsionante). La preparación fue extemporánea.

Se agitó en vórtex la mezcla durante un minuto y se centrifugó a 1.500 g (3000 r.p.m.) durante 10 minutos a 4°C (se observó cómo quedaba en 5 min).

Se obtuvieron dos fases: una inferior acuosa y otra superior con los lípidos y el hexano.

Así, se extrajo la fase superior (sin agotarla) con pipeta Pasteur y chupete y se guardó esa fase en tubos Pirex.

La fase acuosa que se obtuvo, se re-extrajo 3 veces añadiendo (cada vez) 4 mL de hexano, agitando la mezcla durante un minuto y centrifugándola a 1500 g (3000 r.p.m.) durante 10 minutos a 4°C. Se recogió la fase orgánica sobre los tubos Pirex. La fase acuosa se eliminó.

Se conservó a -20°C hasta posterior manipulación (24h).

Cuando se fueron a procesar las muestras, se llevó a sequedad la fase del hexano en corriente de  $N_2$  gaseoso.

## 8.2 METILACIÓN Y TRANS-ESTERIFICACIÓN DE LOS ÁCIDOS GRASOS PLASMÁTICOS

El método seguido para la determinación de ácidos grasos, fue el descrito por Lepage y Roy<sup>284</sup>. Este método presenta la ventaja de realizar la extracción lipídica y la transesterificación de los ácidos grasos en una sola etapa.

Soluciones reactivas:

Metanol: benceno 4:1 (v/v)

Estándar interno: ácido pentadecanoico (15:0) 0.4 mg/mL de hexano

Estándar externo: solución patrón de distintos ácidos grasos (14:0 a 22:6n-3)

$K_2CO_3$  al 6% en agua desionizada.

Método:

Se partió de 100  $\mu$ l de muestra, sobre los que se añadió 2 mL de la mezcla metanol: benceno. La mezcla se agitó durante 30 segundos y se

añadió 200  $\mu$ l de cloruro de acetilo lentamente, con agitación constante y bajo la campana de extracción de gases. Los tubos se cerraron herméticamente y se incubaron en un baño de agua a 100°C durante 1 hora.

Seguidamente se enfriaron en un baño de hielo picado y se añadieron 2 mL de  $K_2CO_3$  al 6%, cuya finalidad es parar la reacción y neutralizar la mezcla. Se agitaron los tubos durante 1 minuto y se centrifugaron a 1700 g durante 10 minutos a 4°C.

Se recogió la fase bencénica, donde se encontraban disueltos los ésteres metílicos de los ácidos grasos, con una pipeta Pasteur y se evaporó gaseando con nitrógeno.

### 8.3 ANÁLISIS CROMATOGRÁFICO DE LOS ÉSTERES METÍLICOS DE LOS ÁCIDOS GRASOS

La cuantificación de los ésteres metílicos de los ácidos grasos se realizó por cromatografía gas-líquido. Las muestras evaporadas bajo nitrógeno se resuspendieron en 100  $\mu$ l de hexano, se inyectaron 2  $\mu$ l. Se empleó una columna SUPELCO PHASE: SP™ 2330 F.S. Columna capilar de 60 m de longitud, 32 mm de diámetro interno y un grosor de 20  $\mu$ m. Las condiciones de análisis fueron:

A. Flujo de los gases del detector:

- Hidrógeno 30 mL/min.
- Aire 400 mL/min
- Nitrógeno 4 mL/min

B. Flujo del gas portador: (la relación de participación utilizada fue 60: 1)

- Flujo de entrada 60 mL/min
- Flujo en columna 1 mL/min

C. Programa de temperaturas:

El desarrollo cromatográfico se desarrolló en gradiente de temperatura, con duración total de 40 min. La rampa de temperaturas fue la siguiente:

- 5 min hasta 160°C
- 6 min hasta 195°C
- 6 min hasta 220°C
- 6 min hasta 230°C
- 12 min a 230°C
- 5 min hasta 160°C



La identificación cromatográfica y cuantificación de los ácidos grasos fue realizada mediante comparación con los tiempos de retención de los ésteres metílicos de ácidos grasos de soluciones patrón de cada uno de ellos. Los resultados se expresaron en mg/dL de plasma. Se midieron: DHA, AA, AG saturados, AG monoinsaturados, AGPCL de la serie n-3, de la serie n-6, y AGPCL totales.

## 9. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio implica una intervención dietética, recogida de muestras de sangre (materna y cordón umbilical) y de orina, y de información personal sobre los sujetos participantes.

Desde el punto de vista ético la intervención dietética prevista puede considerarse como carente de riesgo incluso en mujeres embarazadas<sup>133</sup>. Además, el suplemento dietético contiene nutrientes que son constituyentes naturales de las dietas europeas comunes. Por ejemplo, la mejor fuente de DHA es el pescado, mientras que los folatos se encuentran principalmente en los vegetales de hoja verde. Las dosis que se van a utilizar de estos nutrientes no tienen ningún efecto secundario conocido.

Las recomendaciones diarias para el ácido fólico son de un máximo de 1000  $\mu\text{g}$ , ya que un aporte mayor probablemente enmascararía una deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>. Con el 5-MTHF no existe este problema pero, de todos modos, la dosis que se ha utilizado es de 400  $\mu\text{g}$ , menor que el máximo recomendado.

La dosis de 500 mg al día de DHA no implica ningún riesgo ni para la madre ni para el feto. Nelson et al.<sup>285</sup> administraron 6 g de DHA al día a adultos sanos voluntarios y no encontraron ningún efecto secundario con esta dosis. Hansen et al.<sup>286</sup> suplementaron con 4 g de DHA a varones sanos con dietas ricas en grasas altamente saturadas y tampoco encontraron efectos secundarios.

Las técnicas para la obtención de datos son no invasivas, a excepción de la recogida de muestras sanguíneas en las madres que implica un mínimo riesgo de complicaciones menores, como puede ser un hematoma, y por otra parte, la extracción se hace coincidir con la recogida de muestras habituales para el control del embarazo, por lo que no supone un aumento del riesgo.

La información recogida se trató de forma estrictamente confidencial. Cualquier asociación entre los nombres de los sujetos y los datos se eliminó antes de la evaluación de los datos para que el anonimato pudiera estar asegurado.

Durante el reclutamiento las mujeres embarazadas, y sus respectivas parejas, fueron informadas ampliamente sobre el estudio y tuvieron la oportunidad de discutir cualquier detalle o duda que surgió.

El protocolo del estudio ha sido autorizado por la Comisión de Ética y Ensayos Clínicos del Hospital Universitario San Cecilio y el Comité de Ética del Vicerrectorado de Investigación de la Universidad de Granada, y se cubrieron todos los requisitos establecidos en la Declaración de Helsinki de 1993.

## 10. TRATAMIENTO DE LOS DATOS Y EVALUACIÓN ESTADÍSTICA

Para el tratamiento de los datos obtenidos en el estudio se desarrollaron varias bases de datos que contenían todas las variables estudiadas para cada sujeto. Cada base de datos correspondía a un momento del estudio (semana 20, semana 30, parto y recién nacido. Para la tensión arterial también semana 25 y 35). Una vez finalizado el trabajo se procedió a la unión de las seis bases de datos en un solo archivo que permitiera el análisis de las variables a lo largo del tiempo en cada uno de los grupos de estudio.

Las bases de datos se crearon utilizando el programa Excel versión 5.0 y posteriormente se ha procedido a su transformación en archivos de datos del Statistical Package for the Social Sciences (Paquete Estadístico para Ciencias Sociales) SPSS versión 11.0 utilizando el módulo de Captura de Bases de datos de dicho paquete estadístico, con el cual se realizó la mayor parte del tratamiento de los datos.

### 10.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Se calcularon los estadísticos descriptivos fundamentales: media, desviación típica, valores mínimo y máximo para cada una de las variables utilizando los módulos correspondientes del SPSS. Este procedimiento permitió, también, revisar y depurar los datos y comprobar si existía algún valor que se hubiera introducido erróneamente.

Para las variables cuantitativas discretas (nº de partos, embarazos..) y para las cualitativas (tipo de vivienda (rural o urbana), tipo de parto (eutócico, instrumental o cesárea)..) se han calculado las frecuencias absolutas de aparición de cada modalidad de la variable considerada, así como sus frecuencias relativas expresadas en tantos por ciento.

## 10.2 ESTADÍSTICA INFERENCIAL

La prueba de Shapiro-Wilk y Kolmogorov-Smirnov analizó si las variables estudiadas seguían una distribución normal . En el caso de que alguna variable no siguiera la curva normal se procedió a realizar su transformación en logaritmos, raíz cuadrada etc. que lograra normalizar los datos.

Se estudió la homogeneidad de las varianzas entre grupos aplicando el test de Levene. Para el análisis de la varianza se tuvo en cuenta la prueba de esfericidad de Bartlett, puesto que si este test es significativo habrá que considerar las correcciones de Greenhouse-Geisser y Huynh-Feldt que realizan una “penalización” sobre los grados de libertad del análisis de la varianza al no cumplirse esta condición, con lo cual el test es más exigente para dar significaciones (se evitan significaciones falsas).

Dado que el principal interés del estudio es la comparación de las variables medidas en distintos momentos sobre los mismos individuos, se realizaron todas las comparaciones utilizando los test para muestras apareadas o dependientes.

El procedimiento aplicado ha sido el de Modelo Lineal General de Medidas Repetidas considerando un factor intra-grupo (momento del embarazo) y un factor inter-grupo: suplementos nutricionales (con 4 niveles) realizándose el test de Chi-cuadrado y el análisis de varianza.

Tras dicho análisis en aquellas variables donde el resultado fue significativo, se realizaron las correspondientes comparaciones entre los distintos instantes analizados y/o entre los diferentes grupos de suplementación nutricional. En los casos en que la interacción entre ambos fue significativa se procedió a analizar dichas diferencias. Para ello, se aplicó el test de Scheffé para las comparaciones *post hoc* utilizándose el programa Statistica versión 4.1 de StatSoft.

Se estudió el grado de dependencia de las distintas variables calculando los correspondientes coeficientes de correlación de Pearson con sus niveles de significación.

En todos los tests aplicados un resultado se consideró significativo y por tanto indicativo de que podemos concluir que existe diferencia entre ambas poblaciones, cuando el valor  $p$  (nivel de significación) fue inferior o igual a 0,05, considerándose muy significativo cuando  $p$  fue menor que 0,01 y altamente significativo si  $p$  es menor que 0,001.

## **CAPÍTULO IV: RESULTADOS**

---



## 1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Las características basales de las 146 gestantes que completaron el estudio se reflejan en la tabla 4.I. La media de edad fue de  $30.17 \pm 5.09$  años, con un rango entre 18 y 42 años. El peso medio al inicio del estudio fue de  $67.24 \pm 8.94$  Kg. Las gestantes eran primigestas en el 56,9% de los casos y para el resto (43,1%) se trataba de su segundo o siguientes embarazos. En ese momento fumaban el 18,49% de las embarazadas, y el número de cigarrillos consumidos oscilaba entre 3 y 140 a la semana (un 13% del total de fumadoras había dejado de fumar en la semana 30). Las cifras de tensión arterial se encontraban dentro de los valores normales en todas ellas, lo que era un requisito para su entrada en el estudio, y oscilaron entre 135 y 80 mm Hg para la tensión sistólica y entre 85 y 40 mm Hg para la diastólica (tabla 4.I).

**Tabla 4.I.** *Características basales de las gestantes al inicio del estudio (semana 20 de gestación)*

	<b>n</b>	<b>Media</b>	<b>DT</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
<b>Edad (años)</b>	146	30,17	5,09	18,00	42,00
<b>Talla (cm)</b>	146	161,59	6,26	147,00	183,00
<b>Peso (Kg)</b>	146	67,24	8,94	51,40	91,00
<b>IMC</b>	146	25,80	3,50	18,97	39,11
<b>Embarazos</b>	146	1,81	1,07	0,00	6,00
<b>Partos</b>	146	0,54	0,77	0,00	5,00
<b>TA máxima</b>	146	109,10	11,71	80,00	135,00
<b>TA mínima</b>	146	65,69	8,66	40,00	85,00
<b>Nº cig/sem</b>	27	54,81	45,54	3,00	140,00

n: número de casos, DT: Desviación Típica, IMC: Índice de masa corporal, TA: Tensión arterial en mm Hg, Nº cig/sem: número de cigarrillos por semana

En cuanto a los antecedentes personales presentaban: incompatibilidad Rh (9,59%), varices (8,9%), metrorragia del primer trimestre (13,01%) o anemia (5,48%) en gestaciones anteriores y otro tipo de complicaciones menores en otros embarazos (6,16%). El 26,71% tenía antecedentes familiares de HTA o diabetes.

**Tabla 4.II.** *Valores de los ácidos grasos en plasma materno(mg/dL) y sus índices en la semana 20 de gestación (inicio del estudio)(nº de casos = 118)*

<b>ÁCIDOS GRASOS</b>	<b>Media</b>	<b>DT</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
<b>DHA</b>	12,78	3,62	6,72	23,57
<b>AA</b>	27,90	6,96	13,02	44,85
<b>AA/DHA</b>	2,27	0,57	0,98	4,52
<b>AG SAT</b>	120,75	25,39	67,08	195,72
<b>AGM</b>	95,98	23,82	44,43	170,89
<b>AGP n-6</b>	150,03	29,32	98,50	279,16
<b>AGP n-3</b>	17,05	6,13	7,65	43,36
<b>AGPtotales</b>	167,09	32,76	106,16	322,52
<b>AGM/AGP</b>	0,57	0,10	0,36	0,88
<b>n-6/n-3</b>	9,50	2,56	4,63	16,74

DT: Desviación Típica, DHA: Ácido docosahexaenoico, AA: Ácido araquidónico, AG SAT: Ácidos grasos saturados, AGM: Ácidos grasos monoinsaturados, AGP n-6: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-6, AGP n-3: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-3, AGP: Ácidos grasos poliinsaturados

A lo largo del embarazo entre el 10 y el 11% de las gestantes de cada grupo sufrió anemia, hubo 2 casos de oligoamnios, uno en el grupo que recibió 5-MTHF (2,86%) y otro en el grupo placebo (2,63%) y un caso de metrorragia del tercer trimestre en el grupo que tomó DHA (2,63%). Entre la semana 30 y el parto hubo 8 casos de preeclampsia leve (5,48%) {5 en el grupo que recibió DHA (13,16%), 1 en el grupo que tomó 5-MTHF (2,86%) y 2 en el grupo que recibió placebo (5,26%)}. En el momento del parto hubo 8 casos de registro cardiotocográfico (RCTG) patológico (3 en el grupo suplementado con DHA (7,89%), 1 en el grupo que recibió 5-MTHF (2,86%), 3 en el grupo que tomó placebo (7,89%) y 1 en el grupo que suplementado con DHA más 5-MTHF (2,86%). Hubo 16 casos de rotura prematura de membranas (5 en el grupo que recibió DHA (13,16%), 3 en el



grupo suplementado con 5-MTHF (8,57%), 3 en el grupo que recibió placebo (7,89%) y 5 en el grupo que tomó DHA más 5-MTHF (14,29%).

El 70,5% de las gestantes vivía en el medio rural y el resto, 29,5%, en el urbano. La mayor parte de ellas (62,9%) tenían estudios elementales, dos de ellas carecían de estudios (1,37%), el 30,65% tenían estudios secundarios, y sólo un 4,83% tenían estudios universitarios. Casi la mitad de ellas (47,54%) realizaban actividades laborales fuera del hogar.

Los valores basales (semana 20 de gestación) de los distintos ácidos grasos plasmáticos, que se han medido en el estudio: ácido docosaheptaenoico (DHA), ácido araquidónico (AA), ácidos grasos saturados (AG SAT), ácidos grasos monoinsaturados (AGM), ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-6 (AGP n-6), ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-3 (AGP n-3) y ácidos grasos poliinsaturados totales (AGP), así como los índices AGM/AGP, AA/DHA y n-6/n-3, quedan reflejados en la tabla 4.II. (Se dispuso de resultados en un total de 118 gestantes, el resto de muestras se perdieron en las maniobras de procesamiento, transporte y análisis de las mismas).

Los resultados del análisis de los parámetros bioquímicos realizado al inicio del estudio se exponen en la tabla 4.III. La mayoría de las gestantes presentaban valores normales salvo algún caso de hiperglucemia, que se repetiría a lo largo del estudio, y ligera hipertransaminemia que desapareció durante el embarazo (en esta primera toma de muestras se obtuvieron sólo 60 resultados del análisis de la GPT debido a que cuando se inició el estudio, y dado que las muestras se obtenían por la tarde, el Laboratorio de Bioquímica no tenía la posibilidad de realizar este análisis).

Se han analizado 73 variables en cada grupo, 292 en total. Los cuatro grupos de embarazadas eran homogéneos para todas las variables estudiadas (demostrado mediante el Test de Levene para la homogeneidad de la varianza) salvo para los AGP totales y los AGPCL de la serie n-6 ( $F(3)=3,4$ ;  $p=0,02$  y  $F(3)=3,5$ ;  $p=0,018$  respectivamente) en los que se encontraron diferencias significativas entre los grupos (en las tablas 4.IV, 4.V, 4.VI y 4.VII se exponen los valores de las distintas variables según los grupos de suplemento nutricional que se establecieron tras la aleatorización).

**Tabla 4.III.** Valores de glucosa, urea, creatinina, GOT, GPT y Calcio en mg/dL a la entrada en el estudio (semana 20 de gestación)

	n	Media	DT	Mínimo	Máximo
<b>Glucosa</b>	144	80,81	10,83	60,00	136,00
<b>Urea</b>	144	20,39	4,74	9,00	36,00
<b>Creatinina</b>	142	0,52	0,09	0,30	0,90
<b>GOT</b>	141	24,14	6,27	14,00	47,00
<b>GPT</b>	60	21,93	11,57	11,00	68,00

n: número de casos, DT: Desviación Típica, GOT: Transaminasa glutámico oxalacética, GPT: Transaminasa glutámico pirúvica

**Tabla 4.IV.** Media y desviación típica de las características de las gestantes al inicio del estudio (semana 20 de gestación) agrupadas según el suplemento nutricional que recibieron posteriormente

	Grupo DHA n = 38 (media±DT)	Grupo 5-MTHF n = 35 (media±DT)	Grupo Placebo n = 38 (media±DT)	Grupo DHA + 5-MTHF n = 35 (media±DT)
<b>Edad (años)</b>	29,05 ± 5,37	30,26 ± 5,63	31,29 ± 4,77	30,09 ± 4,47
<b>Talla (cm)</b>	162,66 ± 6,81	161,40 ± 6,79	160,78 ± 6,13	161,54 ± 5,30
<b>Peso (Kg)</b>	69,46 ± 9,75	67,79 ± 9,59	64,59 ± 7,96	67,24 ± 7,99
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	26,31 ± 3,80	26,16 ± 4,33	25,00 ± 2,80	25,78 ± 2,94
<b>Embarazos</b>	1,71 ± 0,98	2,03 ± 1,22	1,82 ± 1,04	1,69 ± 1,08
<b>Partos</b>	0,39 ± 0,64	0,56 ± 0,99	0,58 ± 0,60	0,64 ± 0,86
<b>TA máxima</b>	112,30 ± 13,15	107,43 ± 11,27	107,97 ± 11,21	108,57 ± 10,89
<b>TA mínima</b>	67,70 ± 10,45	63,86 ± 8,14	65,27 ± 8,49	64,31 ± 12,29

DHA: Ácido docosahexaenoico, 5-MTHF: 5- Metil-tetrahidro-folato, n: número de casos, DT: Desviación típica, IMC: Índice de masa corporal, TA: Tensión arterial en mm Hg. (Existió homogeneidad de varianzas entre grupos)

**Tabla 4.V. Porcentaje de gestantes que fumaban al inicio del estudio (semana 20 de gestación) agrupadas según el suplemento nutricional que recibieron posteriormente**

Semana 20	Grupo DHA		Grupo 5-MTHF		Grupo Placebo		Grupo DHA+ 5-MTHF	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>No fumadoras</b>	31	81,58	26	74,29	33	86,84	25	71,43
<b>Fumadoras</b>	7	18,42	9	25,71	5	13,16	10	28,57

DHA: Ácido docosahexaenoico, 5-MTHF: 5- Metil-tetrahidro-folato, n: número de casos

**Tabla 4.VI. Valores de ácidos grasos en plasma materno (mg/dL) y sus índices a la entrada en el estudio (semana 20 de gestación) distribuidos según los grupos de suplemento nutricional que recibieron posteriormente**

Semana 20	Grupo DHA	Grupo 5-MTHF	Grupo Placebo	Grupo DHA + 5-MTHF
	(media±DT)	(media±DT)	(media±DT)	(media±DT)
n	33	28	26	31
<b>DHA</b>	13,60 ± 3,96	12,39 ± 3,57	12,36 ± 3,99	12,64 ± 2,97
<b>AA</b>	30,37 ± 6,93	26,51 ± 7,04	25,12 ± 6,20	28,86 ± 6,69
<b>AA/DHA</b>	2,34 ± 0,64	2,20 ± 0,50	2,16 ± 0,59	2,34 ± 0,55
<b>AG SAT</b>	125,9 ± 21,26	122,05 ± 26,26	114,81 ± 28,26	119,01 ± 26,09
<b>AGM</b>	100,88 ± 23,41	98,59 ± 24,96	88,34 ± 24,26	94,81 ± 22,20
<b>AGP n-6*</b>	160,65 ± 31,03	150,36 ± 26,76	136,50 ± 23,21	149,80 ± 30,83
<b>AGP n-3</b>	18,94 ± 7,57	16,03 ± 5,53	16,57 ± 5,91	16,37 ± 4,85
<b>AGPtotales*</b>	179,59 ± 35,59	166,39 ± 29,83	153,07 ± 26,78	166,17 ± 33,06
<b>AGM/AGP</b>	0,56 ± 0,08	0,59 ± 0,11	0,58 ± 0,11	0,58 ± 0,11
<b>n-6/n-3</b>	9,36 ± 2,98	9,95 ± 2,15	8,94 ± 2,39	9,71 ± 2,59

DHA: Ácido docosahexaenoico, 5-MTHF: 5- Metil-tetrahidro-folato, DT: Desviación típica, n: número de casos, AA: Ácido araquidónico, AG SAT: Ácidos grasos saturados, AGM: Ácidos grasos monoinsaturados, AGP n-6: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-6, AGP n-3: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-3, AGP: Ácidos grasos poliinsaturados, (\*:diferencias significativas en el test de homogeneidad entre los grupos,  $p < 0,05$ )

**Tabla 4.VII.** Concentraciones medias de glucosa, urea, creatinina, GOT, GPT y Calcio en mg/dL a la entrada en el estudio (semana 20 de gestación) agrupadas según el suplemento nutricional que recibieron posteriormente

Semana 20	n	Grupo DHA	Grupo 5-MTHF	Grupo Placebo	Grupo DHA + 5- MTHF
		(media±DT)	(media±DT)	(media±DT)	(media±DT)
<b>Glucosa</b>	38	79,03 ± 8,78	35 83,51 ± 13,58	36 79,19 ± 10,37	35 81,9 ± 10,01
<b>Urea</b>	38	19,82 ± 4,66	35 20,17 ± 4,77	36 20,36 ± 4,66	35 21,26 ± 4,95
<b>Creatinina</b>	37	0,49 ± 0,10	35 0,51 ± 0,09	36 0,53 ± 0,10	34 0,55 ± 0,10
<b>GOT</b>	37	24,86 ± 6,79	34 23,29 ± 5,35	35 23,60 ± 6,45	35 24,77 ± 6,47
<b>GPT</b>	15	24,00 ± 13,72	16 20,69 ± 9,71	15 19,93 ± 10,58	14 23,29 ± 12,75
<b>Calcio</b>	38	8,95 ± 0,23	35 8,96 ± 0,37	35 9,04 ± 0,28	35 8,97 ± 0,29

DHA: Ácido docosahexaenoico, 5-MTHF: 5- Metil-tetrahidro-folato, DT: Desviación Típica, n: número de casos, GOT: Transaminasa glutámico oxalacética, GPT: Transaminasa glutámico pirúvica. (Existió homogeneidad de varianzas entre grupos)

## 1.1 EVALUACIÓN NUTRICIONAL

Se analizaron un total de 146 encuestas dietéticas. En la tabla 4.VIII se expone la ingesta diaria, en la semana 20, de cada uno de los macro y micronutrientes que se analizaron en las gestantes participantes, con especial énfasis en lo que se refiere a ácidos grasos.

No se han demostrado diferencias significativas al inicio del estudio, antes de la suplementación nutricional, entre los distintos grupos, en cuanto a la ingesta diaria de proteínas, hidratos de carbono, lípidos totales, ácidos grasos saturados, ácidos grasos monoinsaturados, ácidos grasos poliinsaturados, DHA y ácido fólico (tablas 4.IX).

**Tabla 4.VIII.** Datos nutricionales de las gestantes participantes en el estudio (n=146)

	Media	DT	Mínimo	Máximo
<b>Energía (Kcal/d)</b>	2788,79	667,16	595,26	4764,00
<b>Lípidos (g/d)</b>	146,33	38,83	79,37	283,07
<b>AG SAT(g/d)</b>	34,87	10,63	16,06	78,60
<b>AGM (g/d)</b>	70,01	20,28	41,34	155,96
<b>AGP totales (g/d)</b>	16,31	8,97	7,76	88,31
<b>DHA (g/d)</b>	0,31	0,25	0,00	1,66
<b>Proteínas (g/d)</b>	99,35	25,44	55,01	214,57
<b>Hidratos de carbono (g/d)</b>	270,18	65,45	143,43	478,73
<b>Fibra total (g/d)</b>	27,47	7,11	12,54	46,96
<b>Ac. Fólico (µg/d)</b>	335,33	105,73	156,21	678,33

n: nº de casos, DT: Desviación Típica, d: día, AG SAT: Ácidos grasos saturados, AGM: Ácidos grasos monoinsaturados, AGP: Ácidos grasos poliinsaturados, DHA: Ácido docosahexaenoico, Ac.: Ácido

**Tabla 4.IX.** Datos nutricionales de las gestantes participantes en el estudio divididas según el grupo de suplemento nutricional que recibirían posteriormente

	Grupo DHA (n=38)	Grupo 5-MTHF (n=34)	Grupo Placebo (n=41)	Grupo DHA+5- MTHF (n=33)
	(media± DT)	(media± DT)	(media± DT)	(media± DT)
<b>Lípidos (g/d)</b>	147,92 ± 28,84	133,21 ± 34,23	152,17 ± 42,77	156,50 ± 54,71
<b>AG SAT(g/d)</b>	34,76 ± 7,98	31,93 ± 10,69	36,11 ± 10,17	36,35 ± 13,98
<b>AGM (g/d)</b>	70,20 ± 16,48	62,46 ± 15,39	71,86 ± 18,65	75,09 ± 29,09
<b>AGP Totales (g/d)</b>	14,99 ± 4,12	14,46 ± 4,28	15,89 ± 4,70	20,58 ± 17,39
<b>DHA (g/d)</b>	0,27 ± 0,13	0,29 ± 0,19	0,38 ± 0,37	0,30 ± 0,23
<b>Ac. Fólico (µg/d)</b>	344,26 ± 111,26	300,70 ± 83,56	353,29 ± 123,67	334,49 ± 89,45

DHA: Ácido docosahexaenoico, 5-MTHF: 5- Metil-tetrahidro-folato, n: número de casos, DT: Desviación Típica, d: día, AG SAT: Ácidos grasos saturados, , AGP: Ácidos grasos poliinsaturados, DHA: Ácido docosahexaenoico, Ac.: Ácido (no existieron diferencias significativas entre grupos)

## 2. ANÁLISIS INFERENCIAL Y DE CORRELACIÓN

### 2.1 ANÁLISIS DEL EFECTO DE LOS DISTINTOS TIPOS DE SUPLEMENTACIÓN NUTRICIONAL DURANTE LA GESTACIÓN SOBRE LOS ÁCIDOS GRASOS ANALIZADOS EN PLASMA MATERNO

Se estudió el efecto que las distintas suplementaciones nutricionales ofrecidas en el estudio tuvieron sobre el perfil de los ácidos grasos y sus índices en plasma materno, a lo largo de la gestación y en el momento del parto.

#### 2.1.1 DHA

Los grupos cuyo suplemento incluía DHA son los únicos que presentaron un aumento significativo en las concentraciones de DHA en plasma en la semana 30 y en el momento del parto con respecto a la basal (semana 20 de gestación) (fig.4.1 y 4.2).

Al comparar las concentraciones plasmáticas de DHA en cada momento del estudio y observar las diferencias que existen entre los grupos, se vio que no había diferencias estadísticamente significativas en los valores basales. Al pasar a la semana 30 de gestación, las diferencias se hicieron significativas entre el grupo que tomó DHA sólo y el que recibió placebo, y entre el grupo que tomó DHA más 5-MTHF y el que recibió placebo.

En el momento del parto las concentraciones de DHA en plasma resultaron significativamente más altas en el grupo suplementado con DHA respecto a los que recibieron 5-MTHF o placebo (fig. 4.1 y 4.2).

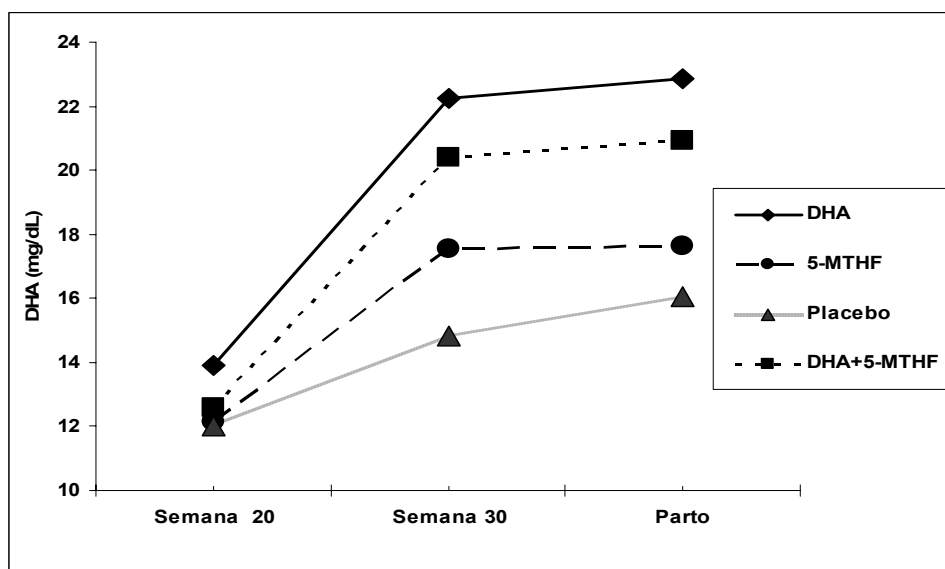


Figura 4.1. Evolución de los valores plasmáticos maternos de DHA en los distintos grupos a lo largo del embarazo y el parto. DHA: Ácido docosahexaenoico. 5-MTHF: 5- Metil-tetrahidro-folato

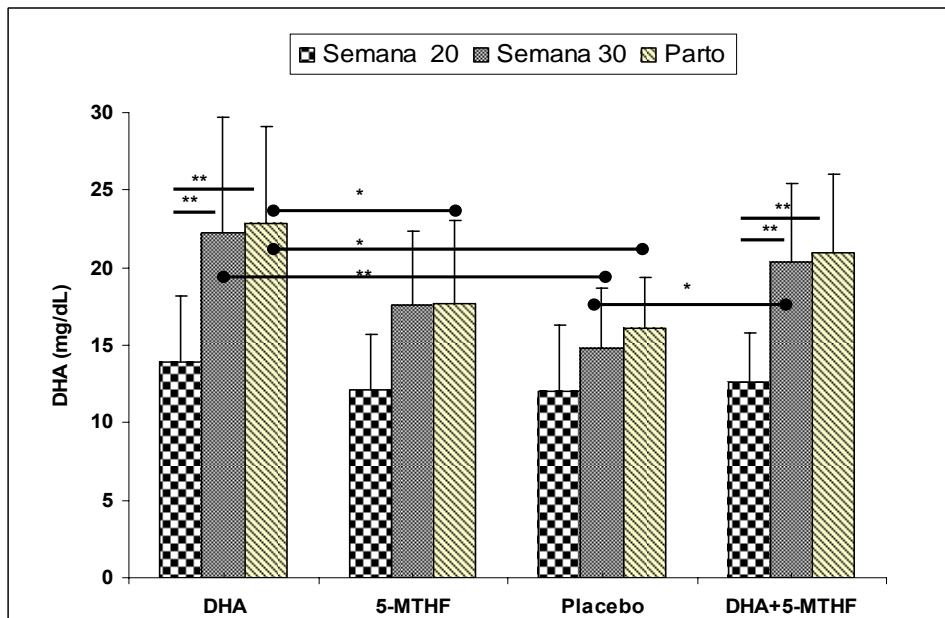
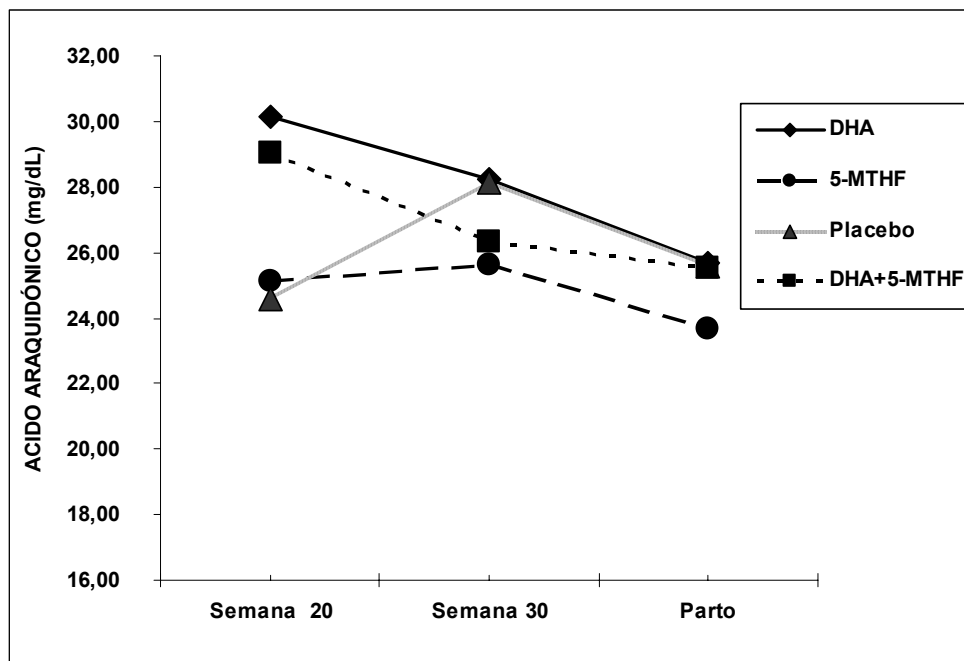


Figura 4.2. Diferencias en los valores del DHA en plasma materno intragrupo e intergrupo. DHA: Ácido docosahexaenoico. 5-MTHF: 5- Metil-tetrahidro-folato, \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$

### 2.1.2 Ácido Araquidónico

El AA es el único ácido graso de los que se han estudiado que no experimentó un ascenso generalizado en sus concentraciones en todos los grupos entre la semana 20 y la 30; sólo los grupos no suplementados con DHA tendieron a aumentar los valores plasmáticos de AA en este período, especialmente el grupo tratado con placebo; aunque el incremento no resultó significativo, sí existió una clara tendencia (fig.4.3).

