

Efecto protector de L-carnitina y Omega-3 sobre el crecimiento fetal intrauterino en gestantes con trastornos hipertensivos

Drs. Lilian-P Terán^{1,4}, Ricardo Lozano-Hernández^{2,3}, Jhon Fernández¹, Manuel Rodríguez^{1,2,4}, Antonio Villavicencio^{2,3}.

RESUMEN

Objetivo: Comparar el crecimiento fetal en gestantes hipertensas tratadas con L-carnitina y con Omega-3 con respecto al grupo no tratado, durante el tercer trimestre de embarazo.

Métodos: Se estudiaron 60 mujeres embarazadas hipertensas, 18 fueron tratadas con L-carnitina, 18 con Omega-3 hasta el final del embarazo y 24 no fueron tratadas. Mediante ecografía, se midió el crecimiento fetal y se calculó el peso fetal con la fórmula de Hadlock 4, durante el tercer trimestre de embarazo, también se registró el peso del neonato al momento del nacimiento.

Resultados: Se observó un menor peso en los fetos y los recién nacidos provenientes de madres hipertensas que no recibieron tratamiento, con respecto a los hijos provenientes de las tratadas con L-carnitina y con Omega-3. No hubo diferencia significativa en el peso de los recién nacidos entre los grupos tratados.

Conclusiones: Se considera que el tratamiento con Omega-3 y con L-carnitina tienen un efecto favorable sobre el crecimiento fetal cuando las madres padecen de algún trastorno hipertensivo, dichos medicamentos, por separado, favorecen el aporte energético y reducen el estrés oxidativo como mecanismo importante de estos trastornos, no siendo demostrado hasta el momento efectos adversos sobre la madre o el feto. Por lo tanto, ambos medicamentos podrían combinarse para favorecer el crecimiento fetal en condiciones adversas, evitando incluso las secuelas asociadas.

Palabras clave: Restricción de crecimiento fetal, Hipertensión, L-carnitina, Omega-3.

SUMMARY

Objective: To compare fetal growth in hypertensive pregnant women treated with L-carnitine and Omega-3 to the untreated group during the third trimester of pregnancy.

Methods: 60 pregnant hypertensive women were studied, 18 were treated with L-carnitine, 18 with Omega-3 until the end of pregnancy and 24 were not treated. Using ultrasonography, fetal growth was measured and fetal weight was calculated with the Hadlock formula 4, during the third trimester of pregnancy, the weight of the newborn at the time of birth was also recorded.

Results: A lower weight was observed in the fetuses and newborns from hypertensive mothers who did not receive treatment, respect to the children coming from those treated with L-carnitine and with Omega-3. There was no significant difference in the weight of treated groups.

Conclusions: It is possible that the treatment with Omega-3 and L-carnitine have favorable effects on fetal growth when mothers suffer a hypertensive disorder. These medications separately favor the energy supply and reduce oxidative stress as an important mechanism of these disorders. Therefore, both drugs could be combined to promote fetal growth in adverse conditions, avoiding the associated sequelae.

Key words: Fetal growth restriction, Hypertension, L-carnitine, Omega-3.

INTRODUCCIÓN

La restricción de crecimiento intrauterino (RCIU) es el resultado de diferentes afecciones maternas y fetales que limitan el potencial de crecimiento intrínseco del feto, lo que puede llevar a otras complicaciones en la vida

¹Postgrado de Ginecología y Obstetricia de la Universidad de Los Andes-Mérida. ²Centro de Infertilidad y Enfermedades Ginecológicas "Dr. Giovanni Vivas Acevedo" (CEDIEG). ³Cátedra de Fisiopatología de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Universidad de Los Andes- Mérida. ⁴Diplomado de Biomedicina Reproductiva de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Universidad de Los Andes-Mérida.

postnatal (1). Desde un punto de vista epidemiológico, en la RCIU el feto no puede alcanzar su potencial genético de crecimiento. La correlación entre la biometría y el peso para una determinada edad gestacional indicará un feto con crecimiento normal o con RCIU. El feto con RCIU es aquel cuyo peso se encuentra por debajo del percentil 3 de la curva que relaciona el peso con la edad gestacional o menor del percentil 10 asociado con alteraciones al *doppler* (2).

