



**Universitat de les
Illes Balears**

**Efecto de los suplementos de ácidos grasos omega-
3 en la reducción de las dosis de labetolol, en
gestantes diagnosticadas de pre-eclampsia**

ANA BELÉN MAYOR MARTÍN

(Diplomada Universitaria en Enfermería en 2002. Universidad de Murcia)

Memoria del Trabajo Final de Máster

Máster Universitario en Nutrición y Alimentación Humana
de la

UNIVERSITAT DE LES ILLES BALEARS

6 de Julio, 2016

Firmas

*Autor: Ana Belén Mayor Martín
6 Julio 2016*

Certificado: Silvia Fernández de Mattos

Tutor del Trabajo

Certificado _____ *[Nombre]*
Cotutor del Trabajo

Aceptado _____ *[Nombre]*
Director del Máster Universitario en Nutrición y Alimentación Humana

RESUMEN

Objetivo: Valorar la eficacia de los suplementos de ácidos grasos omega 3 (2g / día ácido ecosapentanoico (EPA) + ácido docohexanoico (DHA)) frente al patrón habitual de alimentación, para disminuir la necesidad de tratamiento antihipertensivo, en mujeres gestantes diagnosticadas de pre-eclampsia, pertenecientes al área de salud II del Servicio Murciano de Salud.

Diseño: Se va a llevar a un estudio cuantitativo, analítico y experimental: un ensayo clínico controlado con grupos paralelos.

Ámbito del estudio: La población de referencia está constituida por mujeres gestantes diagnosticadas de pre-eclampsia.

Sujetos del estudio: La población de estudio serán las gestantes pertenecientes al Área II de Salud del Servicio Murciano de Salud que cumplan los criterios de inclusión.

- ✓ Mujeres sanas previamente a la gestación
- ✓ Mujeres gestantes de más de 20 semanas de gestación
- ✓ Diagnóstico de pre-eclampsia:
 - Tensión arterial mayor o igual a:
 - 140 mmHg la sistólica y/o
 - 90 mmHg la diastólica o
 - Aumento de la tensión arterial (TA) previa de al menos 30mmHg la TA sistólica, o 15 mmHg la TA diastólica, o 20 mmHg la TA tensión media
 - En dos determinaciones, separadas al menos 4 horas
 - Proteinuria igual o superior a 300mg en orina de 24horas
- ✓ Estar ingresada en la unidad de hospitalización de obstetricia

Instrumentación: las gestantes incluidas en el estudio serán asignadas aleatoriamente al grupo experimental (recibirán un suplemento) y al grupo de control (recibirán un placebo). Dentro de cada grupo las gestantes serán clasificadas según criterios de gravedad en pre-eclampsia leve, moderada y grave; siguiendo los criterios de NICE Clinical Guideline (Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy)

La matrona responsable determinará los valores de presión arterial, de las gestantes incluidas en el estudio, cuatro veces al día respetando el descanso nocturno. Según los valores de presión arterial se determinará la dosis de fármaco antihipertensivo (labetolol) por el obstetra responsable

Determinación: Las variables del estudio serán 2:

- ✓ Variable independiente cualitativa dicotómica: la administración o no de suplemento de 2 g de ácido ecosapentanoico + ácido decohexanoico (EPA+DHA), según se trate del grupo experimental o grupo de control.
- ✓ Variable dependiente cuantitativa continua: mg de labetolol / día.

Se va a llevar a cabo un estudio descriptivo de los datos, y posteriormente un contraste de hipótesis tipo paramétrico. Para ello se va a utilizar el test t-student.

En el caso de que no se cumplan los supuestos de normalidad y homocedasticidad, se utilizará un test no paramétrico, la U de Mann-Whitney.

Palabras clave: ácidos grasos poli-insaturados omega 3, pre-eclampsia y labetolol

ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

La pre-eclampsia es un proceso patológico encuadrado dentro de los estados hipertensivos del embarazo. (1)

Los estados hipertensivos del embarazo son considerados una de las complicaciones más frecuentes de la gestación. Constituyen la causa más frecuente de muerte materna durante el embarazo, tanto en los países desarrollados como en aquellos países en vías de desarrollo; siendo responsables de procesos potencialmente graves, generalmente transitorios pero con riesgo de secuelas importantes como alteraciones neurológicas, hepáticas, hematológicas o renales. (2) (3) (4)

Este cuadro no solo va a tener una repercusión materna, sino que también va a afectar sobre el feto, con un aumento importante de la morbimortalidad perinatal. Va a provocar una alteración a nivel placentario, lo que podría ocasionar retraso del crecimiento intrauterino, sufrimiento fetal intraparto y riesgo de muerte fetal.

Por todo lo expuesto, los obstetras se pueden ver obligados a finalizar la gestación antes del término, siendo uno de las principales causas de prematuridad electiva por riesgo materno o fetal.

La pre-eclampsia se define por la presencia de tensión arterial mayor o igual a (1) (3) (4):

- 140 mmHg la sistólica y/o
- 90 mmHg la diastólica o
- Aumento de la tensión arterial (TA) previa de al menos 30mmHg la TA sistólica, o 15 mmHg la TA diastólica, o 20 mmHg la TA tensión media

En dos determinaciones, separadas al menos 4 horas; después de la semana 20 de gestación (excepto en la enfermedad trofoblástica y el hidrops, donde puede aparecer de forma más precoz); acompañada de proteinuria igual o superior a 300mg en orina de 24horas.

Los ácidos grasos omega-3 son ácidos grasos poli-insaturados de cadena larga, con presencia de dobles enlaces en su estructura química. (5)(6)

Se encuentran de forma natural en los animales marinos (pescado azul y marisco), en algunos aceites de origen vegetal y en los frutos secos, en especial las nueces.