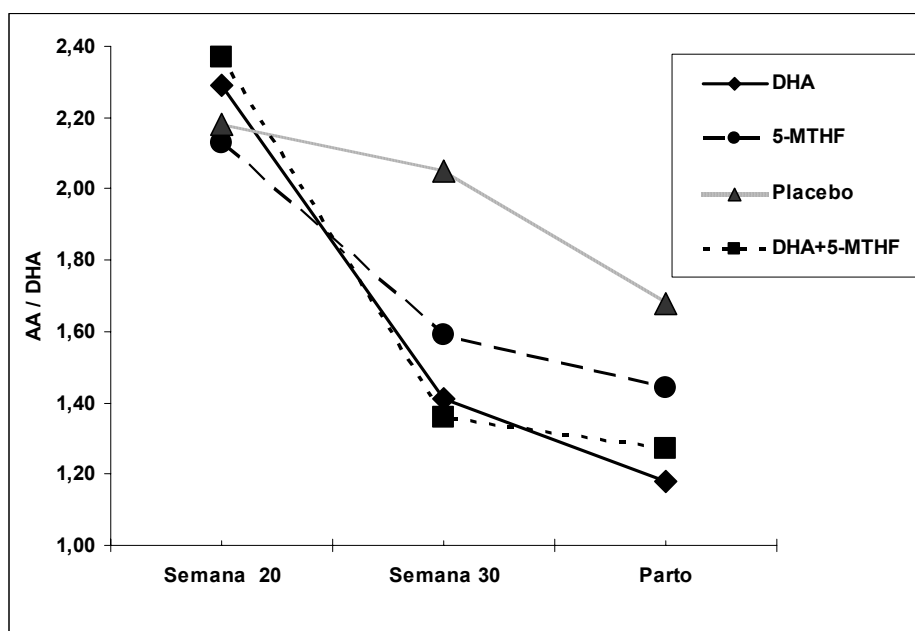


**Figura 4.3.** Evolución de los valores plasmáticos maternos de Ácido Araquidónico en los distintos grupos de estudio a lo largo del embarazo y el parto. DHA: Ácido docosahexaenoico. 5-MTHF: 5- Metil-tetrahidro-folato

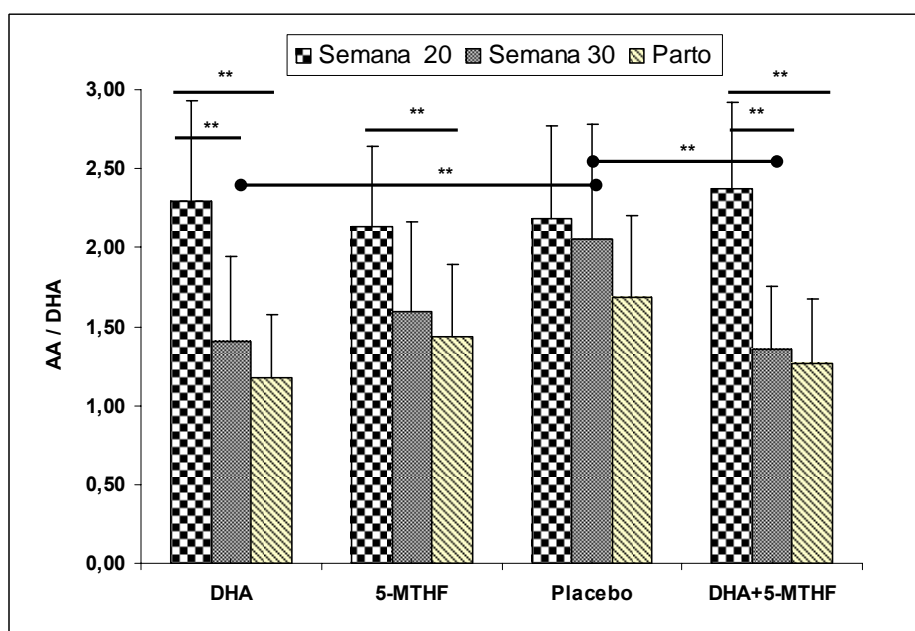
### 2.1.3 Índice AA/DHA

El índice AA/DHA descendió entre las semanas 20 y 30 y este descenso se mantuvo hasta el momento del parto en los grupos que recibieron suplementos con DHA. En el grupo que recibió suplemento con 5-MTHF se demostró un descenso estadísticamente significativo de este índice en el momento del parto respecto al inicio del estudio (fig.4.4 y 4.5)





**Figura 4.4.** Evolución de los valores del índice AA/DHA en los distintos grupos a lo largo del embarazo y el parto. AA: Ácido Araquidónico, DHA: Ácido docosahexaenoico, 5-MTHF: 5- Metil-tetrahidro-folato

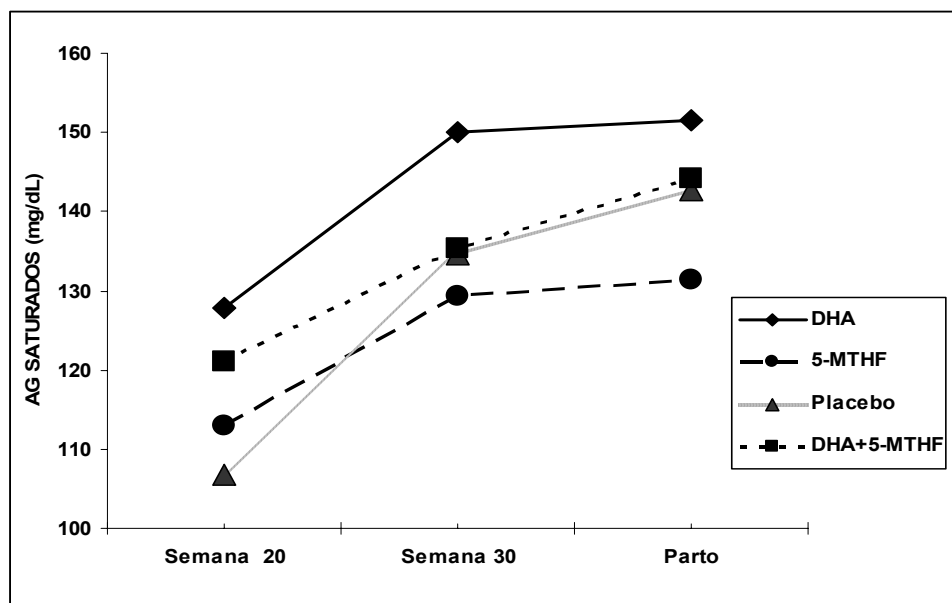


**Figura 4.5.** Diferencias en los valores del índice AA/DHA en plasma intragrupo e intergrupo. AA: Ácido Araquidónico, DHA: Ácido docosahexaenoico, 5-MTHF: 5- Metil-tetrahidro-folato; \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$

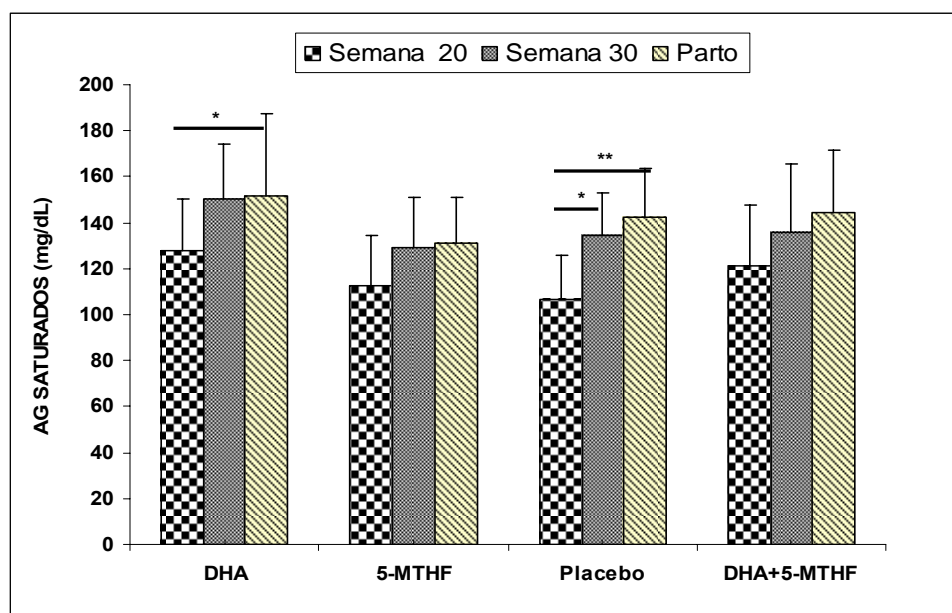
Los valores del índice AA/DHA en la semana 30 resultaron más bajos en los dos grupos suplementados con DHA respecto al grupo que recibió placebo (fig.4.4 y 4.5).

### 2.1.4 Ácidos Grasos Saturados

Los ácidos grasos saturados experimentaron un aumento significativo entre la semana 20 y el parto en el grupo que recibió placebo y en el que fue suplementado con DHA. También se pudo demostrar una diferencia estadísticamente significativa en las concentraciones de estos ácidos grasos determinados en la semana 30 respecto al inicio del estudio en el grupo que tomó placebo. En los grupos suplementados con 5-MTFH, aunque los valores medios fueron incrementándose desde el inicio del estudio hasta el momento del parto, las diferencias no resultaron estadísticamente significativas. No existieron diferencias significativas en ningún momento del estudio al comparar los distintos grupos entre sí (Fig. 4.6 y Fig. 4.7).



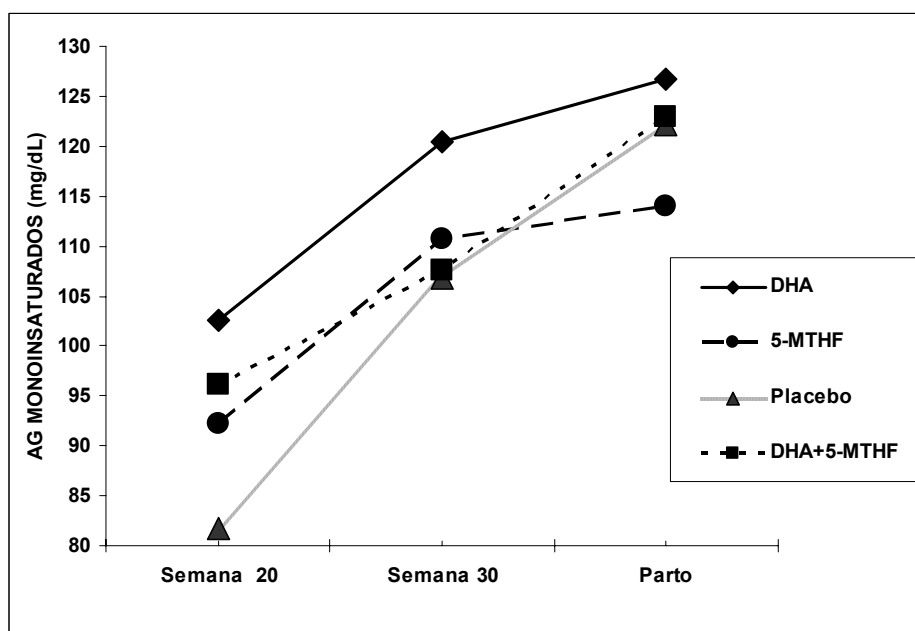
**Figura 4.6.** Evolución de los valores plasmáticos de los ácidos grasos saturados en los distintos grupos a lo largo del embarazo y el parto. AG: ácidos grasos, DHA: Ácido docosahexaenoico. 5-MTHF: 5- Metil-tetrahidro-folato



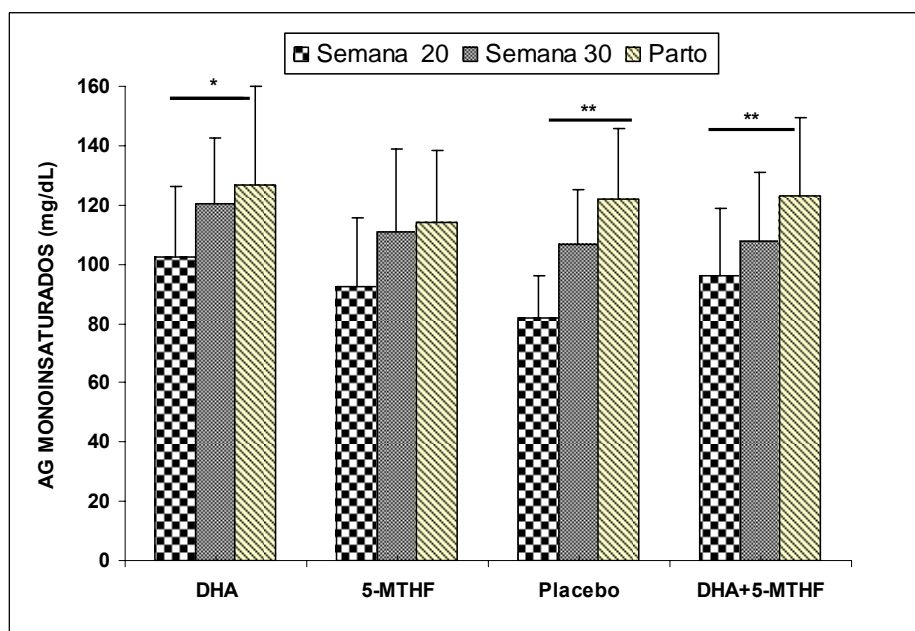
**Figura 4.7.** Diferencias en los valores de ácidos grasos saturados en plasma intragrupo e intergrupo. AG: Ácidos grasos, DHA: Ácido docosahexaenoico. 5-MTHF: 5-Metil-tetrahidro-folato \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$

### 2.1.5 Ácidos Grasos Monoinsaturados

Los ácidos grasos monoinsaturados sufrieron, también, un aumento en sus valores plasmáticos a medida que avanzó la gestación en los grupos suplementados con DHA y en el grupo placebo, al comparar las concentraciones basales (semana 20) y el momento del parto. No existieron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos según el suplemento nutricional que recibieron (fig. 4.8 y fig. 4.9).



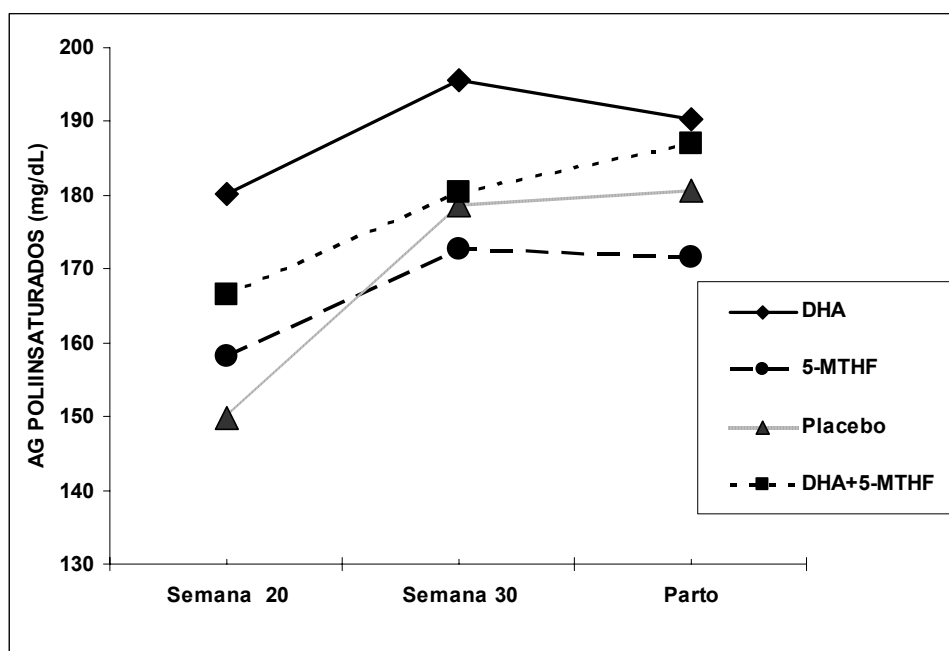
**Figura 4.8.** Evolución de los valores plasmáticos de los ácidos grasos monoinsaturados en los distintos grupos a lo largo del embarazo y el parto. AG: Ácidos grasos, DHA: Ácido docosahexaenoico. 5-MTHF: 5- Metil-tetrahidro-folato



**Figura 4.9.** Diferencias en los valores de AG monoinsaturados en plasma intragrupo e intergrupo AG: Ácidos grasos, DHA: Ácido docosahexaenoico. 5-MTHF: 5- Metil-tetrahidro-folato, \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$

### 2.1.6 Ácidos Grasos Poliinsaturados Totales

En cuanto al total de los ácidos grasos poliinsaturados aunque aparentemente se produjo un ascenso a lo largo de la gestación, excepto en los grupos suplementados con DHA o con 5-MTHF que tendieron a descender ligeramente desde la semana 30 hasta el parto, no se pudieron demostrar diferencias estadísticamente significativas ni intergrupos, ni intragrupos (fig.4.10).

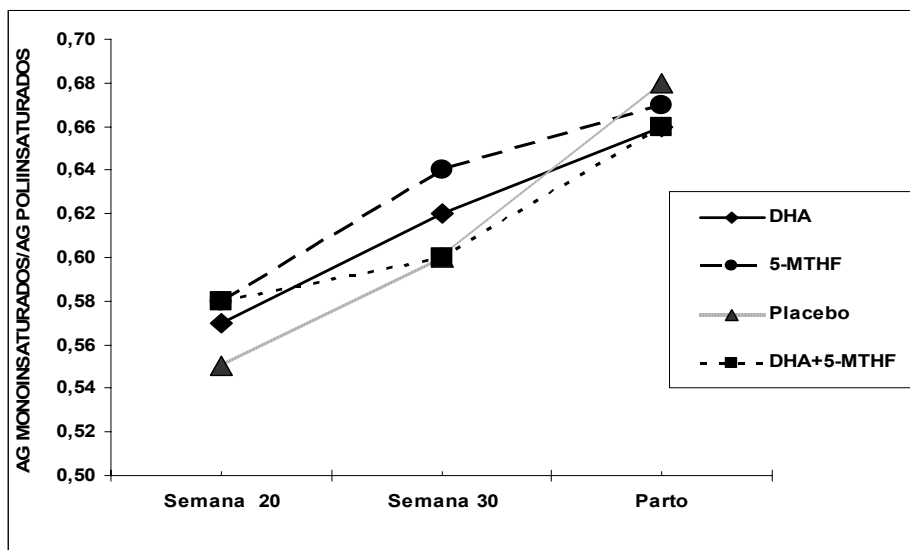


**Figura 4.10.** Evolución de los valores plasmáticos maternos de los ácidos grasos poliinsaturados totales en los distintos grupos a lo largo del embarazo y el parto. AG: Ácidos grasos, DHA: Ácido docosahexaenoico. 5-MTHF: 5-Metil-tetrahidro-folato

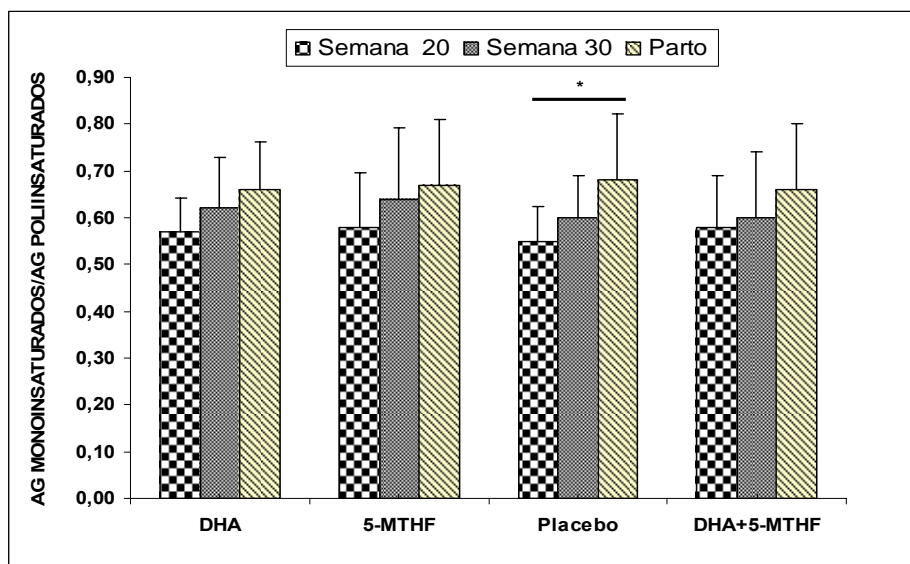
### 2.1.7 Índice Ácidos Grasos Monoinsaturados/ Poliinsaturados

El índice AGM/AGP presentó, aparentemente, un aumento a lo largo de la gestación en todos los grupos (fig.4.11 y 4.12). Esto implica que, aunque los dos tipos de AG, mono y poliinsaturados, aumentaron en el embarazo, proporcionalmente fue mayor el aumento en AGM. Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre grupos, según el tipo de suplemento recibido;

sólo en el grupo tratado con placebo el aumento fue significativo entre los valores de la semana 20 y los del parto (fig. 4.11 y 4.12).



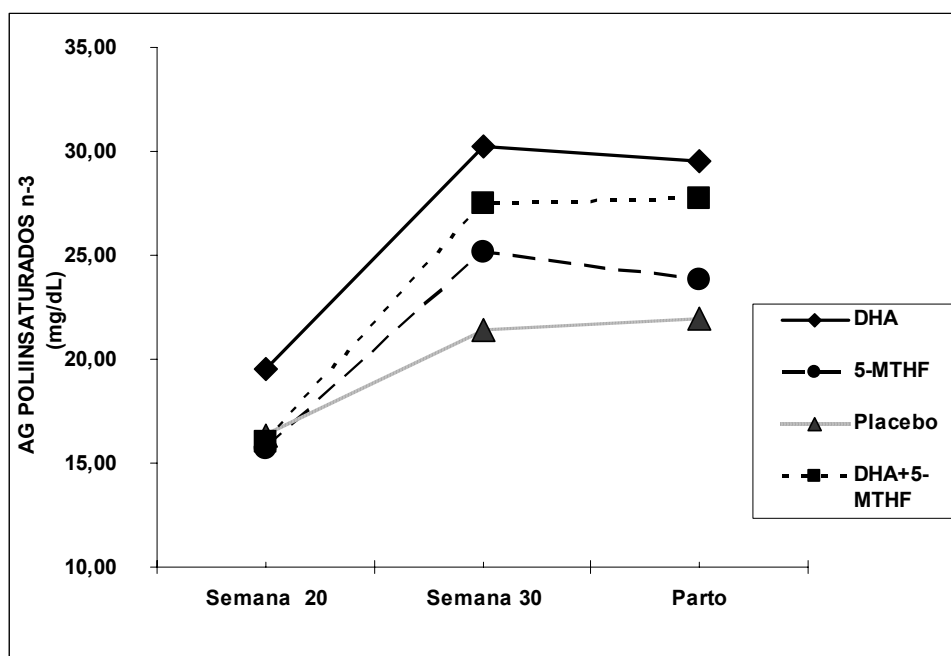
**Figura 4.11.** Evolución del índice de ácidos grasos monoinsaturados / poliinsaturados en los distintos grupos a lo largo del embarazo y el parto. AG: Ácidos grasos, DHA: Ácido docosahexaenoico. 5-MTHF: 5- Metil-tetrahidro-folato



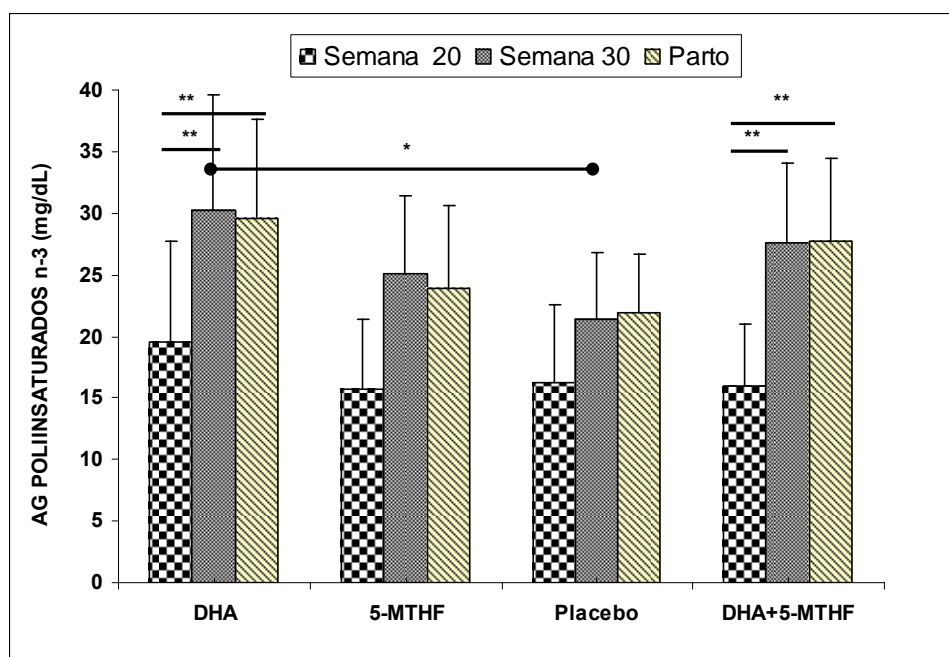
**Figura 4.12.** Diferencias en los valores del índice de ácidos grasos monoinsaturados/poliinsaturados intragrupo e intergrupo. AG: Ácidos grasos, DHA: Ácido docosahexaenoico. 5-MTHF: 5- Metil-tetrahidro-folato, \*:  $p < 0,05$

### 2.1.8 Ácidos Grasos Poliinsaturados de la serie n-3

En los grupos suplementados con DHA se comprobó un ascenso significativo de las concentraciones plasmáticas entre las semanas 20 y 30, y entre el momento basal y el parto. También existieron diferencias significativas entre el grupo tratado sólo con DHA y el grupo tratado con placebo en la medida de la semana 30 (fig.4.13 y fig.4.14).



**Figura 4.13.** Evolución de los valores plasmáticos de los ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-3 en los distintos grupos a lo largo del embarazo y el parto. AG: Ácidos grasos, DHA: Ácido docosahexaenoico. 5-MTHF: 5-Metil-tetrahidro-folato

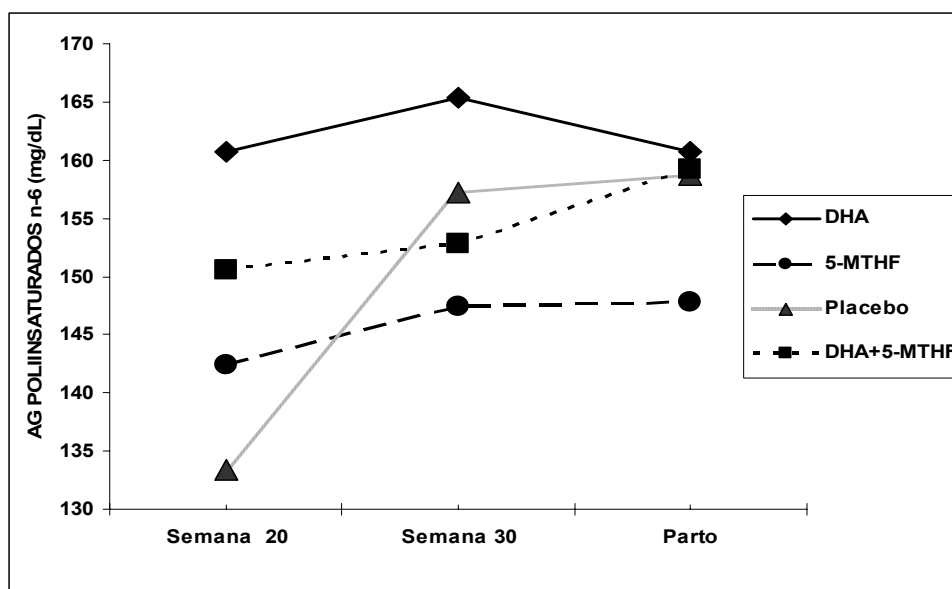


**Figura 4.14.** Diferencias en los valores de los ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-3 en plasma intragrupo e intergrupo. (AG: Ácidos grasos, DHA: Ácido docosahexaenoico. 5-MTHF: 5- Metil-tetrahidro-folato, \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$ )

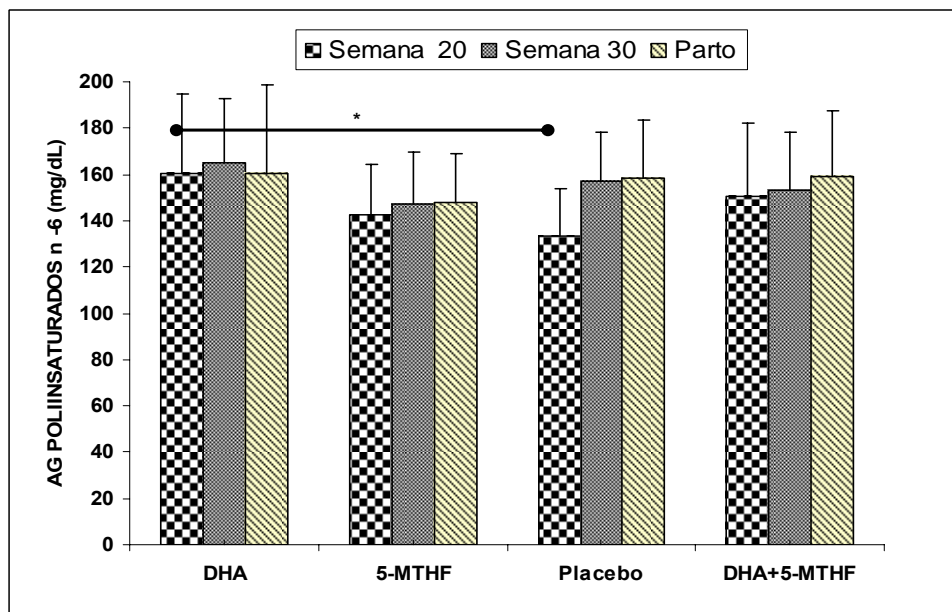
### 2.1.9 Ácidos Grasos Poliinsaturados de la serie n-6

Los AGPCL de la serie n-6 aumentaron, también, sus valores a lo largo de la gestación (fig. 4.15), pero estos aumentos no fueron significativos dentro de cada grupo de suplemento nutricional ni se demostraron diferencias entre los distintos grupos (fig.4.16) (la única diferencia significativa en relación a estos ácidos grasos se produjo en los valores basales entre el grupo tratado con DHA sólo y el grupo placebo).





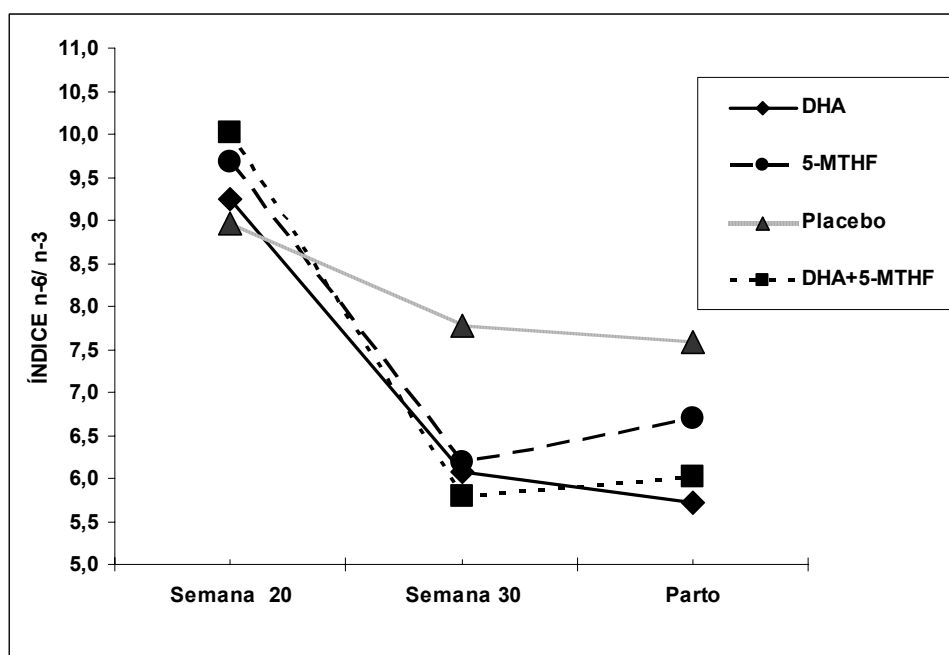
**Figura 4.15.** Evolución de los valores plasmáticos maternos de los ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-6 en los distintos grupos a lo largo del embarazo y el parto. AG: Ácidos grasos, DHA: Ácido docosahexaenoico. 5-MTHF: 5-Metil-tetrahydro-folato



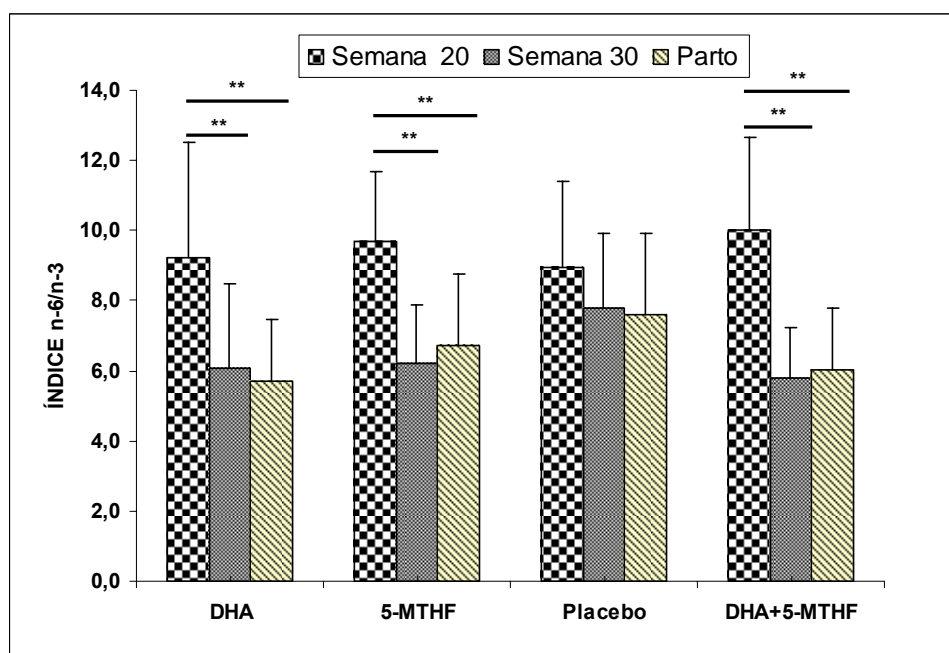
**Figura 4.16.** Diferencias en los valores de los ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-6 en plasma intragrupo e intergrupo. (AG: Ácidos grasos, DHA: Ácido docosahexaenoico. 5-MTHF: 5-Metil-tetrahydro-folato, \*  $p < 0,05$ )

## 2.1.10 Índice n-6/n-3

El índice AGPCL n-6/n-3 sufrió un descenso a lo largo de la gestación (fig.4.17) lo que indica que, aunque tanto los AGPCL de la serie n-3 como los de la serie n-6 aumentaron en el embarazo, este aumento fue proporcionalmente mayor en los AGPCL de la serie n-3. Este descenso de los valores fue significativo entre la semana 20 y la semana 30 y entre la semana 20 y el parto en todos los grupos, salvo en el grupo tratado con placebo (fig.4.18).



**Figura 4.17.** Evolución del índice de ácidos grasos poliinsaturados de las series n-6/n-3 en los distintos grupos a lo largo del embarazo y el parto. DHA: Ácido docosahexaenoico. 5-MTHF: 5- Metil-tetrahidro-folato



**Figura 4.18.** Diferencias en los valores del índice de ácidos grasos poliinsaturados de las series n-6/n-3 intragrupo e intergrupo (AG: Ácidos grasos, DHA: Ácido docosahexaenoico. 5-MTHF: 5- Metil-tetrahidrofolato, \*\*:  $p < 0,01$ )

### 2.1.11 Influencia de la suplementación nutricional con DHA, 5-MTHF o DHA+5-MTHF sobre las relaciones entre los ácidos grasos del plasma materno durante la gestación.

