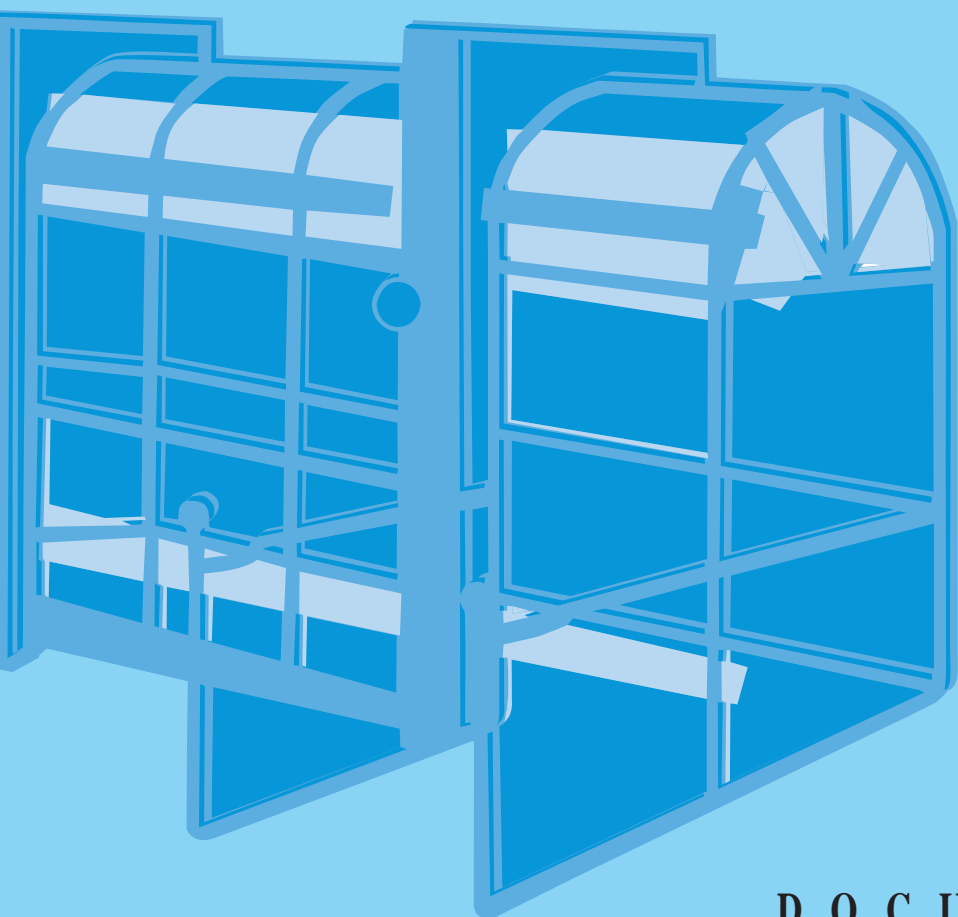


ESTUDIOS LIPÍDICO-NUTRICIONALES Y GENÉTICOS PARA LA PREVENCIÓN DE DEFICIENCIAS NEUROSENSORIALES DEL NIÑO Y DEGENERATIVAS DEL ADULTO



PREMIO REINA SOFÍA 2002,
DE PREVENCIÓN DE DEFICIENCIAS

D O C U M E N T O S • 65/2003



MINISTERIO
DE TRABAJO
Y ASUNTOS SOCIALES

REAL PATRONATO
SOBRE DISCAPACIDAD

**PREMIO REINA SOFÍA 2002,
DE PREVENCIÓN DE DEFICIENCIAS**

**ESTUDIOS LIPÍDICO-NUTRICIONALES Y GENÉTICOS
PARA LA PREVENCIÓN DE DEFICIENCIAS
NEUROSENSORIALES DEL NIÑO Y DEGENERATIVAS
DEL ADULTO**

Autor:
Pablo Sanjurjo Crespo

Unidad de Metabolismo
Departamento de Pediatría
Hospital de Ances (Bilbao)

**ESTUDIOS LIPÍDICO-NUTRICIONALES Y GENÉTICOS PARA LA PREVENCIÓN
DE DEFICIENCIAS NEUROSENSORIALES DEL NIÑO Y DEGENERATIVAS DEL
ADULTO**

AUTOR: Pablo Sanjurjo Crespo. Unidad de Metabolismo, Departamento de Pediatría.
Hospital de Cruces. Bilbao.

DOCUMENTOS: 65/2003

**Memoria de la labor de investigación galardonada con la dotación para España (ex aequo)
de los Premios Reina Sofía 2002, de Prevención de Deficiencias.**

EDITA: Real Patronato Sobre Discapacidad.

CUIDADO DE LA EDICIÓN Y DISTRIBUCIÓN: Centro Español de Documentación sobre
Discapacidad, del Real Patronato. Serrano, 140. 28006 Madrid.
Tel. 91 7452449/46 – Fax. 91 4115502. - rp@futurnet.es

IMPRIME: Industrias Gráficas Caro, S. L.

Primera edición: Marzo de 2003, 500 ejemplares

NIPO: 214-03-005-4

Depósito legal: M-14823-2003

SUMARIO

1. Introducción a la temática objeto de investigación.....	5
Lípidos y época perinatal	5
Prevención pediátrica de la aterogénesis	10
Metodología analítica de ácidos grasos	23
2. Línea de investigación lipídico-nutricional perinatal	25
Descripción de los principales estudios.....	25
Indicios de calidad	34
Logros alcanzados	36
3. Línea de investigación metabólico-nutricional	39
Descripción de los principales estudios.....	39
Indicios de calidad	51
Logros alcanzados	53
4. Línea de investigación metabólico-genética	59
Descripción de los principales estudios.....	59
Indicios de calidad	60
Logros alcanzados	61
5. Conclusiones finales	63
6. Bibliografía.....	65

1. INTRODUCCIÓN A LA TEMÁTICA

OBJETO DE INVESTIGACIÓN

Van a describirse tres líneas de investigación: lipídico-perinatal, nutricional-metabólica y metabólico-genética desarrolladas como Investigador Principal a lo largo de los últimos 25 años en la Unidad de Metabolismo del Departamento de Pediatría del Hospital de Cruces, de Bilbao. Las tres líneas convergen en un objetivo común, *la prevención de deficiencias*. Estas deficiencias pueden ser tanto neurosensoriales inmediatas en el propio niño, como futuras en la época adulta: enfermedad cardiovascular, diabetes, cáncer. De cada línea de investigación se describirán tres apartados definidos: a/descripción global de los estudios, b/ indicios de calidad de los mismos y c/ logros alcanzados.

En el primero de ellos se efectuará una labor de síntesis de las publicaciones más relevantes de cada línea de investigación para describir: la hipótesis, objetivos, material y métodos, resultados y discusión. En el segundo abordaremos la importancia de los mismos en lo referente a aportaciones novedosas en el terreno de la fisiopatología y la prevención, su factor de impacto –**F.I.**– (factor de impacto según Journal Citation Reports-**JCR**- del año 2001) y la citación internacional. En el tercer y último apartado se describirán los logros importantes en materia de publicaciones, tesis doctorales, proyectos de investigación oficialmente subvencionados, premios y otros méritos.

Considero que tres importantes subcapítulos de la introducción que voy a exponer seguidamente: 1-la importancia de la ingesta de lípidos durante la gestación en el binomio madre-hijo; 2- los aspectos actuales de la prevención pediátrica de la aterogénesis, y 3- Ácidos Grasos Poliinsaturados, Nutrición y Enfermedades Metabólicas, sirven de base adecuada para entender la importancia, hipótesis y los objetivos de las líneas de investigación y los estudios que voy a describir en esta memoria. Finalmente un subcapítulo sintético de Metodología de determinación de los diferentes ácidos grasos.

LÍPIDOS Y ÉPOCA PERINATAL

A lo largo de una gestación normal se producen importantes cambios en el metabolismo lipídico/lipoproteico y en el sistema hormonal que los regula. Así, son conocidos el considerable incremento de los triglicéridos circulantes junto al más moderado de colesterol y fosfolípidos a lo largo de la gestación ^{1 2 3 4 5 6}. Estos relevantes cambios cuantitativos se han interpretado como una adaptación fisiológica al incremento de necesidades puramente energéticas que la gestación conlleva ⁷. Sin embargo merced a esta

hiperlipemia gestacional, la madre es capaz de aportar al feto las cantidades necesarias de lípidos estructurales determinantes de una adecuada organogénesis. Estos lípidos estructurales representados por: a/ colesterol, b/ los ácidos grasos esenciales (linoleico y α -linolénico) y fundamentalmente los **ácidos grasos poliinsaturados de larga cadena (Lcps)**, van a formar parte de todas las membranas celulares fetales cobrando especial importancia funcional en el sistema nervioso y la retina. Son pues los aspectos cualitativos lipídicos los que tienen una especial relevancia fisiopatológica en el binomio materno-fetal. La nutrición materna pregestacional y gestacional respecto a ácidos grasos esenciales y Lcps se está mostrando como uno de los aspectos de mayor interés para una adecuada organogénesis del sistema nervioso del feto y también tiene influencia en la propia gestación materna.

En este sentido desarrollaremos los siguientes subcapítulos: *1-recuerdo sintético bioquímico-funcional de los Lcps. 2/ Status y variaciones de los Lcps a lo largo de una gestación normal. 3/Dieta y gestación respecto a Lcps. 4/ Recomendaciones dietéticas de ácidos grasos esenciales y Lcps durante la gestación. 5/Estudios de intervención dietética con Lcps en la gestante.*

Recuerdo sintético bioquímico funcional de los Lcps

La esencialidad de los ácidos grasos poliinsaturados linoleico: C18:2 w6 y linolénico: C18:3w3 (padres o precursores de las familias de Lcps w6 y w3 respectivamente) fue determinada desde 1930 por Burr y Burr.⁸ A partir de estos precursores y mediante una serie combinada y compartida de actuaciones enzimáticas que los elongan (aumentando el nº de átomos de carbono) y los desaturan (insertando nuevas insaturaciones entre el grupo carboxilo y la insaturación más próxima) se forman las familias de Lcps w-6 y w-3.⁹ (Fig 1) Los representantes más genuinos de las mismas son el **ácido araquidónico (AA) para la familia w6 y el ácido docosahexaenoico (DHA) para la familia w-3**. Una relevante característica bioquímico funcional de estas familias es que, al compartir sistemas enzimáticos para su síntesis a partir de sus correspondientes precursores, pueden competir entre sí, sobre todo cuando la oferta de linoleico y linolénico está muy desbalanceada. Por otro lado no existe convertibilidad entre ambas familias (cada familia se sintetiza aisladamente por separado).¹⁰

La relevancia funcional de estas sustancias se deriva de su localización estructural (las membranas) y de ser sustrato para la síntesis de importantes sustancias bioactivas (los eicosanoides). Merced a formar parte de la estructura de membrana modulan el funcionamiento de la misma, participando en los mecanismos de función de los receptores,

paso de membrana y transmisión de estímulos ¹¹. Al ser sustrato para síntesis de eicosanoides: prostaglandinas y leucotrienos, participan en la fisiopatología de los mismos (inmunidad, coagulación, tensión arterial, duración de la gestación) . ¹²

Las fuentes naturales de los Lcps (su presencia en los alimentos generales) es bastante específica. La fuente más relevante de Lcps w3 es el pescado graso (pescado *azul*) ^{13 14}, los mariscos y moluscos (que contienen también pequeñas cantidades de Lcps w6). La carne de aves contiene cierta cantidad de Lcps (sobre todo w6). Las vísceras contienen Lcps (más decantadas a w6, salvo el cerebro que contiene elevadas proporciones de ambas). Por fin el huevo natural que contiene aceptables cantidades equilibradas de Lcps w6 y w3.

Las fuentes *artificiales* de Lcps estarían fundamentalmente representadas por: 1-extractos grasos de pescado azul, 2-extractos de ciertos mariscos (como el krill), 3- fosfolípidos de yema de huevo de gallinas especialmente alimentadas, 4- aceite de hongos, 5- extracto de ciertas algas.

Status y variaciones de los Lcps a lo largo de una gestación normal

El estado materno respecto a Lcps (depósitos y niveles circulantes) ha de ser adecuado para garantizar una óptima organogénesis cerebral y retiniana fetal (dada la elevadísima representatividad estructural de estas sustancias en ambos órganos).¹⁵ El aporte materno-fetal de estas sustancias se realiza preferentemente por transfer placentario facilitado para estos ácidos grasos respecto al resto de ácidos grasos que dependen de alguna proteína específica transportadora ¹⁶, aunque el hígado fetal tiene capacidad enzimática para sintetizarlos a través de sus precursores (linoleico y α -linolénico) y también es posible que la placenta juegue algún papel en esta biotransformación y en el transfer preferencial materno-fetal para Lcps¹⁷.

Dado que el sistema nervioso central del feto (SNC) comienza su desarrollo muy tempranamente (en el primer trimestre) y el importante ritmo de apósito de estas sustancias en el mismo (30-80 mg/semana de w6 y 15-30 mg/semana de w3) ^{18 19}, algunos autores han considerado que idealmente la madre debería efectuar una preparación nutricional preconcepcional para que los niveles y depósitos de Lcps se encuentren óptimos para la gestación. Esto favorecería una máxima biodisponibilidad fetal y también una gestación adecuada. Existe algún estudio específico del status de Lcps preconcepcional y en los periodos muy iniciales de la gestación (Suzie J. Otto, Adriana C van Houwelingen, Anita Badart-Smook, Gerard Honstra. Thesis Suzie Otto, Maastrich University 2000) en el que se demuestra un incremento en plasma y fosfolípidos eritrocitarios de DHA que no

pueden ser explicados por factores exclusivamente dietéticos (quizá movilización de los depósitos o síntesis acelerada mediante precursores). En lo referente al status y variaciones de los diferentes ácidos grasos en general y de los Lcps en particular a lo largo de los diferentes trimestres de la gestación, existen algunos estudios de tipo transversal ^{20 21 22} y longitudinal ²³. Los resultados de los mismos podrían sintetizarse en que existe una disminución paulatina tanto de ácidos grasos esenciales como de Lcps a lo largo de la gestación, probablemente traduciendo un consumo fetal de los mismos. Estos hallazgos se han ratificado por otros estudios en gestaciones sucesivas y en gestaciones múltiples que constituyen un factor de riesgo de deplección de estas sustancias ²⁴.

Dieta y gestación respecto a Lcps

Existen muy pocos estudios acerca del contenido dietético de Lcps de la dieta de la gestante (Sanjurjo P et cols, Lakin V et cols) ^{25 26} y en la tesis de Suzie Otto mencionada con anterioridad (Maastricht 2000). En nuestro estudio (diferenciando tres poblaciones de consumo de pescado azul: inferior, medio y superior según raciones de consumo/mes) la ingesta de araquidónico (representante genuino de Lcps w6) variaba entre 330 mg/día para las bajas y medias consumidoras de pescado azul, y de 270 mg/día para las elevadas consumidoras. Respecto al DHA (representante genuino de Lcps w3): 70 mg/día en las bajas consumidoras, 250 mg/día en las medias y 680 mg/día en las de consumo elevado. El segundo estudio (Lakin V et cols, de Inglaterra) proporciona unas cifras de ingesta de araquidónico de 198 mg/día. Más sorprendente es la baja ingesta de este ácido graso en el estudio holandés: 21,2-26,3 mg/día que los autores achacan a una falta de información en sus tablas de composición de araquidónico en la carne (al parecer solamente tabulan el contenido en el pescado y pollo). La ingesta de DHA en este estudio está entre 90 y 142 mg/día (entre los grupos de consumo bajo y medio de nuestro estudio). Un dato de interés del estudio realizado en nuestro medio era que aproximadamente un tercio de las gestantes no alcanzaban el consumo mínimo de DHA recomendado.

Recomendaciones de ácidos grasos esenciales y Lcps durante la gestación

Las primeras recomendaciones de ácidos grasos polinsaturados durante la gestación se remontan a 1990 y son canadienses ²⁷. No diferenciaban precursores y Lcps, y sugerían proporcionar 7,9 gr/día de ácidos grasos w6 total y 1,36 g/día de w3 y una ratio w6/w3 entre 5 y 10. Otras recomendaciones algo más recientes respecto a los propios Lcps (Nettleton 1993) ²⁸ son de tipo genérico: *"la mujer gestante debe asegurar la biodisponibilidad fetal de DHA mediante la ingesta de pescado azul y mariscos"*.

En 1994, FAO/WHO ²⁹ recomienda un incremento de 2,2 gr/día de ácidos grasos esenciales durante la gestación con una ratio linoléico/a-linolénico entre 10/1 y 5/1.

Recientemente Makrides & Gibson ³⁰ proponen unos suplementos de DHA durante la gestación ente 200 y 400 mg diarios. G.Honstra ³¹ recomienda genéricamente: a/suplementación combinada AA/DHA, b/disminuir la relación linoleico/a-linolénico (con respecto al reportado en la dieta occidentalizada), c/disminuir la ingesta de ácidos grasos trans durante la gestación.

Estudios de intervención con Lcps durante la gestación: impacto materno-fetal

Comentábamos en capítulos precedentes que: 1- muy pocos y específicos alimentos naturales contienen Lcps. Además, en elevada proporción solamente el pescado azul, mariscos y ciertas vísceras (hígado, cerebro). La carne, pescados no grasos o de piscifactoría y los huevos de consumo habitual contienen proporciones mucho menores ³². 2- que a lo largo de la gestación existe un descenso paulatino de los niveles y depósitos de estas sustancias, y 3- que es necesario mantener un equilibrio dietético en la ingesta de las familias w6 y w3 (tanto a nivel de precursores esenciales-linoleico y a-linolénico como de los propios Lcps) por la competitividad metabólica de las mismas.

Como consecuencia de estos conceptos (pequeño número de alimentos ricos en Lcps, deplección paulatina durante la gestación, necesidad de equilibrio), se han realizado estudios de suplementación en la gestante con estas sustancias para garantizar las necesidades mínimas recomendadas.

Aunque el periodo inicial de la gestación (considerando el primer trimestre), puede definirse como especialmente crítico (se inician los depósitos cerebrales sin existencia de órgano placentario desarrollado, que es, recordemos, la base de la transferencia materno-fetal de Lcps), las adaptaciones fisiológicas descritas por Al et cols ²³ logran un incremento relativo del DHA en los fosfolípidos plasmáticos inicial, con un pico máximo en la 18 semana de gestación. Por este motivo, los estudios de suplementación se han diferido al segundo-tercer trimestre de la gestación. En el primero de ellos ³³ se utilizó 2,7 g/día de aceite de pescado en el último trimestre, en el segundo ³⁴ 2,6 g/día tomando como fuente el aceite de pescado y la ingesta de sardinas. En ambos estudios se logra un incremento de DHA materno-fetal aunque también un descenso de AA (traduciendo la competitividad metabólica). Este hecho había sido observado previamente por nuestro grupo en las altas consumidoras de pescado azul durante la gestación. ³⁵ Muy recientemente se ha desarrollado un estudio holandés (Tesis SJ Otto ya referida) de intervención dietética utilizando DHA (570 mg) y AA (260 mg) tomando como fuente aceite de hongos y algas, logrando un incremento de DHA sin concomitante descenso de AA.

PREVENCIÓN PEDIÁTRICA DE LA ATEROGÉNESIS

En los últimos años se ha hecho cada vez más evidente que la aterosclerosis es una enfermedad degenerativa de las arterias que, si bien se padece en la edad adulta, tiene su inicio lesional durante la infancia. La constatación de que la placa aterosclerótica puede comenzar a desarrollarse desde los primeros años de la vida y que la evolución lesional va en gran manera a depender, no solamente de factores genéticos, sino también de factores ambientales y fundamentalmente del tipo de dieta, ha llevado a un consenso internacional sobre la necesidad de actuar preventivamente desde la edad pediátrica.

Estudios realizados hace ya tres décadas por Strong y McGill³⁶ mostraron que las estrías grasas en la pared arterial pueden ya iniciarse a partir del tercer año de vida. Un estudio multicéntrico realizado en una población general de adolescentes y adultos jóvenes norteamericanos mostraron estas lesiones iniciales en el 100% de las aortas y en el 50% de las coronarias derechas³⁷. Aportaciones recientes de nuevo de Mc Gill y Strong³⁸ y de Samuel Berenson et cols³⁹ demuestran una clara relación entre el número de factores de riesgo aterogénico (hipercolesterolemia/hipertrigliceridemia, hipertensión, índice de masa corporal y tabaquismo) y la presencia y cuantía de lesiones aterogénicas arteriales de tipo evolucionado (placas fibrosas). Estudios realizados en Finlandia evidenciaron que en una población de riesgo de padecer enfermedad cardiovascular un 30% de niños ya habían desarrollado placas fibrosas hacia los 15 años de vida⁴⁰. La conclusión de estos estudios anatomopatológicos es que alrededor de los 15 años las lesiones ateroscleróticas en la población general son lo suficientemente relevantes como para estar justificado recomendar una intervención preventiva antes de esta edad (Tabla 1).

La NCEP (*National Cholesterol Education Program*) ha establecido pautas de actuación preventiva basadas fundamentalmente en la historia familiar y en los niveles plasmáticos de colesterol⁴¹. Sin embargo, un programa preventivo debería también considerar otros factores de riesgo cardiovascular. Hoy día está establecido que la aterosclerosis es una enfermedad multifactorial y poligénica determinada por la interacción de factores genéticos (herencia, dislipemias hereditarias, hipertensión, diabetes mellitus) y ambientales (dieta, tabaco, sal, obesidad, sedentarismo) (Tabla 2). El análisis conjunto de todos estos factores debería permitir la selección de individuos con riesgo de desarrollar aterosclerosis, en los cuales deberían extremarse las medidas preventivas según la gradación de dicho riesgo.