También son llamadas grasas n-3.

Basándonos en su estructura química, el primer doble enlace se encuentra en el tercer átomo de carbono, contando desde el extremo metilo.

Existen 2 tipos de omega-3, los procedentes del pescado y los de origen vegetal.

Entre los primeros se incluyen el ácido ecosapentanoico (EPA, 20:5), docohexanoico (DHA, 22:6) y el ácido docosapentanoico (DPA, 22:5), que constituyen los omega-3 de cadena más larga.

Entre los segundos, se encuentre el ácido alfa-linolénico (ALA, 18:3). Es el más abundante en la dieta del ser humano, y se encuentra principalmente en los aceites de origen vegetal y en los frutos secos, en especial las nueces. La peculiaridad de este ácido, es que el organismo puede sintetizar otros ácidos grasos omega-3 de cadena larga a partir de él, como lo son el DHA y el EPA.

En los últimos 30 años numerosos estudios epidemiológicos han demostrado una asociación entre el consumo de ácidos grasos omega-3 y la protección frente a enfermedades cardiovasculares.

El desarrollo de la enfermedad cardiovascular se va a iniciar con una disfunción a nivel endotelial, causándose anomalías en el tono vasomotor.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica para conocer el estado de conocimientos previo sobre cómo afecta la ingesta de ácidos grasos omega-3 en la evolución de la hipertensión arterial; y para conocer la evidencia científica disponible sobre el consumo de este tipo de ácidos grasos en mujeres gestantes, en relación con la pre-eclampsia.

A continuación se exponen los resultados obtenidos.

Para poder comprender el mecanismo por el cual los ácidos grasos esenciales n-3 reducen la presión arterial, previamente se va a explicar cómo median estos nutrientes en la cascada de la inflamación. (14)

En los humanos y animales, las dietas ricas en EPA y DHA aumentan la proporción de estos ácidos grasos en las membranas celulares, reduciendo el contenido de ácido araquidónico (AA) en las membranas, por un efecto competitivo. (7)

El AA es el principal precursor del mecanismo de la inflamación. Por tanto un aumento de EPA y DHA, disminuye el AA, y por tanto ejerce un efecto anti-inflamatorio. (7)

El EPA también es un sustrato para la ciclooxigenasa (COX) 1 y 2, y de la lipooxigenasa (LOX)-5 cuando se sitúa en la membrana plasmática, por lo cual compiten con el AA en la formación de eicosanoides. Pero en el caso del EPA, éstos tienen un efecto antiinflamatorio. (7)

Reduce la formación de prostaglandina E2, tromboxano A2 y leucotrienos B4 (mediadores de la respuesta inflamatoria). Sin embargo, mantiene los niveles de prostaglandina I2, la cual inhibe la agregación plaquetaria. (7)

Los productos de la conversión del EPA (tromboxano A3, prostaglandina I3 y E3, y leucotrienos B5) son significativamente menos potentes en estimular la inflamación, la vasoconstricción y la agregación plaquetaria. (7)

Los ácidos grasos omega-3 producen una disminución de la presión arterial (14). La reducción de los triglicéridos, el aumento del colesterol HDL, la reducción de la inflamación vascular y la disminución de la agregación plaquetaria, favorecerían dicha reducción, aunque los mecanismos específicos aún no están descritos completamente. (7)

Los mecanismos por los cuales el EPA disminuiría la presión arterial serían (8) (12):

- ✓ Actuaría a nivel del ciclo de la oxigenasa y lipooxigenasa, compitiendo con el ácido araquidónico, dando como resultado eicosanoides de efecto vasodilatador.
- ✓ Reduciría los niveles del vasoconstrictor tromboxano A2
- ✓ Aumentaría la producción de prostaglandina I3, que posee un fuerte efecto vasodilatador
- ✓ Actuaría como antagonista de los receptores de la angiotensina II
- ✓ Inhibiría el sistema renina-angiotensina, inhibiendo la secreción de renina y la enzima convertidora de angiotensina
- ✓ EPA y DHA actúan sobre la pared endotelial, mejorando la elasticidad.
- ✓ Parecen ejercer una acción potencialmente beneficiosos sobre la musculatura lisa vascular mediante la reducción de pérdida del calcio intracelular, la disminución de la proliferación de células musculares lisas y el aumento de la producción de óxido nítrico.

Aún no es conocida la dosis necesaria de ácidos grasos poli-insaturados n-3 para obtener dichos efectos beneficiosos, aunque se presume que el efecto anti-inflamatorio es dosis-dependiente.

Algunos estudios sugieren que dichos efectos se alcanzan con dosis superiores a 2 g de EPA + DHA.

Desde que se han puesto de manifiesto los efectos de los ácidos grasos poli-insaturados n-3 sobre la función endotelial y los procesos inflamatorios, se ha propuesto la suplementación con este tipo de ácidos grasos como una posible estrategia para la prevención de la preeclampsia (asociada a vasoconstricción y daño endotelial). (8) (13)

La relación inversa entre ácidos grasos poli-insaturados n-3 y preeclampsia o hipertensión gestacional se ha sugerido a través de estudios observacionales. (8)

Las mujeres con preeclampsia tenían niveles reducidos de ácidos grasos omega-3, un incremento del ratio ácidos grasos omega-6/omega-3, niveles elevados de marcadores de estrés oxidativo y bajos niveles de antioxidantes. (8) (13)

Estas observaciones sugieren que la reducción de antioxidantes y un incremento del estrés oxidativo, unido a la reducción de niveles de ácidos grasos omega-3 pueda ser el factor clave en el desarrollo de pre-eclampsia. (8) (13)