El análisis de las correlaciones entre el DHA y el AA en los distintos momentos del embarazo, demuestra que en la semana 20 (basal) tomando el total de los sujetos, independientemente del tipo de suplementación que fueran a recibir posteriormente, se constata una correlación positiva entre las concentraciones plasmáticas de estos dos ácidos grasos ( $r = 0,52$ ;  $p < 0,01$ ); también existe correlación lineal entre el total de los ácidos grasos de la serie n-3 con la serie n-6 ( $r = 0,49$ ;  $p < 0,01$ ) y entre las concentraciones en plasma de AA y la serie n-3 ( $r = 0,49$ ;  $p < 0,01$ ). El DHA se correlacionó también con los AGPCL de la serie n-6 ( $r = 0,47$ ;  $p < 0,01$ ). El índice AA/DHA estaba relacionado con el índice n-6/n-3 ( $r = 0,73$ ;  $p < 0,001$ ).

Una vez iniciada la suplementación nutricional, analizando cada grupo de tratamiento por separado, se observó que en el grupo que tomó sólo DHA la

correlación AA con DHA ya no aparecía en la semana 30 ni en el parto. La correlación entre n-3 y n-6 se invirtió en la semana 30 (se hace negativa) y ya no existió en el parto (tabla 4.X); tampoco existió correlación entre AA y la serie n-3.

En el grupo de mujeres gestantes que tomaron suplementos con 5-MTHF de forma exclusiva, no se pudo comprobar correlación entre AA y DHA después de la semana 20; la relación entre n-3 y n-6 fue significativa en la semana 20 ( $r = 0,48$ ;  $p < 0,01$ ), se mantuvo de forma positiva en la semana 30 ( $r = 0,45$ ;  $p < 0,05$ ), pero desapareció en el parto; no hubo relación significativa entre AA y la serie 3 ni en la semana 30 ni en el parto. Si existía correlación entre el DHA y los AGPCL de la serie n-6 en la semana 30 ( $r = 0,42$ ;  $p < 0,05$ ) para desaparecer en el parto.

En el grupo que recibió placebo, no se pudieron establecer correlaciones estadísticamente significativas entre las concentraciones de AA y DHA en plasma, ni en la semana 30 ni en el parto. Tampoco se pudo comprobar en este grupo relaciones entre la serie 3 y la serie 6, ni entre AA y la serie 3, en ninguno de los momentos del estudio.

En el grupo que recibió DHA+5-MTHF no hay correlación significativa entre las concentraciones plasmáticas de los ácidos grasos de las series n-3 y n-6 en la semana 30; los ácidos grasos AA y DHA no estuvieron correlacionados en la semana 30, pero la relación entre ambos quedó establecida de forma significativa en el momento del parto; de igual modo, las concentraciones de AA en plasma y las de los ácidos grasos de la serie n-3, no estuvieron correlacionadas en la semana 30, pero en el parto el coeficiente de correlación fue de  $r = 0,48$ , con una significación de  $p < 0,05$ .

**Tabla 4. X.** *Correlaciones significativas entre AA y DHA y entre el total de los ácidos grasos de la serie 3 y la serie 6 en los distintos grupos de tratamiento (Coeficiente de correlación de Pearson)*

	Grupo DHA	Grupo 5-MTHF	Grupo Placebo	Grupo DHA+5-MTHF
<b>AA – DHA parto</b>				0,40*
<b>n-3 – n-6 sem 30</b>	- 0,43*	0,45*		

DHA: Ácido docosahexaenoico. 5-MTHF: 5-Metil-tetrahidro-folato, AA: Ácido araquidónico, sem: semana, \*:  $p < 0,05$

### 2.1.12 Influencia de la paridad sobre la composición de los ácidos grasos del plasma materno

Al estudiar las concentraciones de los AGPCL en plasma materno al inicio del estudio, antes de la suplementación nutricional, en función de la paridad de las gestantes, se observó que el DHA fue mayor en núlparas que en las mujeres que habían tenido 2 ó más hijos ( $p < 0,05$ ) y el índice AA/DHA fue menor en las mujeres que no habían tenido niños comparadas con las multíparas ( $p < 0,01$ ) (tabla 4.XI).

**Tabla 4.XI.** Concentraciones de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (mg/dL) y sus índices en la semana 20 de gestación (basal) en función de la paridad de la gestante

ÁCIDOS GRASOS	Núlparas	Un parto anterior	Dos o más partos anteriores
	(media±DT)	(media±DT)	(media±DT)
<b>n</b>	66	40	10
<b>DHA</b>	* <sup>a</sup> 13,35 ± 3,38	12,45 ± 3,24	* <sup>b</sup> 10,64 ± 1,68
<b>AA</b>	27,53 ± 6,48	29,32 ± 7,67	26,41 ± 5,81
<b>AA/DHA</b>	** <sup>a</sup> 2,15 ± 0,48	** <sup>b</sup> 2,43 ± 0,65	** <sup>b</sup> 2,53 ± 0,65
<b>AGP n-6</b>	147,69 ± 29,08	154,02 ± 31,36	153,07 ± 24,40
<b>AGP n-3</b>	17,76 ± 6,95	16,53 ± 5,08	14,46 ± 2,14
<b>n-6/n-3</b>	9,15 ± 2,74	9,81 ± 2,33	10,68 ± 1,65
<b>AGPTotales</b>	165,44 ± 33,38	170,54 ± 34,08	167,53 ± 25,63

DT: Desviación Típica, n: número de casos, DHA: Ácido docosahexaenoico, AA: Ácido araquidónico, AGP n-6: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-6, AGP n-3: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-3, AGP: Ácidos grasos poliinsaturados

a,b: letras distintas corresponden a diferencias significativas entre grupos, \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$

### 2.1.13 Influencia del hábito tabáquico durante la gestación sobre la composición de ácidos grasos del plasma materno

Se estudiaron los valores de los ácidos grasos en plasma de las gestantes fumadoras y se compararon con los de las no fumadoras. Los valores al inicio del estudio eran, para todos los ácidos grasos, más elevados en las fumadoras que en las no fumadoras, pero las diferencias no resultaron estadísticamente significativas. Tampoco se vieron diferencias entre los valores de las fumadoras y las no fumadoras en ninguno de los grupos de suplemento nutricional, ni en la semana 30 ni en el momento del parto.

**Tabla 4. XII . Concentraciones de ácidos grasos al inicio del estudio en función del hábito tabáquico**

ÁCIDOS GRASOS	No fumadoras (n=103)	Fumadoras (n=15)
	Media ± DT	Media ± DT
<b>DHA</b>	12,86 ± 3,62	12,29 ± 3,76
<b>AA</b>	27,56 ± 6,93	30,24 ± 6,93
<b>AA/DHA</b>	2,23 ± 0,57	2,56 ± 0,54
<b>AG SAT</b>	120,05 ± 24,77	125,62 ± 29,86
<b>AGM</b>	95,95 ± 23,49	96,15 ± 26,82
<b>AGM/AGP</b>	0,58 ± 0,09	0,56 ± 0,11
<b>AGP n-6</b>	149,01 ± 27,99	157,11 ± 37,59
<b>AGP n-3</b>	17,14 ± 6,16	16,48 ± 6,14
<b>AGP Totales</b>	166,14 ± 31,59	173,59 ± 40,54
<b>n-6/n-3</b>	9,41 ± 2,57	10,15 ± 2,55

n: número de casos, DT: Desviación Típica, DHA: Ácido docosahexaenoico, AA: Ácido araquidónico, AG SAT: Ácidos grasos saturados, AGM: Ácidos grasos monoinsaturados, AGP n-6: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-6, AGP n-3: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-3, AGP: Ácidos grasos poliinsaturados (no existieron diferencias significativas)

## 2.2 ANÁLISIS DEL EFECTO DE LOS DISTINTOS TIPOS DE SUPLEMENTACIÓN NUTRICIONAL DURANTE LA GESTACIÓN SOBRE LOS ÁCIDOS GRASOS ANALIZADOS EN PLASMA DEL CORDÓN UMBILICAL

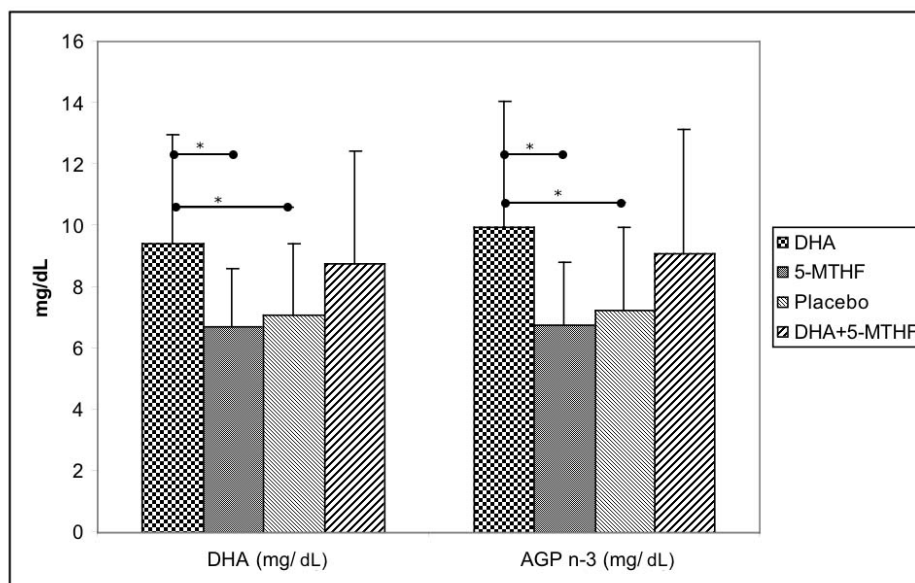
Se encontraron diferencias en la cantidad de ácidos grasos del plasma extraído de la vena del cordón umbilical, en función del tipo de suplementación que hubiera recibido la madre (fig.4.19 y 4.20, tabla 4.XIII).

La concentración de DHA era significativamente mayor en el grupo suplementado con DHA sólo, que en los grupos sin suplementación con DHA. No existían diferencias significativas del grupo suplementado con DHA más 5-MTHF con ninguno de los otros 3 grupos. Los AGP de la serie n-3 presentaban cantidades significativamente mayores en el grupo suplementado con DHA sólo que en los grupos sin DHA (fig. 4.19).

**Tabla 4. XIII.** Valores de los ácidos grasos (mg/dL) y sus índices en plasma de cordón umbilical en función de la suplementación nutricional materna

Ac. Grasos Cordón umbilical	Grupo DHA (media±DT)	Grupo 5-MTHF (media±DT)	Grupo Placebo (media±DT)	Grupo DHA+5-MTHF (media±DT)
n	28	28	27	27
DHA *	9,42 ± 3,54	6,73 ± 1,90	7,07 ± 2,37	8,77 ± 3,68
AA	14,06 ± 2,12	14,66 ± 1,91	14,53 ± 2,05	14,45 ± 2,97
AA/DHA *	1,62 ± 0,45	2,31 ± 0,55	2,23 ± 0,61	1,81 ± 0,49
AG SAT	42,12 ± 8,22	40,89 ± 6,71	41,27 ± 9,73	42,39 ± 9,49
AGM	27,95 ± 5,51	27,67 ± 5,29	28,16 ± 7,50	28,48 ± 6,79
AGP totales	39,76 ± 8,35	37,06 ± 6,29	36,41 ± 6,04	40,48 ± 11,24
AGM/AGP	0,71 ± 0,10	0,75 ± 0,08	0,77 ± 0,12	0,72 ± 0,14
AGP n-6	29,81 ± 5,33	30,28 ± 4,81	29,17 ± 4,39	31,39 ± 7,55
AGP n-3 *	9,96 ± 4,10	6,78 ± 2,02	7,24 ± 2,69	9,08 ± 4,07
n-6/n-3 *	3,32 ± 0,99	4,71 ± 1,01	4,39 ± 1,16	3,76 ± 0,89

Ac: Ácidos, DHA: Ácido docosahexaenoico, 5-MTHF: 5-Metil-tetrahidro-folato, DT: desviación Típica, n: número de casos, AA: Ácido araquidónico, AG SAT: Ácidos grasos saturados, AGM: Ácidos grasos monoinsaturados, AGP: Ácidos grasos poliinsaturados, AGP n-6: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-6, AGP n-3: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-3 (\*: ácidos grasos en los que se establecieron diferencias entre grupos;  $p < 0,05$ )



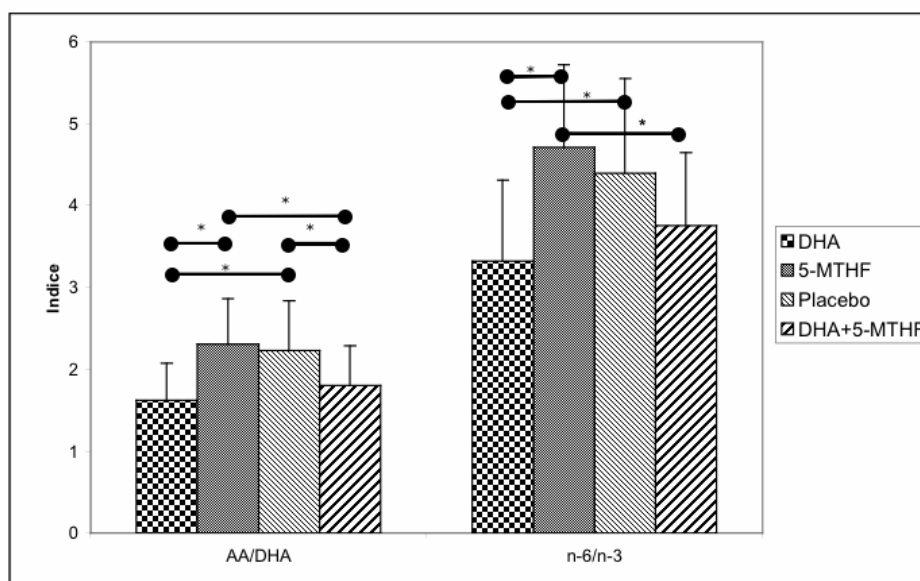
**Figura 4.19.** Concentraciones plasmáticas de DHA y ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-3 en cordón umbilical en función del tipo de suplementación nutricional recibida., DHA: Ácido docosahexaenoico, 5-MTHF: 5-Metil-tetrahidro-folato, AGP n-3: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-3, \*:  $p < 0,05$

El índice AA/DHA era menor en los grupos suplementados con DHA que en los que no lo estaban (fig.4.20).

El índice n-6/n-3 era menor significativamente en el grupo suplementado con DHA sólo que en los que no tenían suplemento de DHA. También era significativamente menor en el grupo que recibió DHA más 5-MTHF que en el que tomó solo 5-MTHF (fig. 4.20).

El resto de los ácidos grasos estudiados, AA, AG saturados, AG monoinsaturados, AGP de la serie n-6, AGP totales e índice AGM/AGP no presentaron diferencias significativas entre los distintos grupos de suplementación dietética.





**Figura 4.20.** Valores de los índices AA/DHA y n-6/n-3 en cordón umbilical en función del tipo de suplementación nutricional recibida. DHA: Ácido docosahexaenoico, 5-MTHF: 5- Metil-tetrahidro-folato, AA: Ácido araquidónico, \*:  $p < 0,05$

### 2.2.1 Influencia de la suplementación nutricional con DHA, 5-MTHF o DHA+5-MTHF sobre las relaciones entre los ácidos grasos del plasma del cordón umbilical del recién nacido

Se apreciaron correlaciones altas y muy significativas entre diferentes ácidos grasos del plasma del cordón.

Estudiando conjuntamente el total de los recién nacidos, se observó que el DHA se correlacionó muy significativamente con el resto de los ácidos grasos estudiados, así como con sus índices (tabla 4.XIV). Lo mismo ocurrió en cada grupo de suplementación estudiado por separado, salvo en el grupo al que se administró el placebo en el que no existió correlación entre el DHA y el AA (tabla 4.XIV).

Los AGP de la serie n-6 se correlacionaron en todos los grupos con los de la serie n-3; también en todos los grupos hubo correlación entre los AG saturados y los poliinsaturados (tablas 4.XIV a 4.XVIII).

**Tabla 4.XIV.** Relaciones entre los ácidos grasos del plasma del cordón umbilical en el total de los recién nacidos (Coeficiente de correlación de Pearson)

Recién Nacido	DHA	AA	AA/DHA	AG SAT	AGM	AGP Tot	AGM/AGP	AGP n-6	AGP n-3
<b>AA</b>	0,541**								
<b>AA/DHA</b>	-0,813**	-0,079							
<b>AG SAT</b>	0,657**	0,714**	-0,374**						
<b>AGM</b>	0,530**	0,646**	-0,276**	0,915**					
<b>AGP Tot</b>	0,870**	0,798**	-0,553**	0,849**	0,726**				
<b>AGM/AGP</b>	-0,370**	-0,139	0,343**	0,143	0,430**	-0,288**			
<b>AGP n-6</b>	0,659**	0,854**	-0,311**	0,863**	0,766**	0,942**	-0,175		
<b>AGP n-3</b>	0,991**	0,514**	-0,800**	0,620**	0,485**	0,847**	-0,397**	0,619**	
<b>n-6/n-3</b>	-0,811**	-0,125	0,941**	-0,289**	-0,196*	-0,490**	0,357**	-0,206*	-0,819**

DHA: Ácido docosahexaenoico, AA: Ácido araquidónico, AG SAT: Ácidos grasos saturados, AGM: Ácidos grasos monoinsaturados, AGP tot: Ácidos grasos poliinsaturados totales, AGP n-6: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-6, AGP n-3: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-3, \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$

**Tabla 4.XV.** Relaciones entre los ácidos grasos del plasma del cordón umbilical en el grupo suplementado con DHA (Coeficiente de correlación de Pearson)

Recién Nacido	DHA	AA	AA/DHA	AG SAT	AGM	AGP Tot	AGM/AGP	AGP n-6	AGP n-3
<b>AA</b>	0,708**								
<b>AA/DHA</b>	-0,829**	-0,259							
<b>AG SAT</b>	0,598**	0,781**	-0,317						
<b>AGM</b>	0,473*	0,662**	-0,211	0,894**					
<b>AGP Tot</b>	0,861**	0,886**	-0,537**	0,863**	0,708**				
<b>AGM/AGP</b>	-0,528**	-0,322	0,450*	-0,014	0,319	-0,430*			
<b>AGP n-6</b>	0,590**	0,850**	-0,226	0,925**	0,786**	0,914**	-0,231		
<b>AGP n-3</b>	0,987**	0,701**	-0,801**	0,556**	0,419*	0,849**	-0,576**	0,561**	
<b>n-6/n-3</b>	-0,822**	-0,328	0,905**	-0,197	-0,110	-0,481**	0,483**	-0,111	-0,836**

DHA: Ácido docosahexaenoico, AA: Ácido araquidónico, AG SAT: Ácidos grasos saturados, AGM: Ácidos grasos monoinsaturados, AGP tot: Ácidos grasos poliinsaturados totales, AGP n-6: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-6, AGP n-3: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-3, \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$

**Tabla 4.XVI.** *Relaciones entre los ácidos grasos del plasma del cordón umbilical en el grupo suplementado con 5-MTHF (Coeficiente de correlación de Pearson)*

Recién Nacido	DHA	AA	AA/DHA	AG SAT	AGM	AGP Tot	AGM/AGP	AGP n-6	AGP n-3
<b>AA</b>	0,598**								
<b>AA/DHA</b>	-0,858**	-0,177							
<b>AG SAT</b>	0,618**	0,844**	-0,339						
<b>AGM</b>	0,552**	0,790**	-0,299	0,929**					
<b>AGP Tot</b>	0,814**	0,828**	-0,567**	0,899**	0,844**				
<b>AGM/AGP</b>	-0,309	0,077	0,374	0,208	0,436*	-0,103			
<b>AGP n-6</b>	0,647**	0,832**	-0,388*	0,922**	0,881**	0,968**	0,003		
<b>AGP n-3</b>	0,992**	0,594**	-0,838**	0,602**	0,529**	0,805**	-0,327	0,632**	
<b>n-6/n-3</b>	-0,847**	-0,213	0,903**	-0,213	-0,166	-0,418*	0,354	-0,192	-0,843**

DHA: Ácido docosahexaenoico, AA: Ácido araquidónico, AG SAT: Ácidos grasos saturados, AGM: Ácidos grasos monoinsaturados, AGP tot: Ácidos grasos poliinsaturados totales, AGP n-6: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-6, AGP n-3: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-3, \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$

**Tabla 4.XVII .** *Relaciones entre los ácidos grasos del plasma del cordón umbilical en el grupo que recibió placebo (Coeficiente de correlación de Pearson)*

Recién Nacido	DHA	AA	AA/DHA	AG SAT	AGM	AGP Tot	AGM/AGP	AGP n-6	AGP n-3
<b>AA</b>	0,165								
<b>AA/DHA</b>	-0,900**	0,172							
<b>AG SAT</b>	0,676**	0,460*	-0,414*						
<b>AGM</b>	0,618**	0,418*	-0,363	0,941**					
<b>AGP Tot</b>	0,803**	0,625**	-0,528**	0,855**	0,786**				
<b>AGM/AGP</b>	0,118	0,064	0,004	0,572**	0,756**	0,200			
<b>AGP n-6</b>	0,499**	0,797**	-0,176	0,810**	0,747**	0,915**	0,239		
<b>AGP n-3</b>	0,988**	0,105	-0,897**	0,599**	0,546**	0,754**	0,059	0,424*	
<b>n-6/n-3</b>	-0,867**	0,122	0,957**	-0,306	-0,262	-0,448*	0,068	-0,075	-0,881**

DHA: Ácido docosahexaenoico, AA: Ácido araquidónico, AG SAT: Ácidos grasos saturados, AGM: Ácidos grasos monoinsaturados, AGP tot: Ácidos grasos poliinsaturados totales, AGP n-6: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-6, AGP n-3: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-3, \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$

**Tabla 4.XVIII.** Relaciones entre los ácidos grasos del plasma del cordón umbilical en el grupo suplementado con 5-MTHF  
(Coeficiente de correlación de Pearson)

Recién Nacido	DHA	AA	AA/DHA	AG SAT	AGM	AGP Tot	AGM/AGP	AGP n-6	AGP n-3
<b>AA</b>	0,789**								
<b>AA/DHA</b>	-0,771**	-0,314							
<b>AG SAT</b>	0,832**	0,845**	-0,491**						
<b>AGM</b>	0,668**	0,780**	-0,316	0,902**					
<b>AGP Tot</b>	0,956**	0,895**	-0,629**	0,901**	0,760**				
<b>AGM/AGP</b>	-0,466*	-0,290	0,480*	-0,109	0,235	-0,435*			
<b>AGP n-6</b>	0,889**	0,921**	-0,526**	0,898**	0,788**	0,983**	-0,392*		
<b>AGP n-3</b>	0,993**	0,765**	-0,762**	0,822**	0,638**	0,939**	-0,475*	0,860**	
<b>n-6/n-3</b>	-0,775**	-0,377	0,938**	-0,459*	-0,289	0,606**	0,478*	-0,478*	-0,785**

DHA: Ácido docosahexaenoico, AA: Ácido araquidónico, AG SAT: Ácidos grasos saturados, AGM: Ácidos grasos monoinsaturados, AGP tot: Ácidos grasos poliinsaturados totales, AGP n-6: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-6, AGP n-3: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-3, \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$

## 2.3 ANÁLISIS MADRE-RECIÉN NACIDO DE LOS ÁCIDOS GRASOS DEL PLASMA

### 2.3.1 Comparación Madre-recién nacido de los ácidos grasos plasmáticos

Respecto a los niveles absolutos (mg/dL) de los ácidos grasos, estudiados según el grupo de suplementación nutricional materna, el plasma materno en el parto presentó mayores concentraciones que el de cordón umbilical en todos los ácidos grasos estudiados, en todos los grupos, con diferencias significativas ( $p < 0,001$ ). El índice n-6/n-3 fue significativamente menor en los recién nacidos pero la  $p$  mínima fue de 0,01. Sólo en los índices AA/DHA y AGM/AGP no se pudieron encontrar diferencias significativas entre la madre y el niño en ninguno de los grupos (tabla 4.XIX).

**Tabla 4.XIX.** Concentraciones de los ácidos grasos estudiados (mg/dL) en el plasma de la madre y del cordón umbilical del recién nacido en el parto distribuidas según los grupos de suplementación nutricional

Parto	Grupo DHA (media)		Grupo 5-MTHF (media)		Grupo Placebo (media)		Grupo DHA + 5-MTHF (media)	
	Madre	Recién nacido	Madre	Recién nacido	Madre	Recién nacido	Madre	Recién nacido
<b>DHA</b>	22,93	9,42	17,76	6,73	16,16	7,06	20,23	8,77
<b>AA</b>	27,94	14,05	27,35	14,66	28,71	14,53	26,47	14,45
<b>AA/DHA *</b>	1,18	1,63	1,42	2,31	1,68	2,23	1,32	1,80
<b>AG SAT</b>	150,40	42,12	131,18	40,89	144,82	41,27	142,13	42,40
<b>AGM</b>	125,83	27,94	110,46	27,67	123,05	28,16	120,70	28,48
<b>AGP n-6</b>	159,88	29,81	147,12	30,28	161,01	29,17	157,43	31,39
<b>AGP n-3</b>	29,58	9,95	23,67	6,78	22,12	7,24	26,90	9,08
<b>AGPtotales</b>	189,46	39,76	170,79	37,06	183,13	36,41	184,34	40,48
<b>AGM/AGP *</b>	0,66	0,71	0,65	0,75	0,68	0,77	0,66	0,72
<b>n-6/n-3</b>	5,68	3,32	6,62	4,71	7,59	4,40	6,21	3,76

DHA: Ácido docosahexaenoico, 5-MTHF: 5-Metil-tetrahidrofolato, AA: Ácido araquidónico, AG SAT: Ácidos grasos saturados, AGM: Ácidos grasos monoinsaturados, AGP n-6: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-6, AGP n-3: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-3, AGP tot: Ácidos grasos poliinsaturados totales. (Diferencias significativas en todos los grupos entre madre y recién nacido excepto para los índices AA/DHA y AGM/AGP (\*))

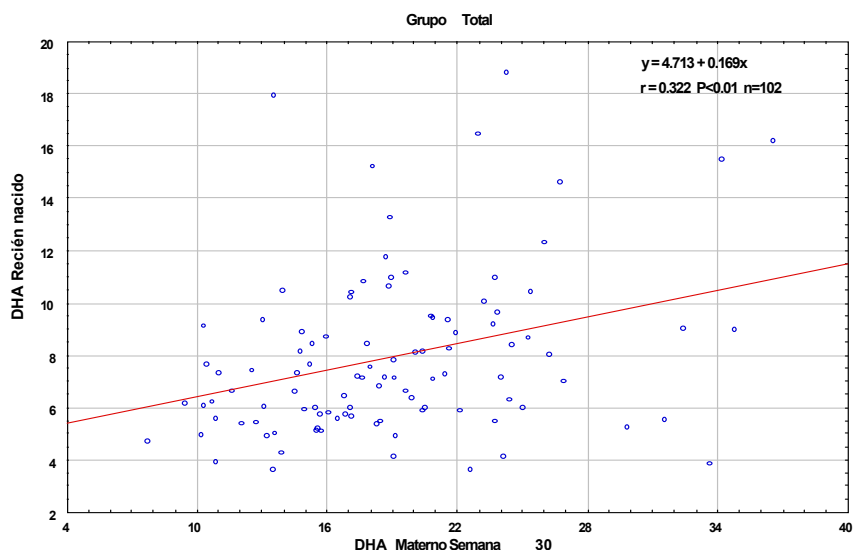
### 2.3.2 Correlación Materno-Fetal de los ácidos grasos plasmáticos

Se estudiaron las correlaciones de las concentraciones de ácidos grasos en cordón umbilical con las concentraciones maternas en el parto, pero también con las concentraciones maternas en la semana 30. Como ya se vió en el apartado 2.1, la mayoría de los ácidos grasos y sus índices presentaban la mayor modificación en sus concentraciones plasmáticas en la semana 30, por lo que pareció interesante comprobar, también, las correlaciones de los ácidos grasos fetales con la semana 30 materna, y de hecho, como se expone a continuación, existió mayor correlación de las concentraciones de ácidos grasos maternos con los fetales, en la semana 30.

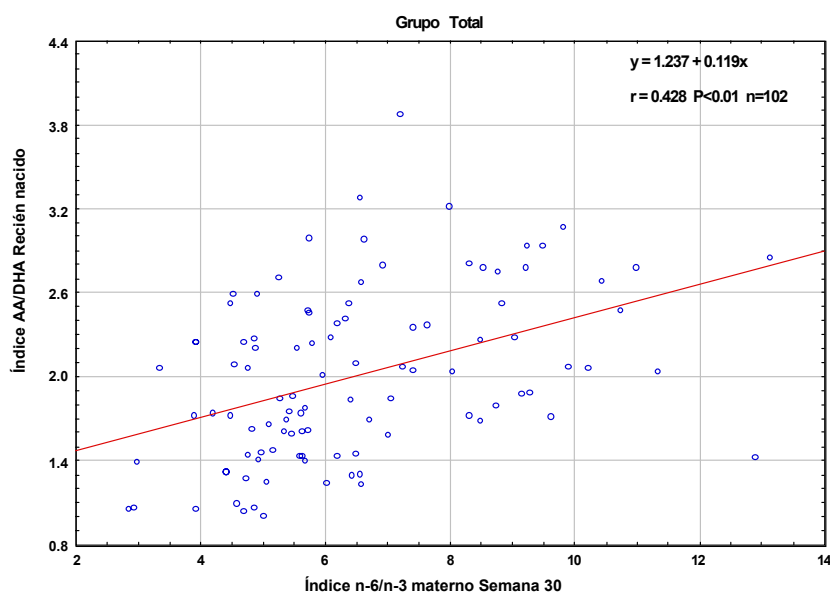
### 2.3.2.1 Correlación de los ácidos grasos plasmáticos maternos obtenidos en la semana 30 de gestación con los del recién nacido

Tomando el total de las gestantes participantes se puede observar que, si exceptuamos los AGM y el índice AGM/AGP, el resto de ácidos grasos e índices maternos en la semana 30, presentaron numerosas correlaciones con los ácidos grasos en cordón umbilical en el parto. Las más destacadas serían las del DHA materno con: DHA (fig. 4.21), AGPCL de la serie n-3 e índices AA/DHA, n-6/n-3 y AGM/AGP fetales (todas las correlaciones con los índices fueron negativas). El índice AA/DHA fetal se correlacionó también, muy significativamente, con los índices AA/DHA y n-6/n-3 maternos (fig.4.22)

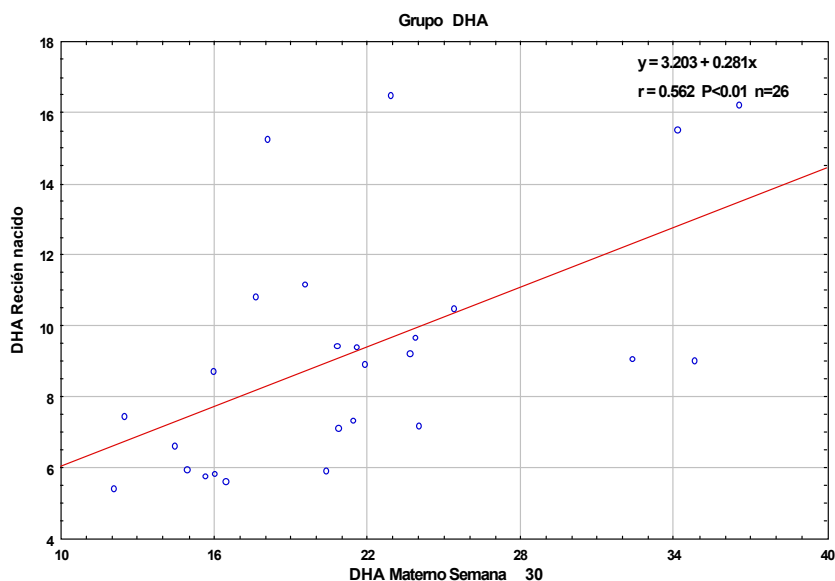
En el grupo suplementado con DHA (tabla 4.XX) también se establecía correlación, entre otras muchas, entre el DHA materno y el fetal (fig. 4.23). El DHA fetal se correlacionaba, además, con los AGPCL totales, los de las series n-6 (negativamente), n-3 y con los índices AA/DHA y n6/n-3 de la madre. Se establecía también correlación entre el índice n-6/n-3 del cordón con los AGPCL de la serie n-6 y con el índice n-6/n-3 materno (fig.4.24). Los índices AA/DHA están relacionados entre si (fig.4.25).



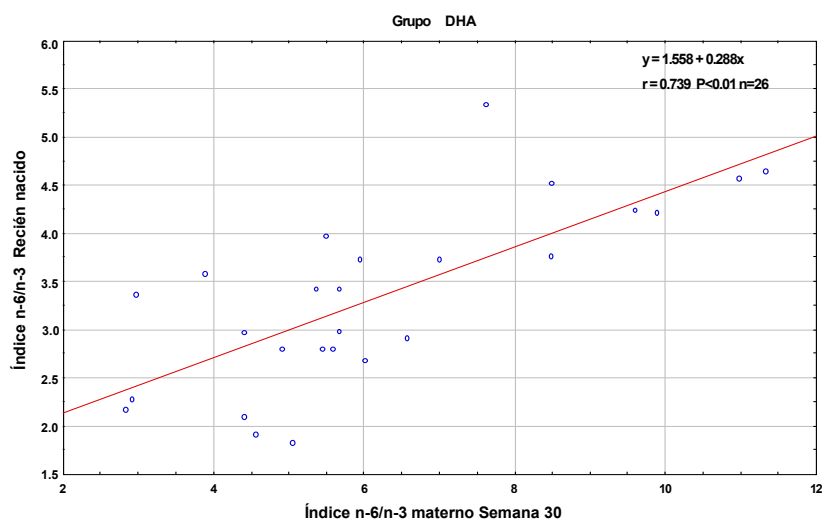
**Figura 4.21.** Correlación entre el DHA materno en la semana 30 y el DHA del recién nacido en el total de las gestantes estudiadas. DHA: Ácido docosahexaenoico,  $r$ : coeficiente de correlación de Pearson,  $n$ :  $n^\circ$  de casos



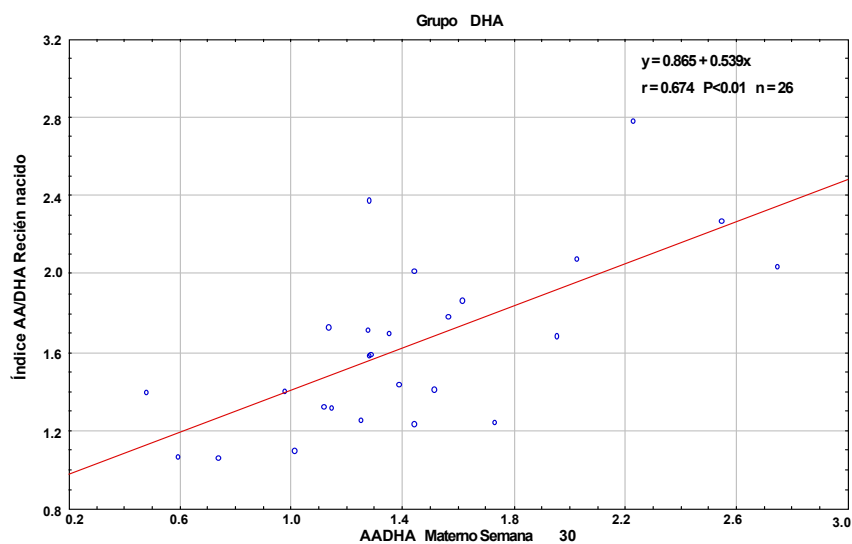
**Figura 4.22.** Correlación entre el índice n-6/n-3 materno en la semana 30 y el índice AA/DHA del recién nacido en el total de las gestantes estudiadas. AA: Ácido araquidónico, DHA: Ácido docosahexaenoico,  $r$ : coeficiente de correlación de Pearson,  $n$ :  $n^{\circ}$  de casos



**Figura 4.23.** Correlación entre el DHA materno en la semana 30 y el DHA del recién nacido en el grupo suplementado con DHA. DHA: Ácido docosahexaenoico,  $r$ : coeficiente de correlación de Pearson,  $n$ :  $n^{\circ}$  de casos



**Figura 4.24.** Correlación entre el índice n-6/n-3 materno en la semana 30 y el índice n-6/n-3 del recién nacido en el grupo suplementado con DHA. n-6: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-6, n-3: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-3, r: coeficiente de correlación de Pearson, n: n° de casos



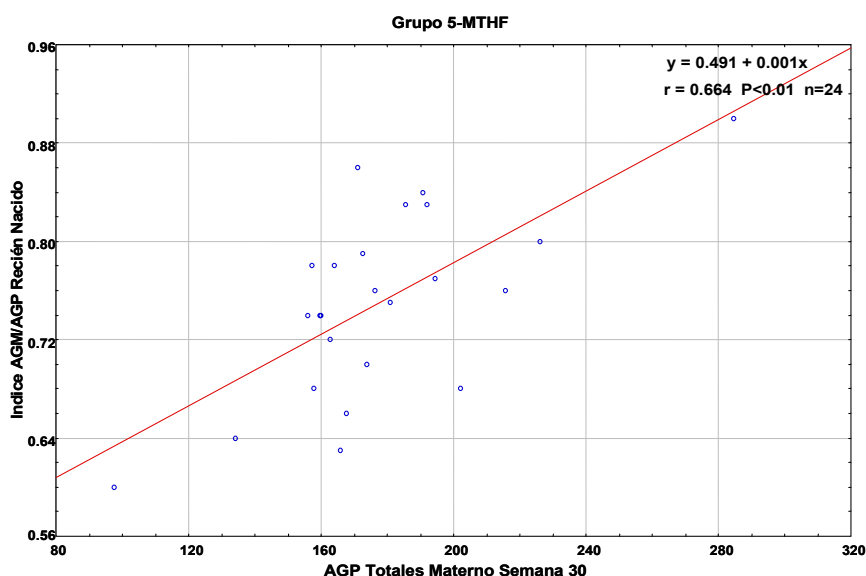
**Figura 4.25.** Correlación entre el índice AA/DHA materno en la semana 30 y el índice AA/DHA del recién nacido en el grupo suplementado con DHA. AA: Ácido araquidónico, DHA: Ácido docosahexaenoico, r: coeficiente de correlación de Pearson, n: n° de casos



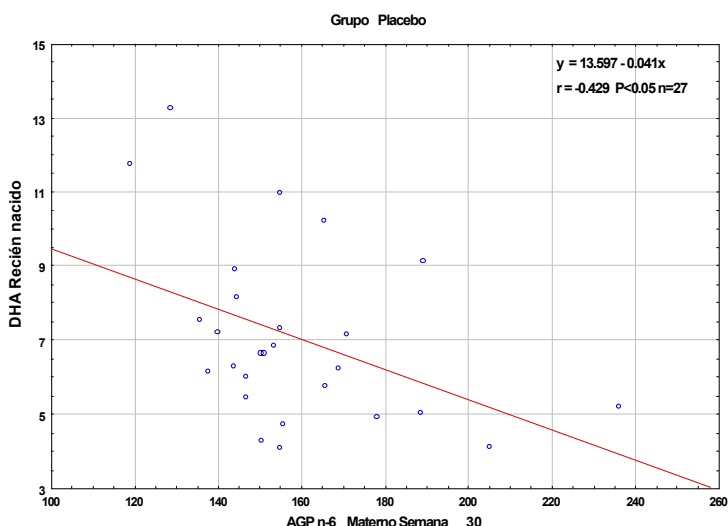
El grupo suplementado con 5-MTHF presentó únicamente correlación entre los AGP totales fetales con los AG saturados y los monoinsaturados maternos (ambas correlaciones son negativas); y entre el índice AGM/AGP fetales y el AA, AG saturados, monoinsaturados, AGP totales (fig. 4.26) y de la serie n-6 maternos (tabla 4.XXI).