La RCIU ocupa la segunda causa de muerte fetal a nivel mundial (3); también se asocia con mayor morbilidad postparto, bajo crecimiento físico, compromiso del desarrollo intelectual y mayor probabilidad de desarrollar durante la vida adulta, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular o diabetes (4,5). En Venezuela, la frecuencia de RCIU está entre 1,5 % y 6,2 %, y es la segunda causa asociada a la muerte fetal (6).

La medición ultrasonográfica de la longitud del fémur (LF), del diámetro biparietal (DBP), del perímetro cefálico (PC) y del perímetro abdominal (PA), permiten estimar el valor del peso fetal como marcador importante de crecimiento en etapa antenatal (7). La fórmula más utilizada a nivel mundial es la de Hadlock, que aparece en las computadoras de los ecógrafos y utiliza como parámetros DBP, PA, PC y LF (8).

Los factores etiológicos de la RCIU son múltiples, los más conocidos son de tipo hipertensivo, como hipertensión gestacional, preeclampsia e hipertensión arterial crónica; en segundo lugar, están los factores nutricionales, genéticos, tóxicos e infecciosos, entre otros. La enfermedad hipertensiva del embarazo se asocia con alta morbilidad materno fetal, prematuridad y *per se* mayor incidencia de RCIU (9). Se considera que los efectos de la RCIU son más evidentes en etapas tardías, como en el tercer trimestre de embarazo (10), cuyos factores responsables de la insuficiencia de sustratos a la placenta pueden ser carenciales por: desnutrición materna, ingesta materna escasa y alteraciones vasculares placentarias, sobre todo las vinculadas a hipertensión arterial (11).

La restricción del crecimiento intrauterino asimétrico tiende a desarrollarse alrededor de las 28 semanas de gestación, cuando se activan los procesos fisiopatológicos que alteran el flujo útero placentario,

reducen la cantidad de nutrientes al feto y ocasionan, en los recién nacidos (RN), mayor incidencia de asfixia, acidosis, hipoglicemia e hipotermia (11). El descenso del aporte de oxígeno, de nutrientes específicos y de factores crecimiento, puede modular la expresión y/o la acción de algunos genes que comprometen el desarrollo fetal normal (12).

El vasoespasmo sostenido y la insuficiencia vascular útero-placentaria conducen a descenso de la irrigación placentaria. Esta reducción puede asociarse con disminución de la presión de perfusión y con aumento de la resistencia vascular placentaria. La hipoxia y la asfixia son potencialmente deletéreas en el feto y son originadas por aumento de la resistencia vascular placentaria. Estas condiciones pueden ser detectadas oportunamente mediante el uso de la ecografía *doppler* de las arterias umbilicales y uterinas, con el cálculo de perfil biofísico y con el monitoreo fetal electrónico (5). La restricción del flujo sanguíneo se acompaña de menor aporte de energía y de nutrientes específicos, afectando la formación de tejidos, el crecimiento y el desarrollo adecuado (13).

Por otra parte, la ingesta de algunos alimentos favorece el crecimiento fetal desde el inicio del embarazo, específicamente el aceite de pescado, el cual contiene los ácidos grasos Omega-3 que ayuda a prevenir la hipertensión. En gestantes asiáticas las presiones sanguíneas y la tasa de hipertensión eran más bajas cuando los niveles de Omega-3 eran más altos desde inicios de la gestación con respecto a las mujeres que tenían niveles más bajos de este ácido graso (14). Los estudios de Andersen y col. (15), y de Olsen y col. (16), en los nativos de las Islas Faroe, encontraron que los valores de las medidas fetales presentaban tendencia a valores normales cercanos al límite superior, reforzando la idea de que la grasa de animales marinos tiene beneficios en el crecimiento fetal. No obstante, el estudio de Olsen y col. (16) no comparó el uso de aceite de pescado con respecto a los otros nutrientes.