La ingesta adecuada de ácidos grasos poli-insaturados de cadena larga durante el embarazo y los primeros meses de vida, pueden influir de forma positiva en la salud materna y la salud fetal y del niño, principalmente en el neuro-desarrollo. (9)(10)(11)

Las recomendaciones nutricionales para gestantes españolas es que la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados no supere el 5% de la ingesta calórica total, y asegurar una ingesta diaria de 2 g de ácido alfa-linolénico y 200mg de DHA. (9)

En el caso de embarazos complicados con enfermedades que comprometan el flujo placentario, las recomendaciones pueden ser más elevadas. Intervenciones dietéticas de hasta 1 gramo/día de DHA o de 2,7 gramos/día de ácidos grasos poli-insaturados de cadena larga de la serie n-3 no ha demostrado efectos adversos. (9)

En los países donde el consumo de pescado y aceites de pescado es alto (ricos en ácidos grasos esenciales n-3), se dan las menores tasas de prematuridad y pre-eclampsia (12)

Las mujeres suplementadas con aceites de pescado (hasta 2,7 gramos de ácidos grasos esenciales de cadena larga n-3/totales/día), o con DHA desde 150-200mg hasta 1200mg/día; han demostrado un incremento de la duración del embarazo de entre 1,6 y 2,6 días, acompañado de un pequeño aumento de peso al nacimiento (47-54 g) y una disminución del riesgo de prematuridad antes de la semana 34 de gestación en el 31% de todos los embarazos, o del 61% de los embarazos de riesgo; así como una disminución del riesgo de pre-eclampsia. (12)

Sin embargo, los beneficios clínicos de la suplementación de omega-3 como herramienta preventiva de los procesos hipertensivos del embarazo no han sido aún confirmados. (12)

Algunos estudios sugieren la asociación entre la ingesta de ácidos grasos omega 3 y la disminución del riesgo de presentar preeclampsia e hipertensión gestacional, aunque deben ser confirmados con estudios posteriores (12)

BIBLIOGRAFÍA

1. Cañete ML. Urgencias en ginecología y obstetricia. Albacete: Fundación para la Investigación Sanitaria en Castilla-La Mancha; 2003

2. Anthony J, Damasceno A, Ojii D. Hypertensive disorders of pregnancy: what the physician needs to know. *Cardiovasc J Afr.* 2016; 27: 104–110
3. Gathiram P, Moodley J. Pre-eclampsia: its pathogenesis and pathophysiology. *Cardiovasc J Afr.* 2016; 27: 71–78
4. Phipps E, Prasanna D, Brima W, Jim B. Preeclampsia: Updates in Pathogenesis, Definitions, and Guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016; 11(6): 1102-13
5. Alimentación hoy en día. European Food Information Council; 2008. La importancia de los ácidos grasos omega 3 y omega 6. Disponible en: <http://www.eufic.org/article/es/artid/La-importancia-de-los-acidos-grasos-omega-3-y-omega-6>
6. Garcia-Rios A, Meneses M^aE, Perez-Martinez P, Perez-Jimenez F. omega-3 y enfermedad cardiovascular: más allá de los factores de riesgo. *Nutr clin diet hosp.* 2009; 29(1): 4-16
7. Valenzuela R, Tapia G, Gonzalez M, Valenzuela A. Ácidos grasos omega-3 (EPA y DHA) y su aplicación en diversas situaciones clínicas. *Rev Chil Nutr.* 2011; 38(3)
8. Poniedziałek-Czajkowska E, Mierzyński R, Kimber-Trojnar Z, Leszczyńska-Gorzela B, Oleszczuk J. Polyunsaturated Fatty Acids in Pregnancy and Metabolic Syndrome: A Review. *Curr Pharm Biotechnol.* 2014; 15(1): 84-99
9. Campoy C, Cabero L, Sanjurjo P, Serra-Majem L, Anadón A, Morán J et al. Actualización, recomendaciones y consenso sobre el papel de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, en la gestación, lactancia y primer año de vida. *Med Clin (Barc).* 2010; 135(2):75–8276
10. Koletzko B, Cetin I, Thomas J. Dietary fat intakes for pregnant and lactating women. *Br J Nutr.* 2007; 98: 873-877
11. Bourre J. Dietary omega-3 fatty acids for women. *Biomed Pharmacother.* 2007; 61: 105-112
12. Brenna J, Lapillonne A. Background Paper on Fat and Fatty Acid Requirements during Pregnancy and Lactation. *Ann Nutr Metab.* 2009; 55: 97–12298
13. Undurti U, Das MD. Cytokines, angiogenic, and antiangiogenic factors and bioactive lipids in preeclampsia. *Nutrition (Burbank).* 2015; 31: 1083–1095
14. Ellulu MS, Khaza'ai H, Abed Y, Rahmat A, Ismail P, Ranneh Y. Role of fish oil in human health and possible mechanism to reduce the inflammation. *Inflammopharmacology.* 2015; 23: 79–89
15. Khalesi S, Irwin C, Schubert M. Flaxseed Consumption May Reduce Blood Pressure: A Systematic Review and MetaAnalysis of Controlled Trials. *J Nutr.* 2015; 145: 758–65.
16. National Collaborating Centre for Women's and Children's. Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. NICE Clinical Guideline (monografía en internet). 2011. London: Health Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/cg107/evidence/full-guideline-134794333

17. Comunidad Valenciana. Guía de Actuación de Enfermería Manual de Procedimientos Generales. Consejería de Sanidad; 2007
18. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Manual de procedimientos generales de enfermería. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Servicio Andaluz de Salud; 2012
19. Consejería de Sanidad Región de Murcia. Metodología de la investigación y práctica clínica basada en la evidencia. Programa transversal y complementario del residente (PTCR). Región de Murcia. Consejería de sanidad
20. Rodríguez MM, Pérez S, Sordo L, Fernández A. Como elaborar un protocolo de investigación en salud. Med Clin (Barc). 2007; 129 (8): 299-302

COMENTARIO DE LA BIBLIOGRAFÍA

La revisión bibliográfica se llevó a cabo en la base de datos PUBMED. Se llevaron a cabo dos estrategias de búsqueda.