En el grupo que recibió placebo, el DHA fetal se correlacionaba con los AG saturados, los AGPCL totales y los de la serie n-6 de la madre (fig. 4.27). Los AG saturados maternos se correlacionaban, además, con el índice AA/DHA y los AGPCL de la serie n-3 (negativamente) fetales. También existía correlación entre los AGPCL de la serie n-6 maternos con el índice AA/DHA y los AGPCL de la serie n-3 fetales, entre otras (tabla 4.XXII).

En el grupo suplementado con DHA más 5-MTHF la única correlación existente se dió entre los AGPCL totales maternos y los AG monoinsaturados fetales (correlación negativa) (tabla 4.XXIII).



**Figura 4.26.** Correlación entre el total de ácidos grasos poliinsaturados maternos en la semana 30 y el índice AGM/AGP del recién nacido en el grupo suplementado con 5-MTHF. 5-MTHF: 5-metil-tetrahidrofolato, AGM: Ácidos grasos monoinsaturados, AGP: Ácidos grasos poliinsaturados,  $r$ : coeficiente de correlación de Pearson,  $n$ :  $n^\circ$  de casos



**Figura 4.27.** Correlación entre los ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-6 maternos en la semana 30 y el DHA del recién nacido en el grupo que recibió placebo. AGP n-6: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-6, DHA: Ácido docosahexaenoico, r: coeficiente de correlación de Pearson, n: n° de casos

**Tabla 4.XX.** Correlaciones en el total de las gestantes estudiadas entre las concentraciones de los ácidos grasos en plasma materno en la semana 30 y las concentraciones en plasma de cordón umbilical del recién nacido (Coeficiente de correlación de Pearson)

Semana 30	DHA	AA	AA/ DHA	AG SAT	AGM	AGP Tot	AGM/ AGP	AGP n-6	AGP n-3	n-6/ n-3
DHA RN	0,322**	-0,237*	-0,368**	-0,216*	-0,110	-0,201*	0,058	-0,295**	0,290**	-0,374**
AA RN	-0,096	-0,081	0,073	-0,157	-0,103	-0,239*	0,099	-0,228*	-0,090	-0,012
AA/DHA RN	-0,401**	0,263**	0,490**	0,187	0,097	0,123	-0,001	0,229*	-0,349**	0,423**
AG SAT RN	0,125	-0,243*	-0,230*	-0,184	-0,114	-0,185	0,021	-0,227*	0,110	-0,208*
AGM RN	-0,018	-0,157	-0,075	-0,195*	-0,110	-0,190	0,029	-0,193	-0,030	-0,072
AGP Tot RN	0,155	-0,257**	-0,242*	-0,234*	-0,154	-0,213*	0,018	-0,265**	0,136	-0,229*
AGM/AGP RN	-0,213*	0,165	0,228*	0,078	0,112	0,051	0,060	0,109	-0,195*	0,197*
AGP n-6 RN	0,041	-0,231*	-0,136	-0,218*	-0,160	-0,192	-0,011	-0,213*	0,033	-0,117
AGP n-3 RN	0,309**	-0,243*	-0,364**	-0,208*	-0,111	-0,201*	0,061	-0,291**	0,275**	-0,361**
n-6/n-3 RN	-0,361**	0,179	0,399**	0,154	0,068	0,138	-0,048	0,234*	-0,312**	0,387**

RN: Recién nacido, DHA: Ácido docosahexaenoico, AA: Ácido araquidónico, AG SAT: Ácidos grasos saturados, AGM: Ácidos grasos monoinsaturados, AGP tot: Ácidos grasos poliinsaturados totales, AGP n-6: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-6, AGP n-3: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-3, \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$

**Tabla 4.XXI.** Correlaciones en el grupo suplementado con DHA entre las concentraciones de los ácidos grasos en plasma materno en la semana 30 y las concentraciones en plasma de cordón umbilical del recién nacido (Coeficiente de correlación de Pearson)

Semana 30	DHA	AA	AA/ DHA	AG SAT	AGM	AGP Tot	AGM/ AGP	AGP n-6	AGP n-3	n-6/ n-3
DHA RN	0,562**	-0,290	-0,561**	-0,372	-0,124	-0,523**	0,235	-0,635**	0,528**	-0,636**
AA RN	0,291	-0,111	-0,221	-0,085	0,041	-0,299	0,251	-0,358	0,287	-0,308
AA/DHA RN	-0,595**	0,307	0,674**	0,487*	0,230	0,555**	-0,134	0,671**	-0,550**	0,741**
AG SAT RN	0,317	-0,252	-0,323	-0,168	-0,063	-0,181	0,055	-0,257	0,304	-0,284
AGM RN	0,094	-0,138	-0,114	-0,182	-0,053	-0,205	0,071	-0,213	0,092	-0,136
AGP Tot RN	0,414*	-0,290	-0,409*	-0,211	-0,056	-0,267	0,137	-0,364	0,397*	-0,388
AGM/AGP RN	-0,432*	0,230	0,412*	0,088	0,058	0,066	-0,013	0,188	-0,414*	0,328
AGP n-6 RN	0,294	-0,228	-0,259	-0,075	0,010	-0,030	0,044	-0,120	0,301	-0,189
AGP n-3 RN	0,503**	-0,320	-0,540**	-0,362	-0,139	-0,549**	0,242	-0,636**	0,455*	-0,592**
n-6/n-3 RN	-0,526**	0,244	0,593**	0,485*	0,248	0,724**	-0,226	0,796**	-0,462*	0,739**

RN: Recién nacido, DHA: Ácido docosahexaenoico, AA: Ácido araquidónico, AG SAT: Ácidos grasos saturados, AGM: Ácidos grasos monoinsaturados, AGP tot: Ácidos grasos poliinsaturados totales, AGP n-6: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-6, AGP n-3: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-3, \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$

**Tabla 4.XXII.** Correlaciones en el grupo suplementado con 5-MTHF entre las concentraciones de los ácidos grasos en plasma materno en la semana 30 y las concentraciones en plasma de cordón umbilical del recién nacido (Coeficiente de correlación de Pearson)

Semana 30	DHA	AA	AA/ DHA	AG SAT	AGM	AGP Tot	AGM/ AGP	AGP n-6	AGP n-3	n-6/ n-3
DHA RN	0,052	-0,271	-0,237	-0,400	-0,371	-0,234	-0,301	-0,264	-0,011	-0,154
AA RN	0,019	-0,171	-0,095	-0,359	-0,377	-0,162	-0,361	-0,207	0,089	-0,225
AA/DHA RN	-0,112	0,289	0,334	0,318	0,246	0,185	0,183	0,207	0,014	0,104
AG SAT RN	0,153	-0,156	-0,225	-0,237	-0,219	-0,007	-0,282	-0,058	0,198	-0,208
AGM RN	0,082	-0,056	-0,066	-0,158	-0,158	0,102	-0,312	0,093	0,093	0,041
AGP Tot RN	-0,017	-0,334	-0,214	-0,417*	-0,414*	-0,224	-0,352	-0,255	0,001	-0,143
AGM/AGP RN	0,249	0,566**	0,259	0,485*	0,515**	0,664**	0,065	0,698**	0,234	0,327
AGP n-6 RN	-0,033	-0,324	-0,190	-0,384	-0,392	-0,190	-0,348	-0,220	0,014	-0,126
AGP n-3 RN	0,026	-0,274	-0,225	-0,398	-0,367	-0,254	-0,275	-0,282	-0,031	-0,154
n-6/n-3 RN	-0,174	0,133	0,256	0,247	0,182	0,132	0,158	0,164	-0,052	0,172

RN: Recién nacido, DHA: Ácido docosahexaenoico, AA: Ácido araquidónico, AG SAT: Ácidos grasos saturados, AGM: Ácidos grasos monoinsaturados, AGP tot: Ácidos grasos poliinsaturados totales, AGP n-6: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-6, AGP n-3: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-3, \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$

**Tabla 4.XXIII.** Correlaciones en el grupo que recibió placebo entre las concentraciones de los ácidos grasos en plasma materno en la semana 30 y las concentraciones en plasma de cordón umbilical del recién nacido  
(Coeficiente de correlación de Pearson)

Semana 30	DHA	AA	AA/ DHA	AG SAT	AGM	AGP Tot	AGM/ AGP	AGP n-6	AGP n-3	n-6/ n-3
<b>DHA RN</b>	0,168	-0,350	-0,322	-0,433*	-0,231	-0,407*	0,071	-0,429*	0,078	-0,302
<b>AA RN</b>	-0,333	-0,010	0,193	-0,055	-0,042	-0,188	0,103	-0,105	-0,363	0,174
<b>AA/DHA RN</b>	-0,305	0,306	0,388*	0,400*	0,133	0,322	-0,108	0,385*	-0,257	0,394*
<b>AG SAT RN</b>	0,102	-0,351	-0,282	-0,300	-0,207	-0,323	-0,001	-0,330	0,017	-0,238
<b>AGM RN</b>	0,022	-0,249	-0,171	-0,252	-0,157	-0,286	0,033	-0,278	-0,045	-0,161
<b>AGP Tot RN</b>	0,023	-0,299	-0,197	-0,384*	-0,238	-0,387*	0,041	-0,372	-0,081	-0,174
<b>AGM/AGP RN</b>	-0,023	-0,065	-0,044	0,049	0,058	-0,052	0,080	-0,051	-0,009	-0,063
<b>AGP n-6 RN</b>	-0,065	-0,187	-0,079	-0,272	-0,179	-0,282	0,013	-0,251	-0,146	-0,070
<b>AGP n-3 RN</b>	0,156	-0,365	-0,313	-0,419*	-0,241	-0,409*	0,070	-0,426*	0,056	-0,275
<b>n-6/n-3 RN</b>	-0,167	0,258	0,266	0,351	0,120	0,313	-0,123	0,347	-0,134	0,270

RN: Recién nacido, DHA: Ácido docosahexaenoico, AA: Ácido araquidónico, AG SAT: Ácidos grasos saturados, AGM: Ácidos grasos monoinsaturados, AGP tot: Ácidos grasos poliinsaturados totales, AGP n-6: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-6, AGP n-3: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-3, \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$

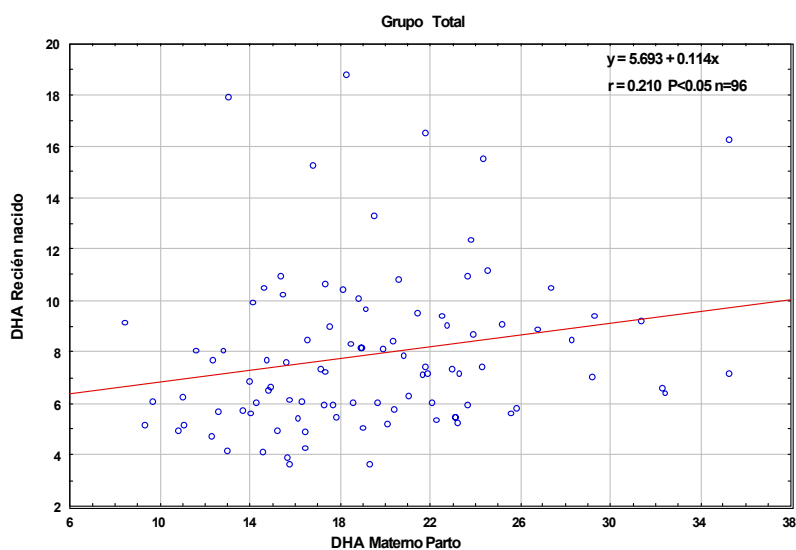
**Tabla 4.XXIV.** Correlaciones en el grupo suplementado con DHA más 5-MTHF entre las concentraciones de los ácidos grasos en plasma materno en la semana 30 y las concentraciones en plasma de cordón umbilical del recién nacido  
(Coeficiente de correlación de Pearson)

Semana 30	DHA	AA	AA/ DHA	AG SAT	AGM	AGP Tot	AGM/ AGP	AGP n-6	AGP n-3	n-6/ n-3
<b>DHA RN</b>	-0,040	-0,125	-0,073	-0,188	-0,033	-0,169	0,120	-0,199	0,025	-0,158
<b>AA RN</b>	-0,323	-0,051	0,292	-0,074	0,029	-0,252	0,247	-0,198	-0,319	0,226
<b>AA/DHA RN</b>	-0,119	0,206	0,324	0,205	0,074	0,137	-0,050	0,206	-0,185	0,361
<b>AG SAT RN</b>	-0,119	-0,224	-0,051	-0,138	0,000	-0,284	0,220	-0,290	-0,115	-0,061
<b>AGM RN</b>	-0,270	-0,203	0,133	-0,226	-0,077	-0,397*	0,235	-0,378	-0,261	0,043
<b>AGP Tot RN</b>	-0,139	-0,158	0,014	-0,192	-0,052	-0,237	0,149	-0,240	-0,105	-0,044
<b>AGM/AGP RN</b>	-0,179	-0,018	0,190	-0,040	-0,045	-0,155	0,050	-0,124	-0,186	0,132
<b>AGP n-6 RN</b>	-0,200	-0,180	0,069	-0,185	-0,063	-0,277	0,167	-0,262	-0,190	0,032
<b>AGP n-3 RN</b>	-0,012	-0,102	-0,089	-0,187	-0,026	-0,140	0,101	-0,176	0,064	-0,183
<b>n-6/n-3 RN</b>	-0,058	0,085	0,187	0,158	0,009	0,112	-0,104	0,166	-0,145	0,290

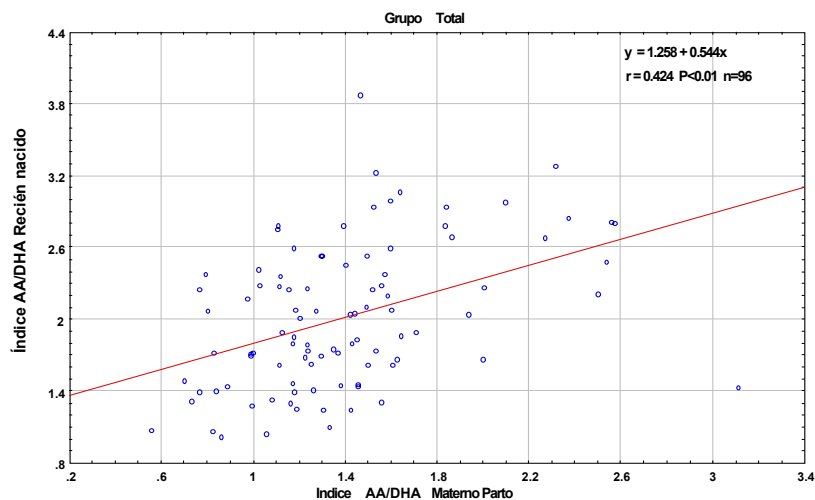
RN: Recién nacido, DHA: Ácido docosahexaenoico, AA: Ácido araquidónico, AG SAT: Ácidos grasos saturados, AGM: Ácidos grasos monoinsaturados, AGP n-6: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-6, AGP n-3: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-3, AGP tot: Ácidos grasos poliinsaturados totales, \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$

### 2.3.2.2 Correlación madre-hijo de los ácidos grasos plasmáticos en el parto

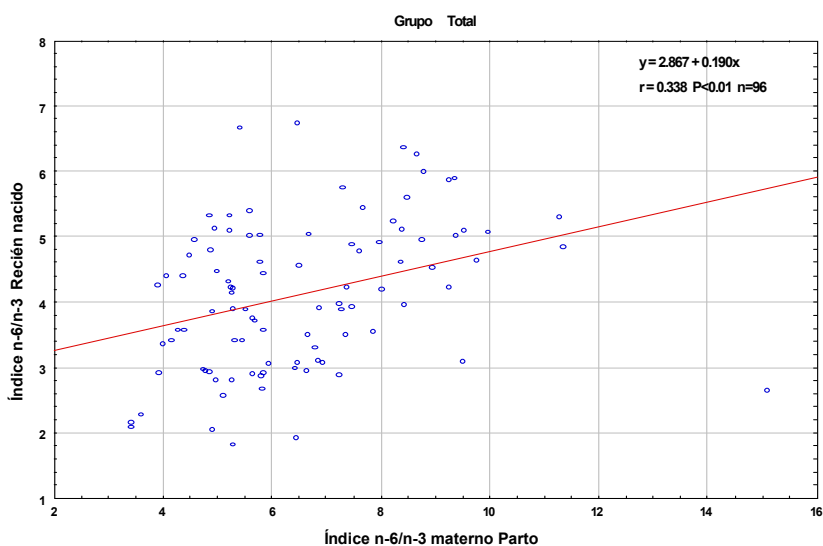
Respecto a los niveles absolutos de las concentraciones plasmáticas de los ácidos grasos en el total de las gestantes, las correlaciones significativas entre los AG en plasma materno y los AG en plasma de cordón umbilical, fueron para el DHA (fig.4.28) y para los índices AA/DHA (fig.4.29), n-6/n-3 (fig.4.30) y AGM/AGP. También existió correlación significativa negativa entre el DHA materno con el índice AA/DHA y con el n-6/n-3 fetal (fig.4.31 ) (tabla 4.XXV).



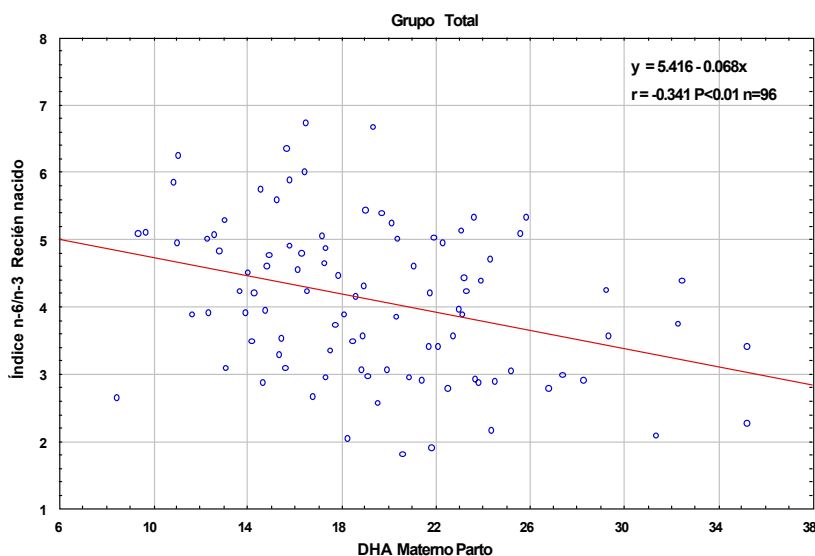
**Figura 4.28.** Correlación entre el DHA materno en el parto y el DHA del recién nacido en el total de las gestantes estudiadas. DHA: Ácido docosahexaenoico,  $r$ : coeficiente de correlación de Pearson,  $n$ :  $n^{\circ}$  de casos



**Figura 4.29.** Correlación entre el índice AA/DHA materno en el parto y el índice AA/DHA del recién nacido en el total de gestantes estudiadas. AA: Ácido araquidónico, DHA: Ácido docosahexaenoico,  $r$ : coeficiente de correlación de Pearson,  $n$ :  $n^{\circ}$  de casos



**Figura 4.30.** Correlación entre el índice n-6/n-3 materno en el parto y el índice n-6/n-3 del recién nacido en el total de las gestantes estudiadas. n-6: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-6, n-3: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-3,  $r$ : coeficiente de correlación de Pearson,  $n$ :  $n^{\circ}$  de casos



**Figura 4.31.** Correlación entre el DHA materno en el parto y el índice n-6/n-3 del recién nacido en el total de las gestantes estudiadas. DHA: Ácido docosahexaenoico, n-6: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-6, n-3: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-3, r: coeficiente de correlación de Pearson, n: n° de casos

Al analizar las correlaciones materno-fetales por grupos, se observó que en el grupo suplementado con DHA las correlaciones significativas se establecieron para los índices n-6/n-3 de ambos y para el DHA fetal con los índices AGM/AGP y n-6/n-3 materno. También existió correlación entre el índice n-6/n-3 materno y el índice AA/DHA fetal (tabla 4.XXVI).

El grupo suplementado con 5-MTHF presentó dos únicas correlaciones materno-fetales que se establecieron entre el índice AGM/AGP fetal y el DHA y los ácidos grasos de la serie n-3 maternos (tabla 4.XXVII).

En el grupo que recibió placebo fue en el que se establecieron la mayor cantidad de correlaciones materno fetales siendo las más destacadas entre el DHA fetal y el AA materno (correlación negativa), entre los AG saturados fetales y el índice AA/DHA materno (también negativa), y entre el índice AA/DHA fetal y los AGPCL totales y de la serie n-3 de la madre (tabla 4.XXVIII).

En el grupo que tomó DHA más 5-MTHF la única correlación existente se observó para el índice AA/DHA (tabla 4.XXIX).

**Tabla 4.XXV.** *Correlaciones en el total de las gestantes estudiadas entre las concentraciones de los ácidos grasos en plasma materno en el parto y las concentraciones en plasma de cordón umbilical del recién nacido (Coeficiente de correlación de Pearson)*

Parto	DHA	AA	AA/ DHA	AG SAT	AGM	AGP Tot	AGM/ AGP	AGP n-6	AGP n-3	n-6/ n-3
<b>DHA RN</b>	0,210*	-0,203*	-0,305**	-0,106	0,016	-0,127	0,130	-0,183	0,183	-0,262**
<b>AA RN</b>	-0,088	-0,048	0,056	-0,050	0,080	-0,124	0,219*	-0,118	-0,074	-0,005
<b>AA/DHA RN</b>	-0,332**	0,196	0,424**	0,081	-0,006	0,076	-0,069	0,151	-0,285**	0,341**
<b>AG SAT RN</b>	0,118	-0,204*	-0,247*	-0,079	0,026	-0,139	0,163	-0,177	0,106	-0,227*
<b>AGM RN</b>	-0,030	-0,214*	-0,126	-0,131	0,029	-0,225*	0,261*	-0,235*	-0,044	-0,123
<b>AGP Tot RN</b>	0,063	-0,244*	-0,215*	-0,123	-0,019	-0,134	0,099	-0,158	0,049	-0,140
<b>AGM/AGP RN</b>	-0,125	0,030	0,117	-0,018	0,078	-0,132	0,244*	-0,115	-0,123	0,014
<b>AGP n-6 RN</b>	-0,036	-0,243*	-0,138	-0,125	-0,042	-0,128	0,069	-0,131	-0,038	-0,055
<b>AGP n-3 RN</b>	0,212*	-0,194	-0,297**	-0,093	0,024	-0,114	0,128	-0,168	0,182	-0,251*
<b>n-6/n-3 RN</b>	-0,341**	0,085	0,336**	0,035	-0,075	0,072	-0,150	0,149	-0,295**	0,338**

RN: Recién nacido, DHA: Ácido docosahexaenoico, AA: Ácido araquidónico, AG SAT: Ácidos grasos saturados, AGM: Ácidos grasos monoinsaturados, AGP tot: Ácidos grasos poliinsaturados totales, AGP n-6: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-6, AGP n-3: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-3, \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$

**Tabla 4.XXVI.** *Correlaciones en el grupo suplementado con DHA entre las concentraciones de los ácidos grasos en plasma materno en el parto y las concentraciones en plasma de cordón umbilical del recién nacido (Coeficiente de correlación de Pearson)*

Parto	DHA	AA	AA/ DHA	AG SAT	AGM	AGP Tot	AGM/ AGP	AGP n-6	AGP n-3	n-6/ n-3
<b>DHA RN</b>	0,245	-0,147	-0,300	-0,096	0,135	-0,100	0,429*	-0,169	0,286	-0,410*
<b>AA RN</b>	0,073	-0,096	-0,093	-0,142	0,060	-0,122	0,333	-0,161	0,136	-0,301
<b>AA/DHA RN</b>	-0,326	0,097	0,388	0,011	-0,151	0,033	-0,347	0,106	-0,336	0,411*
<b>AG SAT RN</b>	0,267	-0,046	-0,264	-0,001	0,127	0,042	0,201	-0,015	0,297	-0,363
<b>AGM RN</b>	0,150	0,039	-0,091	-0,028	0,117	-0,045	0,301	-0,085	0,174	-0,306
<b>AGP Tot RN</b>	0,130	-0,158	-0,213	-0,095	0,090	-0,034	0,263	-0,074	0,178	-0,262
<b>AGM/AGP RN</b>	0,089	0,326	0,170	0,161	0,097	0,035	0,075	0,029	0,047	-0,075
<b>AGP n-6 RN</b>	0,044	-0,148	-0,135	-0,089	0,040	0,007	0,108	-0,013	0,100	-0,152
<b>AGP n-3 RN</b>	0,225	-0,138	-0,278	-0,081	0,142	-0,084	0,426*	-0,144	0,251	-0,363
<b>n-6/n-3 RN</b>	-0,312	0,078	0,336	0,079	-0,097	0,140	-0,405*	0,216	-0,307	0,476*

RN: Recién nacido, DHA: Ácido docosahexaenoico, AA: Ácido araquidónico, AG SAT: Ácidos grasos saturados, AGM: Ácidos grasos monoinsaturados, AGP tot: Ácidos grasos poliinsaturados totales, AGP n-6: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-6, AGP n-3: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-3, \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$



**Tabla 4.XXVII.** *Correlaciones en el grupo suplementado con 5-MTHF entre las concentraciones de los ácidos grasos en plasma materno en el parto y las concentraciones en plasma de cordón umbilical del recién nacido (Coeficiente de correlación de Pearson)*

Parto	DHA	AA	AA/ DHA	AG SAT	AGM	AGP Tot	AGM/ AGP	AGP n-6	AGP n-3	n-6/ n-3
<b>DHA RN</b>	0,108	0,047	-0,085	-0,109	0,039	0,026	0,037	0,001	0,107	-0,154
<b>AA RN</b>	-0,074	0,134	0,253	-0,035	0,235	-0,047	0,289	-0,039	-0,046	0,040
<b>AA/DHA RN</b>	-0,166	0,085	0,262	0,121	0,080	-0,043	0,103	-0,009	-0,149	0,191
<b>AG SAT RN</b>	-0,053	-0,023	0,119	-0,046	0,074	0,056	0,058	0,073	-0,046	0,091
<b>AGM RN</b>	-0,240	-0,176	0,176	-0,132	0,118	-0,133	0,251	-0,081	-0,249	0,204
<b>AGP Tot RN</b>	-0,062	-0,119	0,007	-0,174	0,027	-0,026	0,073	-0,015	-0,053	0,025
<b>AGM/AGP RN</b>	-0,432*	-0,175	0,374	-0,015	0,177	-0,257	0,386	-0,166	-0,450*	0,389
<b>AGP n-6 RN</b>	-0,118	-0,170	0,043	-0,175	0,028	-0,045	0,090	-0,022	-0,108	0,093
<b>AGP n-3 RN</b>	0,083	0,032	-0,076	-0,121	0,016	0,024	0,013	0,004	0,087	-0,136
<b>n-6/n-3 RN</b>	-0,220	-0,106	0,167	0,040	-0,032	-0,037	-0,007	0,015	-0,217	0,271

RN: Recién nacido, DHA: Ácido docosahexaenoico, AA: Ácido araquidónico, AG SAT: Ácidos grasos saturados, AGM: Ácidos grasos monoinsaturados, AGP tot: Ácidos grasos poliinsaturados totales, AGP n-6: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-6, AGP n-3: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-3, \*:  $p < 0,05$

**Tabla 4.XXVIII .** *Correlaciones en el grupo suplementado con placebo entre las concentraciones de los ácidos grasos en plasma materno en el parto y las concentraciones en plasma de cordón umbilical del recién nacido (Coeficiente de correlación de Pearson)*

Parto	DHA	AA	AA/ DHA	AG SAT	AGM	AGP Tot	AGM/ AGP	AGP n-6	AGP n-3	n-6/ n-3
<b>DHA RN</b>	0,007	-0,513*	-0,245	-0,344	-0,086	-0,517*	0,277	-0,516*	-0,143	-0,109
<b>AA RN</b>	0,252	-0,014	-0,240	0,095	0,258	-0,108	0,308	-0,139	0,137	-0,237
<b>AA/DHA RN</b>	0,152	0,509*	0,110	0,409	0,142	0,550**	-0,264	0,527**	0,269	-0,014
<b>AG SAT RN</b>	0,342	-0,510*	-0,551**	-0,204	0,006	-0,437*	0,309	-0,499*	0,213	-0,464*
<b>AGM RN</b>	0,188	-0,496*	-0,456*	-0,214	0,017	-0,464*	0,348	-0,499*	0,063	-0,376
<b>AGP Tot RN</b>	0,160	-0,484*	-0,386	-0,274	-0,033	-0,457*	0,274	-0,481*	0,005	-0,258
<b>AGM/AGP RN</b>	0,135	-0,287	-0,342	-0,011	0,130	-0,273	0,353	-0,305	0,096	-0,349
<b>AGP n-6 RN</b>	0,241	-0,411	-0,442*	-0,208	0,000	-0,374	0,241	-0,412	0,101	-0,340
<b>AGP n-3 RN</b>	-0,022	-0,501*	-0,196	-0,329	-0,084	-0,500*	0,268	-0,493*	-0,168	-0,051
<b>n-6/n-3 RN</b>	0,168	0,349	-0,017	0,274	0,017	0,455*	-0,324	0,423*	0,292	-0,114

RN: Recién nacido, DHA: Ácido docosahexaenoico, AA: Ácido araquidónico, AG SAT: Ácidos grasos saturados, AGM: Ácidos grasos monoinsaturados, AGP n-6: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-6, AGP n-3: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-3, AGP tot: Ácidos grasos poliinsaturados totales, \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$

**Tabla 4.XXIX.** Correlaciones en el grupo suplementado con DHA más 5-MTHF entre las concentraciones de los ácidos grasos en plasma materno en el parto y las concentraciones en plasma de cordón umbilical del recién nacido (Coeficiente de correlación de Pearson)

Parto	DHA	AA	AA/ DHA	AG SAT	AGM	AGP Tot	AGM/ AGP	AGP n-6	AGP n-3	n-6/ n-3
<b>DHA RN</b>	-0,140	-0,333	-0,180	-0,212	-0,267	-0,288	-0,101	-0,269	-0,184	-0,005
<b>AA RN</b>	-0,234	-0,136	0,150	0,021	-0,014	-0,135	0,071	-0,091	-0,232	0,227
<b>AA/DHA RN</b>	-0,129	0,348	0,526**	0,282	0,278	0,315	0,090	0,358	-0,062	0,369
<b>AG SAT RN</b>	-0,055	-0,279	-0,198	-0,141	-0,151	-0,291	0,050	-0,298	-0,078	-0,092
<b>AGM RN</b>	-0,197	-0,303	-0,051	-0,257	-0,176	-0,369	0,118	-0,352	-0,204	0,010
<b>AGP Tot RN</b>	-0,180	-0,319	-0,098	-0,122	-0,191	-0,238	-0,050	-0,209	-0,207	0,089
<b>AGM/AGP RN</b>	-0,032	0,058	0,100	-0,245	-0,052	-0,160	0,136	-0,174	-0,003	-0,096
<b>AGP n-6 RN</b>	-0,206	-0,301	-0,042	-0,072	-0,147	-0,199	-0,028	-0,163	-0,224	0,153
<b>AGP n-3 RN</b>	-0,113	-0,321	-0,196	-0,207	-0,256	-0,287	-0,089	-0,275	-0,155	-0,043
<b>n-6/n-3 RN</b>	-0,132	0,217	0,399	0,218	0,171	0,275	0,011	0,317	-0,075	0,344

RN: Recién nacido, DHA: Ácido docosahexaenoico, AA: Ácido araquidónico, AG SAT: Ácidos grasos saturados, AGM: Ácidos grasos monoinsaturados, AGP tot: Ácidos grasos poliinsaturados totales, AGP n-6: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-6, AGP n-3: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-3, \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$

#### 2.4 EFECTOS DE LA SUPLEMENTACION NUTRICIONAL DURANTE EL EMBARAZO CON DHA, 5-MTHF O DHA + 5MTHF SOBRE LA DURACIÓN DE LA GESTACIÓN Y LA ANTROPOMETRÍA MATERNA Y DEL RECIÉN NACIDO

La duración de la gestación fue similar en todos los grupos independientemente del tipo de suplementación nutricional, no existiendo diferencias significativas entre ellos (tabla 4.XXX).