Estudios en ratas demostraron que, tanto el exceso como la deficiencia de los Omega-3 durante el embarazo y la lactancia, pueden desencadenar defectos en la transmisión neural del neonato, especialmente en la mitad del embarazo, donde la simbiosis materno-placentaria es mayor (17). Dentro de los ácidos grasos Omega-3, se ha destacado al ácido docosahexaenóico

(DHA) como ingrediente favorable para la función cerebral. Por eso, el pescado ha sido considerado un alimento cerebral rico en DHA, el cual es esencial para la función de las membranas celulares y la transmisión de señales cerebrales (18). El cerebro necesita aceites en la forma de Omega-3 y ácidos grasos omega-6, para su óptimo funcionamiento. Desfavorablemente, la dieta común actual no contiene el equilibrio correcto de estos ácidos grasos, probablemente se obtiene suficiente Omega-6 a través del maíz, soja y otros aceites en alimentos procesados, pero los Omega-3 que son igual de importantes, a menudo están ausentes (17).

Aun así, estos ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, provenientes de animales marinos, tienen el riesgo de contener metales pesados o algunas toxinas, por lo que se recomienda su consumo de manera cautelosa y su aporte en cápsulas sería una buena opción nutricional para las gestantes (18).

Otro nutriente que ha despertado el interés sobre el crecimiento fetal es la L-carnitina, puesto que, en una pequeña serie, en gestantes con alteraciones en el flujo placentario, la administración de L-carnitina produjo una tendencia a mejorar el peso fetal, que se encontraba disminuido (19). Incluso en casos de restricción del crecimiento intrauterino grave, en etapas tempranas de la gestación, la L-carnitina pudo reducir la morbilidad neonatal (20). Se conoce que la administración de L-carnitina como la acilcarnitina (AC) aumenta la beta-oxidación de los ácidos grasos a nivel de la mitocondria, se ha destacado el efecto protector de la AC sobre el desarrollo cerebral en condiciones de isquemia y de la L-carnitina en la neuroplasticidad cerebral de animales en condiciones de hipoperfusión (21-23).

Teniendo en cuenta las complicaciones que se presentan en un neonato con RCIU asimétrica, se evalúa el efecto protector de la L-carnitina y el de Omega-3 al suministrarse oralmente a gestantes con trastornos hipertensivos.

MÉTODOS

Se realizó un ensayo terapéutico en 60 gestantes con trastornos hipertensivos (HTA crónica o preeclampsia, no incluyendo pacientes que cursaran con HTA crónica más preeclampsia sobre agregada) a partir de las 28 semanas de gestación, controladas en el Servicio de Obstetricia

del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), del Estado Mérida. Las pacientes firmaron el consentimiento siguiendo los lineamientos establecidos en la Declaración de Helsinki para investigación en humanos, reseñados en el código de Bioética y Bioseguridad del FONACIT (24). Fueron excluidas para este estudio paciente con embarazos gemelares, gestante con diabetes mellitus o diabetes gestacional, a quienes se les detectaron malformaciones congénitas y aquellas pacientes con hábitos tabáquicos y/o uso de drogas.

En entrevista previa se había identificado a las pacientes con hipertensión crónica o preeclampsia, a un grupo (n=18) se les indicó 400 mg diarios de Omega-3 (25, 26) y al otro grupo (n=18), 500 mg de L-carnitina por día, ambos vía oral (27). Se seleccionaron y se evaluaron 24 pacientes con HTA o con preeclampsia no tratadas (grupo control).

En cuanto al tratamiento antihipertensivo, tanto el grupo tratado con L-carnitina como el de Omega-3 y las hipertensas no tratadas del grupo control que participaron en este estudio, se manejaron con monoterapia con bloqueadores de los canales de calcio (nifedipino®) difiriendo solo la dosis usada según controlaran las cifras de presión arterial, evitando el sesgo que pudiera surgir en los resultados finales con el uso de diversos medicamentos antihipertensivos (28).