Factores genéticos de riesgo aterogénico

Este tema ha sido revisado por García Fuentes y cols.⁴² Entre los condicionantes genéticos debemos considerar los siguientes:

Condicionantes genéticos de los niveles lipídicos. La concentración plasmática de colesterol y de su fracción LDL no dependen únicamente de la cantidad ingerida en la dieta sino también del metabolismo intermediario de las lipoproteínas, que está a su vez determinado por la acción de múltiples proteínas codificadas genéticamente (enzimas, apoproteínas o proteínas integrantes de las lipopartículas, proteínas transportadoras y receptores celulares). Algunos defectos genéticos son evidentes ya que dan origen a las bien conocidas dislipemias hereditarias: hiperquilomicronemia o dislipemia tipo I (déficit del enzima lipoproteín-lipasa) y hipercolesterolemia familiar o dislipemia tipo II (déficit de receptores para las partículas LDL). Alteraciones de las apoproteínas también pueden dar origen a una dislipemia ya que actúan como cofactores o inhibidores enzimáticos, determinando así la afinidad de las lipopartículas por sus receptores celulares. Por ejemplo, mutaciones que afectan al gen de la apoproteína CII pueden causar una dislipemia tipo I, mientras que mutaciones para el gen de la apoB pueden dar origen a una dislipemia tipo II ⁷.

Dentro de los condicionantes genéticos han tomado especial relevancia los estudios basados en el carácter polimórfico de los genes. Los polimorfismos son alteraciones genéticas que ocurren en la población general con mucha mayor frecuencia que las mutaciones (más del 1% de la población) y que condicionan variaciones en la cantidad o función de la proteína determinada por dicho gen. Hasta la fecha se han identificado catorce apoproteínas diferentes determinadas por genes de los cuales al menos ocho tienen un carácter polimórfico⁴³. Uno de los polimorfismos mejor conocidos se refiere al gen que codifica la apoproteína E. Se ha demostrado que la afinidad de las lipopartículas ricas en triglicéridos (remanentes de quilomicrones y remanentes de VLDL) para sus respectivos receptores depende de la distribución de las diferentes isoformas de apolipoproteína E. En general, las lipopartículas con la isoforma E4 tienen un aclaramiento acelerado mientras que las lipopartículas con la isoforma E2 tienen una escasa capacidad de unirse a los receptores. La variante más frecuente, E3, tiene una afinidad intermedia. El predominio de la isoforma E2 condiciona un aumento de los triglicéridos circulantes y una disminución del contenido intrahepático de triglicéridos y colesterol, lo que inicia una retrorregulación positiva para los receptores celulares al LDL y el consiguiente aumento del aclaramiento de las partículas LDL. Por lo tanto, individuos con la forma alélica E2 presentan niveles de colesterol plasmático inferiores a los de individuos con la forma alélica E4. Diversos estudios han relacionado la frecuencia de la forma alélica E4 en la población con los niveles de LDL-colesterol y la incidencia de enfer-

medad cardiovascular ⁷. Polimorfismos de los genes que afectan a los genes de la apoCIII o de la apoA1 tienen también importancia. En general, una hipo-apoA1 aumenta el riesgo cardiovascular al disminuir los niveles de HDL. Una revisión reciente de la influencia de los polimorfismos en la respuesta del colesterol al tipo de dieta grasa involucra también los genes de Apo A-IV, Lipoproteín-Lipasa, Proteína Transportadora de Ésteres de Colesterol (CETP), y Lecitina-Colesterol-Acyl-Transferasa (LCAT) ⁴⁴.

También ha tomado interés el estudio de la lipoproteína (a) o Lp (a). Esta lipoproteína está constituida por la asociación entre LDL y apo(a) ⁴⁵. Mientras que en la LDL, la única proteína existente es la apo B-100, la Lp (a) contiene tanta apo B-100 como apo (a). El gen de la apo(a) se localiza en 6q, adyacente al gen del plasminógeno, con el que parece tener un origen ancestral común. Se han descrito más de 6 polimorfismos o alelos de la apo(a), que condicionan variaciones de su peso molecular y de sus concentraciones plasmáticas, que en más del 90% dependen de factores genéticos ⁴⁶. Se ha establecido que concentraciones plasmáticas de Lp (a) superiores a 30 mg/dl están claramente relacionadas con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y que este riesgo es independiente de la concentración de LDL ^{47 48}. Dada la analogía de determinadas regiones de la apo(a) con secuencias del plasminógeno, es posible que ambas partículas compitan por los lugares de unión del activador del plasminógeno.

Condicionantes genéticos de otros factores de riesgo aterogénico. Recientemente se han descrito diversos factores genéticos de riesgo cardiovascular independientes del metabolismo lipídico ⁷. Estos corresponden a una alteración puntual del gen que codifica el angiotensinógeno o a una delección en el gen que codifica el enzima convertidor de la angiotensina. Ambos polimorfismos parecen asociarse no solamente a un mayor riesgo de hipertensión arterial y esclerosis intersticial renal sino también a un riesgo aumentado de coronariopatía isquémica.

Uno de los condicionantes genéticos que ha adquirido recientemente mayor relevancia se refiere a variaciones de la concentración plasmática de homocisteína ⁴⁹. Los niveles elevados de homocisteína en tejidos y fluidos biológicos, debidos a un déficit de cistationina-b-sintetasa (CBS), causan accidentes vasculares precoces en pacientes homocistinúricos ⁵⁰. Posteriormente un meta-análisis demostró que elevaciones moderadas de homocisteína constituían un factor de riesgo cardiovascular independiente en población sana ⁵¹. La homocistinuria puede también deberse a defectos del metabolismo del folato y de la cobalamina, causados fundamentalmente por un déficit de 5,10-metiltetrahidrofolatoreductasa (MTHFR) ⁵².

Como comentábamos, en la última década se ha demostrado que niveles moderadamente elevados en sangre de homocisteína en sujetos no homocistinúricos constituye un importante factor de riesgo cardiovascular ⁵³. Esta discreta elevación puede observarse en el 5-7% de individuos de la población general y puede depender de factores genéticos o no genéticos. Entre los primeros destaca el carácter heterocigoto para las deficiencias en CBS y MTHFR, y, muy especialmente, la condición de homocigoto para una forma termolábil de MTHFR que parece afectar a un 5% de la población general y a un 15% de pacientes cardíacos. Esta mutación implica la substitución de citosina por timina en el nucleótido 677, lo que se traduce por un cambio de alanina por valina en la molécula de MTHFR, lo que da lugar a una proteína termosensible que aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular. El mecanismo fisiopatológico es probablemente muy complejo pero, entre otras diversas consecuencias, parece alterar el equilibrio entre sustancias procoagulantes y anticoagulantes así como disfunción endotelial ⁵⁴.

La homocisteinemia está también muy influenciada por factores nutricionales y, especialmente, por la ingesta de folato y de vitaminas B₆ y B₁₂, lo que ofrece posibilidades de reversibilidad del trastorno cuando este condicionante genético pueda ser identificado en familias con riesgo cardiovascular aumentado. ⁵⁵

Recientemente la hiperhomocisteinemia se ha involucrado en los mecanismos fisiopatológicos aterogénicos de pacientes pediátricos con insuficiencia renal crónica, centrados previamente en la dislipemia secundaria ^{56 57}.

Dieta y riesgo aterogénico

Los elementos nutricionales que implican un riesgo aumentado de desarrollo de aterosclerosis son fundamentalmente: una ingesta aumentada de colesterol, grasa oxidada, grasa saturada, grasa isomérica tipo *trans*, azúcares tipo sacarosa y sal y un consumo disminuido de antioxidantes y fibra soluble ⁵⁸. No solamente debe prestarse atención al consumo total de grasa que, en principio, no debe sobrepasar un 35% del total calórico de la dieta, sino que también tiene gran importancia el tipo específico de grasa ingerida.

Ingesta de colesterol. El colesterol es un alcohol de alto peso molecular con un característico núcleo cíclico que se encuentra de manera natural únicamente en alimentos de origen animal, sobre todo vísceras y yema de huevo, aunque las carnes rojas, piel de aves, leche entera y quesos también constituyen una importante fuente dietética del mismo. El efecto principal del colesterol dietético consiste principalmente en un aumento de los niveles de LDL-colesterol. Se sabe que las cifras de colesterol plasmático sólo están en parte condicionadas genéticamente y que pueden elevarse a partir de una mayor inges-

ta del mismo que, en principio, no debería exceder la cifra total de 300 mg/día en adultos o 100 mg/1000 cal en niños (Tabla 1)^{59 60}. De hecho, en los últimos años se ha asistido a un aumento progresivo de las cifras de colesterolemia en los niños españoles⁶¹ en concomitancia con una pérdida de la dieta mediterránea e incorporación de la llamada dieta occidentalizada⁶². Una cifra de colesterol total en plasma superior a 200 mg/dl y de colesterol-LDL superior a 110 mg/dl son aceptadas universalmente como cifras a partir de las cuales debe considerarse seriamente que existe un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular desde la edad pediátrica⁶³.

Ingesta de diferentes tipos de grasa. La grasa total de la dieta está constituida por ácidos grasos saturados (AGS), poliinsaturados (AGP) y monoinsaturados (AGM). Los AGS ejercen un marcado efecto hipercolesterolemizante, probablemente al interferir con el aclaramiento de colesterol-LDL en sus receptores específicos y al aumentar la síntesis de apolipoproteína B transportadora de lipoproteínas. No todos los ácidos grasos saturados ejercen el mismo efecto hipercolesterolemizante siendo más manifiesto el ejercido por los ácidos palmítico, mirístico y láurico que el ejercido por el ácido esteárico. En principio, la grasa saturada no debe sobrepasar el 10% del total de calorías ingeridas (Tabla 1). La evolución de la ingesta de grasa saturada en nuestro país y su relación con el índice de masa corporal ha sido reportado recientemente⁶⁴.

Existen dos tipos de AGP en la dieta, correspondientes a las series w-6 y w-3. El principal AGP de la serie w-6 es el ácido linoleico, que se halla en alimentos vegetales, sobre todo en aceites germinales. El principal AGP de la serie w-3 es el ácido linolénico, que se encuentra principalmente en el aceite de soja y en pescados; dos importantes AGP w-3 son el ácido eicosapentanoico (EPA) y el ácido docosahexanoico (DHA), que derivan del ácido linolénico pero que se encuentran también en pescados, principalmente de tipo azul. El ácido linoleico es capaz de disminuir la concentración de colesterol total y de sus fracciones, pero también se transforma en ácido araquidónico que, a su vez, por acción de la ciclooxigenasa forma tromboxano A-2, un potente vasoconstrictor y agregante plaquetario que favorece la trombogénesis y la enfermedad cardiovascular. El ácido linolénico también disminuye el colesterol total y sus fracciones pero, a diferencia de lo que ocurre con el ácido linoleico, su metabolito, el ácido EPA, se transforma en prostaciclina por acción de la ciclooxigenasa, siendo ésta una sustancia vasodilatadora y antiagregante plaquetaria que reduce el riesgo de trombogénesis y enfermedad cardiovascular. Esto ha sido comprobado en poblaciones de elevado consumo de pescado azul, tanto en estudios clásicos de hace varias décadas⁶⁵ como muy recientemente⁶⁶. La ingesta total de AGP debe ser, aproximadamente, de un 6-8% del total de calorías ingeridas, no debiendo sobrepasar una cantidad cercana al 10%.

El principal AGM es el ácido oleico, contenido en el aceite de oliva. Este ácido parece ejercer un efecto beneficioso ya que disminuye el colesterol-LDL, semejantemente a como lo hace el ácido linolénico pero, a diferencia de éste, no solamente no disminuye las cifras de colesterol-HDL, sino que las aumenta. Asimismo facilita la expresión de la vía metabólica del ácido linolénico y no aumenta la concentración de triglicéridos. Además se ha enfatizado el aspecto antioxidante del aceite de oliva que, junto a su mejor comportamiento respecto a lipoproteínas, lo convierte en el aceite de elección para la prevención de la enfermedad cardiovascular ⁶⁷.

Se han diseñado fórmulas que intentan cuantificar los efectos aterogénicos de los diferentes alimentos. La más utilizada es el llamado índice de Connor o índice de colesterol/grasa saturada de un alimento (ICS): $ICS = 1,01 \cdot AGS + 0,05 \cdot C$, en el que AGS representa la cantidad de grasa saturada del alimento expresada en gramos, y C es la cantidad de colesterol del alimento expresada en miligramos. Cuanto más alto sea dicho índice mayor es el potencial aterogénico del alimento ⁶⁸.

Ingesta de grasa con isómeros trans. La hidrogenación de los aceites vegetales es un proceso tecnológico destinado a convertir los aceites líquidos en sólidos (margarinas), lo que les permite protegerse de la oxidación y mejorar su sabor. Este proceso no solamente reduce el grado de insaturación sino que además genera isómeros *trans*, en los que los átomos de hidrógeno están colocados en lugares opuestos del doble enlace. Hoy día se sabe que los ácidos grasos *trans* monoinsaturados aumentan el colesterol-LDL y reducen el colesterol-HDL ⁶⁹. Queda por establecer si las ingestas habituales de *trans*-monoinsaturados del 3-4% del total calórico de la dieta tienen riesgo aterogénico ⁷⁰, algún estudio reciente parece confirmarlo ⁷¹.

Identificación de poblaciones de riesgo aterogénico

Es evidente que el pediatra tiene que establecer prioridades al enfrentarse con el problema de la prevención de la aterogénesis, ya que hoy día no está en absoluto justificado un screening universal de los niveles plasmáticos de colesterol de toda la población infantil. Aunque las recomendaciones generales de una dieta óptima y de un “estilo de vida” saludable son aplicables a todos los niños, hay también que identificar a aquellos individuos en los que, debido a su predisposición genética, deben extremarse las medidas preventivas. En este sentido, será diferente la actitud ante una población genéticamente normal, en la que el riesgo aterogénico es escaso; ante una población con predisposición genética desfavorable, en la que el riesgo aterogénico es moderado; y ante una población genéticamente patológica, con dislipemias hereditarias, en la que el riesgo aterogénico

es elevado (Tabla 3). No debe olvidarse, por otra parte, que existen factores de riesgo aterogénico no determinados genéticamente como son la obesidad, el sedentarismo, el consumo de tabaco y alcohol, etc.

Para la identificación de una población con riesgo aterogénico caben diversas estrategias:

a) *Despistaje neonatal*, mediante la determinación en época cercana al nacimiento de la apolipoproteína B. Esta metodología está abandonada ya que presenta un gran número de “falsos positivos” y no se justifica una detección tan precoz dado que la intervención dietética solo está indicada transcurrido el primer año de vida.

b) *Determinación del colesterol plasmático en toda la población infantil*, medida que ya se ha mencionado no está hoy día justificada, no solamente por el gran esfuerzo sanitario que representa sino también porque solamente analiza un único factor de riesgo.

c) *Encuesta familiar en edad escolar*, pretendiendo localizar aquellos niños con antecedentes familiares clínicos o bioquímicos de riesgo aterogénico. Esta opción presenta problemas de posible falta de respuesta y excluye al grupo de niños con riesgo aterogénico no necesariamente heredado.

d) *Aplicación de un “score” de riesgo cardiovascular* a todos los niños seguidos por pediatras de atención primaria, acción enmarcada dentro de los exámenes de salud del niño, a los 4 y 6 años de edad. A los 4 años se valoraría un primer “score” en el que se puntuarían antecedentes familiares en padres/abuelos de padecimiento de enfermedad cardiovascular antes de la edad de 55 años o de familiares de primer grado con niveles de colesterol plasmático >240 mg/dl, sedentarismo, obesidad e hipertensión arterial (Tabla 2). La población sin riesgo (0-2 puntos) no requeriría seguimiento especial. La población con riesgo intermedio (3-7 puntos) debería ser valorada de nuevo a los 6 años y bianualmente si el “score” persiste sin alteración. En la población con riesgo elevado (8 ó más puntos en el examen inicial o en un examen de revisión) debería efectuarse un perfil lipídico en sangre y aplicar otro “score” más elaborado que se detalla en la Tabla 3. Esta es la actitud favorecida por nosotros dado que su eficacia ha sido ya validada en 117 niños seguidos en diversas consultas de atención primaria del País Vasco⁷². Pacientes con riesgo moderado pueden ser seguidos en consultas de Pediatría extrahospitalaria pero pacientes con riesgo elevado deben obligadamente ser referidos a consultas hospitalarias especializadas.

Recomendaciones preventivas

Recomendaciones de cambio de estilo de vida. La intensidad de la actuación va a depender del grado de riesgo aterogénico existente. Para la población de riesgo moderado, la

intervención no va a ser muy diferente de la recomendada para la población general, es decir, instauración de una dieta “sana”, recomendación de ejercicio, control de posible obesidad y evitación de toxicomanías (tabaco, alcohol). Debemos saber que el éxito depende de una actitud positiva de la familia y que los cambios deben ser progresivos y duraderos y no bruscos y fugaces. El niño se mantiene asintomático a pesar de que su estilo de vida no sea el más saludable para sus arterias por lo que puede ser difícil hacer comprender a él y a su familia la importancia de los cambios de estilo de vida propuestos.

Recomendaciones dietéticas. Las recomendaciones dietéticas se describen a continuación. En cualquier caso, la intensidad de los cambios dietéticos dependerá del “score” de riesgo. Es por esta razón que si las modificaciones deben ser muy profundas es conveniente un seguimiento a nivel de consulta hospitalaria especializada, ya que las dietas anormalmente alteradas o bajas en grasa deben ser controladas somatométrica y bioquímicamente⁷³.

a) Disminuir la cantidad total de grasa de la dieta a un valor que proporcione el 35%, aproximadamente, de la ingesta calórica total. Para conseguir este objetivo debe disminuirse el consumo de carne animal y embutidos. Debe recomendarse el uso de carne magra, no más de una vez al día, preferentemente de animales lechales (ternera, conejo o pollo sin piel). Es recomendable el consumo de pescados. Puede recomendarse el consumo moderado de leche y productos lácteos, preferentemente desnatados. Los alimentos con grasa visible deben ser substituidos por legumbres, pastas, verduras y frutas. Evitar alimentos fritos. Debe, en lo posible, limitarse el consumo de bollería industrial, que posee un elevado índice aterogénico dado su elevado contenido en grasa saturada y grasa *trans*.

b) Mejorar la calidad lipídica de la dieta, aumentando la ingesta de AGM y AGP. Debe recomendarse el consumo de pescado (por lo menos, dos o tres veces por semana) y de aceite de oliva y otros aceites vegetales en menor proporción (maíz, girasol).

c) Disminuir el aporte de colesterol dietético eliminando el consumo de vísceras, fundamentalmente sesos, yema de huevo (dos veces por semana), ciertos mariscos y alimentos de bollería industrial.

d) Aumentar el consumo de carbohidratos complejos y fibra mediante la recomendación de aumentar el consumo de pastas y legumbres.

e) Disminuir la ingesta de sodio, evitando el uso del salero en la mesa y aumentando la ingesta de potasio a través del consumo de frutas ricas en el mismo, como son los cítricos, kiwis o plátanos.

f) Aumentar la ingesta de antioxidantes recomendando el consumo regular de frutas y verduras.

g) Evitar la ingesta entre horas de alimentos múltiples habituales en nuestra sociedad moderna como: golosinas, snacks, etc. que representan una parte no deseñable de las calorías y grasa que ingieren hoy día nuestros niños. No todos estos productos presentan el mismo potencial aterogénico siendo mucho mayor en unos (bollería y paquetes/sobres) que en otros (frutos secos/caramelos)⁷⁴. Debería evitarse que la merienda estuviese constituida por elementos de bollería industrial, recomendándose en cambio la ingesta de fruta o zumos, queso fresco descremado con membrillo y bocadillos de pescado azul (atún, bonito, sardina, etc), paté de soja, fiambre de ave, aceite de oliva y tomate, etc.

Podría concluirse que la *dieta mediterránea* está imponiéndose a la *dieta hipograsa* recomendada por el NECP tanto en base a su palatabilidad como a su actuación sobre las lipoproteínas y sistemas antioxidantes. En la práctica los estudios de intervención en la infancia con la dieta hipograsa en población normal o patológica han tenido unos resultados muy pobres (inapreciables descensos del colesterol y descenso de HDL colesterol)^{75 76}, sin embargo en adultos un estudio compara los efectos de una dieta mediterránea frente a la dieta hipograsa convencional en un amplio grupo de postinfartados (estudio Lyon)⁷⁷ demostrando una mejoría en el grupo de dieta mediterránea superior al 70% respecto a reinfarto, otros eventos coronarios o muerte.

El problema de la pérdida paulatina de la dieta mediterránea en nuestro país es a nuestro juicio un grave problema de Salud Pública que exige medidas de esfuerzo colectivo que trasciende la pediatría e incluso la Sanidad en su conjunto, e involucraría a casi todos los estamentos sociales.

La dificultad para efectuar una propuesta universal de la dieta mediterránea estriba por un lado en la necesidad de unificar y cuantificar este tipo de dieta y por otro la de tener que utilizar unos marcadores bioquímicos de beneficio más complejos y añadidos al clásico perfil lipídico, como son los marcadores de disfunción endotelial.

Conclusiones prevención pediátrica de enfermedad cardiovascular

1) La prevención desde de la infancia de las enfermedades cardiovasculares es una meta importante que debe hoy día enmarcarse dentro de las tareas encomendadas a los pediatras de atención primaria ⁷⁸.

2) La planificación de esta prevención debe basarse en la identificación de los factores de riesgo aterogénico que permiten separar poblaciones de diferente nivel de desarrollo de aterosclerosis: bajo, moderado o elevado.