En todos los grupos hubo algún caso de parto pretérmino (anterior a la semana 37) lo que supuso un 5,48 % del total de partos, sin que hubiera diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos de suplemento nutricional: tres se presentaron en el grupo que recibió sólo DHA (7,89%), cinco en el grupo que tomó DHA y 5-MTHF (14,29%), dos en el grupo que recibió sólo 5-MTHF (5,71%) y uno en el grupo placebo (2,63%). El parto más precoz ocurrió en el grupo placebo a las 34,87 semanas de gestación. En ningún grupo hubo partos posteriores a la semana 42 dado que en los protocolos del Servicio de Obstetricia y Ginecología del

Hospital Universitario San Cecilio de Granada se recoge la inducción de los partos como máximo al cumplir esta semana 42.

**Tabla 4.XXX.** *Semanas de gestación en el momento del parto en cada uno de los grupos de suplementación nutricional*

Semanas de gestación	n	Media	DT	Mínimo	Máximo
<b>Grupo DHA</b>	38	39,36	1,37	36,00	41,71
<b>Grupo 5-MTHF</b>	35	39,27	1,45	36,14	41,86
<b>Grupo placebo</b>	38	39,66	1,36	34,87	41,86
<b>Grupo DHA+ 5-MTHF</b>	35	39,30	1,71	35,43	41,86

n: número de casos, DT: Desviación Típica, DHA: Ácido docosahexaenoico, 5-MTHF: 5- Metil-tetrahidro-folato

**Tabla 4.XXXI .** *Duración de la gestación en semanas por grupos de suplemento nutricional en función del hábito tabáquico*

	Grupo DHA (media±DT)		Grupo 5-MTHF (media±DT)		Grupo Placebo (media±DT)		Grupo DHA+ 5-MTHF (media±DT)	
	n		n		n		n	
<b>Fumadoras</b>	8	39,85 ± 1,40	9	39,41 ± 1,66	5	39,77 ± 1,24	7	39,37 ± 1,77
<b>No fumadoras</b>	30	39,22 ± 1,36	26	39,21 ± 1,40	33	39,65 ± 1,40	28	39,29 ± 1,73

DHA: Ácido docosahexaenoico, 5-MTHF: 5- Metil-tetrahidro-folato, n: número de casos, DT: Desviación Típica

No se encontró influencia del tabaco en la duración de la gestación, no existían diferencias entre las gestantes que fumaban y las que no lo hacían (tabla 4.XXXI).

Tampoco se comprobó ninguna diferencia entre los distintos grupos de suplementación nutricional en el peso materno en el parto o en su IMC.

Se demostró una correlación positiva entre las semanas de gestación en el momento del parto con el peso del recién nacido, su longitud y el índice de Röhrer (IR) ( $IR = (\text{Peso al nacimiento} / \text{longitud}^3) \times 100$ ) ( $p < 0,01$ ;  $r = 0,49$ ;  $0,38$  y  $0,24$  respectivamente).

Los valores del peso, talla e IR del recién nacido se muestran en la tabla 4.XXXII. No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto al peso de los bebés, su longitud o IR entre los distintos grupos según los suplementos nutricionales recibidos por las madres .

Hubo 6 recién nacidos con un peso menor de 2500 g (4,11%), sólo uno de ellos estuvo por debajo del percentil 10. A pesar de que no existieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de suplemento nutricional, el grupo suplementado con DHA fue el único en el que no hubo ningún caso de recién nacido de bajo peso; hubo un 9,09% en el grupo suplementado con 5-MTHF (a este grupo pertenecía el único caso de CIR), 2,78% en el grupo que recibió placebo y 5,71% en el grupo suplementado con DHA más 5-MTHF.

Se presentaron 10 casos de recién nacidos con peso mayor de 4000 g (6,85%), 8,11% en el grupo que fue suplementado con DHA, 5,71% en el grupo tratado con DHA+5-MTHF, 6,06% en el grupo suplementado con 5-MTHF y 8,33% en el que recibió placebo. Las diferencias no eran significativas entre los distintos grupos.

En la figura 4.19 se expone la distribución por grupos de los recién nacidos clasificados por rangos de peso. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en el porcentaje de recién nacidos correspondientes a cada rango de peso.

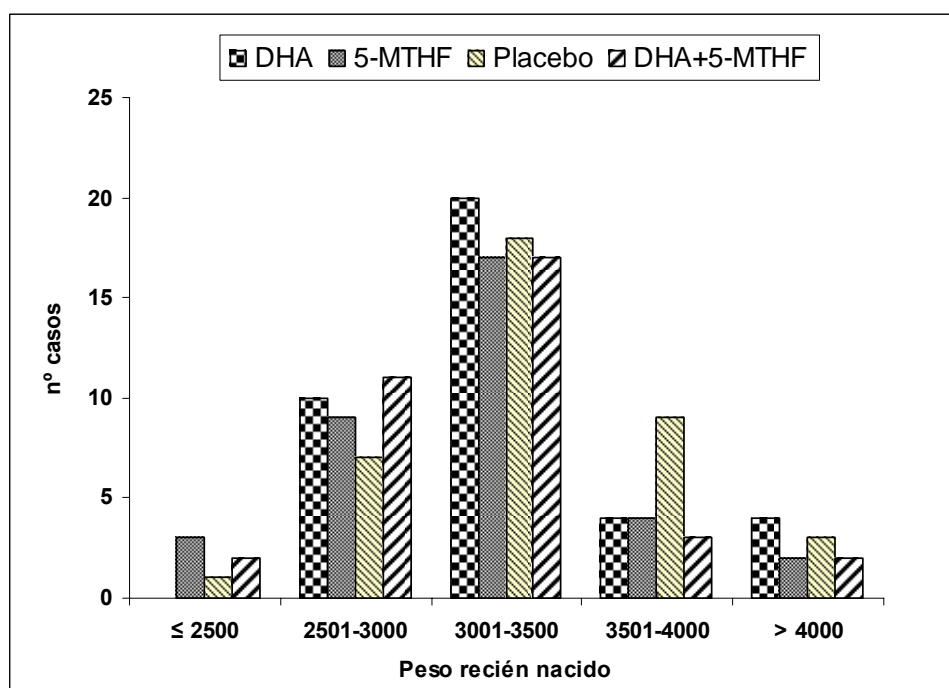
Al inicio del estudio no existían diferencias significativas en las gestantes en cuanto a sus parámetros antropométricos (peso, talla, IMC), si se dividían en los cuatro grupos a los que se las asignó posteriormente de manera aleatoria (tabla 4.IV).

La ganancia media de peso materno desde el inicio del estudio (semana 20 de gestación) hasta el momento del parto fue de 9,30 Kg, no encontrándose diferencias significativas entre los distintos grupos de suplemento nutricional salvo entre el grupo que recibió 5-MTHF sólo y el que recibió placebo (tabla 4.XXXIII). No existieron diferencias según el tipo de suplementación nutricional en el peso absoluto materno en el parto entre los distintos grupos de suplementación nutricional (tabla 4.XXXIV).

**Tabla 4.XXXII.** *Análisis comparativo de los datos antropométricos de los recién nacidos clasificados según el tipo de suplemento nutricional*

RECIÉN NACIDO		n	Media	DT	Máximo	Mínimo
<b>Peso (g)</b>						
Grupo	DHA	38	3285,53	440,49	4170,00	2560,00
	5-MTHF	35	3186,00	528,29	4550,00	1910,00
	Placebo	38	3318,89	426,71	4210,00	2150,00
	DHA+5MTHF	35	3186,00	475,17	4600,00	2140,00
<b>Longitud(cm)</b>						
Grupo	DHA	38	50,50	1,98	55,00	46,00
	5-MTHF	35	50,19	2,67	55,00	40,00
	Placebo	38	50,88	1,66	55,00	48,00
	DHA+5MTHF	35	50,04	2,32	56,00	45,00
<b>IR</b>						
Grupo	DHA	38	2,54	0,20	2,89	2,11
	5-MTHF	35	2,52	0,26	3,16	1,88
	Placebo	38	2,52	0,26	2,92	1,83
	DHA+5MTHF	35	2,53	0,24	2,96	1,94

n: número de casos, DT: Desviación Típica, DHA: Ácido docosahexaenoico, 5-MTHF: 5- Metil-tetrahidro-folato, IR: Índice de Röhrer



**Figura 4.19.** Distribución del peso de los recién nacidos (g) según el tipo de suplementos nutricionales recibidos por sus madres durante la gestación. DHA: Ácido docosahexaenoico, 5-MTHF: 5- Metil-tetrahidro-folato (no existieron diferencias significativas entre los grupos)

**Tabla 4.XXXIII.** Ganancia ponderal materna (Kg) desde el inicio del estudio en función del tipo de suplementación nutricional

Grupos de suplementación nutricional	n	Media	DT	Mínimo	Máximo
DHA	36	10,33	4,05	-4,80	18,80
5-MTHF	31	*7,78	4,14	0,20	18,80
Placebo	35	*10,53	4,00	2,00	24,60
DHA+5MTHF	35	8,38	3,72	-3,50	17,50

DHA: Ácido docosahexaenoico, 5-MTHF: 5- Metil-tetrahidro-folato, n: número de casos, DT: Desviación Típica, \*: diferencia significativa entre los grupos señalados ( $p < 0,05$ )

Tabla 4.XXXIV. *Peso materno (Kg) en el momento del parto*

Grupos	n	Media	DT	Mínimo	Máximo
<b>DHA</b>	37	79,74	10,74	61,40	101,70
<b>5-MTHF</b>	31	75,70	10,29	59,20	100,00
<b>Placebo</b>	35	75,42	8,51	64,20	104,10
<b>DHA+5-MTHF</b>	35	75,62	7,95	60,30	90,00

n: número de casos, DT: Desviación Típica, DHA: Ácido docosahexaenoico, 5-MTHF: 5- Metil-tetrahidro-folato

No se pudieron constatar correlaciones entre el peso de las madres o sus índices de masa corporal con el peso de sus recién nacidos en ninguno de los cuatro grupos de suplementación nutricional. Tampoco se estableció correlación entre la ganancia materna de peso durante el estudio y el peso del recién nacido.

#### 2.4.1 Correlación de los ácidos grasos en plasma materno con la duración de la gestación y la antropometría del recién nacido

Evaluando a todas las gestantes en conjunto, se comprobó que existía relación entre las concentraciones de algunos ácidos grasos en plasma materno en la semana 30 con el peso y la talla del bebé, concretamente con el DHA y los AGP de la serie n-3 con los que la relación es negativa y con el índice n-6/n-3 cuya relación es positiva (tabla 4.XXXV). No se pudieron establecer relaciones entre los valores de los ácidos grasos maternos en el momento del parto con la edad gestacional, el peso del bebé, la longitud o el IR en la muestra general. Tampoco se encontró correlación entre estas variables cuando se estudiaban únicamente las mujeres que no fumaban.

Tras el análisis de los resultados según el suplemento nutricional recibido por las madres a lo largo de la gestación, en el grupo que recibió suplemento de DHA de forma exclusiva se pudo demostrar una correlación negativa y significativa entre los AG SAT en la semana 30 y la duración de la gestación y también entre estos ácidos grasos y el peso del recién nacido. Igualmente las concentraciones plasmáticas de AGM en la semana 30 de gestación se correlacionaron de forma negativa y significativa con la EG, el peso del recién nacido y la longitud al nacimiento (tabla 4.XXXVI). El índice AGM/AGP se correlacionó de forma negativa con la duración de la gestación.

También en este grupo que recibió suplemento con DHA se demostró una relación negativa entre la tensión arterial máxima en la semana 35 y el peso del recién nacido (tabla 4.XXXVI).

En el grupo que tomó 5-MTHF la única relación significativa se estableció entre los AGM en el parto y la longitud del recién nacido ( $r = 0,43$ ;  $p < 0,05$ ) (tabla XXXVII).

**Tabla 4.XXXV.** *Correlaciones entre las concentraciones de ácidos grasos en plasma materno en la semana 30 y la duración de la gestación, el peso, la longitud y el índice ponderal del recién nacido en el total de las gestantes estudiadas (Coeficiente de correlación de Pearson)*

Semana 30	DHA	AA	AA/ DHA	AG SAT	AGM	AGP tot	AGM/ AGP	AGP n-6	AGP n-3	n-6/ n-3
Duración gest	0,066	-0,098	-0,054	-0,130	-0,123	-0,051	-0,098	-0,075	0,070	-0,071
Peso RN	-0,190*	-0,049	0,142	-0,045	-0,045	-0,010	-0,041	0,046	-0,190*	0,190*
Longitud RN	-0,201*	-0,069	0,176	-0,050	-0,046	0,021	-0,057	0,083	-0,203*	0,257**
IR	-0,030	0,032	-0,002	-0,014	-0,022	-0,045	-0,001	-0,040	-0,024	-0,043

RN: Recién nacido, IR: Índice de Röhrer, DHA: Ácido docosahexaenoico, AA: Ácido araquidónico, AG SAT: Ácidos grasos saturados, AGM: Ácidos grasos monoinsaturados, AGP tot: Ácidos grasos poliinsaturados totales, AGP n-6: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-6, AGP n-3: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-3, \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$

**Tabla 4.XXXVI.** *Correlaciones entre las concentraciones de ácidos grasos en plasma materno en la semana 30 y la duración de la gestación, el peso, la longitud y el índice ponderal del recién nacido en el grupo suplementado con DHA (Coeficiente de correlación de Pearson)*

Semana 30	DHA	AA	AA/ DHA	AG SAT	AGM	AGP tot	AGM/ AGP	AGP n-6	AGP n-3	n-6/ n-3
Duración gest	0,312	-0,192	-0,308	-0,403*	-0,428*	-0,093	-0,404*	-0,192	0,309	-0,271
Peso RN	-0,195	-0,031	-0,063	-0,418*	-0,476**	-0,317	-0,292	-0,213	-0,212	0,027
Longitud RN	-0,260	-0,214	0,076	-0,330	-0,460*	-0,131	-0,399*	-0,032	-0,249	0,162
IR	0,054	-0,172	-0,209	-0,200	-0,122	-0,297	0,068	-0,275	0,016	-0,175

RN: Recién nacido, IR: Índice de Röhrer, DHA: Ácido docosahexaenoico, AA: Ácido araquidónico, AG SAT: Ácidos grasos saturados, AGM: Ácidos grasos monoinsaturados, AGP n-6: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-6, AGP n-3: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-3, AGP tot: Ácidos grasos poliinsaturados totales, \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$



Estudiando los resultados en el grupo que recibió placebo se observó cómo la talla del recién nacido se relaciona con diversos ácidos grasos (tabla 4.XXXVIII).

El grupo que recibió DHA más 5-MTHF como suplementación nutricional no presentó ninguna correlación entre las concentraciones de los ácidos grasos y sus índices en la semana 30, ni con la edad gestacional, el peso, la longitud o el índice de Röhrer del recién nacido (tabla 4.XXXIX).

**Tabla 4.XXXVII.** *Correlaciones entre las concentraciones de ácidos grasos en plasma materno en la semana 30 y la duración de la gestación, el peso, la longitud y el índice ponderal del recién nacido en el grupo suplementado con 5-MTHF (Coeficiente de correlación de Pearson)*

Semana 30	DHA	AA	AA/ DHA	AG SAT	AGM	AGP tot	AGM/ AGP	AGP n-6	AGP n-3	n-6/ n-3
<b>Duración gest</b>	-0,204	-0,118	0,103	0,067	-0,001	0,098	-0,061	0,132	-0,108	0,145
<b>Peso RN</b>	-0,121	-0,109	0,196	0,095	0,156	0,040	0,150	0,048	-0,013	0,035
<b>Longitud RN</b>	-0,154	-0,077	0,085	0,230	0,434*	0,179	0,346	0,206	-0,036	0,141
<b>IR</b>	0,060	0,325	0,204	-0,174	-0,384	-0,152	-0,297	-0,180	0,050	-0,156

5-MTHF: 5-Metil-tetrahidro-folato, RN: Recién nacido, IR: Índice de Röhrer, DHA: Ácido docosahexaenoico, AA: Ácido araquidónico, AG SAT: Ácidos grasos saturados, AGM: Ácidos grasos monoinsaturados, AGP n-6: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-6, AGP n-3: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-3, AGP tot: Ácidos grasos poliinsaturados totales, \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$

**Tabla 4.XXXVIII.** *Correlaciones entre las concentraciones de ácidos grasos en plasma materno en la semana 30 y la duración de la gestación, el peso, la longitud y el índice ponderal del recién nacido en el grupo que recibió placebo (Coeficiente de correlación de Pearson)*

Semana 30	DHA	AA	AA/ DHA	AG SAT	AGM	AGP tot	AGM/ AGP	AGP n-6	AGP n-3	n-6/ n-3
<b>Duración gest</b>	-0,022	-0,152	-0,054	-0,315	-0,193	-0,061	-0,163	-0,055	-0,031	0,004
<b>Peso RN</b>	-0,272	-0,023	0,230	0,051	0,001	0,164	-0,132	0,222	-0,229	0,300
<b>Longitud RN</b>	-0,464*	-0,030	0,381*	-0,043	-0,233	-0,060	-0,209	0,050	-0,465*	0,455*
<b>IR</b>	0,065	0,079	-0,040	0,076	0,164	0,224	-0,002	0,200	0,118	-0,025

RN: Recién nacido, IR: Índice de Röhrer, DHA: Ácido docosahexaenoico, AA: Ácido araquidónico, AG SAT: Ácidos grasos saturados, AGM: Ácidos grasos monoinsaturados, AGP n-6: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-6, AGP n-3: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-3, AGP tot: Ácidos grasos poliinsaturados totales, \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$

**Tabla 4.XXXIX.** *Correlaciones entre las concentraciones de ácidos grasos en plasma materno en la semana 30 y la duración de la gestación, el peso, la longitud y el índice ponderal del recién nacido en el grupo que recibió DHA más 5-MTHF (Coeficiente de correlación de Pearson)*

Semana 30	DHA	AA	AA/ DHA	AG SAT	AGM	AGP tot	AGM/ AGP	AGP n-6	AGP n-3	n-6/ n-3
<b>Duración gest</b>	0,078	0,024	-0,092	0,150	0,174	0,088	0,086	0,077	0,075	-0,061
<b>Peso RN</b>	-0,274	-0,142	0,066	-0,077	-0,085	-0,104	0,003	-0,038	-0,279	0,168
<b>Longitud RN</b>	-0,102	-0,080	0,033	0,086	0,100	0,097	0,028	0,138	-0,102	0,161
<b>IR</b>	-0,295	-0,223	0,095	-0,236	-0,270	-0,289	-0,039	-0,240	-0,301	0,066

RN: Recién nacido, IR: Índice de Röhrer, DHA: Ácido docosahexaenoico, AA: Ácido araquidónico, AG SAT: Ácidos grasos saturados, AGM: Ácidos grasos monoinsaturados, AGP n-6: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-6, AGP n-3: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-3, AGP tot: Ácidos grasos poliinsaturados totales

#### 2.4.2 Correlación de los ácidos grasos en plasma de cordón umbilical con la duración de la gestación y la antropometría del recién nacido

Al estudiar el total de la muestra de recién nacidos conjuntamente, no se pudo demostrar correlación significativa entre los valores de los distintos ácidos grasos estudiados en plasma de cordón, con el peso, la longitud o el IR de los recién nacidos. El índice n-6/n-3 se correlacionó negativamente con la duración de la gestación (tabla 4.XL).

En el grupo suplementado con DHA tampoco existió correlación entre las cantidades de ácidos grasos en plasma del cordón umbilical y la duración de la gestación (tabla 4.XLI).

En el grupo suplementado con 5-MTHF se estableció correlación entre el DHA y el índice AA/DHA con el índice ponderal de Röhrer (tabla 4.XLII).

El grupo que recibió placebo fue el único en que se encontró correlación entre el DHA y la semana de gestación. Además, la duración de la gestación se correlacionaba, en este grupo, con los AGPCL totales y los de la serie n-3 y con los índices AA/DHA y n-6/n-3 (con éstos últimos negativamente) (tabla 4.XLIII)

**Tabla 4.XL.** *Correlaciones entre las concentraciones de ácidos grasos en plasma de cordón umbilical y la duración de la gestación, el peso, la longitud y el índice ponderal del recién nacido en el total de las gestantes estudiadas (Coeficiente de correlación de Pearson)*

Parto	DHA	AA	AA/ DHA	AG SAT	AGM	AGP Tot	AGM/ AGP	AGP n-6	AGP n-3	n-6/ n-3
<b>Duración gest</b>	0,188	0,176	-0,139	0,123	0,064	0,172	-0,171	0,141	0,180	-0,201*
<b>Peso RN</b>	-0,006	0,025	0,013	-0,051	-0,031	-0,048	0,028	-0,077	0,011	-0,085
<b>Longitud RN</b>	0,011	0,035	-0,011	-0,064	-0,041	-0,018	-0,041	-0,046	0,031	-0,102
<b>IR</b>	-0,014	0,011	0,034	0,020	0,010	-0,034	0,072	-0,040	-0,016	0,004

RN: Recién nacido, Índice de Röhrer, DHA: Ácido docosahexaenoico, AA: Ácido araquidónico, AG SAT: Ácidos grasos saturados, AGM: Ácidos grasos monoinsaturados, AGP n-6: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-6, AGP n-3: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-3, AGP tot: Ácidos grasos poliinsaturados totales, \*:  $p < 0,05$

**Tabla 4.XLI.** *Correlaciones entre las concentraciones de ácidos grasos en plasma de cordón umbilical y la duración de la gestación, el peso, la longitud y el índice ponderal del recién nacido en el grupo suplementado con DHA (Coeficiente de correlación de Pearson)*

Parto	DHA	AA	AA/ /DHA	AG SAT	AGM	AGP Tot	AGM/ AGP	AGP n-6	AGP n-3	n-6/ n-3
<b>Duración gest</b>	0,096	0,117	-0,048	0,153	0,067	0,167	-0,145	0,182	0,104	-0,084
<b>Peso RN</b>	0,072	0,181	0,057	-0,047	-0,114	0,121	-0,322	0,073	0,151	-0,115
<b>Longitud RN</b>	-0,072	0,056	0,165	-0,065	-0,090	0,027	-0,190	0,047	-0,006	0,037
<b>IR</b>	0,210	0,231	-0,122	0,040	-0,039	0,166	-0,247	0,078	0,238	-0,213

RN: Recién nacido, Índice de Röhrer, DHA: Ácido docosahexaenoico, AA: Ácido araquidónico, AG SAT: Ácidos grasos saturados, AGM: Ácidos grasos monoinsaturados, AGP n-6: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-6, AGP n-3: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-3, AGP tot: Ácidos grasos poliinsaturados totales

El grupo que recibió DHA más 5-MTHF como suplementación nutricional no presentó ninguna correlación, tampoco en el parto, entre las concentraciones de los ácidos grasos y sus índices, ni con la edad gestacional, el peso, la longitud o el índice de Röhrer del recién nacido (tabla 4.XLIV).

**Tabla 4.XLII.** *Correlaciones entre las concentraciones de ácidos grasos en plasma de cordón umbilical y la duración de la gestación, el peso, la longitud y el índice ponderal del recién nacido en el grupo suplementado con 5-MTHF (Coeficiente de correlación de Pearson)*

Parto	DHA	AA	AA/ DHA	AG SAT	AGM	AGP Tot	AGM/ AGP	AGP n-6	AGP n-3	n-6/ n-3
<b>Duración gest</b>	0,121	0,030	-0,095	-0,205	-0,246	-0,060	-0,361	-0,131	0,127	-0,246
<b>Peso RN</b>	-0,078	0,044	0,155	-0,028	-0,037	-0,152	0,210	-0,173	-0,060	-0,007
<b>Longitud RN</b>	0,242	0,139	-0,153	0,079	0,095	0,098	0,028	0,034	0,224	-0,250
<b>IR</b>	-0,399*	-0,109	0,397*	-0,120	-0,167	-0,321	0,240	-0,273	-0,350	0,298

5-MTHF: 5-Metil-tetrahidro-folato, RN: Recién nacido, Índice de Röhrer, DHA: Ácido docosahexaenoico, AA: Ácido araquidónico, AG SAT: Ácidos grasos saturados, AGM: Ácidos grasos monoinsaturados, AGP n-6: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-6, AGP n-3: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-3, AGP tot: Ácidos grasos poliinsaturados totales, \*:  $p < 0,05$

**Tabla 4.XLIII.** *Correlaciones entre las concentraciones de ácidos grasos en plasma de cordón umbilical y la duración de la gestación, el peso, la longitud y el índice ponderal del recién nacido en el grupo que recibió placebo (Coeficiente de correlación de Pearson)*

Parto	DHA	AA	AA/ DHA	AG SAT	AGM	AGP Tot	AGM/ AGP	AGP n-6	AGP n-3	n-6/ n-3
<b>Duración gest</b>	0,512**	0,223	-0,491**	0,321	0,322	0,446*	0,036	0,326	0,469*	-0,482*
<b>Peso RN</b>	0,170	0,003	-0,225	0,076	0,170	0,080	0,198	0,015	0,155	-0,265
<b>Longitud RN</b>	0,184	-0,068	-0,119	-0,094	-0,005	0,015	-0,014	-0,124	0,235	-0,230
<b>IR</b>	0,034	0,062	-0,154	0,168	0,202	0,071	0,252	0,114	-0,027	-0,108

RN: Recién nacido, Índice de Röhrer, DHA: Ácido docosahexaenoico, AA: Ácido araquidónico, AG SAT: Ácidos grasos saturados, AGM: Ácidos grasos monoinsaturados, AGP n-6: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-6, AGP n-3: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-3, AGP tot: Ácidos grasos poliinsaturados totales, \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$

**Tabla 4.XLIV.** *Correlaciones entre las concentraciones de ácidos grasos en plasma de cordón umbilical y la duración de la gestación, el peso, la longitud y el índice ponderal del recién nacido en el grupo suplementado con DHA más 5-MTHF (Coeficiente de correlación de Pearson)*

Parto	DHA	AA	AA/ DHA	AG SAT	AGM	AGP Tot	AGM/ AGP	AGP n-6	AGP n-3	n-6/ n-3
<b>Duración gest</b>	0,292	0,250	-0,211	0,158	0,047	0,222	-0,310	0,176	0,286	-0,337
<b>Peso RN</b>	-0,114	-0,074	0,029	-0,186	-0,167	-0,139	-0,015	-0,133	-0,139	-0,013
<b>Longitud RN</b>	-0,098	0,001	0,052	-0,158	-0,171	-0,101	-0,067	-0,098	-0,097	-0,038
<b>IR</b>	-0,022	-0,075	-0,034	-0,052	-0,034	-0,046	-0,004	-0,037	-0,060	0,015

RN: Recién nacido, Índice de Röhrer, DHA: Ácido docosahexaenoico, 5-MTHF: 5-Metil-tetrahidro-folato, AA: Ácido araquidónico, AG SAT: Ácidos grasos saturados, AGM: Ácidos grasos monoinsaturados, AGP n-6: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-6, AGP n-3: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-3, AGP tot: Ácidos grasos poliinsaturados totales

## 2.5 ANÁLISIS DEL EFECTO DE LOS DISTINTOS TIPOS DE SUPLEMENTACIÓN NUTRICIONAL DURANTE LA GESTACIÓN SOBRE EL TIPO DE PARTO

En la tabla 4.XLV se exponen los resultados en cuanto al tipo de parto en el total de la muestra y distribuidos por grupos. No se encontraron diferencias significativas en el tipo de parto según el tipo de suplemento nutricional recibido por las madres durante el embarazo (los casos de cesárea anterior existentes en cada grupo fueron: grupo DHA: 5,26%, grupo 5-MTHF: 5,71%, grupo placebo: 0% y grupo DHA más 5-MTHF: 8,57%)

**Tabla 4. XLV.** *Tipo de parto en función del suplemento nutricional recibido por las madres*

Tipo de parto	Grupo DHA	Grupo 5-MTHF	Grupo Placebo	Grupo DHA + 5-MTHF	Grupo total
<b>Eutócico</b>	62,2%	63,6%	65,8%	40,0%	58,0%
<b>Instrumental</b>	13,5%	15,2%	7,9%	20,0%	14,0%
<b>Cesárea</b>	24,3%	21,2%	26,3%	40,0%	28,0%
<b>Total</b>	100%	100%	100%	100%	100%

DHA: Ácido docosahexaenoico, 5-MTHF: 5-Metil-tetrahidro-folato

En la tabla 4.XLVI se exponen los resultados del tipo de parto según el peso del recién nacido. Se observó que el grupo de los nacidos con menos de 2500 g fue el único en el que el tipo de parto más frecuente no era el eutócico, sino que el porcentaje de cesáreas se elevó al 60%, mientras que en el rango siguiente, entre 2501 y 3000 g se presentó el menor porcentaje de cesáreas (16,7%). El porcentaje de partos eutócicos varió del 20% en el rango de menor peso al 62% en el rango de 3001 a 3500 g. Los partos instrumentales, que incluían espátulas, fórceps y ventosa, variaron del 10% en el rango de 3501 a 4000g al 22,2% en los pesos de 2501 a 3000g. No pudieron comprobarse diferencias significativas en el tipo de parto entre los distintos rangos de peso del recién nacido estudiados.

Al estudiar el peso materno en el momento del parto en relación al tipo de parto, se comprobó que el peso materno en los casos de cesárea era significativamente mayor que en los de parto instrumental ( $p < 0,05$ ) (tabla 4.XLVII).

**Tabla 4.XLVI.** Tipo de parto según el peso del recién nacido

Tipo de parto	≤ 2500 g	2501-3000 g	3001-3500g	3501-4000g	> 4000 g
<b>Eutócico</b>	20,0%	61,1%	62,0%	50,0%	54,5%
<b>Instrumental</b>	20,0%	22,2%	11,3%	10,0%	9,1%
<b>Cesárea</b>	60,0%	16,7%	26,8%	40,0%	36,4%
<b>Total</b>	100%	100%	100%	100%	100%

**Tabla 4.XLVII.** Peso materno (Kg) según el tipo de parto

Tipo de parto	Media	DT
<b>Eutócico</b>	77,04	9,39
<b>Cesárea</b>	78,62	10,22
<b>Instrumental</b>	71,58	6,50

DT: Desviación típica

## 2.6 EFECTOS DE LA SUPLEMENTACION NUTRICIONAL CON DHA Y/O 5-MTHF DURANTE EL EMBARAZO SOBRE LA TENSION ARTERIAL

Se realizó la medida de la tensión arterial en la semana 20, semana 25, semana 30, semana 35 y en el momento del parto.

No se han encontrado diferencias significativas en las cifras de la tensión arterial, ni en la tensión sistólica ni en la diastólica, entre los distintos grupos de tratamiento, ni entre los distintos momentos en que se realizó la medida. Los resultados obtenidos se recogen en la tabla 4.XLVIII.

**Tabla 4.XLVIII.** *Valores de tensión arterial en mm Hg en los distintos grupos de suplementación nutricional a lo largo de la semana 20, 25, 30, 35 y en el momento del parto*

		Grupo DHA (media±DT)		Grupo 5-MTHF (media±DT)		Grupo Placebo (media±DT)		Grupo DHA + 5-MTHF (media±DT)
	n		n		n		n	
<b>TA M 20</b>	35	112,30 ± 13,15	38	107,43 ± 11,27	35	107,97 ± 11,21	38	108,57 ± 10,89
<b>TA m 20</b>	35	67,70 ± 10,45	38	63,86 ± 8,14	35	65,27 ± 8,49	38	64,31 ± 12,29
<b>TA M 25</b>	29	111,72 ± 22,81	21	107,52 ± 25,35	25	108,80 ± 8,33	27	110,14 ± 22,10
<b>TA m 25</b>	29	67,59 ± 7,86	21	66,43 ± 8,68	25	64,60 ± 7,21	27	65,40 ± 13,85
<b>TA M 30</b>	36	113,89 ± 11,72	32	109,38 ± 10,38	34	110,59 ± 8,68	33	109,85 ± 8,05
<b>TA m 30</b>	36	68,83 ± 10,71	32	65,16 ± 7,78	34	66,76 ± 6,84	33	67,42 ± 6,27
<b>TA M 35</b>	27	119,52 ± 12,44	20	112,25 ± 12,30	24	109,38 ± 15,27	27	111,85 ± 9,82
<b>TA m 35</b>	27	72,41 ± 8,92	20	67,65 ± 8,20	24	68,96 ± 10,93	27	67,04 ± 8,69
<b>TA M p</b>	37	117,27 ± 12,25	33	116,67 ± 15,29	37	113,92 ± 12,37	35	116,20 ± 9,11
<b>TA m p</b>	37	70,24 ± 12,03	33	69,79 ± 11,47	37	69,59 ± 9,38	35	70,29 ± 7,27

DHA: Ácido docosahexaenoico, 5-MTHF: 5-Metil-tetrahidro-folato, DT: Desviación Típica, n: número de casos, TA M: Tensión arterial máxima, TA m: Tensión arterial mínima; 20: semana 20 de gestación; 25: semana 25; 30: semana 30; 35: semana 35; p: parto (no existieron diferencias significativas)

Se encontró una correlación positiva significativa en la muestra total entre los valores de la tensión arterial máxima en la semana 20 y los valores de la tensión máxima en el resto de los momentos de medida (semana 25, semana 30, semana 35 y en el parto) (tabla 4.XLIX). También había

correlación entre los valores de la tensión mínima en la semana 20 con los valores de la semana 30, la semana 35 y el parto.

**Tabla 4.XLIX.** *Correlaciones significativas entre los valores de la tensión arterial en la semana 20 y la tensión arterial a lo largo del embarazo en el grupo total (Coeficiente de correlación de Pearson)*

	TA máx sem 25	TA máx sem 30	TA mín sem 30	TA máx sem 35	TA mín sem 35	TA máx parto	TA mín parto
TA máx sem 20	0,21*	0,32**		0,41**		0,17*	
TA mín sem 20			0,26**		0,28**		0,21**

TA máx: Tensión arterial máxima, TA mín: Tensión arterial mínima, sem: semana, \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$

Se estudió si el estado basal de los ácidos grasos de las gestantes influía sobre la TA a lo largo del embarazo, para ello se correlacionaron los valores basales (en la semana 20 de gestación) de los ácidos grasos, con las medidas de la TA a lo largo del embarazo en el grupo que había tomado placebo, para evitar los posibles efectos de los suplementos nutricionales. Se encontró que cuanto mayores eran los valores del índice n6/n3 en la semana 20, menores eran los valores de la TA mínima en el parto ( $r = -0,40$ ;  $p < 0,05$ ).

Los valores del AA en la semana 30 se correlacionaban significativamente en el grupo placebo con los valores de la tensión arterial máxima en la semana 35 ( $r = 0,24$ ;  $p < 0,01$ ).

En el grupo que recibió DHA existió correlación estadísticamente significativa, entre los valores del AA en la semana 30 con la TA mínima en esa semana ( $r = 0,41$ ;  $p < 0,05$ ).

En el grupo que recibió placebo se encontró una relación significativa entre la cantidad de DHA en plasma en la semana 30 y la tensión arterial máxima en esa semana, de manera que cuanto mayor era la cantidad de DHA menor era el valor de la tensión. Existe también, en este grupo, una correlación entre la tensión arterial mínima en el parto y la cantidad de AGM en ese momento. Además existía una correlación positiva y significativa entre la tensión arterial máxima y mínima en el parto y el índice AGM/AGP en el parto (tabla 4.L).



**Tabla 4.L.** *Correlaciones significativas entre los valores de la tensión arterial y los distintos ácidos grasos en el grupo placebo (Coeficiente de correlación de Pearson)*

Grupo placebo	TA máx sem 30	TA mín sem 30	TA máx parto	TA mín parto
DHA sem 30	- 0,42*			
AA/DHA sem 30	0,48*			
AGM parto				0,50*
AGM/AGP parto			0,60**	0,75**

TA máx: Tensión arterial máxima, TA mín: Tensión arterial mínima, sem: semana, DHA: Ácido docosahexaenoico, AA: Ácido araquidónico, AGM: Ácidos grasos monoinsaturados, AGP: Ácidos grasos poliinsaturados, \*: p < 0,05; \*\*: p<0,01

**Tabla 4.LI.** *Correlaciones significativas entre los valores de la tensión arterial y los distintos ácidos grasos en los grupos no suplementados con DHA (Coeficiente de correlación de Pearson)*

Grupos sin DHA	TA máx sem 35	TA máx parto	TA mín parto
AA sem 30	0,35*		
AGM / AGP sem 30	-0,38*		
AA/DHA parto			- 0,29*
AGP n-6 parto		- 0,31*	- 0,33*
AGP parto		- 0,29*	- 0,32*
AGM / AGP parto			0,36*

TA máx: Tensión arterial máxima, TA mín: Tensión arterial mínima; sem: semana, AA: Ácido araquidónico, AGM: Ácidos grasos monoinsaturados, AGP: Ácidos grasos poliinsaturados, DHA: Ácido docosahexaenoico, AGP n-6: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-6, \*: p < 0,05

Al analizar conjuntamente los grupos que no tomaron DHA, se observó cómo en estos grupos existía una relación entre los AGPCL de la serie n-6 en el parto y la tensión arterial máxima y mínima, de manera que cuanto mayor era la cantidad de estos AG menor era la tensión arterial. La misma relación se establecía al considerar el total de los AGPCL (tabla 4.LI).