Mediante ecografía se les calculó el peso fetal, adicionalmente se valoró el perfil hemodinámico (evaluación de arteria umbilical y cerebral media), el perfil biofísico y la prueba de reactividad fetal a partir de las 34 semanas; luego de identificarse la RCIU mediante las medidas fetales, se les hizo un seguimiento periódico y se registraron las segundas mediciones ecográficas a las cuatro semanas.

Los datos obtenidos fueron analizados mediante el programa informático Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versión 17 para Windows XP. Los cálculos inferenciales se realizaron en tablas de contingencia con el test Chi-cuadrado de Pearson para frecuencias mínimas mayores al 5 %, al menos en 75 %, en otros casos se aplicó la prueba exacta de Fisher y el análisis de varianza para comparar los tres grupos. Los contrastes de hipótesis de las pruebas estadísticas se hacen al nivel de significación $p=0,05$.

RESULTADOS

La edad promedio de las pacientes estudiadas fue de $28,3 \pm 7,6$ años. Las madres tratadas con L-carnitina eran un poco más jóvenes, en su mayoría pre eclámpticas, sin mostrar diferencias en cuanto a la edad con los demás grupos de estudio. El grupo control estaba conformado por 54,2 % pre eclámpticas y 45,8 % hipertensas crónicas (Tabla 1).

Una vez establecido el trastorno hipertensivo en las gestantes se hizo seguimiento del perfil hemodinámico a partir de las 28 semanas, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos tratados con respecto al grupo no tratado ($p > 0,05$) (Tabla 2).

El análisis de varianza ANOVA, muestra que existe una diferencia significativa del peso fetal durante el tratamiento y al final del mismo. Al compararse el peso fetal en los grupos tratados con respecto al grupo no tratado a las 28 semanas, se observa similitud en sus valores promedio ($p > 0,05$), a las 32 semanas se observa menor incremento del peso fetal en el grupo no tratado ($p < 0,05$), la diferencia en el peso se hace más evidente al momento del nacimiento, con una diferencia de los grupos tratados con respecto al grupo no tratado, sobre los 510 g. Los grupos sometidos a los dos tratamientos mostraron incremento significativo en el peso del neonato ($p \leq 0,05$) (Gráfico 1).

La talla de los recién nacidos fue significativamente superior en los grupos tratados con respecto al grupo control ($p < 0,05$), en ambos grupos tratados la talla promedio se encontró alrededor de 45 cm (Tabla 3).

Tabla 1
Distribución de las pacientes en estudio por edades y por trastornos hipertensivos asociados.

Grupos estudiados	Edades	Hipertensas n (%)	Pre eclámpticas n (%)
Omega-3 n=18	$29,0 \pm 6,0$	6 (33,3)	12 (66,7)
L-carnitina n = 18	$26,3 \pm 8,5$	7 (38,9)	11 (61,1)
Controles n = 24	$30,1 \pm 8,2$	11 (45,8)	13 (54,2)

Tabla 2
Distribución de las pacientes según la alteración del perfil hemodinámico (arteria umbilical).

Doppler	Tratamientos		
	Controles n (%)	Omega-3 n (%)	L-carnitina n (%)
Alterado	21 (87,5)	14 (77,8)	16 (88,9)
Normal	3 (12,5)	4 (22,2)	2 (11,2)

X^2 1,339
 $P=$ 0,247

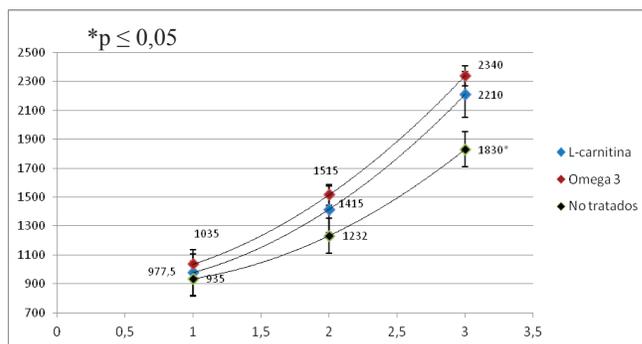


Gráfico 1
Incremento de peso fetal en los fetos de gestantes con trastornos hipertensivos tratados y no tratados.