- 3) La metodología preventiva debe comportar fundamentalmente un cambio de estilo de vida (instaurar una dieta “sana” **tipo mediterránea**, evitar sedentarismo y obesidad, prevenir toxicomanías). El uso de fármacos hipolemiantes debe restringirse a un número limitado de niños de riesgo aterogénico elevado y aplicado exclusivamente en consultas hospitalarias especializadas.
- 4) La Conferencia de Consenso sobre Lípidos en Pediatría considera que no debe ser universal el cribado de colesterol total y lipoproteínas, reservándolo para niños con antecedentes familiares de riesgo⁷⁹.

Tabla 1.

Recomendaciones dietéticas para niños mayores de 2 años y adultos sanos.

Grasas totales	< 35% del total de calorías
Ácidos grasos saturados	<10% del total de calorías
Ácidos grasos poliinsaturados	6-8% del total de calorías
	No exceder en ningún caso del 10%
Colesterol	<300 mg/día (adultos) 100 mg/1000 calorías (niños)
Calorías	Las necesarias para conseguir o mantener el peso deseable. En niños las necesarias para asegurar el crecimiento.

Tabla 2.

Score de riesgo cardiovascular para atención primaria (I).

VARIABLE	VALOR	PUNTUACIÓN
Antecedentes familiares	Ausentes	0 puntos
	(+) Bioquímicos y/o Clínicos	1 punto
	(+) Ambos	3 puntos
Ejercicio	> 2 h/día y TV < 3 h/día	0 puntos
	< 2 h/día o TV > 3 h/día	1 punto
	< 2 h/día y TV > 3 h/día	3 puntos
Obesidad (IMC)	< Percentil 85	0 puntos
	Entre percentiles 85-97	1 punto
	>Percentil 97	2 puntos
Tensión arterial	< Percentil 97	0 puntos
	> Percentil 97	1 punto
VALORACIÓN:		
Riesgo elevado	8 o más puntos	
Riesgo moderado.....	3-7 puntos	
Sin riesgo.....	0-2 puntos	

Tabla 3.
Score de riesgo cardiovascular para atención primaria (II).

VARIABLE	VALOR	PUNTUACIÓN
Edad	2-5 años	0 puntos
	6-12 años	2 puntos
	>13 años	3 puntos
Sexo	Mujer	0 puntos
	Varón	2 puntos
Antecedentes familiares	Ausentes	0 puntos
	(+) Bioquímicos	2 puntos
	(+) Clínicos	4 puntos
Ejercicio	Suficiente: escolar + extraescolar (2 horas/semana)	0 puntos
	Insuficiente	1 punto
Tabaco/alcohol	No	0 puntos
	Sí	1 punto
Obesidad (IMC)	< Percentil 97	0 puntos
	> Percentil 97	1 punto
Tensión arterial	< Percentil 97	0 puntos
	> Percentil 97	1 punto
Colesterol	C-T: 200-220, LDL-C:110-130	1 punto
	C-T: 220-230, LDL-C:130-160	2 puntos
	C-T: 230-230, LDL-C:160-190	3 puntos
	C-T: >280, LDL-C:>190	6 puntos
VALORACIÓN:		
Riesgo elevado 8 o más puntos		
Riesgo moderado..... 7-8 puntos		
Sin riesgo..... 0-6 puntos		

METODOLOGÍA ANALÍTICA DE ÁCIDOS GRASOS

Variables

Se estudian 31 ácidos grasos: Diez saturados: C10, C12, C14, C15, C16, C18, C20, C22, C23, C24. Nueve monoinsaturados: C14:1(w5), C15:1(w5), C16:1(w7), C17:1(w7), C18:1(w9), C18:1(w7), C20:1(w9), C22:1(w9), C24:1(w9). Siete polinsaturados w6: C18:2(w6), C18:3(w6), C20:2(w6), C20:3(w6), C20:4(w6), C22:4(w6), C22:5(w6). Cuatro polinsaturados w3: C18:3(w3), C20:5(w3), C22:5(w3), C22:6(w3). Un polinsaturado w9 : C20:3(w9). Todos ellos serán determinados en las principales fracciones lipídicas (fosfolípidos, triglicéridos y ésteres de colesterol) del plasma, y en las esfingomielinas, fosfatidilcolinas y fosfatidiletanolaminas de los eritrocitos.

Procesamiento de las muestras

Las muestras sanguíneas se recogen en tubos con EDTA como anticoagulante, e inmediatamente se separan las células del plasma por centrifugación diferencial (2.000 r.p.m. x 10 min., 4°C). Del plasma se toman alícuotas de 500 µl para la extracción de lípidos y los hematíes se lavan dos veces con suero fisiológico en presencia de antioxidantes (1% Pyrogallol y EDTA 1 mM). Del paquete celular final se toma 1 ml para la extracción lipídica. Las muestras de tejido adiposo se lavan en suero fisiológico con antioxidantes en baño de hielo, hasta eliminar restos sanguíneos.

Extracción y separación de lípidos

Los lípidos del plasma (500 µl), de los hematíes (1 ml del paquete celular) y del tejido adiposo (70 mg) se extraen siguiendo el método de Folch y cols (Folch et al, J.Biol.Chem. 1957, 226:497-509). Los disolventes empleados en la extracción contenían 0,05% de BHT. La fase clorofórmica se evapora en concentrador-evaporador (SpeedVac, Savant), resuspendiéndose la pastilla lipídica en 40 µl de tolueno. Los lípidos plasmáticos se separan por cromatografía en capa fina (placas de 20x20 cm, 0,2 mm de espesor, silicagel 60, Merck) con el sistema de desarrollo n-heptano: diisopropil éter: ácido acético (70/30/2). Los fosfolípidos de los hematíes se separan por cromatografía en capa fina utilizando etil acetato:2-propanol:etanol:cloroformo:metanol: KCl 0,88% (35/5/20/22/15/9). Una vez eliminados los vapores orgánicos en la campana extractora de humos, los lípidos se revelan pulverizando la placa con una disolución etanólica de 2',7'- diclorofluoresceína al 0,1%. Las bandas se visualizan con una lámpara de luz ultravioleta.

Análisis de los ácidos grasos por cromatografía de gases

Las bandas lipídicas de interés se extraen de la placa cromatográfica y se someten a transesterificación según el método de Lepage y Roy (Lepage and Roy, J.Lipid Res.1986, 27:114-120). Los ésteres metílicos obtenidos se separan por cromatografía de gases (cromatógrafo Hewlett Packard Serie II) utilizando una columna capilar SP 2230 de 30 m x 0,2mm, con 0,2 μ m de espesor. Los ácidos grasos se identifican por comparación con patrones comerciales (Nu-Chek Prep, Inc), y se cuantifican por integración electrónica previa obtención de los factores de respuesta para cada uno de ellos.

Control de calidad y método estadístico

La validación del método analítico se expresa mediante la exactitud y la precisión. La exactitud de la técnica se ha determinado mediante el análisis sucesivo de muestras que contienen una concentración conocida de los ácidos grasos. El porcentaje de recuperación es del 97% (márgenes aceptables entre 90%-110%). La precisión del método se evalúa mediante el análisis de una muestra procesada repetidamente en un mismo ensayo (reproductibilidad intraensayo) y a lo largo de días sucesivos (reproductibilidad interensayo). Los coeficientes de variación obtenidos no han superado el límite del 10%.

Para cada variable cuantitativa se realizará un estudio de su distribución en la muestra, valorando ajustes a la normalidad. Se utilizarán estadísticas descriptivas de tendencia central (media, mediana) y dispersión (desviación estándar, rango).

El estudio analítico se efectuará con la comparación de medias entre los grupos de estudio mediante la "t" de Student y la "f" de Fisher, para las poblaciones cuya distribución resultara normal con el test de Kolmogorov-Smirnov. Con las poblaciones no normales se emplearán los correspondientes test no paramétricos. El análisis de la correlación se efectuará con la "R" de Pearson.

2. LÍNEA DE INVESTIGACIÓN **LIPÍDICO-NUTRICIONAL PERINATAL**

DESCRIPCIÓN DE LOS PRINCIPALES ESTUDIOS

- **P Sanjurjo**, J Rodríguez Alarcón, J Rodríguez Soriano. *Plasma fatty acid composition during the first week of life following feeding with human milk or formula*. Acta Paediatr Scand 1988; 77: 202-6 **Factor de Impacto: 1,582** (según **Journal Citation Reports 2001**) (**7 citas internacionales entre 1991-2000**).

Resumen: La hipótesis de trabajo de este estudio se basaba en el muy diferente perfil lipídico de las fórmulas artificiales convencionales (en ese momento) respecto al de la leche materna. Aquella estaba exclusivamente basada en precursores esenciales (linoleico y α -linolénico), no conteniendo en absoluto ácidos grasos poliinsaturados de larga cadena (Lcps). La hipótesis es que esta diferencia podría generar diferentes patrones acídicos en la composición lipídica del plasma.

El objetivo del estudio fue comprobar si en dos grupos de recién nacidos sanos se observaban estas diferencias tras sólo una semana con diferente alimentación.

Para ello se obtuvieron en sangre de cordón umbilical muestras al nacimiento suficientes para lograr finalmente dos grupos de recién nacidos: 20 de ellos habían sido alimentados con lactancia materna exclusiva y 17 con fórmula artificial. La metodología consistió en: a/ extracción del total lipídico plasmático mediante el método de Folch, b/ separación de los ésteres metílicos de los ácidos grasos mediante columnas de 2 m de DEGS (dietilen-glicolsuccinato).

Los resultados más relevantes del estudio fueron que los recién nacidos alimentados con leche materna tenían unos porcentajes superiores de ácido araquidónico y dihomo-gamalinolénico que los alimentados con fórmula. Como se aprecia en la tabla original de la publicación:

Plasma fatty acid composition (expressed as g/100 g of total fatty acids) in newborn infants fed human milk or formula (mean \pm SD)

NS = not significant; P/S = polyunsaturated/saturated fatty acids

Fatty acid	Human milk			Formula			1 vs. 2	1a vs. 2a
	Cord blood 7-9 days of age			Cord blood 7-9 days of age			p-value	p-value
	(1)	(1a)	p-value	(2)	(2a)	p-value		
14:0	1.3 \pm 0.4	2.2 \pm 0.8	<0.001	1.3 \pm 0.3	2.8 \pm 1.3	<0.001	NS	NS
16:0	27.0 \pm 1.8	25.9 \pm 2.0	NS	27.6 \pm 1.5	25.6 \pm 1.7	<0.01	NS	NS
16:1	4.8 \pm 0.8	3.3 \pm 0.9	<0.001	4.7 \pm 0.8	3.8 \pm 0.7	<0.01	NS	NS
18:0	11.3 \pm 0.8	11.5 \pm 1.3	NS	11.6 \pm 1.3	9.3 \pm 1.3	<0.001	NS	<0.001
18:1	22.9 \pm 2.3	27.7 \pm 3.0	<0.001	22.0 \pm 2.2	30.9 \pm 3.4	<0.001	NS	<0.001
18:2n6	13.6 \pm 1.9	17.2 \pm 2.8	<0.001	14.0 \pm 2.4	18.3 \pm 1.5	<0.01	NS	NS
18:3n3	0.3 \pm 0.1	0.4 \pm 0.2	NS	0.3 \pm 0.2	0.6 \pm 0.4	<0.05	NS	NS
20:3n6	3.0 \pm 0.8	1.9 \pm 0.6	<0.001	3.0 \pm 0.7	1.2 \pm 0.3	<0.001	NS	<0.001
20:4n6	15.8 \pm 1.8	9.9 \pm 2.0	<0.001	15.5 \pm 2.3	7.1 \pm 2.2	<0.001	NS	<0.001
Σ n6	32.4 \pm 2.5	29.0 \pm 3.7	<0.001	32.4 \pm 2.9	26.6 \pm 2.2	<0.001	NS	<0.01
P/S ratio	0.8 \pm 0.08	0.75 \pm 0.03	NS	0.8 \pm 0.09	0.7 \pm 0.07	NS	NS	NS

En la discusión se comentaba que era el primer estudio que comprobaba estas diferencias ingesta-estructura establecidas en tan sólo una semana de diferente alimentación. Otros estudios previos (como el de Holman RT et cols: Polyunsaturated fatty acids in serum of infants fed breast milk or cow's milk. Acta Paediatr Scand 1965;54:573-77), habían tenido hallazgos similares pero tras un periodo mucho más largo. Se especulaba que estos hallazgos podrían tener importantes consecuencias en el neurodesarrollo pues que el ácido araquidónico es un componente mayoritario en el cerebro.

- **P Sanjurjo**, R Matorras, N Ingunza, M Alonso, J Rodríguez Alarcón, L Perteagudo. *Cross-sectional study of percentual changes in total plasmatic fatty acids during pregnancy.* Horm Met Res 1993;25:553-62. **Factor de Impacto: 1,91 y (7 citas internacionales).**

Hipótesis: Puesto que el cerebro fetal requiere un importante apósto de ácidos grasos poliinsaturados de larga cadena (Lcps), específicamente araquidónico y docosahexaenoico (sobre todo en el último trimestre), resulta probable que el acidograma materno varíe a lo largo de la gestación.

Objetivo: Comprobar dicha hipótesis determinando el acidograma plasmático materno en diferentes trimestres de la gestación. Además comprobar si su probable consumo puede tener implicaciones en la dieta de la gestante.

Material y Método: Se estudiaron los ácidos grasos del total lipídico plasmático por cromatografía de gases capilar en: 75 mujeres gestantes en el primer trimestre, 32 en el 2º trimestre y 27 en el 3º. También una población control de 38 mujeres fuera del periodo de gestación en edades similares.

Resultados: En el primer trimestre y comparadas con mujeres no gestantes existían diferencias estadísticamente significativas en los ácidos: palmítico, palmitoleico, esteárico y docosahexaenoico que eran superiores en la población de gestantes, mientras que los ácidos linoleico y eicosapentanoico eran inferiores en esa población. Comparando los valores a lo largo de la gestación se demuestra un descenso de linoleico, araquidónico y docosahexaenoico como se puede apreciar en la tabla original de la publicación:

Discusión: Este descenso de los principales ácidos grasos poliinsaturados de larga cadena (Lcps) durante la gestación consideramos que es el hallazgo más relevante y que traduciría el gasto fetal para la importante incorporación cerebral de estos ácidos grasos. No se realizaron comparaciones con otros estudios por no existir en el momento de la publicación.

	Non-pregnant (n = 38) mean ± SD	First trimester (n = 75) mean ± SD	Second trimester (n = 32) mean ± SD	Delivery (n = 27) mean ± SD	Fatty acids in non-pregnant women, first and second trimester pregnancies and delivery (percentual values).
Myristic acid	0.90 ± 0.43	1.38 ± 0.88	1.59 ± 1.46	1.13 ± 0.31	
Palmitic acid	18.8 ± 1.35 ^a	23.43 ± 2.60 ^d	25.60 ± 3.04 ^f	28.20 ± 4.82	
Palmitoleic acid	1.68 ± 0.61 ^a	2.66 ± 0.97	2.69 ± 1.28	2.83 ± 0.74	
Stearic acid	7.81 ± 0.70 ^a	9.50 ± 1.78	8.91 ± 1.69 ^g	6.47 ± 1.01	
Oleic acid	19.56 ± 3.10	19.75 ± 3.81	18.97 ± 3.89 ^g	25.78 ± 3.89	
Linoleic acid	36.13 ± 4.46 ^a	27.86 ± 4.69	27.85 ± 4.50 ^f	23.71 ± 5.41	
Linolenic acid	0.51 ± 0.26	0.57 ± 0.69	0.43 ± 0.35 ^h	0.69 ± 0.53	
Dihomo-gamma-linolenic	2.21 ± 0.36	2.21 ± 1.54	2.13 ± 0.78 ^h	1.77 ± 0.46	
Arachidonic acid	8.36 ± 1.72	8.47 ± 2.02 ^e	7.55 ± 1.56 ^g	5.68 ± 1.20	
Eicosapentaenoic acid	0.93 ± 0.56 ^b	0.65 ± 0.75	0.51 ± 0.44	0.45 ± 0.32	
Docosahexaenoic acid	3.05 ± 0.64 ^c	3.68 ± 1.30	3.70 ± 1.23 ^h	3.18 ± 1.06	

Non-pregnant women versus first trimester pregnancies: ^ap < 0.00001; ^bp < 0.05; ^cp < 0.01
First trimester versus second trimester pregnancies: ^dp < 0.001; ^ep < 0.05
Second trimester pregnancies versus delivery: ^fp < 0.01; ^gp < 0.00001; ^hp < 0.05

- **P Sanjurjo, R Matorras and L Perteagudo.** *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. **Factor de Impacto: 1,209 (3 citas Internacionales).**

Hipótesis: Puesto que en estudios previos habíamos comprobado un descenso del ácido docosahexaenoico (principal Lcps de la familia w-3) a lo largo de la gestación y dado que el pescado azul es la fuente natural más importante del mismo, deberá existir una correlación entre la ingesta materna de este alimento y el status materno-fetal del aquel ácido graso.

Objetivo: Comprobar en un grupo de gestantes con diferente consumo de pescado azul las diferencias materno-fetales que pudieran establecerse en el momento del parto.

Material y Métodos: Se estudian 64 gestantes y sus hijos respectivos en el momento del parto diferenciando tres poblaciones: 1 alto consumo (> 4 raciones/mes) que correspondía a una ingesta de $54,4 \pm 20,5$ g/día y al 27% de la población total. 2 medio consumo (2-4 raciones/ mes) que correspondía a un consumo de $16,5 \pm 4$ g/día y al 40% de la población total. 3 bajo consumo (< 2 raciones/mes) que correspondía a una ingesta de $4,3 \pm 4$ g/día y al 33% de la población total. Se determinaron los ácidos grasos poliinsaturados de la membrana de los hematíes por una combinación de cromatografía en capa fina y de gases capilar.

Resultados: Se comprueban niveles más elevados de docosahexaenoico y eicosapentaenoico en las madres de elevada respecto a inferior ingesta de pescado azul durante la gestación ($6,14\% \pm 1,16\%$ vs. $5,4\% \pm 0,98\%$ y $0,56\% \pm 0,3\%$ vs. $0,39\% \pm 0,2\%$, respectivamente $p < 0,02$). En los recién nacidos la diferencia se centra en el eicosapentanoico que es superior en hijos de madres de elevado consumo ($0,32\% \pm 0,24\%$ vs. $0,17\% \pm 0,09\%$, $p > 0,01$). En la población de madres de elevado consumo se observaron valores más bajos de ácido araquidónico. Estos valores pueden observarse en la tabla original de la publicación:

Percentual values of phospholipid fatty acids in blood red cells in mothers regarding fatty fish intake

Acid	Superior intake (n=23) mean (%) \pm s.d.	Medium intake (n=19) mean (%) \pm s.d.	Inferior intake (n=22) mean (%) \pm s.d.
Mirystic	0.72 ± 0.33	0.71 ± 0.23	0.61 ± 0.24
Palmitic	28.69 ± 2.57	26.53 ± 1.94	27.99 ± 2.28
Palmitoleic	0.68 ± 0.46	1.08 ± 0.51	0.56 ± 0.41
Stearic	12.2 ± 2.55	10.07 ± 1.28	13.04 ± 2.95
Oleic	18.93 ± 2.33	19.95 ± 3.11	17.96 ± 2.52
Linoleic	12.41 ± 1.98	14.46 ± 1.73	12.84 ± 1.86
Linolenic	0.2 ± 0.17	0.37 ± 0.19	0.18 ± 0.13
Di-h-g-Linolenic	1.91 ± 0.59	2.4 ± 0.88	1.95 ± 0.53
Arachidonic	$11.15 \pm 1.61^*$	12.04 ± 2.11	$12.83 \pm 1.86^*$
Eicosapentaenoic	$0.56 \pm 0.3^*$	0.45 ± 0.3	$0.39 \pm 0.2^*$
Docosatetraenoic	3.53 ± 0.88	4.03 ± 1.02	3.8 ± 0.6
Docosapentaen, N6	1.01 ± 0.39	1.15 ± 0.37	1.01 ± 0.49
Docosapentaen, N3	1.56 ± 0.45	1.42 ± 0.47	1.4 ± 0.35
Docosahexaenoic	$6.14 \pm 1.16^*$	5.42 ± 0.93	$5.4 \pm 0.98^*$

Significant differences: * Inferior intake group in regard to superior intake group. Arachidonic ($p < 0.01$, $t = 3.25$). Eicosapentaenoic ($p < 0.02$, $t = 2.33$). Docosahexaenoic ($p < 0.02$, $t = 2.31$).

Percentual values of phospholipid fatty acids in blood red cells of newborn infants regarding maternal fatty fish intake

Acid	Superior intake (n=23) mean (%) \pm s.d.	Medium intake (n=19) mean (%) \pm s.d.	Inferior intake (n=22) mean (%) \pm s.d.
Mirystic	0.82 ± 0.54	0.72 ± 0.35	0.74 ± 0.23
Palmitic	30.9 ± 4.75	28.75 ± 3.02	31.1 ± 2.77
Palmitoleic	0.89 ± 0.53	1.22 ± 0.41	0.73 ± 0.26
Stearic	13.59 ± 3.79	11.51 ± 2.11	13.99 ± 2.48
Oleic	15.52 ± 3.82	17.15 ± 2.62	14.03 ± 2.66
Linoleic	6.16 ± 2.14	6.39 ± 1.25	5.7 ± 1.01
Linolenic	0.21 ± 0.2	0.34 ± 0.21	0.1 ± 0.09
Di-h-g-Linolenic	3.02 ± 1.07	3.41 ± 1.14	2.94 ± 0.49
Arachidonic	$16.08 \pm 3.42^*$	17.35 ± 2.61	$17.89 \pm 2.57^*$
Eicosapentaenoic	$0.32 \pm 0.24^*$	0.37 ± 0.2	$0.17 \pm 0.09^*$
Docosatetraenoic	4.21 ± 0.99	4.38 ± 1.03	4.48 ± 0.72
Docosapentaen, N6	1.49 ± 0.6	1.75 ± 0.49	1.52 ± 0.71
Docosapentaen, N3	0.57 ± 0.28	0.46 ± 0.22	0.46 ± 0.21
Docosahexaenoic	6.18 ± 1.67	5.82 ± 1.26	5.76 ± 1

Significant differences: * Inferior intake group in regard to superior intake group. Arachidonic ($p < 0.05$, $t = 2$). Eicosapentaenoic ($p < 0.01$, $t = 2.74$).