**Tabla 4.LII.** *Correlaciones significativas en el grupo suplementado con DHA entre los valores de la tensión arterial en la semana 35 y la duración de la gestación y el peso del recién nacido (Coeficiente de correlación de Pearson)*

<b>Grupo DHA</b>	<b>Duración de la gestación</b>	<b>Peso recién nacido</b>
<b>TA máx sem 35</b>	-0,51**	- 0,38*
<b>TA mín sem 35</b>	-0,40*	

DHA: Ácido docosahexaenoico TA máx: Tensión arterial máxima, TA mín: Tensión arterial mínima, sem: semana, \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$

La tensión arterial en la semana 35 se relacionó, en el grupo que recibió DHA, con la duración de la gestación y el peso del recién nacido (tabla 4.LII)

## 2.7 ANÁLISIS DEL EFECTO DE LOS DISTINTOS TIPOS DE SUPLEMENTACIÓN NUTRICIONAL DURANTE LA GESTACIÓN SOBRE LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS MATERNO ANALIZADOS

Los valores de glucemia no presentaron diferencias significativas entre los grupos al inicio del estudio, y tampoco se encontraron diferencias entre los grupos en las sucesivas muestras (tabla 4.LIII). Se pudo comprobar un aumento de la glucemia entre los valores de la semana 20 y el parto, y entre los valores de la semana 30 y el parto que sólo fueron significativos en los grupos que no tomaron DHA (tabla 4.LIII).

Las medidas de urea fueron normales durante todo el estudio y no hubo diferencias entre los distintos grupos de suplemento nutricional. La creatinina experimenta un ascenso en sus valores en sangre a medida que se desarrolla el embarazo, existiendo diferencias significativas entre los valores de la semana 20 y los del parto en todos los grupos (tabla 4.LIII); en el grupo que recibió placebo las diferencias son también significativas entre la semana 30 y el parto. En cuanto a las transaminasas y al calcio estuvieron dentro de los valores normales durante todo el embarazo independientemente del suplemento nutricional administrado, sin diferencias a lo largo de la gestación ni entre grupos (sólo hubo en algún caso ligera hipertransaminemia al inicio del estudio que se normalizó en determinaciones posteriores).

**Tabla 4.LIII. Concentraciones medias de glucosa, urea, creatinina, GOT, GPT y Calcio en mg/dL, distribuidos por grupos de suplemento nutricional y momento de la toma de la muestra.**

		Grupo DHA (media±DT)		Grupo 5-MTHF (media±DT)		Grupo Placebo (media±DT)		Grupo DHA + 5-MTHF (media±DT)	
	n		n		n		n		n
<b>Glucosa</b>	20	38	79,03 ±8,78	35	<sup>b</sup> 83,51 ±13,58	36	<sup>b</sup> 79,19±10,37	35	81,69 ±10,01
	30	36	77,78 ±10,79	34	<sup>c</sup> 77,35 ±9,53	37	<sup>c</sup> 75,92±10,98	35	78,86 ±9,88
	parto	33	96,39 ±34,57	29	117,72 ±49,08	32	110,72±48,31	29	111,69 ±47,35
<b>Urea</b>	20	38	19,82 ±4,66	35	20,17 ±4,77	36	20,36±4,66	35	21,26 ±4,95
	30	36	19,06 ±4,27	34	18,74 ±4,78	37	19,24±4,17	35	19,46 ±4,02
	parto	32	20,00 ±4,92	27	19,70 ±5,29	32	19,81±4,67	29	19,72 ±4,58
<b>Creatinina</b>	20	37	<sup>a</sup> 0,49 ±0,10	35	<sup>a</sup> 0,51 ±0,09	36	<sup>b</sup> 0,53±0,10	34	<sup>b</sup> 0,55 ±0,10
	30	34	0,52 ±0,10	34	0,51 ±0,09	37	0,51±0,08	35	<sup>c</sup> 0,52 ±0,09
	parto	32	0,63 ±0,12	27	0,64 ±0,15	31	0,65±0,14	29	0,66 ±0,13
<b>GOT</b>	20	37	24,86 ±6,79	34	23,29 ±5,35	35	23,60±6,45	35	24,77 ±6,47
	30	37	24,32 ±4,56	34	25,09 ±7,56	37	26,14±7,86	35	24,89 ±5,94
	parto	32	30,59 ±7,38	28	29,19 ±9,71	32	29,41±8,31	29	26,52 ±4,97
<b>GPT</b>	20	15	24,00 ±13,72	16	20,69 ±9,71	15	19,93±10,58	14	23,29 ±12,75
	30	26	19,69 ±6,78	29	24,32 ±16,91	28	21,21±8,81	28	22,14 ±15,09
	parto	28	19,00 ±5,86	21	18,16 ±6,19	19	20,68±12,66	23	18,04 ±8,53
<b>Calcio</b>	20	38	8,95 ±0,23	35	8,96 ±0,37	35	9,04±0,28	35	8,97 ±0,29
	30	36	8,76 ±0,33	33	8,77 ±0,38	37	8,80±0,33	34	8,79 ±0,28
	parto	32	8,28 ±0,88	25	8,28 ±0,71	30	8,49±0,45	27	8,43 ±0,55

Unidad: mg/dL, DHA: Ácido docosahexaenoico, 5-MTHF: 5-Metil-tetrahidro-folato, n: número de casos, DT: Desviación Típica, GOT: Transaminasa glutámico oxalacética, GPT: Transaminasa glutámico pirúvica

20: semana 20 de gestación; 30: semana 30

a: diferencia significativa entre los valores de la semana 20 y el parto,  $p < 0,01$

b: diferencia significativa entre los valores de la semana 20 y el parto,  $p < 0,05$

c: diferencia significativa entre los valores de la semana 30 y el parto,  $p < 0,01$



## **CAPÍTULO V: DISCUSIÓN**

---



## 1. EFECTOS DE LA SUPLEMENTACIÓN NUTRICIONAL CON DHA Y/O 5-MTHF SOBRE LA COMPOSICIÓN DE ÁCIDOS GRASOS EN PLASMA MATERNO DESDE LA SEMANA 20 DE GESTACIÓN HASTA EL MOMENTO DEL PARTO Y EN EL CORDÓN UMBILICAL DEL RECIÉN NACIDO

### 1.1 EFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN NUTRICIONAL CON DHA Y/O 5-MTHF SOBRE LOS ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS DE CADENA LARGA

Si bien hace más de 20 años que se conoce que determinados AGPCL son nutrientes esenciales y que éstos tienen una especial importancia en el embarazo<sup>287</sup>, ha sido en los últimos años cuando ha habido una mayor actividad investigadora en este área. Sin embargo, las recomendaciones dietéticas en relación a estos ácidos grasos son poco conocidas, en parte porque se puede pensar, erróneamente o no, que una población bien nutrida no debe tener problemas de déficit, y en parte, porque este déficit de AGP debería ser muy severo para que se asocie a patología evidente a corto o medio plazo<sup>288</sup>.

Durante el embarazo, la demanda materna de AGPCL de la serie n-3 incluye la oxidación normal para obtención de energía y los requerimientos físicos maternos y fetales. Se estima que la cantidad de AG de la serie n-3 necesarios para suplir esta demanda estaría entre 100 mg/día<sup>133</sup> y 300 mg/día que recomienda la ISSFAL.

Para determinar si durante el embarazo la mujer está en riesgo de sufrir un déficit de estos AG hay estudios que han comparado el perfil de los AGP de la serie n-3 entre mujeres gestantes y no gestantes, y otros estudios, incluido el presente, han estudiado longitudinalmente durante la gestación cómo se modifican las cantidades de los AGPCL. Aunque hay trabajos<sup>289</sup> que encontraban que las cantidades en plasma de AGPCL, incluido DHA, eran menores en las gestantes que en las no gestantes, hay investigaciones<sup>29</sup> que demuestran que las concentraciones de DHA en los fosfolípidos del plasma permanecen constantes a lo largo del embarazo. Otros encuentran que los ácidos grasos esenciales disminuyen durante la gestación<sup>290</sup>.

El estudio que aquí se discute observó que *las cantidades de DHA en el plasma materno aumentan significativamente durante la gestación en las madres suplementadas con DHA* (fig. 4.1 y 4.2). En el resto de los grupos (5-MTHF y placebo) las concentraciones de DHA tienden a aumentar, pero

no significativamente, conforme avanza la gestación, datos que concuerdan con los de Al et al.<sup>29</sup> y los comunicados en otros autores<sup>30,31</sup> que observan que el DHA se encuentra en mayor cantidad en el plasma de las gestantes con alto consumo de AGPCL de la serie n-3. Se considera que el DHA en plasma es el mejor marcador de la ingesta de AGPCL de la serie n-3<sup>31</sup>.

El aumento de DHA en plasma materno en la semana 30 es uno de los más altos entre los ácidos grasos estudiados en el presente trabajo, incluso entre los grupos que no recibieron suplementación de DHA; la explicación podría estar en un incremento de actividad de las enzimas involucradas en la síntesis de DHA partiendo de sus precursores; sin embargo, este proceso sólo se produce a un ritmo lento<sup>291</sup>. Por lo tanto, parece más probable que el aumento en los valores de DHA durante la gestación se deba a un incremento de la movilización desde los depósitos maternos, aunque no se puede excluir una ruta metabólica alternativa (desde sustrato energético a uso estructural en el feto)<sup>129</sup>.

*A partir de la semana 30 las concentraciones de DHA en plasma materno se mantienen*, con una tendencia no significativa a disminuir, en todos los grupos, hasta el momento del parto (fig. 4.1 y 4.2). Estos resultados concuerdan con los publicados por AL et al.<sup>32</sup> donde encuentran que los valores disminuyen entre la semana 32 y el parto. Los resultados de Martínez et al.<sup>292</sup> demuestran una mayor captación de DHA por el cerebro fetal desde la semana 32 hasta el momento del parto. Los resultados encontrados en el presente estudio reflejan el mayor paso transplacentario y la mayor captación por el feto en este período, lo que apoyaría el hallazgo del aumento de las concentraciones de DHA hasta la semana 30, a partir de la cual se produce el estancamiento en los niveles plasmáticos.

Se encontró también una tendencia al descenso en las concentraciones plasmáticas maternas de AA (fig. 4.3), sin embargo, no es significativa en ninguno de los grupos estudiados, tampoco en los suplementados con DHA, lo cual es importante ya que debe existir un equilibrio óptimo entre la concentración de AA y DHA en los fosfolípidos de las membranas para mantener su estabilidad, deformabilidad y funcionamiento de sus enzimas y receptores. Esta relación se mantiene en la composición de los AGPCL de los fosfoglicéridos del estroma lipídico de los hematíes de la madre y de la sangre del cordón umbilical<sup>293</sup>. Sin embargo, la correlación entre las concentraciones plasmáticas de DHA y AA que se daba en la semana 20 ( $r = 0,52$ ;  $p < 0,01$ ) desaparecía en la semana 30 en todos los grupos. El índice AA/DHA disminuye significativamente en todos los grupos entre la semana 20 y el parto en todos los grupos salvo en el grupo placebo y el índice n-6/n-



3 se comportó de igual manera. No se produjo una disminución, en ninguno de los grupos, en las concentraciones de AGPCL de la serie n-6.

El trabajo que se presenta revela la influencia de la nutrición materna en el perfil de ácidos grasos del recién nacido. Esta dependencia de la madre, resulta más estrecha respecto al DHA, probablemente por su escasa oferta dietética en la naturaleza respecto de otros ácidos grasos esenciales. Suponiendo que la función placentaria pudiera amortiguar el déficit de consumo de AGPCL de la serie n-3, el importante papel de este nutriente esencial y su gran demanda fetal obligan a asegurar (ingesta materna), un aporte óptimo durante la vida fetal.

*Los niños nacidos de las madres participantes en el presente estudio, que tomaron suplementos con DHA durante la gestación, muestran un mejor nivel plasmático (estadísticamente significativo,  $p < 0,05$ ) de DHA al nacimiento (fig. 4.19), lo que puede ser beneficioso para el desarrollo cerebral que ha ocurrido intraútero y para el que tendrá lugar durante los dos primeros años de la vida. La placenta presenta un mecanismo preferencial para la transferencia materno-fetal de DHA<sup>132,134,294</sup>, por lo que el suplemento nutricional durante el período crítico del desarrollo del feto mejoraría aún más este paso de DHA a la circulación fetal al establecerse un gradiente de concentración que provoca un flujo de AG de la madre al feto.*

Otros estudios<sup>131</sup>, también encuentran mayor concentración de AGPCL de la serie n-3, en fosfolípidos del plasma del cordón umbilical, en el caso de gestantes que recibieron suplementación con AGPCL de la serie n-3; estos autores demuestran también una concentración significativamente menor de AGPCL de la serie n-6 en cordón umbilical en el grupo suplementado con AGPCL de la serie n-3; aquí difiere de los resultados que se discuten, ya que no se han encontrado diferencias significativas en los AGPCL de la serie n-6 (tabla 4.XIII). Otros investigadores<sup>295</sup> presentan resultados que coinciden con el presente estudio, ya que suplementan a las embarazadas con 0,5-1 g/día de AGPCL de la serie n-3 durante la segunda mitad del embarazo y encuentran un aumento de éstos ácidos en los fosfolípidos del plasma del recién nacido pero sin que se afecten las concentraciones de los AGPCL de la serie n-6. Debido a ello, *los índices AA/DHA y n-6/n-3 presentaron disminuciones significativas entre la semana 20 y el parto en los grupos suplementados con DHA y/o 5-MTHF y los valores de estos índices fueron significativamente menores en los recién nacidos de los grupos suplementados con DHA respecto a los que no lo estaban (fig.4.20).*

Se encontraron notables diferencias ( $p < 0,001$ ) en las concentraciones plasmáticas de los ácidos grasos entre madres e hijos en consonancia con lo descrito por Perteagudo et al.<sup>297</sup>.

En un estudio comparativo internacional<sup>290</sup> encontraron que las mayores concentraciones de AGPCL de la serie n-3 en cordón umbilical se hallaban en el país que también tenía las mayores concentraciones de AGPCL de la serie n-3 en plasma materno. Estos autores encontraban menor correlación madre-niño en los AGPCL de la serie n-6. En el presente estudio no se han encontrado correlaciones entre los AGPCL de la serie n-3 maternos en el parto con los del recién nacido en ninguno de los grupos con suplementación nutricional, tampoco había correlación en la serie n-6 (tablas 4.XXV a 4.XXIX). Sin embargo, si se estableció correlación entre los AGPCL de la serie n-3 maternos y del recién nacido si se analizaban las concentraciones maternas de la semana 30, aunque sólo en el grupo suplementado con DHA.

En general, las correlaciones de los ácidos grasos entre la madre y el feto se establecían en mayor número de AG, cuando se correlacionaba al feto con las concentraciones maternas en la semana 30, que si se realiza la correlación con las concentraciones maternas en el parto (tablas 4.XX a 4.XXIX). Este hallazgo se podría explicar si tenemos en cuenta, como se ha expuesto anteriormente, que es en la semana 30 cuando se producen los mayores cambios en las concentraciones maternas de los ácidos grasos y que posteriormente las concentraciones plasmáticas se mantienen.

*El DHA fue el ácido graso que presentó una correlación más significativa entre la madre en la semana 30 y el feto* (fig. 4.21 y 4.23; tablas 4.XX y 4.XXI), lo que estaría de acuerdo con los hallazgos de Larqué et al.<sup>294</sup> en 2003 que sugieren que la placenta muestra una captación y transporte preferente de DHA frente a otros ácidos grasos. Encontraron que el DHA aparecía en mayor proporción que el resto de los ácidos grasos estudiados tanto en placenta como en cordón umbilical. En los resultados que se presentan, el DHA y los AGPCL de la serie n-3 fueron los únicos que presentaron correlación mayor entre la madre y feto, y esta correlación presentaba un coeficiente de correlación mayor en el caso del grupo suplementado con DHA (tabla 4.XXI); sólo los AGPCL de la serie n-6 presentaron también correlación entre madre y feto pero se trató de una correlación negativa. Otros estudios encuentran también que los niveles de AGPCL de la serie n-3 están claramente influidos por los niveles de sus madres, y que cuanto mayor es la concentración de AGPCL de la serie n-3 en la madre mayor es en su recién nacido<sup>296</sup>.

La baja o nula correlación del resto de los ácidos grasos entre madre e hijo traduce que los niveles del recién nacido dependen no sólo de la concentración materna, sino también de otros factores diferentes. Presumiblemente entre ellos se encuentren las peculiaridades metabólicas maternas y placentarias.

En cuanto al posible efecto de los folatos sobre el metabolismo de los AGPCL, el estudio de Pita et al.<sup>110</sup> sugería que la administración de folatos estimulaba la síntesis de AGPCL, especialmente aquellos derivados del ácido linolénico, que podía ser atribuible al incremento en la disponibilidad de metionina; y, por lo tanto, el aumento de los AGP de la serie n-3 que se observaba tras la administración de folato, podía contribuir a la prevención de alteraciones vasculares. El AA y los AGP de la serie n-6 no se modificaban y se producía una disminución del ácido linoleico.

En los resultados obtenidos en el presente estudio, el grupo suplementado con folato exclusivamente, no presentó diferencias en las concentraciones de AGPCL comparado con el resto de los grupos, ni a lo largo del embarazo, ni en cordón umbilical (fig. 4.1 a 4.18), por lo que *no se puede afirmar que el suplemento de 5-MTHF mejore los niveles de los AGPCL*.

Después de todo lo anteriormente expuesto podemos decir que *la suplementación materna con AGPCL aumenta las concentraciones plasmáticas maternas y en cordón umbilical de estos ácidos grasos*.

Las diferencias que se observaron en las gestantes en el estado de los AGPCL a lo largo de la gestación se debieron al metabolismo de cada una de ellas y a las necesidades del feto. Sería aconsejable, como sugiere Koletzko et al.<sup>298</sup> proporcionar un suplemento nutricional a las madres debido a que durante el embarazo y en la lactancia aumenta la demanda de este ácido graso para asegurar el desarrollo normal del feto. Los resultados que se presentan coinciden en lo afirmado por estos autores, ya que a partir de la semana 30, y a pesar de mantenerse la suplementación nutricional, ya no se produce aumento de las concentraciones de DHA en plasma materno; además el plasma de los niños cuyas madres fueron suplementadas con DHA presentaba niveles mayores de este ácido que los que no habían sido suplementados. Por lo tanto, si parece preciso proporcionar un suplemento nutricional de DHA a las gestantes, ya que va a repercutir directamente en el estado nutricional de los ácidos grasos de sus hijos.

Sería necesario continuar la investigación para seguir obteniendo resultados sobre los beneficios funcionales que puede proporcionar el

aumento de las concentraciones de AGPCL en plasma para las madres y sus niños.

## 1.2 EFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN NUTRICIONAL SOBRE LOS ÁCIDOS GRASOS SATURADOS Y MONOINSATURADOS

Se ha demostrado que los AG saturados aumentan los valores de LDL (Lipoproteínas de baja densidad) mediante dos posibles mecanismos: interfiriendo con el receptor o favoreciendo la síntesis de lipoproteínas ricas en Apo B<sup>299</sup>.

En el presente estudio los ácidos grasos saturados aumentaron de manera significativa desde el inicio del estudio hasta el parto en el grupo suplementado con DHA y en el grupo placebo, en éste último grupo también hubo un ascenso significativo entre la semana 30 y el parto (fig. 4.6 y 4.7).

No se pudo demostrar ninguna diferencia en las concentraciones plasmáticas maternas de los ácidos grasos saturados en función de la suplementación nutricional recibida, por lo que *no se puede afirmar que la suplementación con DHA y/o 5-MTHF proteja frente al ascenso de ácidos grasos saturados en el embarazo y al consiguiente aumento de la LDL.*

En el plasma del cordón umbilical, las concentraciones de los ácidos grasos saturados tampoco presentaron diferencias según el grupo de suplementación dietética (tabla 4.XIII).

Dentro de los AG monoinsaturados el ácido oleico (C18:1n9) es su principal representante; se encuentra en el aceite de oliva (el más consumido en la dieta mediterránea), que lo contiene hasta en un 75%. Se recomienda que el ácido oleico sea el más abundante en la dieta<sup>300</sup> ya que se ha visto que tiene capacidad para reducir los valores del colesterol total y de LDL de manera similar a cuando se administran elevadas cantidades de ácido linoleico, con la ventaja de que el ac. oleico no desciende la HDL como puede ocurrir cuando se administran AG poliinsaturados<sup>301</sup>.

El análisis de la evolución, a lo largo del embarazo y en el recién nacido, de las concentraciones de los ácidos grasos monoinsaturados, en el trabajo que se presenta, reveló que aumentan a lo largo del embarazo, de manera significativa en todos los grupos salvo en el que recibió 5-MTHF, no existiendo diferencias en ningún momento del embarazo entre los distintos grupos (fig. 4.8 y 4.9). No se encontró influencia de la suplementación nutricional en las concentraciones de los AG monoinsaturados en el plasma

del cordón umbilical, no estableciéndose diferencias entre grupos, al igual que ocurría con las madres (tabla XIII).

En los resultados obtenidos en el presente estudio no se encontraron correlaciones entre las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos saturados y monoinsaturados entre las madres y sus recién nacidos por lo que se puede afirmar que las concentraciones neonatales no dependen de las maternas sino que se podrían atribuir a regulaciones metabólicas placentarias no bien conocidas.

## 2. INFLUENCIA DE LA PARIDAD Y EL HÁBITO TABÁQUICO SOBRE LA COMPOSICIÓN DE LOS ÁCIDOS GRASOS DEL PLASMA MATERNO

En el trabajo que se discute se han encontrado, antes de la suplementación nutricional, cantidades significativamente mayores de DHA en plasma materno en nulíparas comparado con multíparas ( $p < 0,05$ ), también el índice AA/DHA era significativamente menor en nulíparas ( $p < 0,01$ ) (tabla 4.XI). Todo ello parece indicar que la gestación podría agotar los depósitos maternos de DHA, depósitos que no parecen poder reponerse con facilidad tras el embarazo, lo que llevaría a un abastecimiento subóptimo de DHA al feto. *Las gestantes multíparas, por tanto, presentarían una mayor necesidad de DHA durante la gestación y serían las que más se beneficiarían de un aporte nutricional de este ácido graso.*

En la literatura hay resultados contradictorios a propósito de este punto, existiendo investigaciones que demuestran concentraciones más bajas de ácidos grasos en multíparas que en nulíparas<sup>129,225</sup> y otras que no pueden confirmar esta diferencia<sup>302</sup>.

En cuanto al hábito tabáquico, *no se ha podido demostrar influencia significativa del tabaco sobre las concentraciones plasmáticas de los AGPCL, ni al inicio del estudio ni a lo largo de la gestación en todos los grupos estudiados según la suplementación nutricional que recibieron* (tabla 4.XII). Estos resultados difieren de los publicados por Smuts et al. en 1999<sup>303</sup> donde encontraban que las gestantes fumadoras tenían mayores concentraciones plasmáticas de AGPCL que las no fumadoras, aunque los autores referían su desconocimiento sobre la etiología o consecuencias de su hallazgo.

### 3. EFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN NUTRICIONAL CON DHA Y/O 5-MTHF EN LA SEGUNDA MITAD DEL EMBARAZO SOBRE LA DURACIÓN DE LA GESTACIÓN Y LA ANTROPOMETRÍA MATERNA Y DEL RECIÉN NACIDO

Algunos investigadores han sugerido que el aumento del consumo de DHA procedente de pescado o de su aceite durante la gestación, puede aumentar el peso al nacer del recién nacido y disminuir el riesgo de parto pretérmino. Estas teorías surgieron inicialmente de las observaciones epidemiológicas de las estadísticas de peso al nacimiento de las Islas Feroe (un grupo de islas situadas entre Islandia y el Reino Unido pertenecientes a Dinamarca), Dinamarca y otros países europeos. Aunque las poblaciones de las islas Feroe y Dinamarca son genéticamente similares, la frecuencia de recién nacidos con pesos menores de 2500 g eran 1,7 veces mayores en Dinamarca que en las Islas Feroe<sup>304</sup>. Los autores sugerían que los hábitos alimenticios durante la gestación podían explicar estos hallazgos.

Dado que la prematuridad sigue siendo una de las mayores causas de morbi-mortalidad neonatal, se han realizado ensayos clínicos aleatorizados sobre la suplementación con aceite de pescado durante el embarazo para determinar si existe una asociación entre los AGP de la serie n-3 y la duración de la gestación.

En el estudio que aquí se presenta, *no se ha encontrado ningún efecto de la suplementación nutricional con DHA a lo largo de la segunda mitad del embarazo sobre la duración de la gestación, el peso al nacer, la longitud o el índice ponderal de Röhrer en el recién nacido* (tablas 4.XXX y 4.XXXII). (A pesar de no haber diferencias significativas, el grupo suplementado con DHA fue el único en el que no se recogió ningún caso de recién nacido de bajo peso, y fue en el grupo que tomó placebo en el que ocurrió el parto más precoz. Estos resultados concuerdan con los obtenidos en el trabajo de Onwude et al. en 1995<sup>33</sup> en el que se estudiaron 233 mujeres gestantes con riesgo de EHE o crecimiento intrauterino retardado y se trataron de manera aleatorizada con cápsulas rellenas de aire o con suplementos de aceite de pescado que contenían un total de 2,7 g de AGPCL de la serie n-3. Estos autores no encontraron efecto de la suplementación sobre la duración de la gestación, el peso al nacimiento o la hipertensión inducida por el embarazo, sugiriendo que podría no haber ningún beneficio de la suplementación con aceite de pescado en mujeres con riesgo de desarrollar complicaciones durante la gestación.

En otro estudio<sup>34</sup> se analizó la duración de la gestación en función de la cantidad de AGPCL de la serie n-3 que las gestantes ingerían en la dieta (se realizaba una encuesta dietética en la semana 30 de gestación) y no se encontró ninguna relación entre los ácidos grasos de la dieta y la duración de la gestación, el peso o la talla de los recién nacidos. Podría ser que esta falta de relación se debiera a que las gestantes se hubieran percatado de la importancia de la ingesta de pescado y hubieran aumentado su consumo en el tercer trimestre dado que en la encuesta había varias preguntas al respecto. Otro trabajo<sup>36</sup> comparaba dos grupos de gestantes a las que se administró de forma aleatorizada aceite de hígado de bacalao (n-3) o aceite de maíz (n-6) respectivamente. Se trataba de población sana con gestaciones simples. No se demostró ningún efecto de la suplementación con AGP de la serie n-3 sobre la duración de la gestación o la antropometría neonatal comparado con la suplementación de AGP de la serie n-6.

Tampoco se detectó ninguna asociación entre la ingesta de pescado y el riesgo de parto pretérmino en un estudio de casos-control<sup>35</sup>, aunque en él se utilizó un estudio retrospectivo de la dieta tras el parto para calcular la cantidad de pescado consumido. En otra investigación<sup>305</sup> se comparaba el peso del recién nacido y la duración de la gestación, entre gestantes a las que aleatoriamente se les motivaba a incrementar su consumo de pescado. A cada gestante se le asignó un control con el mismo número de partos. No se encontraron diferencias en el tasa de prematuridad entre los dos grupos al igual que ocurre en el estudio que se presenta.

No se ha encontrado, en los resultados que aquí se discuten, ninguna correlación entre la cantidad de ácidos grasos estudiados en el plasma materno en el parto y la duración de la gestación (tabla 4.XXXIV).

Esta ausencia de asociación de los AGPCL de la serie n-3 con la duración de la gestación contrasta con los hallazgos de numerosos trabajos científicos que demuestran que las gestantes suplementadas o con dietas ricas en DHA presentan gestaciones más largas.

Por ejemplo, Olsen et al.<sup>26</sup> encontraron que la gestación se prolonga significativamente en 4 días cuando las embarazadas consumen un suplemento de aceite de pescado (Pikazol®, 4 cápsulas de 1g al día) lo que proporciona 920 mg de DHA y 1.3 g de EPA al día. Aunque una diferencia de 4 días en gestaciones a término pueden tener poca significación clínica, el aceite de pescado podría ser útil a la hora de prevenir el parto pretérmino recurrente. En el “Fish Oil Trials In Pregnancy. FOTIP”<sup>27</sup>, Olsen et al. analizaron el efecto preventivo de los AGPCL de la serie n-3 de la dieta sobre el parto pretérmino y otra serie de factores. Para ello estudiaron a

gestantes con antecedentes de parto pretérmino, CIR e hipertensión inducida por el embarazo, para el ensayo preventivo, y para el ensayo terapéutico gestantes con preeclampsia o sospecha de CIR en su actual embarazo. El aceite de pescado proporcionaba 2,7 g y 6,1 g de ácidos grasos al día en el ensayo preventivo y en el terapéutico respectivamente. Encontraron que el aceite de pescado reducía la recurrencia de parto pretérmino del 33% al 21%.

En uno de los estudios más recientes sobre este tema<sup>306</sup>, se utilizaron huevos suplementados con distintas cantidades de DHA (33 y 133 mg respectivamente), y se encontró que el grupo suplementado con los huevos con mayor cantidad de DHA presentaba gestaciones de 6 días más de duración ( $p < 0,009$ ). Las diferencias se hacían significativas únicamente cuando se comparaban sólo las mujeres que no fumaban. En los resultados que aquí se presenta tampoco se han podido demostrar estas diferencias teniendo en cuenta sólo las gestantes no fumadoras (tabla 4.XXXI). Los autores del estudio anterior no encontraron diferencias en el peso de los recién nacidos en función de la cantidad de DHA recibido por la madre, tampoco en la longitud del recién nacido, lo que coincide con los resultados que se presentan (tabla 4.XXXII).

Existen diversas investigaciones observacionales que han encontrado asociación entre la cantidad de pescado ingerido por la madre y la tasa de crecimiento fetal<sup>14,204</sup>. En los ensayos randomizados en los que el aceite de pescado era administrado después de la semana 16-20 de gestación, no se encontraban efectos sobre el crecimiento del feto<sup>26,27</sup>, en coincidencia con los resultados obtenidos en el trabajo que aquí se discute. Los datos de los estudios observacionales podrían explicarse, posiblemente, bien por efectos de los AG de la serie n-3 ejercidos antes de la semana 16-20 de gestación, o por efecto de otras sustancias en el pescado. Olsen et al. en 2002 publicaron un estudio prospectivo basado en encuestas nutricionales<sup>307</sup> y encontraron que el bajo consumo de pescado en el primer trimestre de gestación era un factor de riesgo importante para el parto pretérmino y el bajo peso al nacer. La asociación era más alta cuando se ingería una cantidad diaria menor de 0,15 g de AGPCL de la serie n-3 ó 15 g de pescado

Las discrepancias en los resultados de estos trabajos con los que se presentan pueden deberse, primero: a que en alguno de ellos se estudian gestantes con antecedentes de patología relacionada con el parto pretérmino en embarazos anteriores o con complicaciones en la gestación actual, lo que puede explicar el mayor efecto de los AG de la serie n-3 en estas pacientes; segundo, a que la cantidad de AGPCL de la serie n-3 que se utilizan para la suplementación, en la mayoría de ellos, es mucho mayor que la utilizada en



el estudio que se presenta, como mínimo el doble (1 g; 2,7 g ó 6,1g frente a los 500 mg utilizados en este trabajo); o quizás por todo lo contrario, la población estudiada aquí presenta un consumo de DHA apropiado para lo que se aconseja en este período, quizás el hecho de aumentar esta cantidad mediante un suplemento en gestantes sanas, no incremente el efecto sobre la duración de la gestación o las medidas antropométricas del recién nacido. Por otra parte, alguno de los estudios que encuentran diferencias en la duración de la gestación se basan en hábitos dietéticos establecidos bastante antes del inicio del embarazo, por lo que quizás las recomendaciones que se puedan dar en las consultas prenatales resulten tardíos para que tengan algún efecto detectable en el periodo perinatal.

Independientemente del posible efecto del suplemento nutricional, es de reseñar que, en los resultados que se presentan, la incidencia de recién nacidos con un peso menor de 2500g (4,11%), está muy por debajo del 8-9% que existe en el Hospital en el que se realizó el estudio y en general en el resto de España. La explicación, quizás, podría estar en el seguimiento estrecho y personalizado que se realizó del embarazo de cada una de las mujeres participantes que permitió prever o tratar muy precozmente cualquier complicación.

En cuanto al posible efecto del suplemento nutricional con 5-MTHF sobre la duración de la gestación o la antropometría del recién nacido, en el presente estudio no se pudieron demostrar diferencias en la duración de la gestación o en el peso de los recién nacidos entre los distintos grupos, según el tipo de suplementación nutricional. Por tanto, los grupos suplementados con 5-MTHF no presentaron, tampoco, gestaciones más largas o recién nacidos con pesos más elevados, por lo que no se puede afirmar que este nutriente influya en la duración de la gestación o el peso al nacer, al menos en la dosis utilizada. Estos resultados concuerdan con los publicados en un estudio reciente que comparaba los parámetros antropométricos de los recién nacidos en función de la suplementación nutricional recibida por las madres<sup>308</sup>. El ácido fólico administrado como único suplemento, no tuvo efecto sobre el tamaño al nacer. Hay publicaciones que si correlacionan el déficit de folatos con el bajo peso al nacer<sup>309</sup> o que encontraron en gestantes de 28 semanas con una ingesta de ácido fólico inferior a 240 microgramos/día, el doble de riesgo de amenaza de parto prematuro y fetos de bajo peso<sup>310</sup>.

Todos los estudios expuestos hasta el momento, relacionaban la suplementación o dieta rica en AGPCL de la serie n-3 con la duración de la gestación o la antropometría del recién nacido, pero sin analizar las concentraciones plasmáticas en la madre y en cordón umbilical de los

distintos ácidos grasos, y correlacionarlas con la duración de la gestación y la antropometría del bebé. Smuts et al.<sup>306</sup> encontraban que cuanto mayor era la cantidad de DHA en los fosfolípidos de los hematíes del recién nacido mayor era la duración de la gestación. En el trabajo que se presenta no se ha demostrado correlación entre la cantidad de DHA o de cualquier otro ácido graso en plasma del cordón con la duración de la gestación en el total de los recién nacidos, ni tampoco en los distintos grupos según el suplemento utilizado (tablas 4.XL a 4.XLIV), salvo en el grupo que tomó placebo, en el que se ha comprobado que los recién nacidos con mayor cantidad de DHA, AGP de la serie n-3 o AGP totales correspondían a gestaciones con mayor duración (tabla 4.XLIII). Dado que los valores maternos de estos AG, en este grupo, permanecieron constantes a lo largo de la gestación, esta observación sugiere que la eficiencia de la transferencia de estos AG mejora a medida que la gestación progresa.

En un estudio que comparaba gestantes vegetarianas con gestantes omnívoras<sup>311</sup> se comprobó que, a pesar de que los recién nacidos de madres vegetarianas presentaban niveles significativamente menores de DHA en sangre de cordón, no existía diferencia en la duración de la gestación ni en las características antropométricas de los recién nacidos.

Otros autores<sup>134</sup> han encontrado que el AA está asociado específicamente con el peso al nacimiento aunque no con la edad gestacional. Los resultados que aquí se presentan no han podido demostrar tal afirmación ya que las concentraciones de AA tanto materno como umbilical no se han relacionado con ningún parámetro antropométrico del recién nacido.