Tabla 3
Valores promedio de las tallas en el recién nacido y desviación típica de la muestra.

Grupos estudiados	Talla al nacer	
	Media	Desviación típica
Omega-3 n=18	45,36	3,945
L-carnitina n = 18	45,68	3,092
Controles n = 24	43,43	3,099

$(p = 0,05)$

Con respecto al momento del nacimiento, 70 % llegaron a término, tanto de los grupos control como de tratamiento, por lo que el momento del nacimiento no estaba influenciada por el uso de los medicamentos aplicados en este estudio (Tabla 4).

Tabla 4

Frecuencia de los nacimientos a término en los grupos de estudio de acuerdo al tratamiento.

Nacimiento	Tratamientos		Controles n (%)
	Omega-3 n (%)	L-carnitina n (%)	
Pre-término	6 (33,3)	4 (22,2)	8 (33,3)
Término	12 (66,6)	14 (77,7)	16 (66,6)

Capurro X^2 (1; n=60) = 0,010; p = 0, 919

DISCUSIÓN

En este estudio destaca la importancia de evaluar la RCIU en los trastornos hipertensivos y la enfermedad vascular materna, puesto que la presencia de RCIU es una condición esperada (29).

Los casos estudiados corresponden a la restricción del crecimiento fetal tipo II, donde los trastornos hipertensivos limitan el crecimiento durante el tercer trimestre; no obstante, para la estimación del peso fetal sería de gran utilidad elaborar una curva de crecimiento individualizada en útero para cada caso (30).

En vista de que las variables que intervienen en el crecimiento del feto son múltiples, cada población debería tener una curva de crecimiento ajustada, según las variables que determinan el peso óptimo (31). Para dar mayor precisión al estudio de la RCIU, la velocimetría *doppler* de la arteria umbilical, las variables circunferencia abdominal (CA) y peso fetal estimado (PFE), permiten aumentar la especificidad en su estudio, la combinación de CA con PFE sería lo más recomendable para detectar oportunamente el RCIU (31).

Los eventos que suceden en el feto expuesto a un ambiente hipóxico son complejos. En cuanto a los trastornos hipertensivos asociados a RCIU como la preeclampsia, diferentes factores se han visto involucrados en la disfunción endotelial, donde se destacan los productos de la oxidación lipídica y las citocinas, cuyos aumentos acentúan la vasculopatía (32). Por otra parte, la disminución en la producción de vasodilatadores como las prostaciclina y el aumento en la producción de angiotensina II, son otros factores que inciden negativamente en la función endotelial, lo

que conduce a la enfermedad hipertensiva del embarazo (33). Además, la prostaciclina PGI₃ contrarregula la peroxidación lipídica. El metabolismo del ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) da como resultado la formación de prostanoideos de la serie 3 (PGE₃, PGI₃, TXA₃) y leucotrienos de la serie 5 (LTB₅, LTC₅, LTD₅), los cuales tienen propiedades anti-inflamatorias, antiplaquetarias y antiarrítmicas (34). Esto puede ser uno de los efectos de los Omega-3 durante el embarazo, su administración oral favorece la duración adecuada de la gestación, donde el feto alcanza el peso ideal, reduciendo el riesgo de tener un parto prematuro, preeclampsia e incluso depresión posparto (35).

Otro factor de interés involucrado en la vasculopatía es el óxido nítrico (ON), el cual es un potente vasodilatador y antiagregante plaquetario que puede favorecer los cambios hemodinámicos en el embarazo (36). Aunque no exista relación directa entre ON y la ingesta de Omega-3, recientemente se demostró que la ingesta de aceite de pescado aumenta la expresión de la ON-sintetasa neuronal en ratas diabéticas (37). Sin embargo, la preeclampsia y la hipertensión arterial pueden involucrar muchos otros factores que deben ser más estudiados para comprender mejor los mecanismos fisiopatológicos (38). En relación al tratamiento con aceite de pescado y L-carnitina no se encontró literatura científica que mostrara diferencia significativa de resultados sobre el crecimiento fetal entre subgrupos de hipertensas crónicas o preeclámpicas por lo que no fue considerado para el diseño de este estudio.