Discusión: Se comprueba una relación positiva ingesta-estructura respecto a la grasa poliinsaturada de la familia w-3. Por otro lado se comprueba también la competencia metabólica que existe entre las dos principales familias de poliinsaturados w3 y w6 debido a que comparten sistemas enzimáticos comunes para su síntesis endógena. Las consecuencias prácticas de este estudio son: 1-que es necesario una ingesta suficiente y equilibrada de ambas familias de Lcps y 2- que casi un tercio de la población de gestantes consumen cantidades inferiores a las recomendadas de DHA (250 mg/día).

- R Matorras, J I Ruiz, R Mendoza, N Ruiz, **P Sanjurjo**, J Rodríguez Escudero. *Fatty acid composition of fertilization-failed human Oocytes*. Human Reproduction 1998;13:2227-2230. **Factor de Impacto: 2,987.**

Hipótesis de Trabajo: Desconocimiento previo de la composición lipídica de los oocitos humanos que no resultan fértiles y posibilidad de especular sobre la relevancia de ciertos ácidos grasos en su función.

Material y Método: Se analizaron 150 oocitos prodecentes de 43 mujeres. La metodología empleada fue la cromatografía de gases capilar.

Resultados: La mayor parte de los ácidos grasos fueron saturados (79.22%), siendo el esteárico y el palmítico los más representativos. (38.65 % y 32.66%, respectivamente). En los monoinsaturados (14.27%), el oléico fue el más abundante (9.77%). Los poliinsaturados fueron el 6.5%. La relación w-6/w-3: 7.73. La relación eicosapentanoico (EPA)/ docosahexaenoico (DHA): 5.

Discusión: Esta composición mayoritaria de ácidos grasos saturados y monoinsaturados respecto a poliinsaturados (muy diferente y específica respecto a la mayoría de líquidos y tejidos biológicos: plasma, hematíes, hígado, cerebro, etc), sugiere una función energética del componente graso del oocito. Consideramos así mismo interesante y específico el hecho de que el EPA (C20:5w-3) sea cinco veces superior al DHA (C22:6w3), pudiendo traducir la importancia o necesidad de síntesis de derivados eicosanoides de EPA, tales como Prostaglandina I₃ o Leucotrieno B₅.

- R Matorras, L Perteagudo, **P Sanjurjo**, M Sasieta, JI Ruiz. *Long-chain w-3 polyunsaturated fatty acids and lipid pattern in the mother and the newborn infant*. J Perinat Med 1998;26:313-9. **Factor de Impacto: 1,221.**

Hipótesis de Trabajo: Puesto que los ácidos grasos poliinsaturados de larga cadena w3 (Lcps w3) tienen actividad sobre el metabolismo lipo y apoproteico (por ejemplo disminuyen la síntesis de VLDL de bajan la tasa de triglicéridos), diferentes ingestas y niveles durante la gestación modificarán el status lipoproteico en la madre y quizá en el feto y recién nacido.

Objetivos: Comprobar la correlación entre ingesta y niveles de Lcps w3 y el perfil lipo y apoproteico en la madre y en el recién nacido.

Material y Métodos: Se estudian 162 mujeres gestantes con características de normalidad y sus recién nacidos. Se efectúa una encuesta dietética en las gestantes para determinar la ingesta de los diferentes ácidos grasos y especialmente los Lcps w3. Se obtienen muestras de la madre y su recién nacido en el momento del parto para determinar niveles de Lcps w3 en plasma y fosfolípidos de los hematíes, así como los niveles plasmáticos de diferentes lipoproteínas y apoproteínas. La metodología empleada para la determinación de los diferentes ácidos grasos fue una combinación de cromatografía en capa fina y cromatografía de gases capilar.

Resultados: Los datos más relevantes de la encuesta dietética fueron: ingesta total PUFAw6: $13,8 \pm 7,9$ gr/día, ingesta total PUFA w3: $1,8 \pm 0,9$ gr/día. Ingesta Lcps w3: $0,74 \pm 0,52$ gr/día. Los resultados más relevantes del estudio fueron que en las madres el porcentaje plasmático de Lcpsw3 se correlacionaba positivamente con la Apoproteína A1 y con el HDL-Colesterol y negativamente con los triglicéridos, también el HDL-Colesterol materno se correlacionaba con el de su recién nacido, sin embargo no existía correlación entre la ingesta materna de Lcps w3 y las diferentes apo y lipoproteínas maternas o fetales.

Discusión: La falta de correlación entre la ingesta de Lcps w3 y el perfil lipídico materno-fetal puede deberse tanto a las características del rango dietético estudiado como a que los factores homeostáticos especiales del metabolismo lipídico durante la gestación que compensan las diferencias de ingesta. La demostración de que los niveles plasmáticos y tisulares de Lcps w3 influyen no sólo disminuyendo los triglicéridos (hecho ya conocido), sino aumentando las lipo y apoproteínas consideradas protectoras de aterogénesis (HDL-Colesterol, Apoproteína A1) puede ser un dato relevante y de importante trascendencia. En el estudio se demuestra también que el HDL-Colesterol materno correlaciona con el de su recién nacido. Se deduce pues que es posible influir en el status materno-fetal lipo y apoproteico en una etapa de la vida considerada de programación metabólica y en la que se perfila en el niño los patrones futuros de estas sustancias de gran repercusión para la prevención de las enfermedades degenerativas del adulto.

- R Matorras, A López de Larrucea, **P Sanjurjo**, JI Ruiz, Y Echevarría, A Nieto, L Perteagudo and L Aldámiz-Echevarría. *Increased tissue concentrations of arachidonic acid in umbilical artery and placental in fetal growth retardation*. Acta Obstet Gynecol Scand 2001;80:807-812 **Factor de Impacto: 1,209**

Hipótesis de Trabajo: La placenta es el órgano clave para el transporte de ácidos grasos poliinsaturados de larga cadena (Lcps) al cerebro fetal. Un lugar muy adecuado para comprobar el status fetal de Lcps es el estudio de la arteria umbilical del recién nacido. Puesto que el crecimiento intrauterino retardado (CIR) puede presentar problemas de función placentaria parece lógico pensar en una posible alteración de estos lípidos estructurales en esta población.

Objetivos: Comparar la composición acídica de los fosfolípidos de la arteria umbilical en el llamado crecimiento intrauterino retardado simétrico y asimétrico así como una población normal de control.

Material y Método: Se estudiaron 12 casos de CIR asimétrico, 27 de CIR simétrico y 78 casos control (recién nacidos con características de normalidad). La metodología fue una combinación de cromatografía en capa fina y de gases capilar.

Resultados: En los CIR el ácido araquidónico (AA) estaba aumentado tanto en la placenta ($24,05 \pm 2,78$ vs $22,46 \pm 2,93$) como en la arteria umbilical ($16,76 \pm 2,4$ vs $15,58 \pm 3,67$). Este incremento era superior en los llamados CIR asimétricos con respecto a los simétricos tanto en placenta ($25,7 \pm 2,32$ vs $23,32 \pm 2,68$) como en arteria umbilical ($18,06 \pm 1,46$ vs $16,14 \pm 2,53$).

Discusión: Según nuestro estudio y respecto a status de Lcps, el CIR se caracteriza por un incremento de AA en placenta y arteria umbilical quizá reflejando un diferente grado de movilización de los depósitos tisulares. Esta diferente composición arterial de los CIR respecto a los controles podría ligarse con los estudios epidemiológicos en que esta población está descrita como de mayor riesgo cardiovascular. El exceso de AA puede estar ligado a través de sus eicosanoides con fenómenos procoagulantes y proinflamatorios.

- R Matorras, JI Ruiz, L Perteagudo, MJ Barbazan, A Díaz, A Valladolid and P

Sanjurjo *Longitudinal study of fatty acids in plasma and erythrocyte phospholipids during pregnancy.* J Perinat Med.2001;29:293-297 **Factor de Impacto: 1,221**

Hipótesis de trabajo y objetivos del estudio: En nuestro estudio previo (P Sanjurjo et cols. Horm Met Res 1993;25:590-2) de tipo transversal se habían demostrado importantes variaciones a lo largo de la gestación de los ácidos araquidónico (AA) y docosahexaenoico (DHA) con importantes implicaciones en el neurodesarrollo fetal. Según sugerencias de los propios revisadores del estudio previo mencionado parecía importante comprobar estos cambios en un mismo grupo de gestantes a lo largo de su gestación a través de un estudio con diseño de tipo lineal.

Material y Método: Para ello se obtuvo el consentimiento de 36 mujeres captadas en la primera visita gestacional con una edad de $30,5 \pm 4,6$ años. Se obtuvieron muestras de sangre maternas en el primer, segundo y tercer trimestre de la gestación. Las muestras se procesaron para conseguir una transesterificación plasmática mediante el método de Lepage & Roy (Lepage G, CC Roy: *Direct transesterification of all classes of lipids in on-step reaction*. J Lipid Res 1986;27:114) y procesadas por cromatografía de gases capilar en un cromatógrafo de gases Hewlett Packard 5890 serie II (Palo Alto, California), usando columnas capilares tipo SP2330 y un detector de ionización de llama.

Resultados: Los resultados del perfil acílico del total graso plasmático a lo largo de la gestación podemos observar como principales hallazgos un aumento de los ácidos grasos saturados mirístico y palmítico junto a un descenso de los C20 y C22 PUFA tanto de las familias w-6 (20:3w-6, 20:4w-6, 22:4w-6 y 22:5w-6) como w-3 (22:5w-3 y 22:6w-3). Otros ácidos grasos monoinsaturados como los ácidos palmitoléico y oléico se incrementan pero sólo en el último trimestre de la gestación en relación a los dos anteriores.

Respecto al perfil acílico de los fosfolípidos totales de los hematíes merece ser destacado: respecto a los LCPs de la familia w-6, el ácido dihomo-gamma-linolénico (20:3w-6) se incrementa del primer trimestre respecto al 2º y 3º mientras el 22:5w-6 desciende en esos mismos periodos. En lo referente a la familia w-3, el ácido eicosapentanoico -EPA-(20:5 w-3) disminuye en el último trimestre, mientras el DHA (22:6w-3) se incrementa en los dos últimos trimestres de la gestación. Todos estos datos pueden apreciarse en la siguientes tablas:

Fatty acid	First trimester	Second trimester	Third trimester	Fatty acid	First trimester	Second trimester	Third trimester
14:0	0.57 ± 0.38	0.63 ± 0.37	0.66 ± 0.43	14:0 *	0.54 ± 0.12	0.74 ± 0.27	0.76 ± 0.27
16:0	34.32 ± 6.43	32.52 ± 1.70	32.80 ± 1.97	16:0 *	22.74 ± 1.82	24.5 ± 1.48	25.24 ± 1.49
16:1 w7	0.25 ± 0.17	0.20 ± 0.08	0.23 ± 0.09	16:1 w7*	0.89 ± 0.35	0.88 ± 0.53	1.26 ± 0.46
18:0	16.22 ± 4.78	16.04 ± 6.33	17.44 ± 7.00	18:0	8.41 ± 1.47	8.01 ± 2.33	7.24 ± 1.56
18:1 w9	12.95 ± 2.84	13.63 ± 2.26	13.57 ± 2.30	18:1 w9*	17.94 ± 3.11	19.29 ± 3.54	21.33 ± 3.10
18:2 w6	12.26 ± 3.10	12.30 ± 1.96	12.37 ± 2.08	18:2 w6#	34.50 ± 3.32	33.77 ± 4.63	33.33 ± 3.97
18:3 w3	0.14 ± 0.11	0.12 ± 0.04	0.13 ± 0.04	18:3 w3	0.37 ± 0.14	0.33 ± 0.14	0.36 ± 0.13
20:3 w6*	1.65 ± 0.14	2.03 ± 0.49	1.98 ± 0.59	20:3 w6#	1.91 ± 0.43	1.93 ± 0.34	1.71 ± 0.26
20:4 w6	11.90 ± 3.35	11.26 ± 2.19	10.45 ± 2.34	20:4 w6#	7.49 ± 1.01	6.15 ± 1.06	5.10 ± 0.78
20:5 w3#	0.64 ± 0.27	0.62 ± 0.21	0.50 ± 0.17	20:5 w3#	0.49 ± 0.19	0.46 ± 0.21	0.42 ± 0.23
22:4 w6	2.58 ± 1.08	2.49 ± 1.04	2.33 ± 1.06	22:4 w6#	0.52 ± 0.21	0.29 ± 0.21	0.22 ± 0.12
22:5 w6*	0.39 ± 0.15	0.54 ± 0.23	0.57 ± 0.19	22:5 w6#	1.13 ± 0.49	0.59 ± 0.50	0.55 ± 0.43
22:5 w3	1.44 ± 0.60	1.74 ± 0.72	1.43 ± 0.42	22:5 w3#	0.40 ± 0.15	0.27 ± 0.10	0.23 ± 0.09
22:6 w3*	4.68 ± 1.31	5.78 ± 1.25	5.58 ± 1.23	22:6 w3#	2.68 ± 0.66	2.78 ± 0.57	2.27 ± 0.48
Saturated FA	51.11 ± 10.24	49.19 ± 7.73	50.904 ± 8.46	Saturated FA*	31.69 ± 2.52	33.25 ± 3.30	33.24 ± 2.06
Monounsaturated FA	13.21 ± 2.80	13.82 ± 2.30	13.80 ± 2.25	Monounsaturated FA*	18.83 ± 3.23	20.17 ± 3.85	22.59 ± 3.36
w6 PUFA	28.78 ± 6.67	28.62 ± 4.84	27.70 ± 5.51	w6 PUFA #	45.55 ± 3.36	42.72 ± 4.87	40.91 ± 4.18
w3 PUFA*	6.91 ± 1.71	8.27 ± 1.68	7.54 ± 1.56	w3 PUFA#	3.94 ± 0.87	3.85 ± 0.73	3.29 ± 0.66
w6/w3 ratio	4.26 ± 0.86	3.52 ± 0.55	3.72 ± 0.51	w6/w3 ratio	12.27 ± 3.67	11.53 ± 2.82	12.95 ± 2.97

Percentages of fatty acids in erythrocyte phospholipids during pregnancy
Values represent mean ± SD
(* = significant increase $p < 0.05$) (# = significant decrease)

Percentages of fatty acids in plasma during pregnancy
Values represent mean ± SD
(* = significant increase $p < 0.05$) (# = significant decrease)

Discusión: De los resultados de nuestro estudio se desprende que las variaciones del acídograma plasmático y tisular (representado por la membrana del hematíe) a lo largo de la gestación son muy diferentes. En efecto mientras en el plasma los cambios más importantes se centran en el incremento de ácidos grasos saturados y monoinsaturados junto a un descenso de Pufas C20 y C22 de las familias w-6 y w-3, en la membrana del hematíe sólo encontramos variaciones apreciables de estos últimos ácidos grasos y de manera diferente al plasma. Con bastante probabilidad, los cambios observados en el plasma están en relación con el incremento fisiológico de los triglicéridos y las necesidades energéticas de la gestante, mientras los cambios observados en los tejidos (representados por la membrana del hematíe) traduzcan más las necesidades y el transfer fetal de LCPs de las familias w-6 y w-3 que iniciándose en el 1º trimestre sufren un gran incremento en el 3º.

En nuestro estudio previo transversal (Sanjurjo P, Matorras R, Ingunza N, Alonso M, Rodríguez-Alarcón J and Perteagudo L. *Cross-sectional study of percentual changes in total plasmatic fatty acids during pregnancy*. Horm Met Res 1993;25:590-592), que fue sólo del perfil acílico del total graso plasmático, los resultados más destacables se centraron en un incremento de los ácidos palmítico y oléico junto a un descenso de los ácidos araquidónico y docosahexaenoico, ambos cambios han vuelto a ser observados en el estudio que nos ocupa. Sin embargo, las variaciones observadas en el estudio longitudinal actual respecto al incremento del ácido palmitoleico o el descenso de otros LCPs como el C22:4 w6, C22:5n-6 y C22:5w-3, sólo han sido evidenciados en este último estudio probablemente merced a las ventajas que supone el tratamiento estadístico en una población longitudinal.

Los hallazgos encontrados en el perfil acílico de la membrana del hematíe podemos contrastarlos con estudios recientes (Al MDM, Houwelingen AC, Kester ADM, Hasaart THM, Jong AEP, Honstra G. *Maternal essential fatty acid pattern during normal pregnancy and their relationship to neonatal essential fatty acids status*. Br J Nutr 1995;74:55-68.).

El primero de ellos efectuado en gestantes alemanas y el segundo multicéntrico (Holanda, Hungría, Finlandia, Inglaterra y Ecuador) con la salvedad de que estos autores diferencian distintas fracciones de fosfolípidos. En ambos estudios se evidencia un descenso de Lcps w-6 y w-3 en general similar al descrito en nuestro estudio con la diferencia de que nuestras gestantes incrementan DHA del 1º al 2º-3º trimestre coincidiendo con un descenso de EPA, parece posible que las altas demandas fetales de DHA del final de la gestación puedan retroconvertir (via de Sprecher) EPA en DHA.

En el 2º estudio mencionado (Otto SJ, Houwelingen AC, Antal M, Manninen A, Godfrey K, Lopez-Jaramillo P, Honstra G. *Maternal and neonatal essential fatty acid status in phospholipids: an international comparative study*. Eur J Clin Nutr 1997;51:232-242), y merced a la determinación simultánea de acidogramas materno y fetal tisular fetal (vasos umbilicales), se postula que el feto es muy dependiente de la madre respecto a los LCPs w-3 pero relativamente independiente de los LCPs w-6. Esta sugerente hipótesis enlaza con la importancia que en diferentes estudios previos (Sanjurjo, Houwelingen, Connors) se ha dado a la relación entre la ingesta de pescado azul (principal fuente natural de LCPs w-3) durante la gestación y el adecuado status de PUFAs materno-fetales. En estos estudios se evidencia en general la necesidad de incrementar su ingesta durante la gestación puesto que aproximadamente un tercio de las gestantes no alcanza las recomendaciones internacionales. Serán necesarios nuevos estudios para definir: a/ las cantidades más precisas de pescado azul, b/ si es necesario tener en consideración la presencia de metales pesados vs. las cantidades requeridas, y c/ si las recomendaciones dietéticas deben variar a lo largo de los distintos trimestres de la gestación. En este último apartado nuestros datos y los de otros autores mencionados apuntan la necesidad de incrementar el aporte en el 2º-3º trimestre pero sin descuidar el periodo preplacentario donde el status nutricional materno va a ser responsable único de las iniciales demandas embrionarias.

INDICIOS DE CALIDAD

- ⇒ Estudio 1: Publicado en una importante y clásica revista pediátrica con un factor de impacto aceptable (**FI: 1,582**) (**7 citas internacionales entre 1991-2000, F.I: 0,95-3,95**). Demostró por vez primera en la literatura que un recién nacido, en tan sólo una semana con alimentación artificial, establece importantes diferencias bioquímicas respecto a los lactados al pecho. Estas diferencias en ácidos grasos poliinsaturados de larga cadena (localizados en cerebro, cerebelo, retina y todas las membranas celulares), pueden establecer en esta época (considerada de programación metabólica) menor grado de: agudeza visual, poder cognitivo y resistencia a las enfermedades degenerativas del adulto en los lactados artificialmente. El estudio realza la importancia de la lactancia materna para el desarrollo visual e intelectual del niño y por tanto en la prevención de deficiencias neurosensoriales.
- ⇒ Estudio 2: Publicado en una revista internacional de aceptable impacto: (FI: 1,91), ha sido citado en la literatura internacional en diversas ocasiones tras su publicación

hasta la actualidad. Pionero a nivel mundial en reportar los valores normales del acido-grama plasmático a lo largo de los diferentes trimestres de la gestación, encontrándose diferencias con la población no gestante. El hallazgo del descenso paulatino del ácido docosaheptaenoico (que se transfiere al feto fundamentalmente para organogénesis cerebral) a lo largo de la gestación, puede tener importantes implicaciones en las recomendaciones dietéticas a la gestante en aras a evitar posibles deficiencias en sus hijos.