La acumulación fetal de DHA ocurre principalmente durante el último trimestre y, por lo tanto, el estado de DHA en los niños pretérmino puede estar comprometido. En un estudio comparativo internacional Al et al.<sup>129</sup> también encontraron asociación entre la cantidad de AG de la serie n-3 en los fosfolípidos del cordón umbilical y la edad gestacional y sugieren que la gestación estaría asociada a una dificultad materna para cubrir la gran demanda de DHA. Otros trabajos<sup>210,211</sup> encuentran que el estado de los ácidos grasos esenciales en los bebés nacidos pretérmino es más pobre que en los nacidos a término.

En otro estudio<sup>312</sup>, Rump et al. encontraron relación negativa entre el AA y el DHA en cordón umbilical con el peso al nacer. Los resultados obtenidos en el estudio que se discute mostraron también correlaciones negativas en el grupo suplementado con 5-MTHF entre el DHA y el índice ponderal de Röhrer ( $r = -0,40$ ,  $p < 0.05$ ) (tabla 4.XLI).

En cuanto a la relación de la duración de la gestación y la antropometría del recién nacido con las concentraciones de ácidos grasos en plasma materno, el trabajo de Rump et al.<sup>312</sup> no encontró relación entre la cantidad de AGPCL de la serie n-3 en plasma materno con la longitud del recién nacido. En el estudio que se presenta se observó correlación negativa, estudiando al total de las gestantes, entre las concentraciones de DHA y de AGPCL de la serie n-3 en la semana 30 con el peso y la longitud del recién nacido (tabla 4.XXXIV). Analizando las correlaciones según el grupo de suplemento nutricional que habían recibido, no se pudo encontrar ninguna correlación de los AGP con la duración de la gestación o la antropometría el bebé salvo, de nuevo, en el grupo que tomó placebo en el que se estableció correlación negativa entre la longitud del recién nacido y el DHA y los AGP de la serie n-3 en la semana 30 y correlación positiva con el índice n-6/n-3 (tabla XXXVI).

Olsen et al.<sup>208</sup> encontraban en las mujeres danesas un aumento significativo en el tiempo de gestación de 5,7 días asociado a un aumento del 20% en el índice n-3/n-6 de los hematíes medido en los dos días siguientes al parto.

En su estudio comparativo internacional Al et al.<sup>129</sup> no encontraron diferencias en la cantidad de ácidos grasos de la serie n-3 en plasma materno, ni durante la gestación ni en el parto, entre las gestantes con partos pretérmino, a término o posttérmino.

Otro estudio de casos-control<sup>224</sup> estudió el perfil de los ácidos grasos en plasma materno de mujeres con partos pretérmino y a término encontrando que las mujeres que presentaban partos pretérmino tenían concentraciones plasmáticas de AA mayores que las que llegaron a término, así como menor cantidad de ácido eicosapentaenoico y del índice n-3/n-6. También presentaban mayor cantidad de ácido docosapentaenoico, un AGPCL de la serie n-6 que es marcador de la deficiencia de la serie n-3. Los autores sugerían que existía una ingesta o metabolismo inadecuado de ácidos grasos esenciales en las mujeres con partos pretérmino y que el aumento de AA en los hematíes maternos se asociaba con un riesgo aumentado de parto pretérmino.

En el estudio que se discute no se encontró correlación del AA con la duración de la gestación, pero si se observaba, en todos los grupos, una tendencia al descenso de las concentraciones de AA desde la semana 30 hasta el parto, que no llegaba a ser significativa (figura 4.3).

La ganancia de peso materno durante el embarazo, es una variable de muy fácil obtención en tiempo real, y que ejerce influencia sobre el control

del embarazo. Según algunos trabajos el aumento de peso materno está correlacionado positivamente con el peso del recién nacido<sup>121</sup>. En los datos que aquí se discuten no se encontró correlación entre el peso materno en el parto y el peso del recién nacido (tabla 4.XXXIV); tampoco entre la ganancia ponderal durante el estudio y el peso del recién nacido en ninguno de los cuatro grupos de suplementación nutricional (4.XXXIII).

La ganancia ponderal durante la segunda mitad del embarazo no se vió influida por la suplementación nutricional con DHA recibida, ya que las únicas diferencias significativas en la ganancia ponderal se establecieron entre el grupo que tomó placebo y el suplementado con 5-MTHF, a favor del grupo que tomó placebo (tabla 4.XXXIII).

#### **4. EFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN NUTRICIONAL CON DHA Y/O 5-MTHF EN LA SEGUNDA MITAD DEL EMBARAZO SOBRE LA TENSIÓN ARTERIAL**

En el tercer trimestre de gestación, en condiciones normales, se produce un ligero aumento de la tensión arterial, tanto sistólica como diastólica. En algunas ocasiones, este aumento es excesivo y pueden aparecer hipertensión y/o preeclampsia. Existen estudios en sujetos no gestantes que sugieren que los ácidos grasos de la serie n-3 tienen un efecto de descenso moderado sobre la tensión arterial en individuos tanto normotensos como hipertensos<sup>65,78,81</sup>.

Williams et al.<sup>271</sup> en un trabajo realizado en mujeres con preeclampsia observan que cuando los niveles de AGP de la serie n-3 aumentan comparados con los AGP de la serie n-6 el riesgo de preeclampsia disminuye. Los resultados que se discuten aquí coinciden, en parte, con los de estos autores, al encontrar que en el total de las gestantes estudiadas, a mayor cantidad de AA (n-6) en la semana 30, más altos eran los valores de la TA máxima en la semana 35 ( $r = 0,35$ ;  $p < 0,05$ ); o al estudiar el grupo suplementado con DHA, en el que los valores de la TA mínima en la semana 30 eran, también, más altos cuanto mayores eran las concentraciones de AA en la semana 30 ( $r = 0,41$ ;  $p < 0,05$ ). También en el grupo placebo la TA máxima en la semana 30 era menor cuanto mayor era la cantidad de DHA (n-3) en plasma materno en ese momento ( $r = -0,42$ ;  $p < 0,05$ ).

En un estudio realizado para analizar las diferencias de la eficacia de bajas dosis de aceite de pescado (200 mg de AGPCL de la serie n-3) o de óxido de magnesio comparado con un grupo control con aceite de oliva<sup>313</sup>,

observaron que la suplementación con AGPCL de la serie n-3 no tenía ningún beneficio en cuanto a la hipertensión gestacional o la preeclampsia. Salvig et al.<sup>24</sup> utilizaron también la suplementación con aceite de oliva como control frente al aceite de pescado, para valorar los efectos sobre la tensión arterial, y tampoco pudieron encontrar ninguna diferencia entre los grupos, ni ningún efecto sobre la tensión arterial. Ambos estudios coinciden con los resultados obtenidos en el presente estudio. Similares resultados se obtuvieron en otro ensayo controlado, randomizado, doble ciego en el que se estudiaban gestantes con riesgo de desarrollar EHE a las que se suplementaba, bien con AGPCL de la serie n-3 (2,7 g diarios), o con placebo<sup>33</sup>. Estos autores no encontraron diferencias significativas en la aparición de hipertensión gestacional o preeclampsia entre los dos grupos.

En los resultados que se presentan *no se pudieron encontrar diferencias estadísticamente significativas en los valores de la TA sistólica o diastólica en función del tipo de suplemento nutricional que había recibido la gestante*. Por el contrario, otros trabajos encuentran que la suplementación con AG de la serie n-3 tiene efectos sobre la tensión arterial en las gestantes. En un estudio epidemiológico llevado a cabo en Canadá se comprobó que las mujeres de la población Inuit que tenían una dieta rica en alimentos marinos tenían una probabilidad 2,6 veces menor de desarrollar EHE que las mujeres de esta población cuya dieta tenía mayor proporción de alimentos terrestres<sup>273</sup>.

En el estudio que se discute se encontró, como única correlación entre el estado basal de los AGPCL de la serie n-3 y el desarrollo posterior de hipertensión, (estudiado en el grupo placebo antes de la suplementación), que la TA mínima en el parto era mayor cuanto menor era el índice n6/n-3 en la semana 20.

En la etiopatogenia de la preeclampsia se ha demostrado la existencia de un daño vascular. Uno de los factores implicados en este daño vascular de las gestantes con preeclampsia es la hiperhomocisteinemia, que causa una disfunción endotelial. Los estudios de Cotter et al. en 2001<sup>281</sup> y en 2003<sup>282</sup> han relacionado la elevación de homocisteína con el riesgo de desarrollar preeclampsia leve y grave. Tratando a las gestantes con ácido fólico, lo que disminuiría la hiperhomocisteinemia, se reduciría el riesgo de sufrir preeclampsia. Hay estudios que demuestran que las pacientes tratadas con ácido fólico durante el segundo y tercer trimestre del embarazo desarrollan menos frecuentemente preeclampsia que las no tratadas<sup>279,314</sup>.

En los resultados que se presentan, la suplementación con 5-MTHF no influyó en los valores de la TA, no encontrándose diferencias significativas

entre los grupos que habían sido suplementados con 5-MTHF y los que no lo habían sido. La ingesta de ácido fólico con la dieta de la gran mayoría de las gestantes estudiadas no cumplía las RDA durante el embarazo (ver capítulo 6), a pesar de ello no hubo diferencias significativas entre los grupos, y aquellos a los que no se suplementó con 5-MTHF no presentaron niveles de tensión mayores que el resto.

## 5. INFLUENCIA DE LA SUPLEMENTACIÓN NUTRICIONAL CON DHA Y/O 5-MTHF DURANTE LA GESTACIÓN SOBRE LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS MATERNOS MARCADORES DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA Y RENAL

Los valores obtenidos en los distintos parámetros bioquímicos analizados, exceptuando la glucemia, no se vieron influidos por los distintos tipos de suplemento nutricional que recibieron las madres. No se han encontrado publicaciones en la literatura nacional o internacional en las que se evalúen los efectos de suplementos nutricionales con DHA y/o 5-MTHF durante la gestación sobre la función hepática o renal, que sean comparables con los resultados obtenidos en el presente estudio.

La glucemia materna mostró un ascenso significativo en el momento del parto respecto a los valores basales de la semana 20, en los grupos que no habían recibido DHA en el suplemento nutricional durante la gestación. Este hallazgo sugeriría un efecto protector del DHA frente a la hiperglucemia, que también ha sido observado por otros autores<sup>231</sup> que encontraban que las gestantes suplementadas con huevos enriquecidos con DHA desarrollaban menos diabetes gestacional que las tratadas con placebo. Sin embargo, en trabajos realizados sobre el efecto del DHA en el control glucémico de pacientes diabéticos, se expone que este ácido tiene efectos adversos sobre el control a corto plazo de la glucemia<sup>315,316</sup>. Lo cierto es que en estas investigaciones la suplementación con AGPCL de la serie n-3 era muy superior a la que se ha utilizado en el presente estudio y que no son pacientes comparables, ya que la respuesta no puede ser similar en una gestante sana que en pacientes diabéticos, aunque fueran no insulino dependientes.

## 6. EVALUACIÓN NUTRICIONAL

Las ingestas recomendadas (RDA) son la referencia para los requerimientos nutricionales, sin embargo estas recomendaciones se establecen para prevenir estados de deficiencia clínica en población sana y hay pocas recomendaciones nutritivas establecidas con el fin de conseguir un estado óptimo de nutrición y salud.

Al comparar la dieta diaria de las gestantes con las ingestas recomendadas (RDA) para el embarazo (tabla 1.I.3, pág. 32) se comprobó que el 49,4% sobrepasaban las 2700 Kcal que se recomiendan durante el embarazo (media de 2788,79 Kcal/día); el grupo de Matorras en el País Vasco<sup>317</sup> encontró en su población gestante ingestas más acordes con las RDA (2289 Kcal/día). En relación a los lípidos totales, el 100% de las gestantes presentaba ingestas superiores a los AMDR (rango de distribución de macronutrientes aceptable) (no hay RDA establecidas para las grasas totales) que se encuentran entre 20 y 35 g/día; de Vriese et al. en Bélgica<sup>318</sup> encontraron entre sus gestantes una ingesta de lípidos totales de 85 g/día, menor que la media de los resultados obtenidos en el presente estudio (159,61 g/día) pero también por encima de los AMDR; Matorras et al. registraron una ingesta de 113,7 g/día entre sus gestantes. En cuanto a los ácidos grasos saturados la cantidad ingerida es similar en los tres estudios (33,4 g/día en Bélgica, 36,4 g/día en el País Vasco y 34,87 g/día en el presente trabajo), también se reflejan cantidades similares en relación a los AGPCL totales (15,2 g/día en el estudio de de Vriese y 16,31 g/día en el que aquí se presenta) (tabla 4.VIII).

El 93,7% de las embarazadas superaba en su dieta diaria los 70 g de proteínas que se aconsejan para este período (ingerían 99,35 g/día de media), también Matorras et al. encontraron ingestas elevadas de proteínas (105,7 g/día); en cuanto a los hidratos de carbono, el 90,5% de las gestantes participantes superaba la cantidad recomendada al día de 175 g (270,18 g de media) (tabla 4.VIII), en el estudio de Matorras también se recogían ingestas superiores a las RDA (224,6 g/día).

Se ha establecido como ingesta adecuada de fibra durante el embarazo la cantidad de 28 g/día y sólo el 7,4% de las gestantes se encontraba por debajo de este valor en su dieta (media: 27,47g). El 97,8% de las gestantes no incluía en su alimentación los 600 µg/día de folatos que se recomiendan en las RDA del 2002 (media: 335,33 g).

Las mujeres participantes en el estudio, que suponen una muestra representativa de las gestantes de la provincia de Granada, mostraban en su dieta una media de 310 mg de DHA al día, lo que se ajusta a las recomendaciones de la ISSFAL, sin embargo, realizando un estudio de frecuencias se observó que el 45,3% de estas embarazadas tenía un consumo inferior a los 300 mg/día que recomienda esta sociedad.

Podemos resumir diciendo que las gestantes de esta zona estudiada presentan un consumo elevado de proteínas, grasas e hidratos de carbono, pero deficitario en DHA y ácido fólico, lo que indica que es necesaria su suplementación en la dieta.



## **CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES**

---



## CONCLUSIONES

1. La suplementación nutricional con 500 mg de DHA diario durante la gestación aumenta las concentraciones plasmáticas de este ácido graso en las madres y en sus recién nacidos, sin modificar los AGPCL de la serie n-6.
2. Las concentraciones plasmáticas de DHA y AGPCL de la serie n-3 en los grupos suplementados con DHA, aumentan entre la semana 20 y 30 de gestación, pero no entre la semana 30 y el parto, a pesar de la continuidad de la suplementación.
3. La gestación agota los depósitos de DHA maternos por lo que las gestantes multíparas necesitarían una suplementación con DHA durante el embarazo para asegurar un aporte óptimo al feto.
4. La suplementación nutricional con 400 µg/día de 5-MTHF durante la gestación no modifica las concentraciones plasmáticas de AGPCL de la serie n-3 en la madre ni en el recién nacido.
5. La suplementación nutricional con DHA y/o 5-MTHF durante la segunda mitad de la gestación no influye sobre la duración de la gestación, el peso, la talla o el índice ponderal de Röhrer de los recién nacidos.
6. La suplementación nutricional con DHA y/o 5-MTHF en gestantes sanas no influye sobre la tensión arterial en el embarazo.



## BIBLIOGRAFÍA

---



1. Bang H, Dyerberg J. The composition of food consumed by Greenlandic Eskimos. *Acta Med Scand* 1973;200:69-73.
2. Dyerberg J, Bang H. Hemostatic function and platelet polyunsaturated fatty acids in Eskimos. *Lancet* 1979;2:433-5.
3. Burr M, Gilbert G, Holliday R. Effects of changes in fat, fish, and fiber intakes on death and myocardial reinfarction: Diet and Reinfarction Trial (DART). *Lancet* 1989;1756-61.
4. Kang J, Leaf A. Antiarrhythmic effects of polyunsaturated fatty acids. *Circulation* 1996;94:1774-80.
5. Nair S, Leitch J, Falconer J, Garg M. Prevention of cardiac arrhythmia by dietary (n-3) polyunsaturated fatty acids and their mechanism of action. *J Nutr* 1997;127:383-93.
6. Albert C, Hennekens C, O'Donnell C, Ajani U, Carey V. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA* 1998;279:23-7.
7. Connor WE. Importance of n-3 fatty acids in health and disease. *Am J Clin Nutr* 2000;71:171S-5S.
8. Bartsch H, Nair J, Owen R. Dietary polyunsaturated fatty acids and cancers of the breast and colorectum: emerging evidence for their role as risk modifiers. *Carcinogenesis* 1999;20:2209-218.
9. Belluzi A, Boschi S, Brignola C, Munarini A, Cariani G, Miglio F. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory bowel disease. *Am J Clin Nutr* 2000;71:339S-42S.
10. Donadio J. Use of fish oil to treat patients with immunoglobulin A nephropathy. *Am J Clin Nutr* 2000;71:373S-75S.
11. Kremer J. N-3 fatty acid supplements in rheumatoid arthritis. *Am J Clin Nutr* 2000;71:343S-48S.
12. Olsen S, Hansen H, Sorensen T, Jensen B, Secher N. Intake of marine fat, rich in (n-3) polyunsaturated fatty acids, may increase birth weight by prolonging gestation. *Lancet* 1986;2:367-69.
13. Dyerberg J, Bang H. Pre-eclampsia and prostaglandins. *Lancet* 1985:1267.
14. Olsen S, Hansen H, Sorensen T, Jensen B, Secher N, Sommer S. Does fish consumption during pregnancy increase fetal growth? A study of the size of the newborn, placental weight and gestational age in relation to fish consumption during pregnancy. *Int J Epidemiol* 1990;19:971-77.
15. Mataix J. Lípidos alimentarios. En: Puleva-Food, ed. Libro blanco de los omega-3. Los ácidos grasos poliinsaturados Omega 3 y monoinsaturados tipo oleico y su papel en la salud. Granada, 2002: 13-34.

16. Neuringer M, Anderson G, Connor W. The essentiality of n-3 fatty acids for the development and function of the retina and brain. *Ann Rev Nutr* 1988;8:517-41.
17. de-la-Fuente P, Hernández J, Cararach V, et al. Prematuridad. En: S.E.G.O., ed. Documentos de Consenso S.E.G.O. Madrid: Meditex, 1997: 9-64.
18. Cunningham F, MacDonald P, Gant N, Leveno K, Gilstrap L. Trastornos hipertensivos del embarazo. Obstetricia. Williams. 4th ed. Barcelona: Masson, S.A., 1996: 753-806.
19. Gaber L, Lindheimer M. Pathology of the kidney, liver and brain. En: Lindheimer M, Roberts J, Cunningham F, eds. Hypertensive disorders in pregnancy. Stamford: Appleton and Lange, 1999: 231-62.
20. Pritchard J, Weisman R, Ratnoff O. Intravascular hemolysis, thrombocytopenia and other haematologic abnormalities associated with severe toxemia of pregnancy. *N Eng J Med* 1954;250:89-92.
21. Simopoulos A. Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am J Clin Nutr* 1991;54:438-63.
22. Schiff E, Ben-Baruch G, Barkai G, Peleg E, Rosenthal T, Mashiach S. Reduction of thromboxane A2 synthesis in pregnancy by polyunsaturated fatty acid supplements. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:122-4.
23. Morris M, Sacks F, Rosner B. Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. *Circulation* 1993;88:523-33.
24. Salvig J, Olsen S, Secher N. Effects of fish oil supplementation in late pregnancy on blood pressure: a randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:529-33.
25. Makrides M, Duley L, Olsen S. Fish oil and other prostaglandin precursor supplementation during pregnancy for reducing preeclampsia, preterm birth, low birth weight and intrauterine growth restriction (Protocol for a Cochrane review). Oxford: Update Software: The Cochrane Library, 2002.
26. Olsen S, Sorensen J, Secher N, et al. Randomised controlled trial of effect of fish-oil supplementation on pregnancy duration. *Lancet* 1992;1003-7.
27. Olsen S, Secher N, Tabor A, Weber T, Walker J, Gluud C. Randomised clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. Fish Oil Trials In Pregnancy (FOTIP) Team. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:382-95.
28. Böhles H, Arndt S, Ohlenschlager U, Beeg T, Gebhardt B, Sewell AC. Maternal plasma homocysteine, placenta status and docosahexaenoic acid concentration in erythrocyte phospholipids of the newborn. *Eur J Pediatr* 1999;158:243-6.



29. Al MD, van Houwelingen AC, Kester AD, Hasaart TH, de Jong AE, Hornstra G. Maternal essential fatty acid patterns during normal pregnancy and their relationship to the neonatal essential fatty acid status. *Br J Nutr* 1995;74:55-68.
30. Sanjurjo P, Matorras R, Perteagudo L. Influence of fatty fish intake during pregnancy in the polyunsaturated fatty acids of erythrocyte phospholipids in the mother at labor and newborn infant. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74:594-8.
31. Matorras R, Perteagudo L, Sanjurjo P. Biochemical markers of n-3 long chain polyunsaturated fatty acid intake during pregnancy. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1998;25:135-8.
32. Al MD, van Houwelingen AC, Badart-Smook A, Hasaart TH, Roumen FJ, Hornstra G. The essential fatty acid status of mother and child in pregnancy- induced hypertension: a prospective longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1605-14.
33. Onwude JL, Lilford RJ, Hjartardottir H, Staines A, Tuffnell D. A randomised double blind placebo controlled trial of fish oil in high risk pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:95-100.
34. Olsen SF, Hansen HS, Secher NJ, Jensen B, Sandstrom B. Gestation length and birth weight in relation to intake of marine n-3 fatty acids. *Br J Nutr* 1995;73:397-404.
35. Kesmodel U, Olsen SF, Salvig JD. Marine n-3 fatty acid and calcium intake in relation to pregnancy induced hypertension, intrauterine growth retardation, and preterm delivery. A case-control study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:38-44.
36. Helland I, Saugstad O, Smith L, et al. Similar effects on infants on n-3 and n-6 fatty acids supplementation to pregnant and lactating women. *Pediatrics* 2001;108:e82.
37. Nelson D, Cox M. Lípidos. Lehninger. Principios de Bioquímica. Barcelona: Ed. Omega, 2001: 363-386.
38. Ballabriga A, Carrascosa A. Los ácidos grasos en la nutrición de la infancia. Nutrición en la infancia y adolescencia. 2ª ed. Madrid: Ergón, 2001: 299-342.
39. Agostini C, Verduci E, Bruzzese M, Lammardo A, Giovannini M. Lípidos y ácidos grasos. En: Tojo R, ed. Tratado de Nutrición Pediátrica. Barcelona: Doyma SL, 2001: 147-61.
40. Steinberg G, Ceston W, Howton D. Metabolism of essential fatty acids. IV. Incorporation of linoleate into arachidonic acid. *J Biol Chem* 1956:220-64.
41. Vishwanath M, Sardesai A. Nutritional role of polyunsaturated fatty acids. *J Nutr Biochem* 1992;3:154-66.
42. Muriana F. Metabolismo de los ácidos grasos. En: Puleva-Food, ed. Libro blanco de los omega - 3. Granada, 2002: 13-34.

43. Hagve T, Christophersen B. Linoleic acid desaturation and chain elongation and rapid turnover of phospholipid (n-3) fatty acids in isolated rat liver cells. *Biochim Biophys Acta* 1983;753:339-49.
44. Voss A, Reinhart M, Sankarappa S. The metabolism of 7,10,13,16,19 - docosapentaenoic acid to 4,7,10,13,16,19 - docosahexaenoic acid in rat liver is dependent of a delta 4-desaturase. *J Biol Chem* 1991;266:1999-2000.
45. Sprecher H. Metabolism of highly unsaturated n-3 and n-6 fatty acids. *Biochim Biophys Acta* 2000;1486:219-31.
46. Nelson D, Cox M. Biosíntesis de lípidos. Lehninger. Principios de Bioquímica. Barcelona: Ed. Omega, 2001: 589-619.
47. Holland B, Unwin I, Buss D. Cereals and cereal product. En: Royal-Society-of-Chemistry-and-Ministry-of-Agriculture, ed. The composition of foods. Cambridge: McCance & Widdowson's, 1988.
48. Holland B, Unwin I, Buss D. Vegetables, Herbs and Spices. En: Royal-Society-of-Chemistry-and-Ministry-of-Agriculture, ed. The composition of foods. Cambridge: McCance & Widdowson's, 1991.
49. Holland B, Unwin I, Buss D. Fruits and Nuts. En: Royal-Society-of-Chemistry-and-Ministry-of-Agriculture, ed. The composition of foods. Cambridge: McCance & Widdowson's, 1992.
50. Holland B, Unwin I, Buss D. Milk Products and Eggs. En: Royal-Society-of-Chemistry-and-Ministry-of-Agriculture, ed. The composition of foods. Cambridge: McCance & Widdowson's, 1989.
51. Jensen C, Maude M, Anderson R, Heird W. Effect of docosahexaenoic acid supplementation of lactating women in the fatty acid composition of breast milk lipids and maternal and infant plasma phospholipids. *Am J Clin Nutr* 2000;71:292S-9S.
52. Mataix J, Huertas JR. Alimentos ricos en lípidos. En: Mataix J, ed. Nutrición y Alimentación Humana. Madrid: Ergón, 2002.
53. Mataix J, Sánchez-de-Medina F. Lípidos. En: Mataix J, ed. Nutrición y Alimentación Humana. Madrid: Ergón, 2002.
54. Holland B, Unwin I, Buss D. Fish and fish products. En: Royal-Society-of-Chemistry-and-Ministry-of-Agriculture, ed. The composition of foods. Cambridge: McCance & Widdowson's, 1993.
55. Chow C. Fatty acids in foods and their health implications. Nueva York: Marcel Dekker Inc, 2000.
56. Sanders T. Polyunsaturated fatty acids in the food chain in Europe. *Am J Clin Nutr* 2000;71 (suppl):176S-8S.
57. Huisman M, vanBeusekom C, Lanting C, Nijeboer H, Muskiet F, Boersma E. Triglycerides, fatty acids, sterols, mono - and disaccharides and sugar alcohols in human milk and current types of infant formula milk. *Eur J Clin Nutr* 1996;50:255-60.

58. Changing patterns of fat intake in Mediterranean countries. *Eur J Clin Nutr* 1993;47:S1-100.
59. Sinclair H. The relative importance of essential fatty acids of the linoleic and linolenic acid families. *Prog Lipid Res* 1981;20:897-899.
60. Burr L. Lessons from the story of n-3 fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2000;71:397S-8S.
61. Sinclair H. Deficiency of essential fatty acids and atherosclerosis, etcetera. *Lancet* 1956;1:381-3 (letter).
62. Lin D, Connor W, Wolf D, Neuringer M, Hachey D. Unique lipids of primate spermatozoa: desmosterol and docosahexaenoic acid. *J Lipid Res* 1993;34:491-9.
63. Neuringer M, Connor WE, Lin DS, Barstad L, Luck S. Biochemical and functional effects of prenatal and postnatal omega 3 fatty acid deficiency on retina and brain in rhesus monkeys. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:4021-5.
64. Hoffman D, Birch E, Birch D, et al. Impact of Early Dietary Intake and Blood Lipid Composition of Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids on Later Visual Development. *J Pediatr Gastr Nutr* 2000;31:540-53.
65. Appel L, Miller E, Seidler A, Whelton P. Does supplementation of diet with "fish oil" reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trial. *Arc Intern Med* 1993;153:1429-38.
66. Siscovick D, Raghunathan T, King I. Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *JAMA* 1995;274:1363-7.
67. Lorgeril Md, Renaud S, Mamelle N. Mediterranean alphalinolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994;343:1454-9.
68. Goodnight SJ, Harris W, Connor W, Illingworth D. Polyunsaturated fatty acids, hyperlipidemia and thrombosis. *Arteriosclerosis* 1982;2:87-113.
69. Harker L, Kelly A, Hanson S. Interruption of vascular thrombus formation and vascular lesion formation by dietary n-3 fatty acids in fish oil in non human primates. *Circulation* 1993;87:1017-29.
70. Weiner B, Ockene I, Levine P. Inhibition of atherosclerosis by cod liver oil in a hiperlipidemic swine model. *Circulation* 1986;315:841-6.
71. Fox P, DiCorleto P. Fish oils inhibit endothelial cell production of platelet-derived growth factor-like protein. *Science* 1988;241:453-6.
72. Harris W, Connor W, Illingworth D, Rothrock D, Foster D. Effect of fish oil on VLDL triglyceride kinetics in man. *J Lipid Res* 1990;31:1549-58.

73. Benner K, Sasaki A, Gowen D, Weaver A, Connor W. The differential effect of eicosapentaenoic acid and oleic acid on lipid synthesis and VLDL secretion in rabbit hepatocytes. *Lipids* 1990;25:534-40.
74. Miller G, Martin J, Mitropoulos K. Plasma factor VII is activated by postprandial triglyceridemia, irrespective of dietary fat composition. *Atherosclerosis* 1991;86:163-71.
75. Hwang D, Chanmugam P, Ryan D. Does vegetable oil attenuate the beneficial effects of fish oil in reducing risk factors for cardiovascular disease? *Am J Clin Nutr* 1997;66:89-96.
76. Nordoy A, Hatcher L, Ullmann D, Connor W. Individual effects of dietary saturated fatty acids and fish oil on plasma lipids and lipoproteins in normal men. *Am J Clin Nutr* 1993;57:634-9.
77. Mata P, Alonso R, Mata N. Los omega-3 y omega-9 en la enfermedad cardiovascular. En: Puleva-Food, ed. Libro Blanco de los Omega-3. Los ácidos grasos poliinsaturados Omega 3 y monoinsaturados tipo oleico y su papel en la salud. Granada, 2002: 49-63.
78. Lahoz C, Alonso R, Porres A, Mata P. Las dietas enriquecidas en ácidos grasos monoinsaturados y ácidos grasos poliinsaturados omega 3 disminuyen la presión arterial sin modificar la concentración de insulina plasmática en sujetos sanos. *Med Clin (Barc)* 1999;112:133-7.
79. Holm T, Andreassen A, Aukrust P. Omega-3 fatty acids improve blood pressure control and preserve renal function in hypertensive heart transplant patients. *Eur Heart* 2001;22:428-36.
80. Mori T, Bao D, Burke V, Puddey I, Beilin L. Docosahexaenoic acid but not eicosapentaenoic acid lowers ambulatory blood pressure and heart rate in humans. *Hypertension* 1999;34:253-60.
81. Knapp H, Fitzgerald G. The antihypertensive effect of fish oil. *Engl J Med* 1989;333:1369-73.
82. Nomenclature policy: Generic descriptors and trivial names for vitamins and related compounds. *J Nutr* 1987;117:7-15.
83. González R, Sobreviela M, Torrijo C, Fabre E. Alimentación y nutrición materna durante el embarazo. En: Fabre E, ed. Manual de Asistencia al Embarazo Normal. Zaragoza: Wyeth-Lederle, 2001: 265-313.
84. Ward M, McNulty H, McPartlin J, Strain J, Weir D, Scott J. Plasma homocysteine, a risk factor for cardiovascular disease, is lowered by physiological doses of folic acid. *QJM* 1997;90:519-24.
85. Zittoun J, Marquet J, Zittoun R. Effect of folate and cobalamin compounds on the deoxyuridine suppression test in vitamin B 12 and folate deficiency. *Blood* 1978;51:119-28.

86. Wald D, Law M, Morris J. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002;325:1202.
87. Smithells R, Sheppard S, Schorah C. Vitamin deficiencies and neural-tube defects. *Arch Dis Child* 1976;51:944-50.
88. Czeizel A, Dudas I. Prevention of first recurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *Eur J Obst Gynecol* 1992;92:1832-35.
89. Kirke P, Mills J, Scott J. Homocysteine metabolism in pregnancies complicated by neural tube defects. *Nutrition* 1997;13:994-95.
90. Wong W, Eskes T, Kuijpers-Jagtman A, Spauuwen P, Steegers E, Thomas C. Nonsyndromic orofacial clefts: association with maternal hyperhomocysteinemia and a history of preeclampsia or fetal growth restriction. *Teratology* 1999;60:253-57.
91. Nelen W, Bulten J, Steegers E, Blom H, Hanselaar A, Eskes T. Maternal homocysteine and chorionic vascularization in recurrent early pregnancy loss. *Hum Reprod* 2000;15:954-60.
92. Kupferm M, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A. Increased frequency of genetic thrombophilias in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 1999;340:9-13.
93. Kardos A, Casadei B. Hormone replacement therapy and ischaemic heart disease among postmenopausal women. *J Cardiovas Risk* 1999;6:105-12.
94. Goodman M, McDuffie K, Hernández B, Wilkens L, Selhub J. Case-control study of plasma folate, homocysteine, vitamin B (12), and cysteine as markers of cervical dysplasia. *Cancer* 2000;89:376-82.
95. de-la-Calle M, Usandizaga R, Sancha M, Magdaleno F, Cabrillo E. Homocisteína, ácido fólico y vitaminas del grupo B en Ginecología y Obstetricia. *Act Obstet Ginecol* 2001;13:237-48.
96. Duell P, Malinow M. Homocysteine: an important risk factor for atherosclerotic vascular disease. *Curr Op Lipidol* 1997;334:28-34.
97. Hak A, Polderman K, Westendorp I, Jakobs C, Hofman A, Witteman J. Increased plasma homocysteine after menopause. *Atherosclerosis* 2000;149:1817-21.
98. Fernández-Miranda C, Calle Mdl, Bris J, Muelas M, Gómez P, Díaz-Rubio P. Influencia de la menopausia en la concentración plasmática de homocisteína. *Med Clin* 2001;116:206-8.
99. Tallova J, Tomandl J, Bicikova M, Hill M. Changes of plasma total homocysteine levels during the menstrual cycle. *Eur J Clin Invest* 1999;29:1041-44.
100. Morris M, Jacques P, Selhub J, Rosenberg I. Total homocysteine and estrogen status indicators in the Third National Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2000;152:140-8.

101. Steegers R, Boers G, Steegers E, Trijbels F, Thomas C, Eskes T. Effects of sub-50 oral contraceptives on homocysteine metabolism: a preliminary study. *Contraception* 1992;45:129-39.
102. Green T, Houghton L, Donovan U, Gibson R, O'Connor D. Oral contraceptives did not affect biochemical folate indexes and homocysteine concentrations in adolescent females. *J Am Diet Assoc* 1998;98:49-55.
103. González-Merlo J, Bosch J, Abad L, Balagueró I, Biete A, López G. Cáncer de cuello uterino. En: SEGO, ed. Documentos de Consenso de la SEGO. 1997. Madrid: Meditex, 1997: 117-58.
104. Thomson S, Heimbürger D, Cornwell P, et al. Effect of total plasma homocysteine on cervical dysplasia risk. *Nutr Cancer* 2000;37:128-33.
105. Selhub J, Jacques P, Wilson P, Rush D, Rosenberg I. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993;270:2693-8.
106. Ueland P, Refsum H. Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease: plasma levels in health, disease, and drug therapy. *J Lab Clin Med* 1989;114:473-51.
107. Durand P, Prost M, Blache D. Pro-thrombotic effects of a folic acid deficient diet in rat platelets and macrophages related to elevated homocysteine and decreased n-3 polyunsaturated fatty acids. *Atherosclerosis* 1996;121:231-43.
108. Pita M, Rubio J, Murillo M, Carreras O, Delgado M. Chronic alcoholism decreases polyunsaturated fatty acid levels in human plasma, erythrocytes, and platelets. Influence of chronic liver disease. *Thromb Haemost* 1997;78:808-12.
109. Hirose S, Kim S, Matsuda A, et al. Effects of folic acid supplementation on hyperhomocysteinemia in CAPD patients: effects on unsaturated fatty acids. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1997;40:8-16.
110. Pita M, Delgado M. Folate administration increases n-3 polyunsaturated fatty acids in rat plasma and tissue lipids. *Thromb Haemost* 2000;84:420-3.
111. Baro L, Fonolla J, Pena JL, et al. n -3 Fatty acids plus oleic acid and vitamin supplemented milk consumption reduces total and LDL cholesterol, homocysteine and levels of endothelial adhesion molecules in healthy humans. *Clin Nutr* 2003;22:175-82.
112. Sugiyama K, Yamakawa A, Kumazawa A, Saeki S. Methionine content of dietary proteins affects the molecular species composition of plasma phosphatidylcholine in rats fed a cholesterol-free diet. *J Nutr* 1997;127:600-607.