Los estudios de Mandour y col. (39), demostraron que los niveles de L-carnitina y acilcarnitinas se encontraban disminuidos en prematuros (32,2 semanas) durante los 5 y 14 días de nacidos, en relación con los de neonatos a término. El receptor de la L-carnitina es expresado en la placenta y la mayor parte de la transferencia de L-carnitina placentaria ocurre durante el tercer trimestre, por lo que durante este periodo su aplicación favorece el crecimiento fetal. De hecho, la L-carnitina almacenada en recién nacidos prematuros, es menor que en los recién nacidos a término, siendo mucho más eficiente su aplicabilidad antes del nacimiento que al tratar un recién nacido con bajo peso (40).

Los trastornos hipertensivos del embarazo siguen siendo un enigma, puesto que se han propuesto mecanismos

que comprometen a casi todos los órganos maternos y fetales. En la fisiopatología se han implicado factores como el estrés oxidativo, la respuesta inflamatoria, las alteraciones metabólicas e incluso las alteraciones en el desarrollo placentario, que provocan factores circulantes que interfieren con el factor de crecimiento del endotelio vascular y el factor de crecimiento placentario (41).

Siendo puntos importantes el estrés oxidativo y la carencia nutricional, en este estudio se ratifica la importancia de la aplicación de Omega-3 y L-carnitina, que deberían darse en forma conjunta en los trastornos hipertensivos del embarazo, para prevenir la RCIU y sus secuelas asociadas.

Agradecimientos al Doctor Samuel Buelvas y a la Doctora Judith Velasco (PhD) del Centro Diagnóstico de Infertilidad y Enfermedades Ginecológicas (CEDIEG), quienes colaboraron en la revisión y en la corrección del artículo.