La primera de ellas fue destinada a conocer el papel de los ácidos grasos omega-3 en la evolución de la tensión arterial.

Se utilizaron con palabras clave los descriptores de ciencia de la salud "*alpha-linolenic acid*" y "*cardiovascular diseases*", unidos por el conector booleano and. Se limitó a los artículos publicados en los últimos 5 años. Se obtuvieron un total de 132 resultados. Tras un riguroso análisis se seleccionaron cuatro de ellos.

La segunda búsqueda se realizó con el objetivo de conocer el papel de los ácidos grasos omega-3 en el desarrollo de la pre-eclampsia.

Se utilizaron como palabras clave los descriptores de ciencias de la salud "*alpha-linolenic acid*" y "*pre-eclampsia*".

La estrategia de búsqueda fue alpha-linolenic acid and pre-eclampsia, y se limitó a los artículos publicados en los últimos 10 años.

Solamente se obtuvo un resultado, por lo cual se tuvo que ampliar la estrategia de búsqueda.

Se realizó una nueva búsqueda bibliográfica, empleándose los descriptores de ciencia de la salud "*alpha-linolenic acid*", "*therapeutic use*" y "*pregnancy*"; unidos por el conector booleano and. Se limitó a los artículos publicados en los últimos 10 años. Se obtuvieron 59 resultados. Tras un riguroso análisis de los mismos, 6 de ellos fueron seleccionados para llevar a cabo la revisión bibliográfica.

De los resultados obtenidos se desprende que existe una clara evidencia del papel de las grasas n-3, especialmente el EPA, en la normalización de los valores de la tensión

arterial en humanos, debido a su implicación en la cascada de la inflamación y su efecto en la pared endotelial vascular. (6) (7) (8) (12)

En cuanto a la relación de los ácidos grasos omega-3 con la pre-eclampsia, todos los estudios se centran en el papel preventivo de estos nutrientes en el desarrollo de la enfermedad; siendo la evidencia científica disponible no concluyente.

Sugieren un papel preventivo en el desarrollo de la enfermedad, aunque son necesarios más estudios para realizar esta afirmación. Del mismo modo si está demostrado los beneficios de ingesta adecuada de estos nutrientes en relación a la prematuridad y el neuro-desarrollo del feto y el lactante durante el primer año de vida. (8) (9) (10) (11) (12)

No se ha encontrado ningún estudio enfocado a la función de los ácidos grasos omega-3 en el control de la tensión arterial en mujeres gestantes diagnosticadas de pre-eclampsia.

JUSTIFICACIÓN

La evidencia científica actual avala la eficacia de los ácidos grasos poli-insaturados omega-3, especialmente el EPA, en la disminución de los valores de presión arterial en humanos.

Sin embargo, el efecto de las grasas n-3 en la prevención de la preeclampsia e hipertensión gestacional no está del todo claro, y es necesaria la realización de más estudios para demostrar esta asociación inversa.

En este estudio se pretende ir un paso más allá, y estudiar si la ingesta de ácidos grasos poli-insaturados omega-3 también reduce las cifras tensionales en mujeres gestantes diagnosticadas de pre-eclampsia.

Actualmente no se disponen de estudios de este tipo. Los estudios existentes se basan en la relación entre las grasas n-3 y la prevención de la pre-eclampsia, pero no en el efecto de este tipo de ácidos grasos en la reducción de la tensión arterial en gestantes afectadas por dicha enfermedad.

Unos de los motivos de la ausencia de este tipo de estudios puede ser que actualmente no se conocen los mecanismos exactos por los cuales se desarrolla esta patología durante la gestación. Existen muchas teorías, aunque no se conoce con certeza la fisiopatogenia de la enfermedad.

HIPÓTESIS DEL PROYECTO

La hipótesis que se pretende demostrar en el proyecto de investigación es que la administración de un suplemento de 2g/día de ácidos grasos esenciales omega 3 (EPA+DHA) en mujeres diagnosticadas de pre-eclampsia reduce las necesidades de tratamiento farmacológico (dosis de labetalol) para mantener los valores tensionales dentro de lo deseable:

- Tensión arterial diastólica entre 80-100mmHg
- Tensión arterial sistólica inferior a 150mmHg

OBJETIVO

- ✓ Valorar la eficacia de los suplementos de ácidos grasos omega-3 (2g / día EPA+DHA) frente al patrón habitual de alimentación, para disminuir la necesidad de tratamiento antihipertensivo, en mujeres gestantes diagnosticadas de pre-eclampsia, pertenecientes al área de salud II del Servicio Murciano de Salud.

METODOLOGÍA

POBLACIÓN DE REFERENCIA Y DE ESTUDIO

La población de referencia (población a la que se pretende extrapolar los resultados del estudio) está constituida por mujeres gestantes diagnosticadas de pre-eclampsia.