- ⇒ Estudio 3: Publicado en una revista internacional de impacto aceptable: **(FI:1,221)**, ha sido citado en la literatura internacional. En estudios previos se habían sugerido malnutriciones específicas (entre ellas de grasa esencial) como posible causa del llamado crecimiento intrauterino retardado (principal causa de distrofia neonatal). Este estudio aunque parece cerrar esta hipótesis abre nuevos interrogantes como las diferencias en el ácido eicosapentaenoico (generador de prostaglandinas) entre las madres problema y las controles.
- ⇒ Estudio 4: Este estudio publicado en una revista internacional de aceptable impacto **(FI: 1,209)**, ha sido citado en la literatura internacional. Representó la primera publicación de los niveles materno-fetales de ácidos grasos en plasma y fosfolípidos de hematíes (como representante de lípidos de carácter tisular) en función de la ingesta de pescado azul durante la gestación (existía sólo alguno previo que relacionaba la ingesta de pescado y duración de la gestación: Olsen: Int J Epidemiol 1990;19:971). Nuestro estudio permite alertar sobre la necesidad de balancear la ingesta de ácidos grasos w6 y w3 en la embarazada al objeto de lograr una alimentación lipídica idónea que evite el desarrollo de posibles deficiencias neurosensoriales en el recién nacido.
- ⇒ El estudio 5 fue publicado en una revista internacional de impacto elevado **(FI: 2,987)** y ha sido citado en la literatura internacional. Es la primera aportación a la literatura de la composición lipídica del oocito humano. Sólo existían estudios previos en diferentes tipos de animales.
- ⇒ Se ofertaron resultados tanto de composición porcentual de ácidos grasos como de concentración neta (ng /oocito).
- ⇒ Los hallazgos demostraron una alta especificidad de composición cualitativa lipídica del oocito muy diferente a otros tejidos orgánicos.
- ⇒ Esta especial composición sugiere funciones del componente graso del oocito tanto energéticas (alta proporción de saturados) como bioactivas (posibilidad de síntesis de eicosanoides 3 por la elevada ratio EPA/DHA).

LOGROS ALCANZADOS

A. Artículos internacionales y su índice de impacto:

P Sanjurjo, J Rodríguez Alarcón, J Rodríguez Soriano. *Plasma fatty acid composition during the first week of life following feeding with human milk or formula*. Acta Pediatr Scand 1988; 77: 202-6 **F.I.: 1,582** (7 citas internacionales entre 1991-2000, I.I: 0,95-3,95)

P Sanjurjo, L Martín, J Rodríguez Alarcón, R Matorras, G Aranguren. *Polyunsaturated fatty acid in preeclampsia*. Am J Obstet Gynecol 1992;166:1223-4. **F. I.: 2,871**

P Sanjurjo, R Matorras, N Ingunza, M Alonso, J Rodríguez Alarcón, L Perteagudo. *Cross-sectional study of percentual changes in total plasmatic fatty acids during pregnancy*. Horm Met Res 1993;25:553-62. **F.I.: 1,91** 7 citas internacionales

R Matorras, L Perteagudo, A Nieto, and **P Sanjurjo**. *Intrauterine growth retardation and plasma fatty acids in the mother and the fetus*. Eur J Obst Gynecol Reprod Biol 1994;57:189-93. **F.I.: 0,884**

P Sanjurjo, R Matorras, N Ingunza, J Rodríguez Alarcón, L Perteagudo. *Blue fish intake and percentual levels of polyunsaturated fatty acids at labor in the mother and newborn infant*. J Perinat Med 1994;22: 337-344. **F.I.: 1,221**

P Sanjurjo, R Matorras and L Perteagudo. *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.

F. I.: 1,209 (3 citas internacionales)

R Matorras, J I Ruiz, R Mendoza, N Ruiz, **P Sanjurjo**, J Rodríguez Escudero. *Fatty acid composition of fertilization-failed human Oocytes*. Human Reproduction 1998;13:2227-2230. **F.I.: 2,987**

R Matorras, L Perteagudo, **P Sanjurjo**, M Sasieta, JI Ruiz. *Long-chain w-3 polyunsaturated fatty acids and lipid pattern in the mother and the newborn infant*. J Perinat Med 1998;26:313-9. **F.I.: 1,221**

R Matorras, L Perteagudo, **P Sanjurjo**, JI Ruiz. *Intake of long-chain w-3 polyunsaturated fatty acids during pregnancy and the influence of levels in the mother on newborn levels*. Eur J Obst Gynecol 1999;83:179-184. **F.I.: 0,884**

R Matorras, A López de Larrucea, **P Sanjurjo**, JI Ruiz, Y Echevarría, A Nieto, L Perteagudo and L Aldámiz-Echevarria. *Increased tissue concentrations of arachidonic acid in umbilical artery and placental in fetal growth retardation*. Acta Obstet Gynecol Scand 2001; 80:807-812 **F.I.: 1,209**

R Matorras, JI Ruiz, L Perteagudo, MJ Barbazán, A Díaz, A Valladolid and **P Sanjurjo**.
Longitudinal study of fatty acids in plasma and erythrocyte phospholipids during pregnancy. J Perinat Med.2001;29:293-297 **F.I: 1,221**

B- Líneas de investigación oficialmente subvencionadas:

(1)-DENOMINACIÓN: Ensayo terapéutico del surfactante en la membrana hialina.

ENTIDAD FINANCIADORA: F.I.S.

DURACIÓN : 1987 - 1991

IMPORTE DE LA FINANCIACIÓN : 7.030.000 Ptas.

LUGAR DE REALIZACIÓN DEL TRABAJO : Hospital Infantil de Cruces (Bilbao)

INVESTIGADORES: A.VALLS; SOLER; P.SANJURJO; J.R.SORIANO

(2)-DENOMINACIÓN: Valoración perinatal (materno-fetal) de los ácidos grasos poliinsaturados. Niveles en tejido placentario, plasma, hematíes y fosfolípidos de calostro.

ENTIDAD FINANCIADORA: F.I.S.

DURACIÓN: 1993 - 1995.

IMPORTE: 3.260.000 Ptas.

LUGAR DE REALIZACIÓN: Hospital Infantil de Cruces (Bilbao)

INVESTIGADOR PRINCIPAL : PABLO SANJURJO CRESPO.

(3)-DENOMINACIÓN: Ácidos grasos tisulares en placenta y arteria umbilical en el crecimiento intrauterino retardado y en el pretérmino.

ENTIDAD FINANCIADORA: FIS N° 96/1281

AYUDA concedida: 66.600 Ptas.

DURACIÓN : 1993 - 1995.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: PABLO SANJURJO CRESPO.

(4)- DENOMINACIÓN: Composición en ácidos grasos del tejido perineal de la parturienta y somatometría materna y neonatal.

ENTIDAD FINANCIADORA: FIS N° 97/1030

AYUDA concedida: 7.025.000 Ptas.

INVESTIGADORES: R. MATORRAS, P. SANJURJO, A. NIETO, S. GONZÁLEZ, J.I. RUIZ.

C- Tesis Doctorales

TÍTULO: Estudio de la madurez pulmonar, valor diagnóstico y pronóstico de la composición del surfactante pulmonar.

Doctorando: Adolfo Valls i Soler

Universidad del País Vasco, 1988

Calificación: Sobresaliente cum Laudem

TÍTULO: Ácidos grasos maternos y fetales, su relación con la ingesta y parámetros perinatales.

Doctorando: Lourdes Perteagudo Vázquez

Universidad del País Vasco, 1994

Calificación: Apto cum laudem.

Directores: Pablo Sanjurjo y Roberto Matorras

d- Libros y capítulos de libros

1. A. Valls y Soler, P. Sanjurjo, J. López de Heredia. "A controlled trial of CPD-choline administration in premature infants with respiratory distress syndrome". In: *Surfactant Replacement Therapy*: 362-368. Ed : B. Lachman. Springer- Verlag Berlin. Heidelberg 1988. CLAVE : LC.
2. P. Sanjurjo, L. Perteagudo, R. Matorras, J. Rodríguez-Alarcón. "Omega-3 fatty acids consumption during pregnancy and fetus-maternal levels". En: *New perspectives in infant nutrition*: 213-225. R. Ghraf, F. Falkner, B. Koletzko, J. Morán eds. Ergon 1993.

3. LÍNEA DE INVESTIGACIÓN METABÓLICO-NUTRICIONAL

DESCRIPCIÓN DE LOS PRINCIPALES ESTUDIOS

A-Estudios en Fibrosis Quística del Páncreas (Mucoviscidosis)

- **P Sanjurjo**, X Allué, J Rodríguez Soriano. *Fatty acids composition of lecithin fraction of mucus in cystic fibrosis* Lancet 1977;1:752
- X Allue and **P Sanjurjo**. *Triglycerides levels after Intralipid infusions in children with cystic fibrosis* Pediatrics 1978;61:924-925

Estos dos ya veteranos estudios publicados en revistas de alto índice de impacto (aunque el primero sólo en forma de carta al editor) son el fruto de una línea de investigación nutricional en una enfermedad metabólica tan paradigmática como la mucoviscidosis o fibrosis quística del páncreas.

El primero de ellos intentaba ahondar en la hipótesis de si pudiera haber una alteración cualitativa del surfactante pulmonar en estos pacientes que explicara, al menos parcialmente, algún aspecto de la patología pulmonar que no explicaba suficientemente el aumento de la viscosidad del moco. En ese momento habíamos puesto a punto técnicas de estudio bioquímico para el estudio de la membrana hialina del prematuro que pudimos extrapolar a la fibrosis quística. Se estudió un grupo pequeño de pacientes y controles (7 y 10 respectivamente) debido a las dificultades de toma de muestra y también a que por aquel entonces el número de pacientes en seguimiento era mucho más reducido que en la actualidad (que rondan el centenar). La metodología fue una combinación de cromatografía en capa fina (para separar la lecitina del resto de los lípidos) y cromatografía de gases para separar los diferentes ácidos grasos. Los resultados demostraban una reducción del ácido palmítico en la lecitina del moco bronquial de los pacientes con fibrosis quística respecto a la población control ($46,4\% \pm 7,6$ vs $68,3\% \pm 7,3$ $p < 0,001$).

Puesto que el contenido en ácido palmítico de la lecitina es el que proporciona poder tensioactivo a la molécula, se podía deducir que el surfactante pulmonar de los pacientes con la enfermedad era de peor calidad (respecto a la posibilidad de colapso alveolar durante la espiración) y que este hecho contribuía a la fisiopatología pulmonar de estos pacientes. Por otro lado se había descrito en estos pacientes una deficiencia en ácidos grasos esenciales (Chase HP: Pediatrics 1976;57:441) atribuida a la esteatorrea crónica, esto enlaza con estudios de experimentación animal (Kyriakides ec, Beeler DA, Edmons RH, Balint JA Biochem Biophys Acta 1976;57:441) donde se demuestra que ratas defi-

cientes en ácidos grasos esenciales presentan una alteración del surfactante bastante similar a la reportada en nuestro estudio.

El segundo estudio en este mismo tipo de pacientes tuvo por objetivo alertar sobre los efectos secundarios de un tratamiento de actualidad en aquellos momentos: el uso de Intralipid endovenoso. La caracterización por algunos autores de una deficiencia en ácidos grasos esenciales en la Fibrosis Quística de Páncreas (Chase HP: *Pediatrics* 1976;57:441) como posible epifenómeno de su esteatorrea crónica, llevó a una escuela australiana (Elliot RB: *A therapeutic trial of fatty acid supplementation in cystic fibrosis* *Pediatrics* 1976;57:474) a recomendar el uso de Intralipid endovenoso (una emulsión de triglicéridos de soja emulsificacados con fosfolípidos de yema de huevo que se utiliza habitualmente en Alimentación Parenteral). Nosotros teníamos experiencia con este producto en Alimentación Parenteral (mi Tesis Doctoral fue precisamente sobre los efectos secundarios del uso de Intralipid en la Alimentación Parenteral). La dosis propuesta por unidad de tiempo para el tratamiento nos parecía difícil de ser aclarada en el torrente circulatorio y nos propusimos realizar un estudio para comprobarlo.

Para ello analizamos los niveles de triglicéridos tras la infusión de Intralipid a 6 niños con fibrosis quística del páncreas. La dosis empleada para tres casos fue la recomendada por Elliot en su publicación de *Pediatrics* 1976 (2g/Kg Peso en 4 horas de infusión). Otros tres pacientes se les administró 1 g/Kg Peso durante el mismo periodo de tiempo. Los triglicéridos fueron determinados en situación basal y tras 2, 4, 6 y 24 horas después de la infusión de Intralipid. El grupo de dosis recomendada (2 g/Kg) tuvo una importante elevación de los triglicéridos para las 2 y 4 horas superando en todos los casos los 600 mg/dl, además tuvieron síntomas como palidez, náuseas y sensación de malestar. Sin embargo en el grupo de dosis reducida la elevación de triglicéridos no superó los 350 mg/dl en ningún caso y no aparecieron síntomas clínicos. Por otro lado pudimos comprobar la eficacia de ambas dosis respecto a corregir la deficiencia en ácidos grasos esenciales.

B- Estudios de dislipemias y prevención pediátrica de la aterogénesis

1. **P Sanjurjo**, P Martul, M Sasieta, P Lafuente, F Ariza, I Cabeza.. *Treatment with probucol of children with familial hypercholesterolaemia*. *Acta Paediatr. Scand.* 1988; 77: 132-135. CLAVE : RAI. **F.I.:1,582**
2. **P Sanjurjo**, M Aranzabal, M Sasieta, M Rueda, N Ingunza y J Rodríguez Soriano. *Efecto de los cambios en el estilo de vida sobre la tensión arterial y las lipoproteínas en una población pediátrica de riesgo de enfermedades coronarias*. *Clin Invest Arterioscl* 1991; 3: 76-79.

3. MA Piñán Francés, M Sasieta Altuna, **P Sanjurjo** Crespo. *Factores hemostáticos en poblaciones pediátricas con riesgo aterogénico*. Clin Invest Arterioscl 1992; 4: 5-8. CLAVE: RAN-2.
4. **P Sanjurjo** Crespo, M Aranzábal Agudo, N Ingunza Aguirre, M Sasieta Altuna, J Rodríguez Soriano. *Población pediátrica de riesgo cardiovascular. Valoración de los ácidos grasos plasmáticos*. An Esp Pediatr 1992; 37 (4): 296-298. CLAVE: RAN-1.
5. **P Sanjurjo** Crespo, J Aranceta, C Pérez.: *La merienda y el consumo de golosinas en el manejo de las dislipemias y en la prevención pediátrica de la aterogénesis*. An Esp Pediatr 1995; 42: 123-129.
6. E Alustiza, E Blarduni, L Aldámiz-Echevarría, MT Aranzábal, R Ugarte, E Gorostiza, M de Miguel y **P Sanjurjo** (Grupo Kursaal). *Presentación de un score en la prevención de la enfermedad cardiovascular*. Libro de Actas del XI Congreso de la Sociedad de Pediatría Extrahospitalaria de la A.E.P. San Sebastián 4-7 Septiembre 1997. An Esp Pediatr 1997; supl 108: 63-65.
7. **P Sanjurjo**. *Importancia del pediatra en la prevención de la enfermedad cardiovascular*. Libro de Actas del XI Congreso de la Sociedad de Pediatría Extrahospitalaria de la A.E.P. San Sebastián 4-7 Septiembre 1997. An Esp Pediatr 1997; supl 108: 55-58.
8. AL García Otín, E Fauré, F Calvo, JI Ruiz, D Recalde, **P Sanjurjo**, M Pocovi. *Two novel missense mutations in lpl gen,g273v and r306h, in a subject with type i hyperlipoproteinemia* Abstracts of the XII International Symposium on Atherosclerosis, Stockholm, Sweden 2000.

El estudio 1 describe la respuesta al probucol de 9 pacientes pediátricos afechos de hipercolesterolemia familiar (rango de edad 2-12 años). Se consiguió un descenso del colesterol total de 17,1%. El HDL-Colesterol también descendió en valores absolutos pero no relativos al total. Se concluía que, a pesar de la efectividad sobre el colesterol total, el uso de Probucol en la época pediátrica debería ser cuestionado por su efecto sobre el sistema reverso del colesterol.

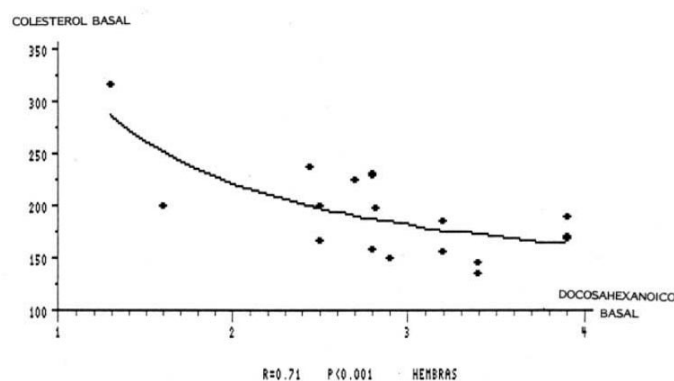
El estudio 2 se realizó en un grupo de 25 niños (12 varones y 13 mujeres) con una edad media de 11 años, hijos de padres que habían tenido un infarto de miocardio antes de los 50 años de edad. Se ha valorado la situación basal en cuanto a: a/ ingesta calórica y grasa, b/ datos somatométricos: peso, talla, índice de Quetelet, pliegues subescapular y tricipital, Tensión Arterial Sistólica y Diastólica, y c/ datos bioquímicos: colesterol, HDL-colesterol, triglicéridos, Apoproteínas A1 y B, así como las variaciones de estos parámetros

bioquímicos tras 1 año de intervención con una dieta baja en grasa y colesterol (tipo Fase I del National Cholesterol Program de USA) y modificaciones en el estilo de vida (evitar sedentarismo y toxicomanías). Tras el periodo de intervención se observó una disminución significativa de la tensión arterial diastólica pero descendieron significativamente factores de protección tales como el HDL-Colesterol y la Apoproteína A1 ($p < 0,01$).

Este es uno de los primeros estudios donde se ponía en duda la eficacia de la llamada dieta prudente americana y se apostaba por una dieta normograsa rica en ácido oléico como nuestra dieta mediterránea.

En **el estudio 3** se estudiaron tres grupos de niños: Grupo 1 estaba constituido por 44 niños (15 varones y 29 mujeres) considerados población futura de riesgo aterogénico (hijos de padres con infarto de miocardio antes de los 50 años de vida), el grupo 2 fueron 19 niños diagnosticados de hipercolesterolemia familiar (10 varones y 9 mujeres), y el grupo 3 que servía de control por 60 niños sanos (25 varones y 35 mujeres). El objetivo principal del estudio fue comparar factores hemostáticos de la coagulación (Antitrombina III, Plasminógeno, Proteína S, Proteína C, activador hístico del plasminógeno, el fibrinógeno y el factor VII) y observar las principales diferencias. Los hallazgos más relevantes fueron: en el grupo 1 en situación basal (antes del comienzo de la dieta) tres factores mostraron diferencias con el grupo control: la Antitrombina III y proteína S estaban descendidas y la Proteína C elevada. Además, los pacientes con Hipercolesterolemia Familiar sometidos a tratamiento con fármacos hipolipemiantes (resinas de intercambio iónico) mostraron un descenso de Antitrombina III con respecto a los de este mismo grupo que sólo efectuaban dieta. Consideramos que las conclusiones del estudio son que los parámetros homeostáticos deben ser controlados en las poblaciones de medio y alto riesgo aterogénico y ser incluidos en los protocolos analíticos de seguimiento.

El estudio 4 se realizó en un grupo de 37 niños (hijos de pacientes con infarto de miocardio precoz-antes de los 50 años) en los que se valoraron los ácidos grasos del total lipídico plasmático en situación basal y tras un año de intervención consistente en modificaciones en el estilo de vida (que básicamente comportaba: dieta normocalórica y variada, inducción al ejercicio físico y evitar toxicomanías). Se compararon los resultados basales y finales así como los basales respecto a una población control. Destacan en situación basal y en la población de estudio (hijos de padres con padecimiento de infarto de miocardio) valores superiores de ácidos palmitoleico (C16:1w7) y dihomo-gamma-linolénico (C20:3w6) respecto a la población control. En el estudio de correlaciones se apreciaba una correlación significativa entre colesterol y DHA:



Correlación docosahexanoico basal/colesterol basal.

Tras el periodo de intervención se normaliza el ácido palmitoleico persistiendo elevado el dihomo-gammalinolénico. Como consecuencia práctica de estos hallazgos parece de utilidad recomendar una dieta tipo mediterráneo que comporte la ingesta de pescado azul (principal alimento vehiculizador de ácidos grasos w3). Con ello conseguiremos mejorar la ratio w6/w3 (dibalanceada por el exceso de C20:3w6) y sobre todo equilibrar la acción de sus eicosanoides correspondientes (prostaglandinas y leucotrienos). Es conocido que los eicosanoides de la familia w6 pueden comportarse (en situación de exceso como es el caso de la población de estudio) como procoagulantes, proinflamatorios y elevadores de la tensión arterial.

El estudio 5 tuvo como objetivo primordial efectuar una orientación respecto a cierto aspecto específico del manejo dietético de las poblaciones pediátricas con riesgo aterogénico: el consumo de snacks, “golosinas”. Efectuamos una clasificación según contenido en grasa saturada, sodio, aditivos, conservantes y colorantes, estableciendo un score de riesgo de los diferentes snacks. Así mismo se efectuaban recomendaciones alternativas para la merienda como: fruta, zumos de fruta, bocadillos de pan natural con: aceite de oliva, aceite y tomate, atún, sardinas, anchoas fritas o rebozadas, membrillo y queso fresco desnatado, fiambres de ave bajos en grasa, patés de soja, yoghurt natural descremado. Se concluía que no todas las golosinas son igualmente aterogénicas y que existen alternativas suficientes para programar una merienda adecuada tanto para la población pediátrica general como para la que presenta un moderado o elevado riesgo aterogénico.

Los estudios 6 y 7 representan un trabajo en equipo entre la pediatría hospitalaria y extrahospitalaria para la prevención pediátrica de la arteriosclerosis. Se logró validar con un modelo matemático un score de riesgo cardiovascular para el niño que permitía diferenciar poblaciones pediátricas de: alto, moderado y bajo riesgo cardiovascular

(ver tabla en capítulo de introducción). Los factores de mayor peso considerados fueron: edad, sexo, antecedentes familiares, niveles de colesterol, tensión arterial para la talla, índice ponderal, ejercicio físico y presencia de toxicomanías (ver Tabla 3 de Introducción).