113. Sugiyama K, Yamakawa A, Zhouh S. Dietary methionine level affects linoleic acid metabolism through phosphatidylethanolamine n-methylation in rats. *Lipids* 1998;33:235-42.
114. Severus WE, Littman AB, Stoll AL. Omega-3 fatty acids, homocysteine, and the increased risk of cardiovascular mortality in major depressive disorder. *Harv Rev Psychiatry* 2001;9:280-93.
115. von-Kries R, Koletzko B, Sauerwald T. Breast feeding and obesity: cross sectional study. *BMJ* 1999;319:147-50.
116. Waterland R, Garza C. Potential mechanisms of metabolic imprinting that lead to chronic disease. *Am J Clin Nutr* 1999;69:179-97.
117. Osmond C, Barker D. Fetal, infant, and childhood growth are predictors of coronary heart disease, diabetes, and hypertension in adult men and women. *Environ Health Perspect* 2000;108:545S-53S.
118. Godfrey K, Baker D. Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1344S-52S.
119. Brown J, Hahn E. Maternal nutrition and the outcome of pregnancy. A renaissance in research. *Clin Perinat* 1997;24:433-49.
120. Food and Nutrition Board. National Research Council. Recommended Dietary Allowances. Washington: National Academy Press, 2002.
121. González-de-Agüero R, Sobreviela M, Fabre E. Nutrición materna durante el embarazo. Manual de Asistencia al Embarazo Normal. Zaragoza: EbroLibro, S.L., 1993: 183-206.
122. Viña J, Vento M. Nutrición de la madre gestante y del lactante. Tratado de Nutrición Pediátrica. Barcelona: Ediciones Doyma, S.L., 2001: 329-348.
123. Agüero RGd, Fabre E, Sobreviela M. Nutrición y embarazo. En: S.E.G.O., ed. Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2003: 322-333.
124. González-de-Agüero R, Sobreviela M, Fabre E. Nutrición durante el proceso reproductivo. Alimentación y Nutrición de la Mujer en el Embarazo: Ed. Edelvives, 1992: 45-86.
125. Gil A, Gil M. Funciones de los ácidos grasos poliinsaturados y oleico durante la gestación, la lactación y la infancia. En: Puleva-Food, ed. Libro Blanco de los Omega-3. Los ácidos grasos poliinsaturados Omega 3 y monoinsaturados tipo oleico y su papel en la salud. Granada, 2002: 81-98.
126. Knopp R, Montes A, Childs M, Li J, Mabuchi H. Metabolic adjustments in normal and diabetic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1981;24:21-30.

127. Matorras R, Ruiz JI, Perteagudo L, et al. Longitudinal study of fatty acids in plasma and erythrocyte phospholipids during pregnancy. *J Perinat Med* 2001;29:293-7.
128. Matorras R, Perteagudo L, Sanjurjo P. Composición en ácidos grasos de los fosfolípidos eritrocitarios en la parturienta a término y su recién nacido. *Prog Obstet Ginecol* 1998;41:139-45.
129. Al MD, van Houwelingen AC, Hornstra G. Long-chain polyunsaturated fatty acids, pregnancy, and pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 2000;71:285S-91S.
130. Minda H, Larque E, Koletzko B, Decsi T. Systematic review of fatty acid composition of plasma phospholipids of venous cord blood in full-term infants. *Eur J Nutr* 2002;41:125-31.
131. van Houwelingen AC, Sorensen JD, Hornstra G, et al. Essential fatty acid status in neonates after fish-oil supplementation during late pregnancy. *Br J Nutr* 1995;74:723-31.
132. Clandinin M, Chappell J, Heim T, Swyer P, Chance G. Fatty acid accretion in fetal and neonatal liver: implications for fatty acid requirements. *Early Hum Dev* 1981;5:7-14.
133. Makrides M, Gibson RA. Long-chain polyunsaturated fatty acid requirements during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr* 2000;71:307S-11S.
134. Crawford M. Placental delivery of arachidonic and docosahexaenoic acids: implications for the lipid nutrition of preterm infants. *Am J Clin Nutr* 2000;71:275S-84S.
135. Uauy R, Mena P, Wegher B, Nieto S, Salem N. Long chain polyunsaturated fatty acid formation in neonates. *Pediatr Res* 2000;47:127-35.
136. Lin D, Connor W, Anderson G, Neuringer M. The effects of dietary n-3 acids upon the phospholipid molecular species of monkey brain. *J Neurochem* 1990;55:1200-7.
137. Lin D, Anderson G, Connor W, Neuringer M. The effect of dietary n-3 fatty acids upon the phospholipid molecular species of the monkey retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:794-803.
138. O'Brien J, Sampson E. Fatty acid and fatty aldehyde composition of the major brain lipids in normal human gray matter, white matter and myelin. *J Lipid Res* 1965;6:545-51.
139. Conde C, Martinez M, Ballabriga A. Some chemical aspects of human brain development. I. Neutral glycosphingolipids, sulfatides and sphingomyelin. *Pediatr Res* 1974;8:89-92.
140. Clandinin M, Chappel J, Iem T. Fatty acid utilization in perinatal de novo synthesis of tissues. *Early Hum Develop* 1981;5:355-66.



141. Martínez M, Conde C, Ballabriga A. Some chemical aspects of human brain development. II. Phosphoglyceride fatty acids. *Pediatr Res* 1974;8:93-102.
142. Martínez M, Ballabriga A. A chemical study on the development of the human forebrain and cerebellum during the brain "growth spurt" period I. Gangliosides and plasmalogens. *Brain Res* 1987;59:351-62.
143. Bourre J. Origine des acides gras cérébraux synthèse in situ et apports nutritionnels. *Rev Fse Corps Gras* 1984;31:225-31.
144. Moriguchi T, Greiner RS, Salem N, Jr. Behavioral deficits associated with dietary induction of decreased brain docosahexaenoic acid concentration. *J Neurochem* 2000;75:2563-73.
145. Bowen RA, Clandinin MT. Dietary low linolenic acid compared with docosahexaenoic acid alter synaptic plasma membrane phospholipid fatty acid composition and sodium-potassium ATPase kinetics in developing rats. *J Neurochem* 2002;83:764-74.
146. Valenzuela A, Nieto MS. Ácido docosahexaenoico (DHA) en el desarrollo fetal y en la nutrición infantil. *Rev Med Chil* 2001;129:1203-11.
147. Wainwright PE. Dietary essential fatty acids and brain function: a developmental perspective on mechanisms. *Proc Nutr Soc* 2002;61:61-9.
148. Larqué E, Demmelmair H, Koletzko B. Perinatal supply and metabolism of long-chain polyunsaturated fatty acids: importance for the early development of the nervous system. *Ann N Y Acad Sci* 2002;967:299-310.
149. Cheruku SR, Montgomery-Downs HE, Farkas SL, Thoman EB, Lammi-Keefe CJ. Higher maternal plasma docosahexaenoic acid during pregnancy is associated with more mature neonatal sleep-state patterning. *Am J Clin Nutr* 2002;76:608-13.
150. Neuringer M. Infant vision and retinal function in studies of dietary long-chain polyunsaturated fatty acids: methods, results, and implications. *Am J Clin Nutr* 2000;71:256-67.
151. Blakemore C. Mysteries in the making of the cerebral cortex. En: sons JW, ed. *Development of the Cerebral Cortex*. West Sussex, UK, 1995: 1-20.
152. Hendrickson A. Morphological development of the primate retina. *Early Visual Development, Normal and Abnormal*. New York: Oxford University Press, 1993: 287-95.
153. Fliesler S, Anderson R. Chemistry and metabolism of lipids in the vertebrate retina. *Prog Lipid Res* 1983;22:79-131.
154. Litman B, Mitchell D. A role for phospholipid polyunsaturation in modulating membrane protein function. *Lipids* 1996;31:193S-97S.

155. Rotsein N, Aveldano M, Barrantes F. Apoptosis of retinal photoreceptors during development in vitro: protective effect of docosahexaenoic acid. *J Neurochem* 1996;69:504-13.
156. Vreugdenhil M, Bruehl C, Voskuyl R. Polyunsaturated fatty acids modulate sodium and calcium currents in CA1 neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:12559-63.
157. Clandinin M, Chappell J, Leong S. Extrauterine fatty acid accretion in brain: implication for fatty acid requirements. *Early Hum Dev* 1980;4:131-8.
158. Campbell FM, Gordon MJ, Dutta-Roy AK. Placental membrane fatty acid-binding protein preferentially binds arachidonic and docosahexaenoic acids. *Life Sci* 1998;63:235-40.
159. Koletzko B, Schmidt E, Bremer H. Effects of dietary longchain polyunsaturated fatty acids on the essential fatty acid status of premature infants. *Eur J Pediatr* 1989;148:669-75.
160. Uauy R, Birch D, Birch E. Effect of dietary omega-3 fatty acids on retinal function of very-low-birth-weight neonates. *Pediatr Res* 1990;28:485-92.
161. Birch E, Birch D, Hoffman D, Uauy R. Dietary essential fatty acid supply and visual acuity development. *Invest Ophthalmol Visual Sci* 1992;33:3242-53.
162. Carlson S, Werkman S, Rhodes P, Tolley E. Visual-acuity development in healthy preterm infants: Effect of marine-oil supplementation. *Am J Clin Nutr* 1993;58:35-42.
163. O'Connor DL, Hall R, Adamkin D, et al. Growth and development in preterm infants fed long-chain polyunsaturated fatty acids: a prospective, randomized controlled trial. *Pediatrics* 2001;108:359-71.
164. Makrides M, Neumann MA, Gibson RA. Is dietary docosahexaenoic acid essential for term infants? *Lipids* 1996;31:115-9.
165. Carlson SE, Ford AJ, Werkman SH, Peebles JM, Koo WW. Visual acuity and fatty acid status of term infants fed human milk and formulas with and without docosahexaenoate and arachidonate from egg yolk lecithin. *Pediatr Res* 1996;39:882-8.
166. Jorgensen M, Holmer G, Lund P, Hernell O, Michaelsen K. Effect of formula supplemented with docosahexaenoic acid and linolenic acid on fatty acid status and visual acuity in term infants. *J Pediatr Gastr Nutr* 1998;26:412-421.
167. Innis SM, Nelson CM, Rioux MF, King DJ. Development of visual acuity in relation to plasma and erythrocyte omega-6 and omega-3 fatty acids in healthy term gestation infants. *Am J Clin Nutr* 1994;60:347-52.

168. Auestad N, Halter R, Hall R, Blatter M. Growth and development in term infants fed long-chain polyunsaturated fatty acids: A double-masked, randomized, parallel, prospective, multivariate study. *Pediatrics* 2001;108:372-81.
169. Reisbick S, Neuringer M, Gohl E, Wald R, Anderson GJ. Visual attention in infant monkeys: effects of dietary fatty acids and age. *Dev Psychol* 1997;33:387-95.
170. Chanarin I, Rothman D, Ward A, Perry J. Folate status and requirement in pregnancy. *BMJ* 1968;2:390-4.
171. Kaminetzky H, Baker H, Frank O, Langer A. The effects of intravenously administered watersoluble vitamins during labor in normovitaminemic and hypovitaminemic gravidas on maternal and neonatal blood vitamin levels at delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1974;120:697-703.
172. Vobecky J, Vobecky J, Shapcott D. Biochemical indices of nutritional status in maternal, cord, and early neonatal blood. *Am J Clin Nutr* 1982;36:630-42.
173. Hibbard D. Plasma and erythrocyte folate concentrations in normal mature infants. *Arch Dis Child* 1973;48:743-5.
174. Loria A, Vaz-Pinto A, Arroyo P. Nutritional anemia. VI. Fetal hepatic storage of metabolites in the second half of pregnancy. *J Pediatr* 1977;91:569-73.
175. Iyengar L, Apte S. Nutrient stores in human foetal livers. *Br J Nutr* 1972;27:313-7.
176. Vilaseca M, Moyano D, Ferrer I, Artuch R. Total homocysteine in pediatric patients. *Clin Chem* 1997;43:690-92.
177. López-Quesada E, Vilaseca M, González S. Homocisteína y gestación. *Med Clin* 2000;115:352-56.
178. Picciano M. Is homocysteine a biomarker for identifying women at risk of complications and adverse pregnancy outcomes? *Am J Clin Nutr* 2000;71:857-58.
179. Hibbard B. The role of folic acid in pregnancy: with particular reference to anemia, abruption and abortion. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1964;71:529-42.
180. MRC-Vitamin-Study-Research-Group. Prevention of neural tube defects: results of Medical research Council Vitamin Study. *Lancet* 1981;338:131-37.
181. Mills J, Partlin J, Kirke P, et al. Homocysteine metabolism in pregnancies complicated by neural tube defects. *Lancet* 1995;345:149-51.
182. Ubbink J. Is an elevated circulating maternal homocysteine concentration a risk factor for neural tube defects? *Nutr Rev* 1995;53:173-75.

183. Wilson A, Platt R, Wu Q, Leclercq D, Christensen B, Yang H. A common variant in methionine synthase reductase combined with low cobalamin (vitamin B 12) increases risk for spina bifida. *Mol Genet Metabol* 1999;67:317-23.
184. Wenstrom K, Johannig G, Owen J, et al. Amniotic fluid homocysteine levels, 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase genotypes, and neural tube closure sites. *Am J Med Genet* 2000;90:6-11.
185. Hall J, Solehdin F. Folic acid for the prevention of congenital anomalies. *Eur J Pediatr* 1998;157:445-50.
186. Itikala P, Watkins M, Mulinare J, Moore C, Liu Y. Maternal multivitamin use and orofacial clefts in offspring. *Teratology* 2001;63:79-86.
187. Balasch J, Ación P, Egozcue J, Viscasillas P, Comino R, Parrilla J. Abortos de repetición. En: S.E.G.O., ed. Documentos de Consenso S.E.G.O. Madrid: Meditex, 1997: 159-181.
188. Meegdes N, Ingenhoves R, Peeters L, Exalto N. Early pregnancy wastage: relationship between chorionic vascularization and embryonic development. *Fertil Steril* 1988;49:216-20.
189. Usandizaga JA, de-la-Fuente P. Crecimiento intrauterino retardado. Tratado de Obstetricia y Ginecología: Mc Graw-Hill-Interamericana, 1997: 315-26.
190. Dekker G, Vries JD. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1042-48.
191. Vries Jd, Dekker G, Huijgens P, Jakobs C, Blomberg B, Geijn Hv. Hyperhomocysteinemia and protein S deficiency in complicated pregnancies. *Brit J Obstet Gynecol* 1997;104:1248-54.
192. Sibai B. Thrombophilias and adverse outcomes of pregnancy. What should a clinician do? *N Eng J Med* 1999;340:50-1.
193. Leeda M, Riyazi N, Vries Jd, Jakobs C, Geijn Hv, Dekker G. Effects of folic acid and vitamin B6 supplementation on women with hyperhomocysteinemia and a history of preeclampsia or fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:135-39.
194. Hogg B, Tamura T, Johnston K, Dubard M, Goldenberg R. Second-trimester plasma homocysteine levels and pregnancy-induced hypertension, preeclampsia, and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:805-09.
195. Vollset S, Refsum H, Irgens L, et al. Plasma total homocysteine, pregnancy complications and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine study. *Am J Clin Nutr* 2000;71:962-68.
196. Refsum H, Ueland P, Nygard O, Vollset S. Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu Rev Med* 1998;49:31-62.

197. Allen KG, Harris MA. The role of n-3 fatty acids in gestation and parturition. *Exp Biol Med (Maywood)* 2001;226:498-506.
198. Creasy R. Preterm birth: Where are we? *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1123-30.
199. Mercer R, Goldemberg R, Das M. The preterm Prediction study: A clinical risk assesment system. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1885-95.
200. Cararach V, Botet F, Sentís J. Rotura prematura de membranas pretérmino. *Ann Esp Ped* 1995;73:88S-94S.
201. Lockwood C. Diagnóstico de trabajo de parto pretérmino y predicción del parto pretérmino. *Clin Obstet Gynecol* 1995;4:647-59.
202. Rioux-Darrielaud F, Parant M, Chedid L. Prevention of endotoxin-induced abortion by treatment of mice with antisera. *Infect Dis* 1978;137:7.
203. McCormack M. The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *N Engl J Med* 1985;312:82-90.
204. Olsen S. Further on the association between retarded foetal growth and adult cardiovascular disease: Could low intakes of marine diet be a common cause? *J Clin Epidemiol* 1994;4:565-569.
205. Taylor D. Bacteria and preterm labour. *Curr Obstet Gynaecol* 1996;6:143-7.
206. Seo K, McGregor J, French J. Preterm birth is associated with increase risk of maternal and neonatal infection. *Obstet Gynecol* 1992;79:75-80.
207. Baker E, D'Alton M. Nacimiento por cesárea y cesárea hysterectomía. *Clin Obstet Ginecol* 1994;4:745-53.
208. Olsen SF, Hansen HS, Sommer S, et al. Gestational age in relation to marine n-3 fatty acids in maternal erythrocytes: a study of women in the Faroe Islands and Denmark. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1203-9.
209. Cordon J, Miño M, Sánchez JA. Diagnóstico y tratamiento de la amenaza y parto pretérmino. En: S.E.G.O., ed. Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2003: 532-537.
210. van-Houwelingen A, Foreman V, Drongelen M, et al. Essential fatty acid status of fetal plasma phospholipids: Similar to postnatal values obtained at comparable gestational age. *Early Human Dev* 1996;46:141-52.
211. Carlson S. Polyunsaturated fatty acids and infant nutrition. En: Galli C, Simopoulis A, eds. Dietary n:3 and n:6 Fatty Acids: Biological Effects and Nutritional Essentiality. New York: Plenum Publishing, 1989: 147.

212. Sadovsky Y, Nelson D, Mugliá L, et al. Effective diminution of amniotic prostaglandin production by selective inhibitors of cyclooxygenase type 2. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:370-6.
213. Leaf A, Weber P. Cardiovascular effects of n-3 fatty acids. *N Engl J Med* 1988;318:547-49.
214. Knapp H, Reilly I, Alessandrini P, FitzGerald G. In vitro indexes of platelet and vascular function during fish-oil administration in patients with atherosclerosis. *N Engl J Med* 1986;314:937-42.
215. Conquer J, Holub B. Dietary docosahexaenoic acid as source of eicosahexaenoic acid in vegetarians and omnivores. *Lipids* 1997;32:341-45.
216. Edwin S, Romero R, Muñoz H, Branch D, Mitchell M. 5-hydroxyeicosatetraenoic acid and human parturition. *Prostaglandins* 1996;51:403-12.
217. Walsh S. Evidence for 5-hydroxyeicosatetraenoic acid (5-HETE) and leukotriene C4 (LTC4) in the onset of labor. *Ann NY Acad Sci* 1991;622:341-54.
218. Elliot W, McLaughlin L, Block M, Neeldman P. Arachidonic acid metabolism by rabbit fetal membranes of various gestational ages. *Prostaglandins* 1984;27:27-36.
219. Karim S. The role of prostaglandins in human parturition. *Proc Roy Soc Med* 1971;64:10-12.
220. O'Brien W, Knuppel R, Cohen G. Plasma prostaglandin metabolite levels after use of prostaglandin E2 gel for cervical ripening. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:1037-40.
221. Keirse M, Mitchell M, Turnbull A. Changes in prostaglandin F and 13,14-dihydro-keto prostaglandin F concentrations in amniotic fluid at the onset of and during labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1977;84:743-46.
222. Price T, Kauma S, Curry T, Clark M. Immunohistochemical localization of prostaglandin endoperoxide synthase in human fetal membranes and decidual. *Biol Reprod* 1989;41:701-05.
223. Reece M, McGregor J, Allen K, Mathias M, Harris M. Prostaglandins in selected reproductive tissues in pre-term and full term gestations. *Prostagland Leukotr Essen Fatty Acids* 1996;55:303-07.
224. Reece MS, McGregor JA, Allen KG, Harris MA. Maternal and perinatal long-chain fatty acids: possible roles in preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:907-14.
225. Hornstra G, Al MD, van Houwelingen AC, Foreman-van Drongelen MM. Essential fatty acids in pregnancy and early human development. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;61:57-62.

226. Watkins B, Xu H, Turek J. Linoleate impaires collagen synthesis in primary cultures of avian chondrocytes. *Proc Soc Exp Biol Med* 1996;212:153-59.
227. Hankenson K, Watkins B, Schoenlein I, Allen K, Turek J. Omega-3 fatty acids enhance ligament fibroblast collagen formation in association with changes in interleukin-6 production. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000;223:88-95.
228. Rowe T, King L, MacDonald P, Casey M. Tissue inhibitors of metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 expression in human amnion mesenchymal and epithelial cells. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:915-21.
229. Bryman I, Sahni S, Norstrom A, Lindblom B. Influence of prostaglandins on contractility of the isolated human cervical muscle. *Obstet Gynecol* 1984;63:280-84.
230. Harris M, Reece M, McGregor J, Manchego J, Allen K. Possible roles of maternal and perinatal long-chain fatty acids in preterm birth. En: Huang Y, Sinclair A, eds. *Lipids in Infant Nutrition: IL* Champaign: American Oil Chemists' Society Press, 1998: 1-18.
231. Borod E, Atkinson R, Barclay WR, Carlson SE. Effects of third trimester consumption of eggs high in docosahexaenoic acid on docosahexaenoic acid status and pregnancy. *Lipids* 1999;34:231S.
232. Ma XH, Wu WX, Brenna JT, Nathanielsz PW. Maternal intravenous administration of long chain n-3 polyunsaturates to the pregnant ewe in late gestation results in specific inhibition of prostaglandin h synthase (PGHS) 2, but not PGHS1 and oxytocin receptor mRNA in myometrium during betamethasone-induced labor. *J Soc Gynecol Investig* 2000;7:233-7.
233. Sattar N, Berry C, Greer I. Essential fatty acids in relation to pregnancy complications and fetal development. *Br J Obstet Gynecol* 1998;105:1248-255.
234. Carlson SE, Werkman SH, Tolley EA. Effect of long-chain n-3 fatty acid supplementation on visual acuity and growth of preterm infants with and without bronchopulmonary dysplasia. *Am J Clin Nutr* 1996;63:687-97.
235. Carlson S. Arachidonic acid status of human infants: Influence of gestational age at birth and diets with very long chain n-3 and n-6 fatty acids. *J Nutr* 1996;126:1092S-98S.
236. Kramer M, Demissie K, Yang H, Platt R, Sauve R, Liston R. The contribution of mild and moderate preterm birth to infant mortality. *J Am Med Assoc* 2000;284:843-49.
237. Cararach V, Bellart J, Comino R, et al. Estados hipertensivos del embarazo. En: S.E.G.O., ed. *Documentos de Consenso S.E.G.O.* 1998. Madrid: Meditex, 1998: 45-78.

238. Comino R. Clasificación de los estados hipertensivos del embarazo. XX Congreso Español de Obstetricia y Ginecología 1989.
239. W.H.O.-Study-group. The hypertensive disorders of pregnancy. *Tech Rep Ser* 1987;758:1-114.
240. National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1689-712.
241. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1S-22S.
242. Helewa M, Burrows R, Smith J, Williams K, Brain P, Rabkin S. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ* 1997;157:715-25.
243. North R, Taylor R, Schellenberg J. Evaluation of a definition of preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:767-73.
244. Sibai B. Hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1992;19:593-611.
245. Perry I, Beevers D. The definition of preeclampsia. 1994;101:547-59.
246. Comino R, Baradona M, Bartha J. Hipertensión y embarazo en Andalucía: Europa Artes Gráficas, 1995.
247. Odendaal H. Hypertension/preeclampsia. *Cardiovasc J S Afr* 2002;13:5-8.
248. Taylor R. Review: immunology of preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 1997;37:79-86.
249. Robillard P, Hulsey T, Perinin J, Miri E, Papiernik F. Association of pregnancy induced hypertension with duration of sexual cohabitation before conception. *Lancet* 1994;344:973-75.
250. Mills J, Klebanoff M, Graubard B, Carey J. Barrier contraceptive methods and preeclampsia. *JAMA* 1991;265:70-73.
251. Smith G, Walker M, Tessier J, Millar K. Increased incidence of preeclampsia in women conceiving by intrauterine insemination with donor versus partner sperm for treatment of primary infertility. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:455-458.
252. Labarrere C, Althabe O. Primary chronic abortion, preeclampsia, idiopathic intrauterine growth retardation, hydatiform mole and choriocarcinoma: a unifying concept. *Am J Reprod Immunol* 1986;10:156-157.
253. Masse J, Giguere Y, Kharfi A, Girouard J, Forest JC. Pathophysiology and maternal biologic markers of preeclampsia. *Endocrine* 2002;19:113-25.



254. Robillard P, Hulsey T, Alexander G, Keenan A, Caunes FD, Papiernik E. Patternity patterns and risk of preeclampsia in the last pregnancy in multiparae. *J Reprod Immunol* 1993;24:1-12.
255. Conde-Agudelo A. Case-control study of risk factors for complicated eclampsia. *Obstet Gynecol* 1997;90:172-175.
256. Redman C. Immunology of preeclampsia. *Semin Perinatol* 1996;15:257.
257. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet* 2001;357:53-6.
258. Cooper D. Genetic in preeclampsia. *Hipert Preg* 1993;12:1.
259. Arngrinsson R, Hayward C, Nadaud S. Evidence for a familiar pregnancy-induced hypertension locus in the eNos-gene region. *Am J Hum Genet* 1991;61:354-361.
260. Roberts J. Endothelial dysfunction in preeclampsia (review). *Semin Reprod Endocrinol* 1998;16:5-15.
261. Roberts J, Hubel C. Is oxidative stress the link in the two-stage model of pre-eclampsia. *Lancet* 1999;354:788-789.
262. Bird IM, Zhang L, Magness RR. Possible mechanisms underlying pregnancy-induced changes in uterine artery endothelial function. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003;284:R245-58.
263. Brown M, Gallery E. Volume homeostasis in normal pregnancy and preeclampsia, physiology and clinical implication. *Obstet Gynecol* 1994;8:287-310.
264. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:499-506.
265. Pipkin F. Fortnightly Review: The hypertensive disorders of pregnancy. *BMJ* 1995;311:609-613.
266. Conrad K, Lindheimer M. Renal and cardiovascular alterations. En: Lindheimer M, Roberts J, Cunningham F, eds. Hypertensive disorders in pregnancy. Stamford: Appleton and Lange, 1999: 263-326.
267. Williams D, Swiet Md. The pathophysiology of preclampsia. *Intensive Care Med* 1997;23:620-9.
268. Baker P, Cunningham F. Platelet and coagulation abnormalities. En: Lindheimer M, Roberts J, Cunningham F, eds. Hypertensive disorders in pregnancy. Stamford: Appleton and Lange, 1999: 349-74.
269. Richards A, Graham D, Bullock R. Clinicopathological study of neurological complications due to hypertensive disorders of pregnancy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:416-21.
270. Perales A, Bellver J, Domingo S. Prevención y tratamiento de los estados hipertensivos del embarazo (EHE). En: S.E.G.O., ed.

- Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2003: 619-629.
271. Williams M, Zingheim R, King I, Zebelman A. Omega-3 fatty acids in maternal erythrocytes and risk of preeclampsia. *Epidemiology* 1995;6:232-37.
272. Velzing-Aarts FV, van der Klis FR, van der Dijs FP, Muskiet FA. Umbilical vessels of preeclamptic women have low contents of both n-3 and n-6 long-chain polyunsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr* 1999;69:293-8.
273. Popeski D, Ebbeling L, Brown P, Hornstra G, Gerard J. Blood pressure during pregnancy in Canadian Inuit: community differences related to diet. *Can Med Assoc* 1991;145:445-54.
274. Walsh S. Pre-eclampsia: an imbalance in placental prostacyclin and thromboxane production. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152:335-50.
275. Wang Y, Walsh S, Kay H. Placental lipid peroxides and thromboxane are increased and prostacyclin is decreased in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:946-49.
276. Clausen T, Slott M, Solvoll K, Drevon CA, Vollset SE, Henriksen T. High intake of energy, sucrose, and polyunsaturated fatty acids is associated with increased risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:451-8.
277. Powers R, Evans R, Majors A, Ojimba J, Ness R, Grombleholme W. Plasma homocysteine concentration is increased in preeclampsia and is associated with evidence of endothelial activation. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1605-611.
278. Tejerizo LC, García A, Tejerizo A, García MH. Hiperhomocisteinemia. Consideraciones finales. En: Duero C, ed. Homocisteína. Implicaciones en el ámbito gineco-obstétrico. Salamanca, 2002: 255-267.
279. Hernández-Díaz S, Werler M, Louik C, Mitchell AA. Folic Acid and preeclampsia. *Am J Epidemiol* 2002;156:806-12.
280. El-Khairi L, Vollset S, Refsum H, Ueland P. Plasmatic total cysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr* 2003;77:467-72.
281. Cotter AM, Molloy AM, Scott JM, Daly SF. Elevated plasma homocysteine in early pregnancy: a risk factor for development of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:781-5.
282. Cotter AM, Molloy AM, Scott JM, Daly SF. Elevated plasma homocysteine in early pregnancy: a risk factor for development of nonsevere preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:381-4; dicussion 394-6.

283. Kolarovic L, Fournier N. A comparison of extraction methods for the isolation of phospholipids from biological sources. *J Am Biochem* 1986;156:244-50.
284. Lepage G, Roy C. Direct transesterification of all classes of lipids in a one-step reaction. *J Lipid Res* 1986;27:114-20.
285. Nelson G, Schmidt P, Bartolini G, Kelly D, Kyle D. The effect of dietary docosahexaenoic acid on platelet function, platelet fatty acid composition, and blood coagulation in humans. *Lipids* 1997;32:1129-136.
286. Hansen J, Berge R, Nordoy A, Bonna K. Lipid peroxidation of isolated chylomicrons and oxidative status in plasma after intake of highly purified eicosapentaenoic or docosahexaenoic acids. *Lipids* 1998;33:1123-129.
287. Crawford M, Hassam A, Williams G. Essential fatty acids and fetal brain growth. *Lancet* 1976;1:452-3.
288. Matorras R, Perteagudo L, Sanjurjo P, Ruiz J. Influencia del consumo de pescado azul durante el embarazo en el acidograma graso fetal en plasma y en fosfolípidos eritrocitarios. *Prog Obstet Ginecol* 1999;42.
289. Holman RT, Johnson SB, Ogburn PL. Deficiency of essential fatty acids and membrane fluidity during pregnancy and lactation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88:4835-9.
290. Otto S, Houwelingen A, Antal M, et al. Maternal and neonatal essential fatty acid status in phospholipids: an international comparative study. *Eur J Clin Nutr* 1997;51:232-42.
291. Voss A, Reinhart M, Sprecher H. Differences in the interconversion between 20- and 22-carbon (n-3) and (n-6) polyunsaturated fatty acids in rat liver. *Biochim Biophys Acta* 1992;1127:33-40.
292. Martínez M, Mougán I. Fatty acids composition of human brain phospholipids during normal development. *J Neurochem* 1998;71:2528-33.
293. Ghebremeskel K, Crawford MA, Lowy C, et al. Arachidonic and docosahexaenoic acids are strongly associated in maternal and neonatal blood. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:50-6.
294. Larqué E, Demmelmair H, Berger B, Hasbargen U, Koletzko B. In vivo investigation of placental transfer of (<sup>13</sup>C)- labeled fatty acids in humans. *J Lipid Res* 2003;44:49-55.
295. Velzing-Aarts F, Klis Fvd, Dijs Fvd, et al. Effect of three low-dose fish oil supplements, administered during pregnancy, on neonatal long-chain polyunsaturated fatty acids status at birth. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2001;65:51-57.
296. Matorras R, Perteagudo L, Sanjurjo P, Ruiz JI. Intake of long chain w3 polyunsaturated fatty acids during pregnancy and the influence of

- levels in the mother on newborn levels. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;83:179-84.
297. Perteagudo L, Matorras R, Sanjurjo P. Ácidos grasos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados en plasma en la parturienta a término y su recién nacido. *Toko-Gin Pract* 1997;10:507-12.
298. Koletzko B. Fatty acids and early human growth. *Am J Clin Nutr* 2001;73:671-2.
299. Dreon D, Fernstrom H, Campos H. Change in dietary saturated fat intake is correlated with change in mass of large low-density-lipoprotein particles in men. *Am J Clin Nutr* 1998;67:828-36.
300. Position statement: Monoinsaturated fatty acids in human nutrition. *J Am Coll Nutr* 1992;11:79-81.
301. Mattson F, Grundy S. Comparison of effects of dietary saturated, monounsaturated and polyunsaturated fatty acids in plasma lipids and lipoproteins in man. *J Lipid Res* 1985;26:194-202.
302. van-den-Ham E, van-Houwelingen A, Hornstra G. Evaluation of the relation between n-3 and n-6 acid status and parity in nonpregnant women from the Netherlands. *Am J Clin Nutr* 2001;73:622-7.
303. Smuts C, Tichelaar H, Dhansay M, Faber M, Smith J, Kirsten G. Smoking and alcohol use during pregnancy affects preterm infants' docosahexaenoic acid (DHA) status. *Acta Paediatrica* 1999;88:757-62.
304. Olsen S, Joensen H. High liveborn birth weights in the Faroes: a comparison between birth weights in the Faroes and in Denmark. *J Epidemiol Community Health* 1985;39:27-32.
305. Odent M, Colson S. Consumption of seafood and preterm delivery. *BMJ* 2002;324:1279 (letter).
306. Smuts C, Huang M, Mundy D, Plasse T, Major S, Carlson S. A randomized trial of Docosahexaenoic Acid supplementation during the third trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003;101:469-79.
307. Olsen SF, Secher NJ. Low consumption of seafood in early pregnancy as a risk factor for preterm delivery: prospective cohort study. *BMJ* 2002;324:447-50.
308. Christian P, Khattry S, Katz J, Pradhan E, LeClerq S, Shrestha S. Effects of alternative maternal micronutrient supplements on low birth weight in rural Nepal: double blind randomised community trial. *BMJ* 2003;326:571-72.
309. Goldenberg R, Tamura T, Oliver S. Serum folate and fetal growth retardation: a matter of compliance? *Obstet Gynecol* 1992;79:719-22.
310. Scholl R, Hediger M, Schall J, Khoo C, Fisher R. Dietary and serum folate: their influence on the outcome pregnancy. *Am J Clin Nutr* 1992;63:520-25.

311. Reddy S. The influence of maternal vegetarian diet on essential fatty acid status of newborn. *Eur J Clin Nutr* 1994;48:358-68.
312. Rump P, Mensink RP, Kester AD, Hornstra G. Essential fatty acid composition of plasma phospholipids and birth weight: a study in term neonates. *Am J Clin Nutr* 2001;73:797-806.
313. D'Almeida A, Carter JP, Anatol A, Prost C. Effects of a combination of evening primrose oil (gamma linolenic acid) and fish oil (eicosapentaenoic + docosahexaenoic acid) versus magnesium, and versus placebo in preventing pre-eclampsia. *Women Health* 1992;19:117-31.
314. de-la-Calle M. Hiperhomocisteinemia asociada a preeclampsia. *Act Obstet Ginecol* 2000;5:243-45.
315. Puhakainen I, Ahola I, Yki-Jarvinen H. Dietary supplementation with n-3 fatty acids increases gluconeogenesis from glycerol but not hepatic glucose production in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1995;61:121-6.
316. Woodman R, Mori T, Burke V, Puddey I, Watts G, Beilin L. Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on glycemic control, blood pressure, and serum lipids in type 2 diabetic patients with treated hypertension. *Am J Clin Nutr* 2002;76:1007-15.
317. Matorras R, Perteagudo L, Sanjurjo P, Sasieta M. Long chain W3 polyunsaturated fatty acids and lipid pattern in the mother and the newborn infant. *J Perinat Med* 1998;26:313-19.
318. de-Vriese SR, Matthys C, De-Henauw S, De-Backer G, Dhont M, Cristophe A. Maternal and umbilical fatty acid status in relation to maternal diet. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2002;67:389-96.