REFERENCIAS

1. Cabero L, Saldívar D, Cabrillo E. *Obstetricia y Medicina Materno Fetal*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2007.
2. Lubchenco L, Hansman C, Dressler M, BE. Intrauterine growth as estimated from live born birth weight data at 24-42 weeks of gestation. *Pediatrics*. 1963; 32: 793 – 800.
3. Consejo de Salubridad General. Secretaría de salud [En línea]. México: Diagnóstico y tratamiento de la restricción del crecimiento intrauterino; 2011 [Revisado 17-12-2014]. Disponible en: http://www.cenotec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/500_GPC_Restriccioncrecimiento_IU/IMSS-500-11-GER_CrecimientoIntrauterino.pdf
4. Cifuentes R. *Obstetricia de Alto Riesgo*. Séptima Edición. Bogotá: Editorial Distribuna; 2007.
5. Barker D, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth ME. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ*. 1989; 298 (6673): 564-567
6. Ramírez C. L-arginina en la prevención de la preeclampsia en embarazadas con factores de riesgo. [Trabajo Especial de Grado] Maracaibo (Zulia): Universidad del Zulia; 2012 [Revisado 29-01-2014] Disponible en: http://tesis.luz.edu.ve/tde_arquivos/29/TDE-2014-01-16T08:56:09Z-4385/Publico/ramirez_gomez_carlos_enrique.pdf
7. Sharma D, Shastri S, Sharma P. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. *Clin Med Insights Pediatr*. 2016; 10: 67 - 83.
8. Reynolds L, Caton J, Redmer D, Grazul-Bilska A, Vonnahme K, Borowics P, *et al*. Evidence for altered placental blood flow and vascularity in compromised pregnancies. *J Physiol*. 2006; 572 (Pt1): 51 - 58.
9. Brown LD. Endocrine regulation of fetal skeletal muscle growth: impact on future metabolic health. *J Endocrinol*. 2014; 221 (2): 13 - 29.
10. Van der Velde J, Caputo A, Illia R. Retardo del crecimiento intra uterino. Guía para el diagnóstico y tratamiento. *Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá*. [En línea]. 1994 [fecha de acceso 20 de mayo de 2005]; 13 (2): 60 – 65. Disponible en: <http://www.sarda.org.ar/content/download/354/1404/file/60-65.pdf%20rel='nofollow'>
11. Scheid A, Wenger RH, Christina H, Camenisch I, Ferenc A, Stauffer UG, *et al*. Hypoxia-regulated gene expression in fetal wound regeneration and adult wound repair. *Pediatr Surg Int*. 2000; 16 (4): 232 - 236.
12. World Health Organization. [En línea] Switzerland: Programming of chronic disease by impaired fetal nutrition. Evidence and implications for policy and intervention strategies; 2002 [Revisado 31-03-2015]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/67126/1/WHO_NHD_02.3.pdf
13. Olafsdottir AS, Skuladottir GV, Thorsdottir I, Hauksson A, Thorgeirsdottir H, Steingrimsdottir L. Relationship between high consumption of marine fatty acids in early pregnancy and hypertensive disorders in pregnancy. *BJOG*; 2006; 113 (3) 301 – 309.
14. Lim WY, Chong M, Calder PC, Kwek K, Chong YS, Gluckman PD, Godfrey KM, Saw SM, Pan A. Relations of plasma polyunsaturated fatty acids with blood pressures during the 26th and 28th week of gestation in women of Chinese, Malay, and Indian ethnicity; GUSTO Study Group. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94 (9): e571.
15. Andersen H, Andersen L, Fuchs A. Diet, preeclampsia, and intrauterine growth retardation. *Lancet*. 1989; 1 (8647): 1146.
16. Olsen S, Secher N. A possible preventive effect of low-dose fish oil on early delivery and pre-eclampsia: indications from a 50-year-old controlled trial. *Brit J Nutrition*. 1990; 64 (3): 599-609.
17. Church M, Jen K, Anumba J, Jackson D, Adams B, Hotra J. Excess omega-3 fatty acid consumption by mothers during pregnancy and lactation caused shorter life span and abnormal ABRs in old adult offspring. *Neurotoxicol Teratol*. 2010; 32 (2): 171-181.
18. Mahaffey KR, Sunderland EM, Chan HM, Choi AL, Grandjean P, Mariën K, *et al*. Balancing the benefits of n-3 polyunsaturated fatty acids and the risks of methylmercury exposure from fish consumption. *Nutr Rev*. 2011; 69 (9): 493 - 508.
19. De Bruyn A, Jacquemyn Y, Kinget K, Eyskens F. Carnitine Deficiency and Pregnancy. *Case Rep Obstet*