Este estudio fue muy bien aceptado y asumido por la pediatría en general. Constituye una herramienta de mucha utilidad ya que permite clasificar en la población pediátrica general los diferentes niveles de asistencia requeridos. Los niños de alto riesgo que probablemente requerirán medidas farmacológicas deberán ser atendidos en Unidades Especializadas, los de riesgo moderado y leve que van a requerir controles periódicos y modificaciones en el estilo de vida serán atendidos por el pediatra de Atención Primaria. Este modelo de actuación por niveles asistenciales propuesto en nuestro estudio a través de la medición de este score está imponiéndose y generalizándose en todo el país.

El estudio 8 es un ejemplo de la actuación a nivel terciario (Centro Especializado) en la prevención pediátrica de la enfermedad cardiovascular. Es también un ejemplo de colaboración con Unidades superespecializadas. Se trataba de una dislipemia muy infrecuente, la hiperlipemia tipo I por déficit en lipoproteín-lipasa, en la que además de caracterizar el defecto enzimático se llegó al diagnóstico molecular encontrándose dos mutaciones en distintos alelos (G273V) y (R306H) que no habían sido descritas.

C- Estudios en Citrulinemia Neonatal

- **P Sanjurjo**, J Rodríguez Soriano, A Vallo, A Arranz, V Rubio. *Neonatal Citrullinaemia with satisfactory mental development*. Eur J Pediatr 1991;150: 730-1 (**F.I.: 1,220**) (Citado en Eur J Pediatr **F.I.: 1,220**)
- **P Sanjurjo**, J Rodríguez Soriano. *Management of neonatal citrullinaemia*. J Pediatr 1993; 123: 838-9. (**F.I. : 3,536**)

Resumen: Estas dos publicaciones son fruto de la experiencia en un caso de enfermedad de muy baja frecuencia la citrulinemia con debut neonatal. Existían muy pocos casos en el mundo cuando tuvieron lugar estas publicaciones y su pronóstico era infausto. De 13 casos recopilados en el mundo el 75% había fallecido y el resto presenta graves deficiencias neurológicas(Tenenbaum D, Petion AM, Desgres J, Nivelon-Chevalier A, Gambert P, Nivelon JI. *Traitement de la citrulinémie. A propos de cas pris en charge dès naissances. Intérêt des acides alpha-cétoniques*. Arch Fr Pediatr 1987;44:855-861). Nuestro caso quizá por la posibilidad de diagnóstico muy precoz que permitió una actitud terapéutica muy temprana y también por la introducción terapéutica de carnitina, presentó una evolución más benigna que los casos previamente descritos. Este estudio ha sido

referido en la literatura internacional (W Sperl: Eur J Pediatr 1992;151:792) y tomado como ejemplo de la posibilidad de que, una enfermedad metabólica de curso tan maligno, pueda presentar un pronóstico no tan infausto con menor alcance neurológico.

Se trataba de una niña nacida de padres no consanguíneos y cuyo primer hijo había fallecido en el periodo neonatal (48 h de vida) con un cuadro clínico en el que bioquímicamente destacaba una hiperamonemia marcada.

El amonio de esta niña determinado en sangre de cordón estaba en límites normales (80 ug/dl), por precaución se inició una dieta muy limitada en proteínas (0,5 gr/Kg/día). A pesar de ello la concentración de amonio se elevó bruscamente a 470 ug/dl que obligó a un tratamiento farmacológico con arginina intravenosa (700 mg/kg/día) y carnitina (100 mg/Kg/día). Con estas medidas el amonio descendió a 88 ug/dl. Se estableció un diagnóstico de citrulinemia en base a los específicos análisis del aminograma plasmático donde se podía observar unas elevadísimas cifras de citrulina (2397 umol/L vs 5-15 umol/L de valor normal) junto a un descenso de la arginina plasmática (69 umol/L vs 80-120 umol/L como valores normales). La confirmación diagnóstica se realizó a los 9 meses mediante estudio de fibroblastos que mostraba un déficit de arginín-succinato sintetasa.

Manteniendo como terapéutica de base: una ingesta limitada en proteínas (1,5 g/Kg/día), cetóanálogos de aminoácidos (0,25 gr/kg/día), arginina (300 mg/Kg/día) y carnitina (50 mg/Kg/día), la paciente no sólo vivía al tercer año sino que presentaba un aceptable desarrollo motor con un retraso evidente en el lenguaje.

Especulábamos con que la sospecha diagnóstica muy precoz y sobre todo la intervención terapéutica tan temprana había sido la causa de que este caso evolucionara mejor que los previamente descritos, también que la utilización de carnitina permanente (sólo había sido utilizada en las crisis agudas), podría haber jugado algún papel.

D-Enfermedades metabólicas y ácidos grasos poliinsaturados

1. **P Sanjurjo**, L Perteagudo, J Rodríguez Soriano, A Vilaseca and J Campistol. *Polyunsaturated fatty acids status in patients with phenylketonuria*. J Inher Met Dis. 1994;17:704-9. **(F.I.: 1,790)**. 7 citas internacionales
2. **P Sanjurjo**, J I Ruiz, M Montejo. *Inborn Errors of Metabolism with a protein restricted diet effect on the polyunsaturated fatty acids*. J Inher Met Dis 1997. **(F.I.: 1,790)**
3. J I Ruiz, L Aldámiz-Echevarría, J Arrizabalaga, L Aquino, P Jimeno, G Pérez-Nanclares and **P Sanjurjo**. *Polyunsaturated fatty acid deficiency during dietary treatment of very long-chain dehydrogenase deficiency*. J Inher Met Dis 2001 **(F.I.: 1,790)**

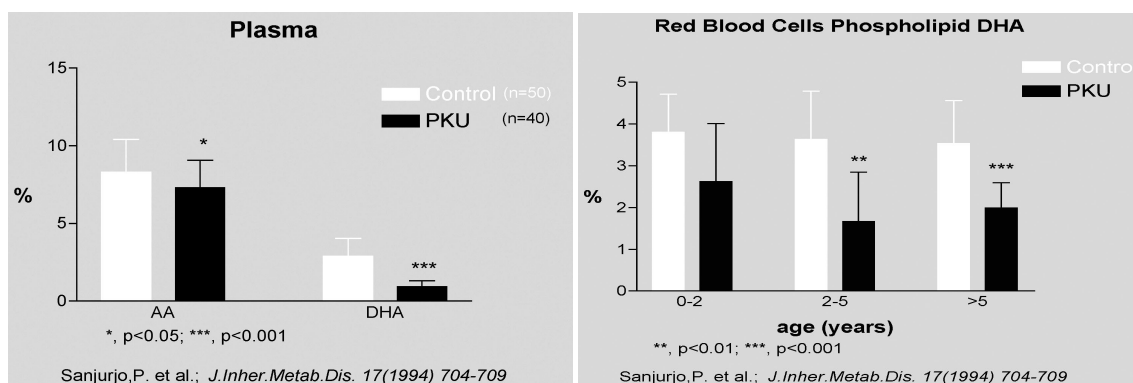
Resumen: Estos tres artículos están basados en una hipótesis de trabajo muy similar. Determinados grupos de errores innatos del metabolismo se comportan como verdaderos “modelos biológicos” por el especial tipo de dieta que su trastorno molecular les obliga a mantener. Así, en los dos primeros estudios se describen enfermedades metabólicas en las que resulta necesaria una importante restricción proteica, de modo que estos pacientes tienen excluidos de su dieta alimentos de elevado contenido proteico como carne, pescado, huevo, leche y derivados. La propia lactancia materna debe ser limitada. La consecuencia es que se suprimen todos los alimentos naturales que vehiculizan los ácidos grasos poliinsaturados de larga cadena (Lcps) constituyéndose en una población de riesgo de déficit de estas sustancias que participan en el neurodesarrollo y en muchas funciones de membrana.

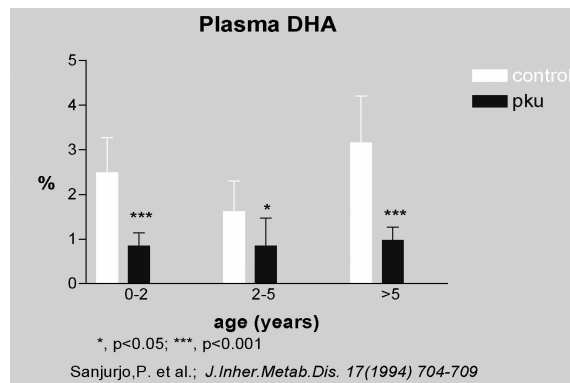
El primer estudio en pacientes fenilcetonúricos confirmó las hipótesis al comprobarse un déficit de Lcps, especialmente de docosahexaenoico (DHA). Sin embargo este hallazgo no descartaba que el problema bioquímico-molelucar (exceso de fenilalanina por déficit de fenilalanina-hidroxilasa) jugara un papel en el déficit encontrado (por ejemplo disminuyendo la síntesis de DHA a partir de su precursor el ácido α -linolénico a través de un efecto negativo sobre los sistemas enzimáticos:elongasas-desaturasas). Para ello realizamos un segundo estudio en otros grupos de enfermedades metabólicas que compartiendo el tipo de dieta tuvieran diferente base molecular. La similitud de los hallazgos (déficit DHA), nos permitió concluir que era un problema nutricional. También que de una manera cautelosa estos hallazgos podrían extrapolarse a la población sana apoyando las hipótesis que el niño a determinadas edades de la vida debe recibir directamente cierta cantidad de Lcps sin basar toda su nutrición en el uso exclusivo de sus precursores: linoleico y α -linolénico.

En **el estudio 1** Considerábamos en la discusión que puesto que el ácido docosahexaenoico (DHA) es un componente esencial de cerebro, cerebelo y retina y dada la tendencia a la encefalopatía de estos pacientes, sería necesario revisar y complementar la dieta de los mismos. Un solo estudio previo con menor número de pacientes había sido reportado con resultados similares (Galli C, Agostoni C, Mosconi C, Riva E, Salari PC, Giovanini M. *Reduced plasma C-20 and C22 polyunsaturated fatty acids in children with phenylketonuria during dietary intervention.* J Pediatr 1991;119:562-567), sin embargo en este estudio no encontraron diferencias tisulares como en el nuestro y se desdramatizaba este problema nutricional. A partir de nuestro estudio y razonamientos, se consideró la suplementación y ya las dietas de estos pacientes están adicionadas con ácidos grasos poliinsaturados de larga cadena. Por otro lado nosotros argumentábamos

que de alguna manera los resultados encontrados en la población de fenilcetonuria podrían ser extrapolados a la población general como un argumento a la suplementación de estas sustancias en el niño sano que no se beneficia de lactancia materna, trascendiendo así los resultados del propio estudio. Comentábamos finalmente en la discusión que para estar seguros de que la deficiencia en DHA era sólo debida a un problema nutricional exclusivo (y no influenciado por el problema molecular de esta enfermedad) sería necesario comprobar estos hallazgos en otros grupos de enfermedades metabólicas que compartiendo el tipo de nutrición (dieta muy limitada en proteínas), presentarían una base molecular diferente. Este es el motivo del estudio 2 que se describe a continuación.

El estudio 2 se efectuó con dos grupos de enfermedades metabólicas: un tipo de acidemia orgánica, la acidemia metil-malónica, y los trastornos del ciclo de la urea. En ambas resulta muy necesario implantar una dieta muy limitada en proteínas teniendo una base molecular diferente entre sí y con la población previa estudiada (fenilcetonuria). Se estudiaron 5 pacientes con acidemia metilmalónica (AMM) y 8 pacientes con enfermedades del ciclo de la urea (UCD) y se compararon con una población control. La metodología fue similar al estudio descrito previamente. Los resultados más relevantes del estudio fueron: 1. Tanto en plasma como en fosfolípidos de hematíes los pacientes metabólicos estudiados presentaban menor porcentaje de ácido docosahexaenoico ($0,91\% \pm 0,53$ vs $2,88\% \pm 1,17$ en plasma $p < 0,001$ y $2,07\% \pm 0,92$ vs $3,62\% \pm 1,01$ en hematíes $p < 0,001$) y 2. menor porcentaje plasmático de ácido araquidónico ($5,22\% \pm 2,02$ vs $8,3\% \pm 2,11$ $p < 0,001$). Ver tablas:



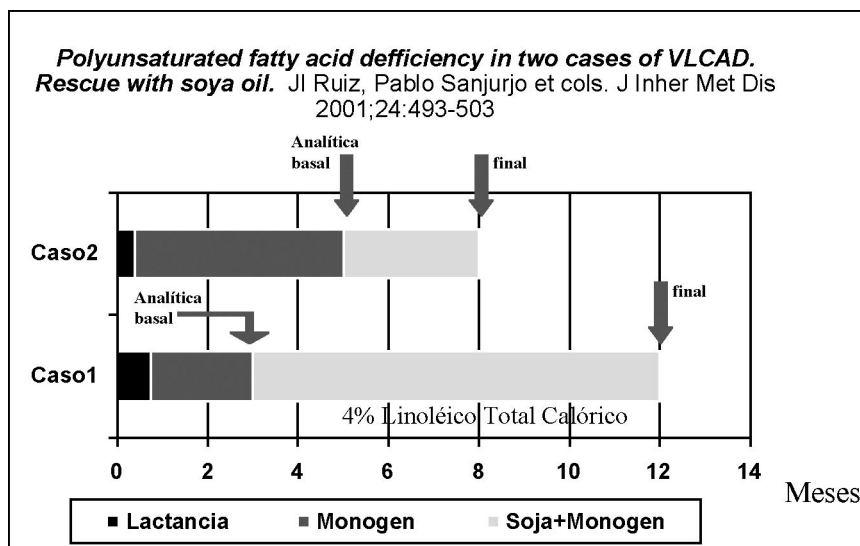


Se confirmaba así la hipótesis de que el déficit de ácidos grasos poliinsaturados de larga cadena (fundamentalmente del representante más genuino de la familia $\omega 3$: el ácido docosahexaenoico) era debido a un problema de índole nutricional y no debido a problemas bioquímicos derivados de cierta patología molecular que pudiera intervenir negativamente en las vías de síntesis de estas sustancias. No se compara este trabajo con estudios similares en estos grupos de enfermedades metabólicas porque era la primera vez que se reportaba este hecho en la literatura. Con este nuevo estudio las posibilidades de extrapolar los hallazgos a la población pediátrica general se incrementaban. Así, en mi opinión, el menor nivel en ácido docosahexaenoico encontrado en los pacientes metabólicos que obligadamente deben de realizar una dieta muy limitada en proteínas (y que se comportan como verdaderos modelos biológicos nutricionales) supone un argumento a favor de que una determinada cantidad de ácidos grasos poliinsaturados de larga cadena preformados (y no exclusivamente en forma de sus precursores linoleico y linolénico) son necesarios en la alimentación general infantil sobre todo en los primeros años de la vida. En todo caso los grupos de pacientes metabólicos descritos (fenilketonuria, acidemia metil-malónica y enfermedades del ciclo de la urea), son poblaciones de riesgo de déficit de estas sustancias y deben ser suplementados para conseguir una nutrición óptima y evitar muy probables deficiencias neurosensoriales.

El tercer estudio se efectuó en dos pacientes afectados de un trastorno de beta-oxidación grasa (específicamente un déficit de deshidrogenasa de ácidos grasos de muy larga cadena, una enfermedad de muy baja frecuencia) que habían sido alimentados exclusivamente con una dieta artificial, especialmente diseñada para estos pacientes por un laboratorio y que era moderadamente hipograsa y muy enriquecida en ácidos grasos de cadena media (MCT), estando los precursores esenciales (linoleico y linolénico) poco representados sobre todo el primero de ellos (alrededor del 1% del total calórico).

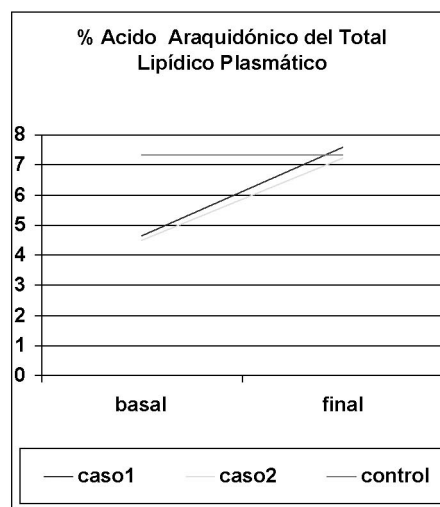
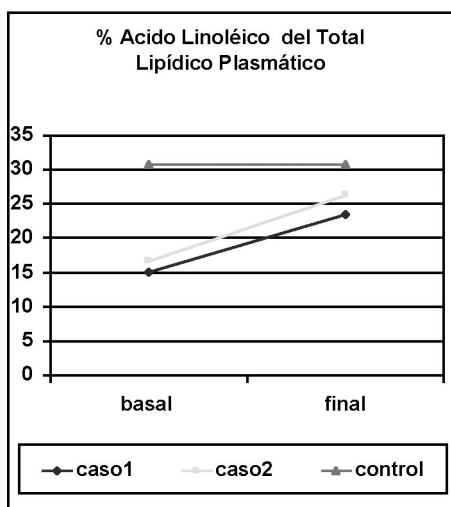
Tras cinco meses con este tipo de dieta los dos pacientes desarrollaron una deficiencia en linoleico, araquidónico y docosahexaenoico que se corrigió parcialmente (los dos primeros pero no el docosahexaenoico) añadiendo a la dieta un aceite rico tanto en linoleico como en linolénico (soja).

En la siguiente tabla puede verse el diseño del estudio:

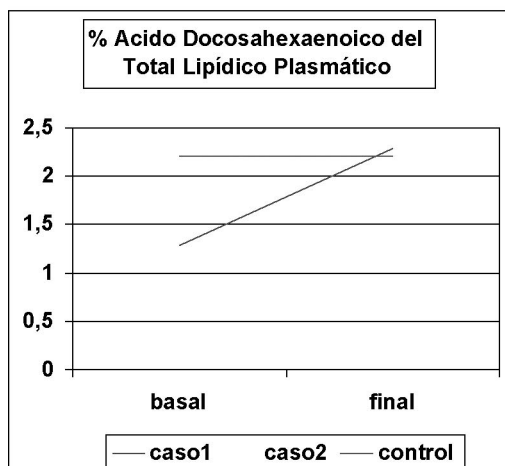


En las siguientes tablas se presentan los resultados más relevantes del estudio en situación basal y final y en diferentes fracciones lipídicas:

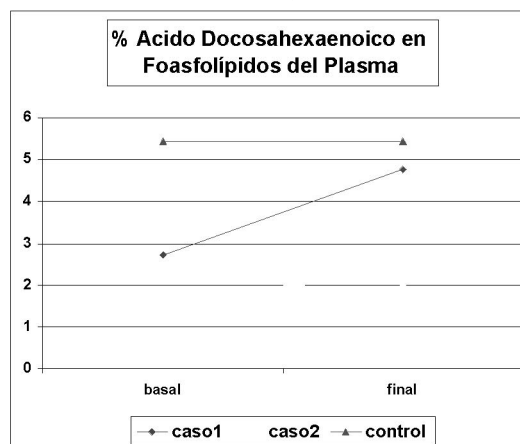
Polyunsaturated fatty acid deficiency in two cases of VLCAD. Rescue with soya oil. JI Ruiz, Pablo Sanjurjo et cols. J Inher Met Dis 2001;24:493-503



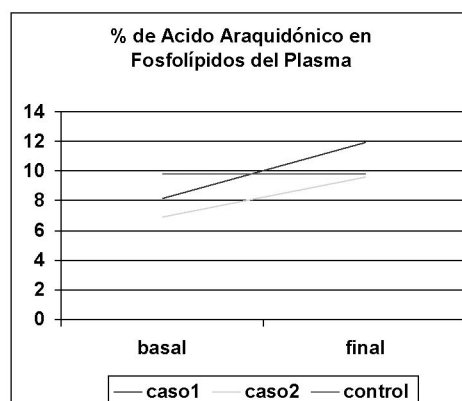
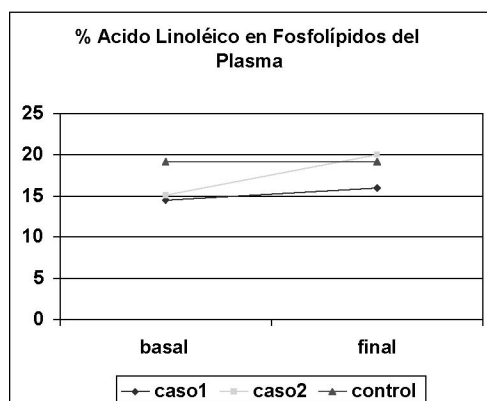
Polyunsaturated fatty acid deficiency in two cases of VLCAD. Rescue with soya oil. JI Ruiz, Pablo Sanjurjo et cols. J Inher Met Dis 2001;24:493-503



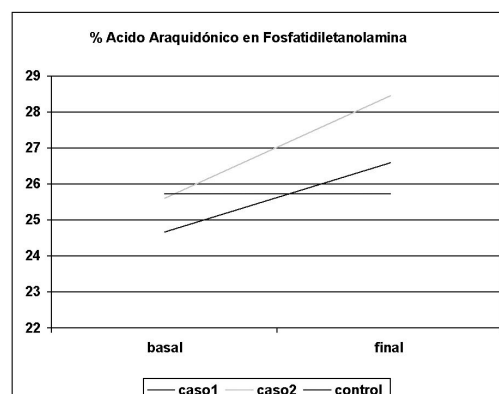
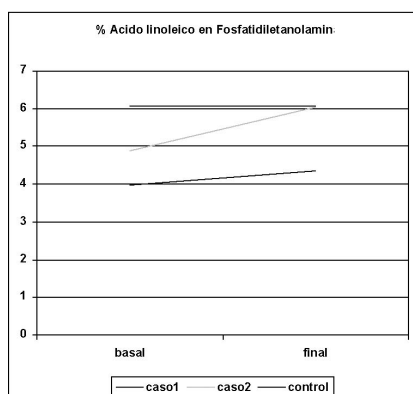
Polyunsaturated fatty acid deficiency in two cases of VLCAD. Rescue with soya oil. JI Ruiz, Pablo Sanjurjo et cols. J Inher Met Dis 2001;24:493-503



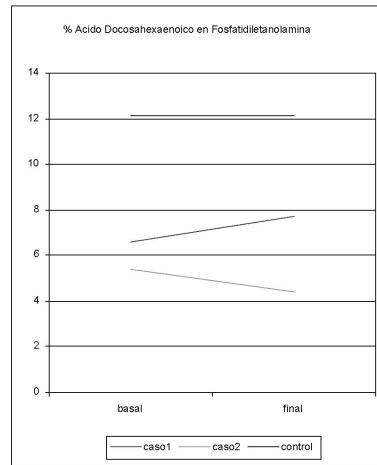
Polyunsaturated fatty acid deficiency in two cases of VLCAD. Rescue with soya oil. JI Ruiz, Pablo Sanjurjo et cols. J Inher Met Dis 2001;24:493-503



Polyunsaturated fatty acid deficiency in two cases of VLCAD. Rescue with soya oil. JI Ruiz, Pablo Sanjurjo et cols. J Inher Met Dis 2001;24:493-503



Polyunsaturated fatty acid deficiency in two cases of VLCAD. Rescue with soya oil. JI Ruiz, Pablo Sanjurjo et cols. J Inher Met Dis 2001;24:493-503



El problema descrito en este estudio es de características diferentes a los previamente descritos. Aquí se trata de un problema nutricional derivado de un mal diseño de una fórmula especial para pacientes metabólicos con problemas de oxidación grasa. El interés de nuestro hallazgo fue alertar de la posibilidad de este problema, ya que el producto metabólico al que nos referimos es el de más frecuente utilización en el mundo para este tipo de pacientes.