La población de estudio serán las gestantes pertenecientes al Área II de Salud del Servicio Murciano de Salud que cumplan los criterios de inclusión.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- ✓ Mujeres sanas previamente a la gestación
- ✓ Mujeres gestantes de más de 20 semanas de gestación
- ✓ Diagnóstico de pre-eclampsia:
 - Tensión arterial mayor o igual a:
 - 140 mmHg la sistólica y/o
 - 90 mmHg la diastólica o
 - Aumento de la tensión arterial (TA) previa de al menos 30mmHg la TA sistólica, o 15 mmHg la TA diastólica, o 20 mmHg la TA tensión media
 - En dos determinaciones, separadas al menos 4 horas
 - Proteinuria igual o superior a 300mg en orina de 24horas
- ✓ Estar ingresada en la unidad de hospitalización de obstetricia

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- ✓ Mujeres gestantes con diagnóstico de hipertensión arterial desde antes del embarazo, o durante las primeras 20 semanas.
- ✓ Gestantes con otra patología obstétrica asociada
- ✓ Gestantes con patología previa a la gestación

TAMAÑO MUESTRAL Y PROCEDIMIENTO DE MUESTREO

La muestra que se va a someter a estudio va ser obtenida de la consulta de medicina materna y de la planta de hospitalización obstétrica del hospital de referencia del Área II de salud del Servicio Murciano de Salud, el Hospital Universitario Santa Lucia de Cartagena.

Se utilizará una técnica de muestreo no probabilística, un muestreo consecutivo, seleccionando a todas aquellas gestantes que acudan a consulta de medicina materna o que se encuentren hospitalizadas en la planta de obstetricia, y cumplan con los criterios de inclusión y exclusión del estudio.

El tamaño muestral está en relación directa con la desviación típica de las puntuaciones en las características de la variable que se investiga. Cuanto más se agrupen los valores individuales de la variable estudiada alrededor de un valor central, se requerirá un menor tamaño muestral.

En el presente proyecto de investigación la variable sometida a estudio es la dosis media de labetalol (fármaco beta-bloqueante con efecto antihipertensivo empleado en el tratamiento de la pre-eclampsia), la cual puede oscilar entre 200 - 2400 mg / día.

Debido a esta amplia variación de la dosis del fármaco, se necesitará un amplio tamaño muestral.

En el caso que no se pueda obtener un tamaño muestral adecuado en el Área II del Servicio Murciano de Salud, se llevará a cabo un estudio multicéntrico integrando otras áreas hasta conseguir el tamaño muestral deseado.

En nuestro estudio pretendemos llevar a cabo un contraste de hipótesis comparando dos medias, por lo que la fórmula para calcular el tamaño muestral será:

$$n = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 * S^2}{d^2}$$

- n = sujetos necesarios en cada una de las muestras
- Z_{α} = Valor Z correspondiente al riesgo deseado
- Z_{β} = Valor Z correspondiente al riesgo deseado

- S^2 = Varianza de la variable cuantitativa que tiene el grupo control o de referencia.
- d = Valor mínimo de la diferencia que se desea detectar (datos cuantitativos)

Valores de Z_α y Z_β más frecuentemente utilizados		
Z_α		
α	Test unilateral	Test bilateral
0.200	0.842	1.282
0.150	1.036	1.440
0.100	1.282	1.645
0.050	1.645	1.960
0.025	1.960	2.240
0.010	2.326	2.576
Potencia		
β	(1- β)	Z_β
0.01	0.99	2.326
0.05	0.95	1.645
0.10	0.90	1.282
0.15	0.85	1.036
0.20	0.80	0.842
0.25	0.75	0.674
0.30	0.70	0.524
0.35	0.65	0.385
0.40	0.60	0.253
0.45	0.55	0.126
0.50	0.50	0.00

Se deberá ajustar el tamaño muestral a las posibles pérdidas.

Muestra ajustada a las pérdidas = $n (1 / 1-R)$

- n = número de sujetos sin pérdidas

R = proporción esperada de pérdidas

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se va a llevar a cabo un estudio cuantitativo, analítico y experimental: un ensayo clínico controlado con grupos paralelos.

Como se detalló anteriormente el objetivo del proyecto de investigación es valorar la eficacia de los suplementos de ácidos grasos omega-3 frente al patrón habitual de alimentación, para disminuir la necesidad de tratamiento antihipertensivo, en mujeres gestantes diagnosticadas de pre-eclampsia, pertenecientes al área de salud II del Servicio Murciano de Salud.

Para la realización del ensayo clínico se cumplirán todas las consideraciones ético-legales recogidas en el Reglamento Europeo 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014 sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano.

El diseño del ensayo clínico se llevará a cabo de la siguiente manera:

Todas las gestantes que formen parte del estudio deberán estar hospitalizadas en la unidad de obstetricia del hospital.

Con esta medida perseguimos 2 fines:

- Que la medición de tensión arterial sea realizada por profesionales sanitarios de manera correcta.
- Que todos los miembros integrantes del estudio sigan la misma alimentación (dieta basal elaborada por el servicio de cocina del hospital), lo cual puede ser un elemento de confusión a la hora de interpretar los datos obtenidos.

Una vez seleccionada la muestra, las participantes (previa firma del consentimiento informado de participación en el estudio) serán asignadas aleatoriamente al grupo experimental o al grupo de control. De esta forma se pretende una mayor comparabilidad entre grupos y una distribución equilibrada de todas las variables, tanto las conocidas como las no conocidas.

- Grupo experimental, al que le administramos el suplemento de ácidos grasos omega-3 (2 g / día EPA + DHA)
- Grupo de control, al que le administramos un placebo

Dentro de cada grupo, las gestantes serán clasificadas según su gravedad en 3 subgrupos, siguiendo los criterios de NICE Clinical Guideline (Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy) (16):

- Pre-eclampsia leve: 140/90 mmHg – 149/99 mmHg
- Pre-eclampsia moderada: 150/100 mmHg – 159/109 mmHg
- Pre-eclampsia grave: > o igual a 160/110 mmHg

Con estas medidas se pretende que las gestantes que integren cada subgrupo tengan las mismas características a excepción de la intervención que se les va a aplicar.