- Gynecol. 2015; 2015: 101468.
20. Genger H, Enzelsberger H, Salzer H. Carnitine in therapy of placental insufficiency--initial experiences. *Geburtshilfe Perinatol* 1988; 192 (4): 155-157.
 21. Schimmenti L, Crombez E, Schwahn B, Heese B, Wood T, Schroer R, *et al.* Expanded newborn screening identifies maternal primary carnitine deficiency. *Mol Genet Metab*. 2007; 90 (4): 441 - 445.
 22. Zanelli S, Solenski N, Rosenthal R, Fiskum G. Mechanisms of Ischemic Neuroprotection by Acetyl-L-carnitine. *Ann NY Acad of Sci*. 2005; 1053: 153 - 161.
 23. Ueno Y, Koike M, Shimada Y, Shimura H, Hira K, Tanaka R, *et al.* L-carnitine enhances axonal plasticity and improves white-matter lesions after chronic hypoperfusion in rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015; 35 (3): 382 - 391.
 24. Briceño E, Pérez E, Michelangi C, Feliciangeli D, Otaiza E, Villalón M, *et al.* Código de Bioética y Bioseguridad Segunda edición. Caracas: Ministerio de Ciencia y Tecnología (FONACIT); 2002.
 25. Escamilla-Núñez MC, Barraza-Villarreal A, Hernández-Cadena L, Navarro-Olivos E, Sly PD, Romieu I. Omega-3 fatty acid supplementation during pregnancy and respiratory symptoms in children. *Chest*. 2014; 146 (2): 373 - 382
 26. Makrides M, Gibson R.S. Long-chain polyunsaturated fatty acid requirements during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr*. 2000; 71 (1 Suppl): 307-311.
 27. Di Mauro S, Hirano M. MERRF. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mefford HC, *et al.* eds. *GeneReviews*® Seattle (WA): University of Washington, Seattle; [Internet]. 2003 [Revisado 29-01-2015]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1520/>
 28. Ding J, Kang Y, Fan Y, Chen Q. Efficacy of resveratrol to supplement oral nifedipine treatment in pregnancy-induced preeclampsia. *Endocr Connect*. 2017; 6 (8): 595 - 600.
 29. Gardosi, J. New definition of small for gestational age based on fetal growth potential. *Horm Res*. 2006; 65 Suppl 3):15 – 18.
 30. Ott WJ. Sonographic diagnosis of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol*. 2006; 49 (2): 295 - 307.
 31. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet*. 2001; 357 (9249): 53 - 56.
 32. García-Espinosa M, Moreno-Álvarez O. Vigilancia fetal en preeclampsia. En: Romero Arauz JF, Tena Alavez G, Jiménez Solís GA, editores. *Enfermedades Hipertensivas del embarazo. Preeclampsia*. Ciudad de México: Editorial McGraw-Hill; 2009.
 33. Mills JL, DerSimonian R, Raymond E, Morrow JD, Roberts LJ, Clemens JD, *et al.* Prostacyclin and thromboxane changes predating clinical onset of preeclampsia: a multicenter prospective study. *JAMA*. 1999; 282 (4): 356 - 362.
 34. Wiktorowska-Owczarek A, Berezińska M, Nowak JZ. PUFAs: Structures, metabolism and functions. *Adv Clin Exp Med*. 2015; 24 (6): 931-941.
 35. Cetin I, Koletzko B. Long-chain omega-3 fatty acid supply in pregnancy and lactation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008; 11 (3): 297 - 302.
 36. Rojas Domínguez DM, García Bacallao L, Clapés Hernández S, Álvarez Corredera MS. El óxido nítrico: implicaciones fisiopatológicas en la preeclampsia. *Rev Cubana Invest Biomed*. [En línea]; 2003 [Revisado 01-12-2011] 22 (2): 130 - 140. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ibi/v22n2/ibi09203.pdf>
 37. Siba IP, Bortolanza M, Frazão MA, Andreatini R, da Cunha JM, Del Bel EA, *et al.* Fish oil prevents rodent anxious states comorbid with diabetes: a putative involvement of nitric oxide modulation. *Behav Brain Res*. 2017; 326: 173 - 186
 38. Ukah UV, De Silva DA, Payne B, Magee LA, Hutcheon JA, Brown H, Ansermino JM, Lee T, von Dadelszen P. Prediction of adverse maternal outcomes from preeclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy: A systematic review. *Pregnancy Hypertens*. 2017 Nov 21. pii: S2210-7789(17)30332-X. doi: 10.1016/j.preghy.2017.11.006. [Epub ahead of print] Review.
 39. Mandour I, El Gayar D, Amin M, Farid TM, Ali AA. Amino acid and acylcarnitine profile in premature neonates: A pilot study. *Indian J Pediatr*. 2013; 80 (9): 736 - 744.
 40. Pande S, Brion LP, Campbell DE, Gayle Y, Esteban-Cruciani NV. Lack of effect of L-carnitine supplementation on weight gain in very preterm infants. *J Perinatol*. 2005; 25 (7): 470 - 477.
 41. Lecarpentier E, Fournier T, Guibourdenche J, Tsatsaris V. Pathophysiology of preeclampsia. *Presse Med*. 2016; 45 (7 - 8): 631 – 637.