INDICIOS DE CALIDAD

Estudios en fibrosis quística del páncreas (Mucoviscidosis)

- ⇒ El **estudio 1** aunque sólo fue una Carta al Editor se publicó en una revista de impacto muy alto: Lancet (**Índice Impacto: 13,251 -JCR 2001-**) supuso una novedad mundial donde por primera vez se describía una alteración cualitativa del surfactante pulmonar en la fibrosis quística del páncreas. El hallazgo tenía interesantes implicaciones fisiopatológicas y quizá terapéuticas. Ha sido citado en la literatura internacional por 15 autores a lo largo de 20 años.
- ⇒ El **estudio 2** reportado en Pediatrics, (la publicación actual de mayor impacto dentro de las revistas pediátricas (**Índice de Impacto: 3,708 JCR-2001-**), aportaba datos que apuntaban la necesidad de modificar la dosis de un tratamiento corrector de la deficiencia en ácidos grasos esenciales, evitando así fenómenos potenciales adversos a corto y medio plazo como: esteatosis hepática o depósito graso pulmonar.

Estudios en dislipemias y prevención pediátrica de la aterogénesis

- ⇒ Dentro del grupo de los ocho estudios presentados de prevención de aterogénesis **el primero** de ellos (*treatment with probucol in familial hypercholesterolemia*), fue publicado en una revista pediátrica de impacto (Acta Paediatrica Scandinava actualmente Acta Pediatrica: **F.I.: 1,582 JCR:2001**) y representó uno de los estudios pioneros en el tratamiento farmacológico de las dislipemias graves del niño. Ha sido citado en la literatura internacional en tres ocasiones (M Becker, Pediatrics 1989;89:138, II: 3,742. MT Bickley, Drugs 1989;37:761 II: 3,966. VZ Lawkin, Kardiology 1991;31:87 II: 0,353).
- ⇒ **El estudio 2** supuso una de las primeras demostraciones de que la dieta americana convencional para el tratamiento de las dislipemias (hipograsa por fases) podía influir negativamente en factores de protección como el HDL-Colesterol y la Apoproteína A1 (lo que decantaba hacía el uso de la dieta tipo mediterránea)
- ⇒ **El estudio 3** supuso una aportación temprana de la influencia de los factores de la coagulación en el desarrollo del fenómeno aterogénico. **El estudio 4**, demostrando un desbalance de ácidos grasos poliinsaturados w6/w3 (a favor de la familia w6) en poblaciones de riesgo aterogénico, apoyaba de nuevo nuestra dieta mediterránea (rica en antioxidantes y w3).
- ⇒ **El estudio 5**, de tipo práctico, diferenció por primera vez los diferentes grados de capacidad aterogénica de las golosinas o snacks (por desgracia, de tan frecuente uso actualmente en la infancia). Planteaba alternativas de tipo dieta mediterránea para la merienda. A pesar de su publicación en una revista nacional ha merecido una cita internacional (F Perezlla, J Hum Nutr Diet 1996;9:463, II:0,46).
- ⇒ **Los estudios 6 y 7** representan el fruto de un grupo de trabajo para la organización asistencial de la prevención pediátrica de la aterogénesis. La propuesta de actuación por niveles de riesgo aterogénico y su clasificación previa mediante un score de riesgo cardiovascular del niño (ver Tabla 3 de la Introducción) ha supuesto un modelo aceptado por toda la Pediatría nacional. Tres años más tarde, el Grupo de Expertos de adultos que ha elaborado el Documento del Control de la Hipercolesterolemia en España 2000, propone un score de riesgo aterogénico muy similar al reportado por nosotros en 1997.
- ⇒ Por fin, el **estudio 8** constituye a nuestro entender, un buen ejemplo de colaboración con centros superespecializados. Se logró describir una nueva mutación en una dislipemia infrecuente en el niño (el déficit de lipoproteín-lipasa).

Estudios de ácidos grasos poliinsaturados y enfermedades metabólicas

- ⇒ Este grupo de estudios de ácidos grasos poliinsaturados y enfermedades metabólicas ha sido subvencionado en proyectos oficiales (FIS 98/1125) y con aportaciones originales en la literatura internacional.
- ⇒ El estudio nº 1 (J Inher Met Dis 1994;17:704-709) ha sido citado en 7 ocasiones en la literatura internacional por autores de prestigio entre 1995 y la actualidad (todas ellas en revistas con índice de impacto superior a 1).
- ⇒ Se definió por primera vez en la literatura médica un déficit nutricional de DHA en dos grupos de enfermedades metabólicas (acidemias orgánicas y trastornos primarios del ciclo de la urea) con implicaciones fisiopatológicas (defectos de visión, posibilidad de déficit cognitivo) y necesidad de prevención y tratamiento sustitutivo.
- ⇒ Dado que los errores innatos del metabolismo suponen verdaderos modelos biológicos que precisan intervenciones nutricionales impracticables en una población normal (por razones éticas), resultan una interesante información para la población general. Este estudio que ratifica la etiología nutricional de la deficiencia de DHA cuando se restringen de una manera prolongada los alimentos de alto contenido proteico, apunta la posibilidad de una semi-esencialidad de los Lcps en general y del DHA en particular en la población general.
- ⇒ A partir de los datos y las sugerencias reportadas en estos estudios la industria de la alimentación especializada ha incorporado estas sustancias en los productos de estos pacientes. Para fenilcetonuria hace ya seis años y para acidemia metil-malónica y propiónica muy recientemente. Con ello hemos intervenido de una manera directa en la **prevención de muy probables anomalías neurosensoriales en estos pacientes.**

LOGROS ALCANZADOS

A. Artículos internacionales y su índice de impacto

- **P Sanjurjo**, X Allué, J Rodríguez Soriano. *Fatty acids composition of lecithin fraction of mucus in cystic fibrosis* Lancet 1977;1:752 (**F.I.:13,251**)
- X Allué and **P Sanjurjo**. *Triglycerides levels after Intralipid infusions in children with Cystic Fibrosis* Pediatrics 1978;61:924-925 (**F.I.: 3,708**)
- **P Sanjurjo**, P Martul, P Lafuente, F Ariza, I Cabeza. *Treatment with probucol of children with familial hypercholesterolemia*. Acta Pediatr Scand 1988;77: 132-5. **F.I: 1,582** (3 citas internacionales I.I.: 0,35-4,15)

- **P Sanjurjo**, J Rodríguez Soriano, A Vallo, A Arranz, V Rubio. *Neonatal Citrullinaemia with satisfactory mental development*. Eur J Pediatr 1991;150: 730-1 (**F.I.: 1,22**) (Citado en Eur J Pediatr **F.I.: 1,22**)
- **P Sanjurjo**, J Rodríguez Soriano. *Management of neonatal citrulinaemia*. J Pediatr 1993; 123: 838-9. (**F.I.: 3,536**)
- **P Sanjurjo**, L Perteagudo, J Rodríguez Soriano, A Vilaseca and J Campistol. *Polyunsaturated fatty acids status in patients with phenylketonuria*. J Inher Met Dis. 1994;17:704-9. (**F.I.: 1,790**). 7 citas internacionales
- **P Sanjurjo**, J I Ruiz, M Montejo. *Inborn Errors of Metabolism with a protein restricted diet*. J Inher Met Dis 1997. (**F.I.: 1,790**)
- J I Ruiz, L Aldámiz-Echevarría, J Arrizabalaga, L Aquino, P Jimeno, G Pérez-Nanclares and **P Sanjurjo**. *Polyunsaturated fatty acid deficiency during dietary treatment of very long-chain dehydrogenase deficiency*. J Inher Met Dis 2001 (**F.I.: 1,790**)
- S.García Calatayud, JI. Ruiz, M. García Fuentes, M. Dierssen, J. Flórez and **P.Sanjurjo Crespo** *Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids Status in Maternal Milk and Offspring Brain and Peripheral Tissues after Essential Fatty Acid Deficiency*. Clin Chem Lab Med: Marzo 2002. (**F.I.: 1,595**)

B- Proyectos de investigación oficialmente subvencionados

(1) DENOMINACIÓN: Prevención de la arteriosclerosis desde la época pediátrica. Aspectos lipídico-nutricionales.

ENTIDAD FINANCIADORA: F.I.S.

DURACIÓN: 1988 - 1990

IMPORTE DE LA FINANCIACIÓN: 5.400.000 Ptas.

LUGAR DE REALIZACIÓN DEL TRABAJO: Hospital Infantil Cruces (Bilbao)

INVESTIGADOR PRINCIPAL: P. SANJURJO CRESPO

(2) DENOMINACIÓN: Espectro lipídico de los ácidos grasos poli-insaturados en el periodo neonatal y la lactancia: su relación con la dieta materna y con la profilaxis de futuros accidentes arterioscleróticos.

ENTIDAD FINANCIADORA: OSAKIDETZA

DURACIÓN: 1991 - 1993.

IMPORTE : 3.600.000 Ptas.

LUGAR DE REALIZACIÓN: Hospital Infantil de Cruces (Bilbao)

INVESTIGADOR PRINCIPAL: PABLO SANJURJO CRESPO

(3)-DENOMINACIÓN: Estudio de los ácidos grasos poliinsaturados en niños alimentados artificialmente con diferentes formulas vs. lactancia materna.

ENTIDAD FINANCIADORA: FIS N° 96/1279

IMPORTE: 3.441.250 Ptas.

PERIODO: 1996-1998

INVESTIGADOR PRINCIPAL: PABLO SANJURJO CRESPO

(4)-DENOMINACIÓN: Errores innatos del metabolismo con dieta restringida en proteínas: efectos sobre los ácidos grasos poliinsaturados.

ENTIDAD FINANCIADORA: FIS N° 98/1125

IMPORTE: 1.700.000 Ptas.

PERIODO: 1998-1999

INVESTIGADOR PRINCIPAL: PABLO SANJURJO

(5)- DENOMINACIÓN: Disfunción endotelial y marcadores de riesgo cardiovascular del niño con hipercolesterolemia: influencia del aporte de vitaminas antioxidantes

ENTIDAD FINANCIADORA: FIS (GOBIERNO VASCO) 2000

IMPORTE: 5.000.000 Ptas.

PERIODO: 2000-2002

INVESTIGADOR PRINCIPAL: PABLO SANJURJO

C- Tesis Doctorales dirigidas:

* TÍTULO: Variaciones en el lipidograma e índice de esterificación del colesterol a lo largo de la alimentación parenteral en la que se incluye un preparado graso (Intralipid)

Doctorando: Pablo Sanjurjo Crespo

Universidad del País Vasco, 1981

Calificación: Sobresaliente

* TÍTULO: Composición en ácidos grasos del contenido lipídico total del plasma en el recién nacido normal. Influencia del tipo de lactancia

Universidad del País Vasco, 1985

Doctorando: Justino Rodríguez Alarcón

Calificación: Sobresaliente cum laudem

* TÍTULO: Prevención de la arteriosclerosis en hijos de pacientes con infarto de miocardio precoz.

Doctorando: Maite Aranzábal Agudo

Universidad del País Vasco, 1990

Calificación: Apto cum laudem

* TÍTULO: Influencia de la leche materna y diferentes fórmulas artificiales en el perfil de ácidos grasos del lactante durante los dos primeros meses de vida.

Doctorando: Javier Benito Fernández

Universidad del País Vasco, 1996.

Calificación: Apto cum laudem

* TÍTULO: Repercusión de una dieta deficiente en ácidos grasos poliinsaturados administrada a ratas gestantes sobre parámetros bioquímicos, conductuales y neuroquímicos de sus crías.

Doctorando: Salvador García Calatayud

Universidad de Cantabria, 1996

Calificación: Apto cum laudem

* TÍTULO: Efectos de la lactancia materna versus lactancia artificial convencional sobre el perfil de los ácidos grasos poliinsaturados y el desarrollo intelectual del lactante a término.

Doctorando: Mikel Santiago Burruchaga

Universidad del País Vasco, 1997

Calificación: Apto cum laudem

* TÍTULO: Consecuencias conductuales bioquímicas y neuroquímicas de la deficiencia de ácidos grasos poliinsaturados durante el periodo de lactancia en ratas wistar.

Doctorando: Carlos Redondo Figuero

Universidad del País Vasco, 2002

Calificación: Sobresaliente cum laudem

D-Libros y Capítulos

- P. Sanjurjo. "Del síntoma clínico al diagnóstico molecular: Errores innatos del Metabolismo. Bases para un pediatra general". Temis Pharma eds. Barcelona, 1997. ISBN: 84-89831-13-0
- P. Sanjurjo, A Baldellou. "Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias". Ed. Ergón S.A. Madrid 2001. ISBN: 84-8473-046-8

Publicaciones(capítulos de libros)

1. P Sanjurjo Crespo. "Empleo de los lípidos en la nutrición del niño críticamente enfermo". En: *Nutrición del niño críticamente enfermo*. Ed. F. Ruza. Colec. Aula Médica. Ed CEA.Madrid, 1990.
2. P Sanjurjo. "Alteraciones del metabolismo de los aminoácidos con afectación neurológica preferente". En: *Tratado de Neurología*: 485-489. A. Codina-Puiggros, F. Titus Albareda. Ed. ELA. Barcelona, 1993.
3. J Rodríguez Soriano y P Sanjurjo. "Prevención de la enfermedad cardiovascular desde la edad pediátrica". M Bueno, A Sarría, JM Pérez Gonzalez Eds. *Nutrición en Pediatría* ISBN:84-89834-50-4. Ergon 1999
4. Pablo Sanjurjo Crespo, "Tratamiento dietético de las enfermedades del ciclo de la urea". Jordi Salas Salvadó, Anna Bonada i Sanjaume, Roser Trallero Cabañas, M Engracia Salló i Sola. Eds. *Nutrición y Dietética Clínica*. ISBN: 84-7592-617-7 Doyma 2000
5. P Sanjurjo Crespo, L Aquino Fariña, L Aldámiz-Echevarría. "Enfermedades Congénitas del metabolismo: generalidades, grupos clínicos y algoritmos diagnósticos". P Sanjurjo, A Baldellou eds. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. Ed. Ergón S.A. Madrid 2001. ISBN: 84-8473-046-8
6. P Sanjurjo, L Aldámiz-Echevarría Azuara, L Aquino Fariña. "Pruebas funcionales en el estudio de los errores innatos del metabolismo". P Sanjurjo, A Baldellou eds. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. Ed. Ergón S.A. Madrid 2001. ISBN: 84-8473-046-8
7. P Sanjurjo Crespo, L Aquino Fariña. "Nutrición y errores innatos del metabolismo". P Sanjurjo, A Baldellou eds. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. Ed. Ergón S.A. Madrid 2001. ISBN: 84-8473-046-8

8. P Sanjurjo Crespo. “Acidemias Metil-Malónica y Propiónica”. P Sanjurjo, A Baldellou eds. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. Ed. Ergón S.A. Madrid 2001. ISBN: 84-8473-046-8
9. P Sanjurjo Crespo, V Rubio Zamora. “Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del ciclo de la urea”. P. Sanjurjo, A Baldellou eds. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. Ed. Ergón S.A. Madrid 2001. ISBN: 84-8473-046-8
10. P Sanjurjo Crespo, L Aquino Fariña. “Diagnóstico y tratamiento de las porfirias en pediatría”. P Sanjurjo, A Baldellou eds. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. Ed. Ergón S.A. Madrid 2001. ISBN: 84-8473-046-8
11. L Peña Quintana, P Sanjurjo Crespo. “Alteraciones de la β -oxidación y del sistema carnitina”. P Sanjurjo, A Baldellou eds. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. Ed. Ergón S.A. Madrid 2001. ISBN: 84-8473-046-8
12. P Sanjurjo, A Baldellou.”Errores innatos del metabolismo I”. En *Grandes Síndromes en Pediatría*, A. Delgado eds. Bilbao 2001
13. P Sanjurjo, A Baldellou.”Errores innatos del metabolismo II”. En *Grandes Síndromes en Pediatría*, A. Delgado eds. Bilbao 2001

D- Otros logros

Se establecieron y profundizaron relaciones con las familias y asociaciones de padres de niños afectados por estas enfermedades. Se favoreció la interrelación entre los profesionales dedicados a estas enfermedades infrecuentes dado que alguno de los estudios fue multicéntrico. Se presentaron en reuniones europeas de la Federación de Familias con pacientes metabólicos y han estimulado a la industria de la alimentación a mejorar la calidad de los productos para estos niños evitando y previniendo posibles deficiencias añadidas a su problema.

4. LÍNEA DE INVESTIGACIÓN METABÓLICO-GENÉTICA

DESCRIPCIÓN DE LOS PRINCIPALES ESTUDIOS

- 1- MA García Pérez, **P Sanjurjo Crespo**, V Rubio. *Demonstration of the Spf-Ash mutation in spanish patients with Ornithine Transcarbamylase Deficiency of moderate severity.* Hum Genet 1995;95:183-6 **F.I.: 3,209**
- 2- MA García Pérez, **P Sanjurjo**, P Briones, MJ García Muñoz, V Rubio. *A splicing mutation (Y167X) and two missense mutations (I159T and A209V) in spanish patients with ornithin-transcarbamylase deficiency.* Human Genetics 1995;96:549-551. **F.I.: 3,209**

Estos dos estudios representan nuestra aportación al estudio genético-molecular de la enfermedad del ciclo de la urea más frecuente: el déficit de ornitín-transcarbamilasa.

Resumen: Hemos encontrado en pacientes con deficiencia de ornitina transcarbamilasa (OTC) de dos familias españolas (A y B), una sustitución de A por G en el extremo 3' del exón 4 del gen OTC. La misma mutación se encuentra en el ratón *spf-ash*, un modelo de roedor con deficiencia de OTC moderada. Esta sustitución provoca una mutación neutral R129H y un *splicing* deficiente en el sitio 5' donante en la unión del exón 4 y el intrón 4, lo que resulta en una actividad residual de la OTC del 4-7%. La mutación, detectada en nuestros pacientes usando la amplificación de los 10 exones del gen OTC por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), el análisis de los polimorfismos de conformación de hebra sencilla (SSCP), y la secuenciación directa del exón 4 amplificado por PCR, resulta en la pérdida de un único sitio de restricción del enzima *MspI*, lo que puede ser usado para un diagnóstico rápido.

La mutación se transmitió por vía materna en la familia A, y surgió 'de novo' en el paciente de la familia B. La actividad OTC residual, determinada en dos pacientes, hombre y mujer, fue del 1,3% y el 3,5 % de lo normal, respectivamente. A pesar de esta baja actividad, los pacientes supervivientes se han desarrollado normalmente.

Resumen: Se identifican cuatro nuevas mutaciones en el gen de la ornitina transcarbamilasa (OTC), en cuatro pacientes con deficiencia de OTC (una enfermedad ligada al cromosoma X). Las mutaciones representan tres categorías diferentes: cambios de sentido (Ile159Thr y Ala209Val), sin sentido (Tyr167Stop), y causante de un *splicing* deficiente (sustitución G Æ A en la primera base intrónica), asociada a un *splicing* aberrante. Se localizan en los exones 5 y 6, y en el intrón 3. Dos de las mutaciones surgieron 'de

novos' en los pacientes, y sólo una mutación ocurre en un sitio CpG. La mutación sin sentido causa un desarrollo letal y temprano de las presentaciones clínicas en varones, y la mutación en el *splicing* provoca un desarrollo no letal, temprano y retrasado de estas presentaciones en varones. Nuestros resultados confirman la alta heterogeneidad genotípica de la deficiencia de OTC en España.