La dosis de labetolol será prescrita por el obstetra responsable, y será la necesaria para mantener los niveles de tensión arterial entre:

- Tensión arterial diastólica 80-100 mmHg
- Tensión arterial sistólica <150 mmHg

La intervención que se le aplicará al grupo experimental será la administración de un suplemento de 2 g de ácido ecosapentanoico + ácido docohexanoico (EPA+DHA) al día. Al grupo de control se le administrará un placebo.

Se pretende comprobar que la dosis media de labetolol es inferior en aquellas gestantes en las que se está llevando a cabo la intervención.

VARIABLES DEL ESTUDIO

Las variables del estudio serán 2:

- Variable independiente cualitativa dicotómica: la administración o no de suplemento de 2 g de ácido ecosapentanoico + ácido docohexanoico, según se trate del grupo experimental o grupo de control.
- Variable dependiente cuantitativa continua: mg de labetolol / día.

Los valores de la variable dependiente variarán desde:

- 0 mg de labetolol en aquellas gestantes que mantengan sus niveles tensionales entre:
 - Presión arterial sistólica 140 – 149 mmHg
 - Presión arterial diastólica 90 – 99 mmHg
- Dosis máxima de 2400 mg / día: la dosis de labetolol será la necesaria para mantener las cifras tensionales entre:
 - Presión arterial diastólica entre 80-100 mmHg
 - Presión arterial sistólica <150 mmHg

El abordaje farmacológico de la pre-eclampsia se ha establecido según los criterios de la NICE Clinical Guideline (Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy) (16).

RECOGIDA DE DATOS

Se realizarán 4 mediciones diarias de presión arterial, respetando el descanso nocturno: 8 h – 12 h – 16 h – 20 h.

Para la medición se seguirán las pautas establecidas en el ANEXO 1 (Protocolo técnica de medición de presión arterial en mujeres gestantes). Se utilizarán un esfigmomanómetro de mercurio y un fonendoscopio.

En aquellos casos que la gravedad del cuadro lo requiera, se realizarán tantas mediciones como sea necesario.

Las mediciones serán registradas en la historia clínica de la gestante, en una tabla elaborada para tal finalidad (ANEXO 2: Tabla recogida de datos).

Tanto la medición como el registro de los datos será realizado por la enfermera /-o especialista en obstetricia y ginecología (matrona) a cargo de la gestante.

La dosis de labetalol la pautará el obstetra responsable, en función de las cifras tensionales obtenidas.

ANÁLISIS DE DATOS

Se llevará a cabo un análisis descriptivo de los datos obtenidos en cada uno de los subgrupos creados dentro del grupo experimental y del grupo de control.

Los datos obtenidos serán resumidos en una tabla de frecuencias, para el posterior cálculo de los estadísticos de centralización y dispersión.

Posteriormente se realizará un contraste de hipótesis tipo paramétrico para cada uno de los subgrupos creados.

Este tipo de contraste de hipótesis (paramétrico) se caracteriza porque la distribución sigue criterios de normalidad y homocedasticidad (los grupos que comparamos poseen la misma varianza).

La manera de comprobar estos supuestos es:

- Normalidad: test de Kolmogorov-Smirnov, Shapiro Wilks, gráficos QQ normal, y cuando el tamaño muestral es superior a 30.
- Homocedasticidad: test de Levene

Las variables que queremos comparar son una variable cualitativa y una variable cuantitativa, por tanto el test que se utilizará será la t-Student

En el caso de que no se cumplan los supuestos anteriores (normalidad y homocedasticidad), se utilizará un test no paramétrico. En este caso al tratarse de una variable cualitativa dicotómica, se utilizará el test de la U de Mann-Whitney.

Hipótesis nula (H0): la administración de 2 g de ácido ecosapentanoico + ácido docohexanoico no reduce las dosis media de labetalol en gestantes con pre-eclampsia

Hipótesis alternativa (H1): la administración de 2 g de ácido ecosapentanoico + ácido docohexanoico reduce la dosis media de labetalol en gestantes con pre-eclampsia

La hipótesis nula (H0) es aquella que se pretende rechazar, siendo la hipótesis alternativa (H1) la que queremos demostrar.

El nivel de significación será del 5%, por tanto la hipótesis nula será rechazada siempre que p sea inferior a 0,05; considerándose entonces las diferencias encontradas entre el grupo experimental y el grupo de control significativas.

El análisis de los datos se llevará a cabo con el programa SPSS.

Para evitar influir en la evaluación de la respuesta observada, se realizará una técnica de enmascaramiento de triple ciego; en la cual ni el sujeto, ni el investigador, ni la persona que realiza el análisis final saben qué tipo de intervención se ha realizado en cada grupo.

DIFICULTADES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La principal limitación que se plantea al realizar el estudio es la pérdida de participantes.

La pre-eclampsia es una patología que se presenta más frecuentemente durante las últimas semanas de gestación, y a veces la gravedad del cuadro requiere la finalización de la gestación. Por este motivo, el periodo de observación de las participantes del estudio es limitado, pudiendo ser a veces insuficiente para valorar el efecto producido por la administración del suplemento de 2 g de ácido ecosapentanoico + ácido docohexanoico.

Otra dificultad sería conseguir un tamaño muestral adecuado. Una solución a este hándicap sería realizar un estudio multicéntrico que englobará a todas las áreas del Servicio Murciano de Salud, o incluso a hospitales de otras comunidades autónomas.

Para conseguir la mayor homogeneidad dentro del grupo experimental y el grupo de control, y asegurar la comparabilidad de los grupos (distribución equilibrada de las variables, tanto las conocidas como las desconocidas), las gestantes serán encuadradas en un grupo u otro de forma aleatoria.

A su vez, dentro de cada grupo, serán separadas en subgrupos según la gravedad del cuadro en pre-eclampsia leve, moderada y severa.

De esta forma se pretende eliminar factores de confusión, como puede ser la raza, edad o paridad.

Otro aspecto que puede actuar como factor de confusión es la dieta. El objetivo del estudio es comparar el efecto del suplemento de 2 g de ácido ecosapentanoico + ácido docohexanoico frente al patrón habitual de alimentación.

Para conseguir que el patrón de alimentación sea homogéneo en ambos grupos, se ha propuesto que un criterio de inclusión sea estar hospitalizada en la unidad de obstetricia. Los menús administrados en las plantas de hospitalización presentan las características de una dieta equilibrada. Por otro lado, al no tener las gestantes ninguna otra patología adicional, todas las integrantes del estudio van a recibir una dieta basal de características similares.

No obstante, el patrón de alimentación previo a la hospitalización no puede ser controlado. Sin embargo se piensa que este factor de confusión disminuye tras la asignación aleatoria de las mujeres a un grupo u otro.

Y finalmente, otro factor que se debe tener en cuenta es que no se conoce con exactitud cuál es la dosis necesaria de ácidos grasos omega-3 para conseguir sus efectos beneficiosos en la reducción de la tensión arterial.

PLAN DE TRABAJO

Octubre – Noviembre – Diciembre 2016

Rigurosa búsqueda bibliográfica, que constará de 2 vertientes.

La primera se centrará en los artículos, publicados durante los últimos 10 años, enfocados a investigar el efecto de la ingesta de ácidos grasos esenciales omega 3 en las cifras de tensión arterial.

La segunda estará enfocada al efecto de la ingesta de ácidos grasos omega 3 en la pre-eclampsia, tanto en su prevención como en su tratamiento.

Llevado a cabo por los investigadores colaboradores.

Enero – Abril 2017

Elaboración del presupuesto y de la memoria del estudio de investigación, para presentar en el Comité Ético del Hospital Universitario Santa Lucía de Cartagena y obtener su aprobación.

Llevado a cabo por el investigador principal

Mayo – Junio 2017

Informar sobre la importancia del estudio a todas aquellas personas que vayan a participar activamente en él (matronas, obstetras, farmacéuticos); informando sobre el contenido a administrar en el suplemento, la técnica adecuada para la recogida de datos, así como su registro.

Llevado a cabo por el equipo investigador

Octubre 2017 – Septiembre 2019

Durante este periodo se realizará de manera simultánea la captación de gestantes y la recogida de datos de aquellas que hayan consentido formar parte del estudio.

Este periodo de captación y recogida de datos se podrá ampliar el tiempo que sea necesario, con la finalidad de obtener un tamaño muestral óptimo, que permita un correcto análisis y extrapolación de los datos recopilados.

Llevado a cabo por los enfermeras especialistas en obstetricia y ginecología (matronas) y los obstetras del servicio.

Octubre – Noviembre – Diciembre 2019

Análisis estadístico de los datos recogidos durante el estudio.

Llevado a cabo por el personal del Servicio de Informática del Hospital Universitario Santa Lucia de Cartagena

Enero – Febrero – Marzo 2020

Interpretación y comunicación de los resultados obtenidos.

Llevado a cabo por el equipo investigador.

EXPERIENCIA DEL EQUIPO INVESTIGADOR SOBRE EL TEMA

La investigación será llevada a cabo por un equipo multidisciplinar, en el que tendrán cabida obstetras, farmacéuticos, y enfermeras especialistas en obstetricia y ginecología (matronas). Será deseable la presencia de algún matemático o informático para llevar a cabo el análisis estadístico de los datos.

APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS

La gestación es un periodo de gran importancia, ya que tiene lugar la formación y desarrollo de una nueva vida. Esta nueva vida en desarrollo es especialmente sensible, pudiendo verse afectada.

La pre-eclampsia tiene lugar durante la segunda mitad de la gestación.

Desde el punto de vista del desarrollo fetal, durante este periodo todos los órganos están formados, pero todavía no han desarrollado su funcionalidad.

Por tanto, la exposición a xenobióticos durante este periodo, ocasionarán alteraciones del crecimiento y de la maduración funcional.

Es éste el principal motivo por el cual se recomienda no ingerir fármacos durante el embarazo, a no ser que sea estrictamente necesario.

Según la Food and Drug Administration (FDA), el labetalol se encuadra dentro de la categoría C. Estos fármacos se caracterizan porque los estudios de reproducción en animales han demostrado efectos adversos sobre el feto. No existen estudios controlados en embarazadas. Su utilización debe realizarse valorando la relación beneficio/riesgo.

Si se confirmara la hipótesis del presente estudio, se podría reducir, o incluso evitar la ingesta de labetalol. Con ello se reducirían los posibles efectos adversos del fármaco sobre el feto y la madre.

MEDIOS DISPONIBLES PARA LA REALIZACIÓN DEL PROYECTO

El hospital Universitario Santa Lucia de Cartagena dispone de los recursos humanos y materiales para la realización del estudio.

Recursos humanos: obstetras, matronas, farmacéuticos e informáticos

Recursos materiales: esfigmomanómetro de mercurio, fonendoscopio, ordenadores y programas informáticos.

JUSTIFICACIÓN DE LA AYUDA SOLICITADA

Aunque como se explicó anteriormente, el Hospital Universitario de Santa Lucia dispone de la gran mayoría de los recursos humanos y materiales para llevar a cabo la investigación; sería aconsejable solicitar una ayuda económica para la realización del mismo.

La ayuda económica sería la necesaria para sufragar los gastos ocasionados por la compra de material fungible (folios, tinta impresora, CDs, y elaboración de los suplementos y placebos que se administrarán a los integrantes del estudio), así como la asistencia a congresos para dar a conocer los resultados del estudio de investigación.

Sería aconsejable la contratación de un becario. La presencia del becario agilizaría la realización del estudio, introduciendo los datos obtenidos en la base de datos para su posterior análisis, o participando en la búsqueda bibliográfica y redacción de la memoria del estudio.

Las características que debe poseer el becario, es estar en posesión de alguna de las titulaciones de los integrantes del equipo multidisciplinar de investigación (obstetra, matrona, farmacéutico o informático), lo cual facilita la comprensión del estudio de investigación.

La participación en una investigación de esta envergadura, supone un gran aliciente a nivel curricular para todos los integrantes del equipo de investigación, pero también es una importante sobrecarga laboral. La sobrecarga ocasionada puede ser aligerada por la presencia de un becario.

PRESUPUESTO SOLICITADO

- *Gastos de personal (becario):* 600 euros/mes durante la realización del estudio
- *Material inventariable:* 0 euros. Suministrado por el Hospital Universitario Santa Lucía
- *Material fungible (folios, tinta de impresora, CDs, y elaboración de suplementos y placebos):* 1000 euros
- *Viajes y dietas (asistencia a congresos):* 1500 euros

ANEXO 1: PROTOCOLO TÉCNICA DE MEDICIÓN DE PRESIÓN ARTERIAL EN MUJERES GESTANTES (17) (18)

- Revisar el perfecto funcionamiento del equipo (esfigmomanómetro de mercurio y fonendoscopio).
- Realizar lavado de manos.
- Preservar la intimidad de la paciente.
- Informar a la paciente de la técnica que se va a realizar.
- Colocar a la paciente en posición sentada o decúbito lateral izquierdo.
- Asegurarse que la paciente está en reposo al menos 10 minutos antes de la toma de tensión arterial, con la vejiga urinaria vacía, sin haber fumado o comido recientemente.
- Proporcionar un entorno tranquilo y confortable.
- Desvestir la parte superior del brazo de la paciente (asegurándose de que la ropa no comprime el brazo) y colocarlo apoyado sobre una superficie lisa, con la fosa ante-cubital a nivel del corazón, y la palma de la mano hacia arriba.
- No tomar la presión arterial en el brazo de una paciente mastectomizada, con fístula arterio-venosa o amputación. Tampoco en el brazo que lleva fluidoterapia.
- Colocar el manguito del esfigmomanómetro 2 cm por encima de la fosa ante-cubital y rodear uniformemente el brazo.
- El tamaño del esfigmomanómetro ha de ser de ancho dos tercios del brazo, y de largo el perímetro del brazo más un 20%. Ha de ser de un tamaño apropiado según peso y edad. Si el manguito es pequeño para la extremidad en la que se aplica pueden determinar unos valores falsamente elevados de tensión arterial; y si es grande puede dar unas cifras infravaloradas.
- Palpar arteria braquial y colocar el fonendoscopio encima (2cm por debajo del manguito).
- Cerrar con la otra mano la válvula de la perilla.
- Inflar el manguito hasta que el manómetro marque 20-30 mmHg por encima del punto en el cual el pulso desaparece.
- Sujetar el fonendoscopio con los dedos índices y medio de la mano no dominante, ejerciendo una suave presión sobre la arteria, sosteniendo la pera del manguito con la mano dominante.
- Abrir la válvula de salida de aire lentamente. Se recomienda un ritmo de desinflado de 2-3 mmHg por segundo. Hacerlo observando el manómetro para detectar el lugar en el que se escucha el primer sonido (primer ruido de Korotkoff) o presión sistólica o máxima. La presión arterial mínima o diastólica corresponde al momento en el cual el sonido se amortigua (cuarto ruido de Korotkoff) o desaparece (quinto ruido de Korotkoff).
- Si existe alguna duda sobre las cifras obtenidas, esperar 2 minutos y volver a realizar medición.

- Retirar el manguito y fonendoscopio.
- Dejar al paciente en posición cómoda.
- Realizar lavado de manos.
- Registrar en la documentación de enfermería las cifras obtenidas con bolígrafo de color verde, fecha y hora de la toma.
- Si los valores están fuera de la normalidad, actuar según prescripción médica o avisar al médico.

ANEXO 2: TABLA RECOGIDA DE DATOS

NOMBRE DE LA PACIENTE:

FECHA:

HORA	TENSIÓN ARTERIAL (mmHg)	DOSIS LABETOLOL (mg/día)
8h		
12h		
16h		
20h		
Tomas adicionales		

FECHA:

HORA	TENSIÓN ARTERIAL (mmHg)	DOSIS LABETOLOL (mg/día)
8h		
12h		
16h		
20h		
Tomas adicionales		

FECHA:

HORA	TENSIÓN ARTERIAL (mmHg)	DOSIS LABETOLOL (mg/día)
8h		
12h		
16h		
20h		
Tomas adicionales		

FECHA:

HORA	TENSIÓN ARTERIAL (mmHg)	DOSIS LABETOLOL (mg/día)
8h		
12h		
16h		
20h		
Tomas adicionales		