- 3- D Torrents, J Mykkänen, L Feliubadaló, R Estévez, R de Cid, **P Sanjurjo**, A Zorzano, V Nunes, K Huoponen, A Reinikainen, O Smell, ML Savontaus, P Aula & M Palacín. *Identification of SLC7A7, encoding y+LAT-1, as the lysinuric protein intolerance gene*. Nature Genetics 1999; 21: 293-296. **F.I.: 29,6**

Resumen: La intolerancia proteica con lisinuria (LPI; OMIM 222700) es una enfermedad recesiva rara, con una distribución mundial, pero con una prevalencia alta en la población finlandesa. Los síntomas incluyen incapacidad de desarrollo, retraso en el crecimiento, hipotonía muscular y hepatosplenomegalia. Se ha demostrado un defecto en el transporte de membrana de aminoácidos dibásicos en la membrana basolateral de las células epiteliales del intestino delgado y de los túbulos renales, y en la membrana plasmática de fibroblastos de la piel de pacientes de LPI, en cultivos. El gen causante de LPI se ha asignado por análisis de ligamiento al cromosoma 14q11-13.

En este artículo mostramos mutaciones en el cDNA de SLC7A7 (que codifica para el transportador 1 del sistema y+L, y+LAT-1), que expresa actividad de transporte de aminoácidos dibásicos y se localiza en la región LPI, en 31 pacientes de LPI finlandeses y en uno español. Los pacientes finlandeses son homocigotos para una mutación fundadora de cambio de sentido, que lleva a un codón stop prematuro. El paciente español es un heterocigoto compuesto, con una mutación de cambio de sentido en un alelo y una mutación de cambio de pauta de lectura en el otro. Esta mutación genera un codón stop prematuro, eliminando el último tercio de la proteína. La mutación de cambio de sentido elimina la actividad de transporte de aminoácidos de y+LAT-1 cuando se co-expresa con la cadena pesada del antígeno de superficie 4F2 (4F2hc, también conocido como CD98) en oocitos de *Xenopus laevis*.

Nuestros datos establecen que las mutaciones en SLC7A7 causan LPI.

INDICIOS DE CALIDAD

Estudios moleculares del déficit de Ornitín-Transcarbamilasa

Estudio 1: Factor de Impacto (JCR 2001): 3,209

⇒ Primera contribución al conocimiento molecular de la OTC en España.

- ⇒ Primera demostración mundial de una mutación en humanos, idéntica a un modelo experimental animal de déficit de OTC, el ratón sparse-fur ash (spf-ash).
- ⇒ Este estudio está recogido en el capítulo sobre el déficit de OTC (311250) de la base de datos de referencia mundial para enfermedades genéticas humanas, el OMIN de McKusick (On-line Mendelian Inheritance in Man, <http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/omin/>).

Estudio 2: Factor de Impacto (JCR 2001): 3,209

- ⇒ Segunda contribución nacional al estudio molecular del déficit de OTC (enfermedad más frecuente de los trastornos del ciclo de la urea).
- ⇒ En el momento de su publicación, este estudio representaba el 10% de todas las mutaciones conocidas a nivel mundial de esta enfermedad, suponiendo un avance significativo y emergente del diagnóstico genético de este problema metabólico.
- ⇒ Las mutaciones descritas han sido recogidas en la tabla de mutaciones de déficit de OTC de la Universidad de Minnesota, verdadera referencia mundial para esta enfermedad.

Estudio 3: Factor de Impacto (JCR 2001): 29,600

- ⇒ Comparte con un estudio italiano (publicado en el mismo n° de Nature Genetics), la primacía mundial de localización del gen de la LPI.
- ⇒ Trabajo de colaboración internacional, liderando el estudio molecular de una enfermedad, aunque de distribución mundial muy prevalente en Finlandia.
- ⇒ Aportación casuística clínica propia, en una enfermedad muy infrecuente (salvo en Finlandia).

LOGROS ALCANZADOS

A- Artículos internacionales y su índice de impacto

- MA García Pérez, **P Sanjurjo Crespo**, V Rubio. *Demonstration of the Spf-Ash mutation in spanish patients with Ornithine Transcarbamylase Deficiency of moderate severity*. Hum Genet 1995;95:183-6 **F.I.: 3,206**
- MA García Pérez, **P Sanjurjo**, P Briones, MJ García Muñoz, V Rubio. *A splicing mutation (Y167X) and two missense mutations (I159T and A209V) in spanish patients with ornithin-transcarbamylase deficiency*. Human Genetics 1995;96:549-551. **F.I.: 3,206**
- LR Desviat, B Pérez, MJ García, M Martínez Pardo, A Baldellou, J Arena, **P Sanjurjo**, J Campistol, ML Coma, J Cardesa, M Ugarte. *Relationship between mutation genoty-*

pe and biochemical phenotype in a heterogeneous spanish phenylketonuria population. Eur J Hum Genet 1997;5:196-202. **F.I.: 3,173**

- D Torrents, J Mikkonen, M Pineda, L Feliubadaló, R Estévez, R de Cid, **P Sanjurjo**, A Zorzano, V Nunes, K Huoponen, A Reinikainen, O Smell, ML Savantous, P Aula, M Palacín. *Identification of SCL7A7, encoding y+ LAT-1, as the lisinuric protein intolerance gen.* Nature Genetics 1999;21:293-6. **F.I.: 29,600**
- C Climent, MA García Pérez, **P Sanjurjo**, JI Ruiz Sanz, MA Vilaseca, M Pineda, J Campistol and V Rubio. *Identification of a cytogenetic deletion and of four novel mutation (Q69X, I127F, G188V, G197R) affecting the gene for ornithine transcarbamylase deficiency.* Human Mutation 1999;14: 352-353. **F.I.: 6,134**
- LR Desviat, B Pérez, A Gámez, A Sánchez, MJ García, M Martínez Pardo, C Marchante, D Bóveda, A Baldellou, J Arena, **P Sanjurjo**, A Fernández, ML Cabello and M Ugarte. *Genetic and phenotype aspects of phenylalanine hydroxylase deficiency in Spain: molecular survey by regions.* Eur J Hum Genet 1999;7:386-92. **F.I.: 3,173**
- G Pérez de Nanclares, L Castaño, P Martul, I Rica, A Vela, **P Sanjurjo**, K Aldámiz-Echevarría, R Martínez and MJ Sarrionaindía. *Hyperferritinemia- Cataract Syndrome in Large Basque Family.* J Pediatr Endocr Met 2001;14:295-300. **F.I.: 0,954**

B- Proyectos de investigación oficialmente subvencionados

(1) TÍTULO: Factores de riesgo cardiovascular en el niño con trasplante renal: incidencia, factores genéticos y nutricionales

Ayuda: 4.070.000 Ptas.

Entidad financiadora: FIS: 01/1452

Periodo: 2001-2003

5. CONCLUSIONES FINALES

Estudios lipídico-perinatales

- ⇒ Hemos mantenido una línea de investigación a lo largo de los 12 últimos años habiéndose efectuado un número importante de publicaciones internacionales que han merecido ser citadas en esa literatura. Se han conseguido proyectos de investigación oficialmente financiados en esta temática.
- ⇒ El objetivo principal ha consistido en aportar datos lipídicos materno-fetales en aras a definir una dieta para la gestante lo más idónea posible para prevenir problemas neurosensoriales en el feto y recién nacido.

Línea metabólico-nutricional (Estudios en Fibrosis Quística del Páncreas: FQP)

- ⇒ Los estudios en FQP supusieron una novedad mundial donde por primera vez se describía una alteración cualitativa del surfactante pulmonar en la fibrosis quística del páncreas. Ha sido citado en la literatura internacional por 15 autores a lo largo de 20 años. El hallazgo tenía interesantes implicaciones fisiopatológicas y quizá terapéuticas.

Línea metabólico-nutricional (Estudios en prevención pediátrica de la aterogénesis)

- ⇒ Hemos dedicado gran parte de nuestro esfuerzo investigativo a la **Prevención Pediátrica de la Aterogénesis** que mantenemos en la actualidad. Se han conseguido algunas publicaciones relevantes y dos proyectos FIS de Investigación. Sin embargo considero que la labor más plausible de nuestra actuación ha sido en el campo organizativo y de prevención.
- ⇒ Hemos validado y publicado un score individual de riesgo cardiovascular para el niño (tabla 3 de la Introducción) y se ha establecido un modelo de actuación pediátrica por niveles asistenciales de riesgo aterogénico que además de haber sido aceptado por la mayor parte de la pediatría, está ofreciendo resultados objetivos en la apasionante tarea que es la **Prevención Pediátrica de la Enfermedad Cardiovascular**.

Línea metabólico-nutricional (Estudios de nutrición y enfermedades metabólicas)

- ⇒ Se definió por segunda vez en la literatura mundial el déficit de ácido docosahexaenoico (DHA) en la **Fenilcetonuria** y por primera vez en la literatura este mismo déficit en dos grupos de enfermedades metabólicas (**acidémias orgánicas y trastornos primarios del ciclo de la urea**) con implicaciones fisiopatológicas (defectos de

visión, posibilidad de déficit cognitivo) y necesidad de prevención y tratamiento sustitutivo.

- ⇒ Estos estudios ratifican la etiología nutricional de la deficiencia de DHA cuando se restringen de una manera prolongada los alimentos de alto contenido proteico y apuntan la posibilidad de una semi-esencialidad de los Lcps en general y del DHA en particular, en la población general.
- ⇒ A partir de los datos y las sugerencias reportadas en estos estudios, la industria de la alimentación especializada ha incorporado estas sustancias en los productos de estos pacientes. Para fenilcetonuria hace ya seis años y para acidémia metil-malónica y propiónica muy recientemente. Con ello hemos intervenido de una manera directa en la **prevención de muy probables anomalías neurosensoriales en estos pacientes.**

Línea metabólico-genética

- ⇒ Los estudios moleculares de nuestros enfermos del Ciclo de la Urea y específicamente del déficit de Ornitín Transcarbamilasa (OTC) supusieron la primera contribución al conocimiento molecular de la OTC en España.
- ⇒ Primera demostración mundial de una mutación en humanos, idéntica a un modelo experimental animal de déficit de OTC, el ratón sparse-fur ash (spf-ash).
- ⇒ Estos estudios están recogidos en el capítulo sobre el déficit de OTC (311250) de la base de datos de referencia mundial para enfermedades genéticas humanas, el OMIN de McKusick (On-line Mendelian Inheritance in Man, <http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/omin/>)
- ⇒ El estudio de nuestro paciente afecto de una Intolerancia Congénita a las Proteínas con Lisinuria (LPI) comparte con un estudio italiano (publicado en el mismo nº de Nature Genetics), la primacía mundial de localización del gen de la LPI.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Desoye G, Schweditsch MO, Pfeiffer KP, Zechner R, Kostner GM. *Correlations of hormones with lipid and lipoprotein levels during normal pregnancy and postpartum.* J Clin Endocrinol Metab 1987; 64:704-12.
- ² Vikrot O. *Individual plasma phospholipids with special reference to the changes in pregnancy.* Acta Med Scand Suppl 1965;435: 1-23.
- ³ Cramer K, Vikrot O. *Plasma phospholipid levels and distribution in human maternal blood and in blood for the umbilical cord.* Acta Med Scand 1966;179:1-4.
- ⁴ Warth MR, Arky RA, Knopp RH. *Lipid metabolism in pregnancy. II. Altered lipid composition in intermediage, very low, low and high density lipoprotein fractions.* J Clin Endocrinol Metab 1975;41:649-55.
- ⁵ Dejager S, Turpin G. *Hyperlipidemia in pregnancy.* Press Med 1996;25:1839-45.
- ⁶ Alvarez JJ, Montelongo A, Iglesias A, Lasunción MA, Herrera E. *Longitudinal study of lipoprotein profile, high density lipoprotein subclass, and postheparin lipases during gestation in woman.* J Lipid Res 1996;37:299-308.
- ⁷ Chiang AN, Yang ML, Hung JH, Chou P, Shyn SK, Ng HT. *Alterations of serum lipid levels and their biological relevances during and after pregnancy.* Life Sci 1995;56:2367-75.
- ⁸ Burr GO, Bur MM. *On nature and role of fatty acids essential in nutrition.* J Biol Chem 1930;86:587-621.
- ⁹ Sprecher H. *Biochemistry of essential fatty acids* Prog Lipid Res 1981;20:13-22.
- ¹⁰ Holman RT. *Control of polyunsaturated acids in tissue lipids.* J Am Coll Nutr 1986;5:183-211.
- ¹¹ Crawford MA, Costeloe K, Ghebremeskel K, Phylactos A, Skirvin L, Stacey F. *Are deficits of arachidonic and docosahexaenoic acids responsible for the neural and vascular complications of preterm babies?* Am J Clin Nutr 1997;66:1032S-1041S.
- ¹² Gurr MI, Harwood JL. *Lipid biochemistry: an introduction.* 4th de. London: Chapman & Hall, 1991.
- ¹³ King I, Childs MT, Dorsett C, Ostrander JC, Monsen ER. *Shellfish: proximate composition, minerals, fatty acids and sterols.* J Am Diet Assoc 1990;90:677-685.
- ¹⁴ Hepburn FN, Exler J, Weindrauch JL. *Provisional tables on the content of omega-3 fatty acids and other fat components of selected foods.* J Am Diet Assoc 1986;6:788-93.

- 15 Stinson AM, Wiegand RD, Anderson RE. *Fatty acid and molecular species compositions of phospholipids and diacylglycerols from rat retinal membranes*. Exp Eye Res 1991;52:213-8.
- 16 Dutta-Roy AK. *Transport mechanism for long-chain polyunsaturated fatty acids in the human placenta*. Am J Clin Nutr 2000;71:315S-322S.
- 17 Crawford M. *Placental delivery of arachidonic and docosahexaenoic acids: implications for the lipid nutrition of preterm infants*. Am J Clin Nutr 2000;71:275S-284S.
- 18 Clandinin MT, Chapel JE, Leong S, Heim T, Swyer PR, Chance GW. *Intrauterine fatty acid accretion in human brain: implications for fatty acids requirements*. Early Hum De 1980;4:121-9.
- 19 Martínez M. *Development profiles of polyunsaturated fatty acids in the brain of normal infants and patients with peroxisomal diseases: severe deficiency of docosahexaenoic acid in Zellweger's syndromes*. In: Simopoulos Ap, Kifer RR, Martin RE, Barlow SM eds. Health Effects of Omega-3 Fatty Acids in Seafoods. Basel: Karger 1991: 87-102.
- 20 Skyten A, Johnson P, Gustafson A. *Studies in normal pregnancy. III. Fatty acid composition of serum phosphoglycerides and cholesterol esters*. Acta Obstet Gynecol Scand 1980;59:305-9.
- 21 Holman RT, Johnson SB, Ogburn PL. *Deficiency of essential fatty acid status during pregnancy and lactation*. Proc Natl Acad Sci USA 1991;88:4835-9.
- 22 Sanjurjo P, Matorras R, Ingunza N, Alonso M, Rodriguez-Alarcón J, Perteagudo L. *Cross-sectional study of percentual changes in total plasmatic fatty acids during pregnancy*. Horm Metab Res 1993;25:590-2.
- 23 Al MD, Houwelingen Acv, Kester AD, Hasaart TH, de Jong AE, Hornstra G. *Maternal essential fatty acid pattern during normal pregnancy and their relationship to the neonatal fatty acid status*. Br J Nutr 1995;74:55-68.
- 24 Houwelingen AC, Zijdner EE, Foreman-v., Drongelen MD, Hornstra G. *The essential fatty acids status of multiplets at birth*. 2nd International Congress of the ISSFAL 1995, P67.
- 25 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.
- 26 Lakin V, Haggarty P, Abramovich DR, Asthon J, Moffat CF, Mc Neill G, Danielian PJ, Grubb D. *Dietary intake and tissue concentration of fatty acids in omnivore, vegetarian and diabetic pregnancy*. Prostagland Leuk Essent Fatty 1998;59:209-220.

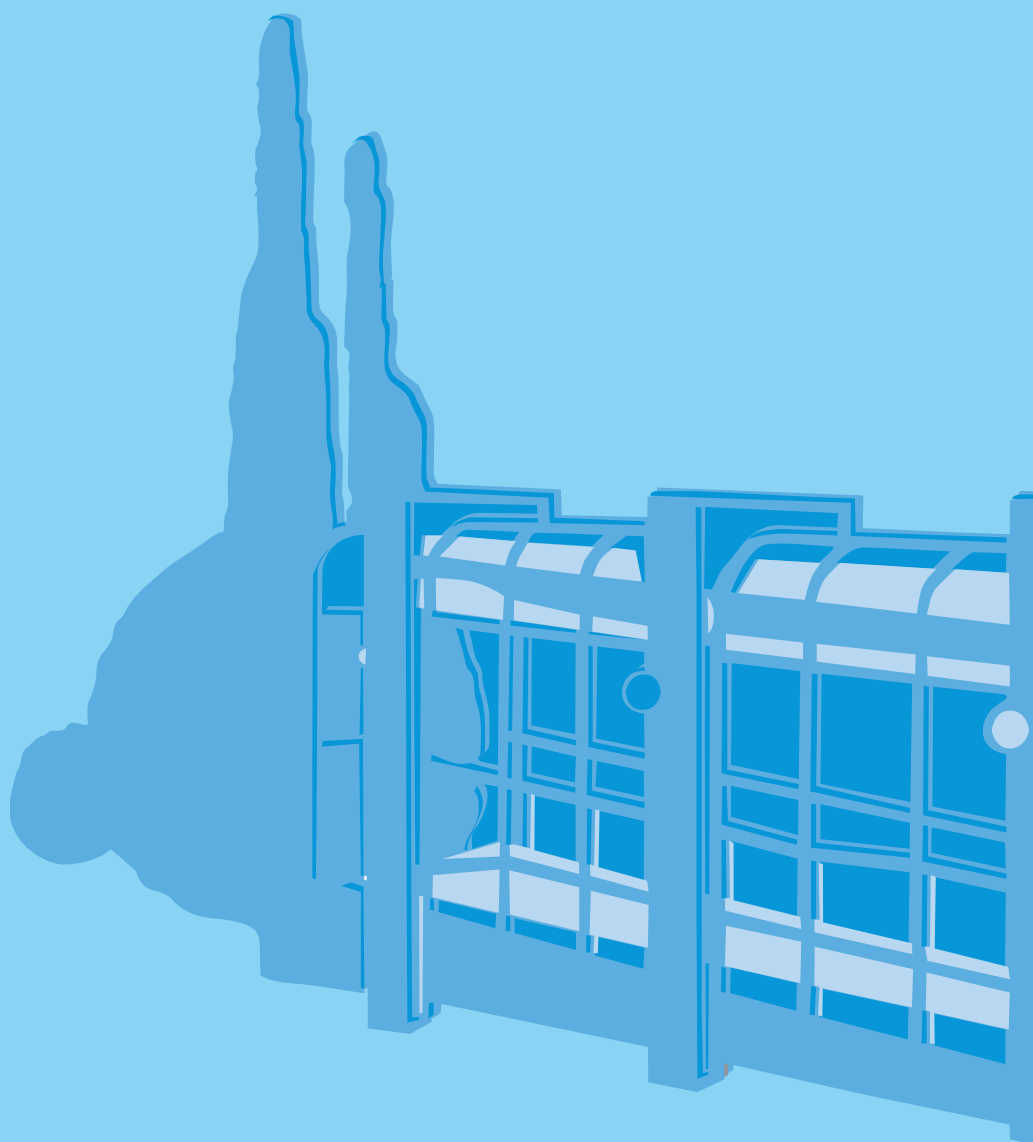
- 27 Scientific Review Committee. *Nutrition recommendations*. Ottawa:Minister of National Health and Welfare, Canada 1990 (H49-42/1990E).
- 28 Nettleton JA *Are n-3 fatty acids essential nutrients for fetal and infant development?* J Am Diet Assoc 1993;93:58-64.
- 29 FAO/WHO. Paper 57, Rome 1994.
- 30 Makrides M, Gibson RA. *Long-chain polyunsaturated fatty acids requirements during pregnancy and lactation*. Am J Clin Nutr 2000;71: 307S-311S.
- 31 Honstra G. *Essential fatty acids in mothers and their neonates*. Am J Clin Nutr 2000;71:1262S-1269S.
- 32 Simopoulos AP. *Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development*. Am J Clin Nutr 1991;54:453.
- 33 Houwelingen Acv, Sorensen JD, Honstra G, Simonis MM, Boris J, Olsen SF, Secher NJ. *Essential fatty acids status in neonates after fish oil supplementation during late pregnancy*. Br J Nutr 1995;74:723-31.
- 34 Connor WE, Lowenshon R, Hatcher L. *Increased docosahexaenoic acid levels in human newborn infants by administration of sardines and fish oil during pregnancy* Lipids 1996;31 Suppl: S183-187.
- 35 Sanjurjo P, Matorras R, Ingunza N, Rodriguez-Alarcón J, Perteagudo L. *Blue fish intake and percentual levels of polyunsaturated plasmatic fatty acids at labor in the mother and the newborn infant*. J Perinat Med 1994;22:337-44.
- 36 Strong JP, McGill HC. *The natural history of coronary atherosclerosis*. Am J Pathol 1963; 40: 37-49.
- 37 Oalman MC, Strong JP, Tracy RE, Malcom GT. *Atherosclerosis in youth: are hypertension and other coronary heart disease risk factors already at work?*. Pediatr Nephrol 1997;11: 99-107.
- 38 HC Mc Gill, CA McMahan, EE Herderick, GT Malcom, RE Tracy and JP Stong. *Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence*. Am J Clin Nutr 2000;72(suppl):1307S-15S.
- 39 GS Berenson, SR Srinivasan, W Bao, WP Newman III, RE Tracy, WA Wattigney. *Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults* . N Engl J Med 1998;338:1650-6.
- 40 Yla-Hertula S. *Biochemistry of the arterial wall in developing atherosclerosis*. En: Hyperlipidemia in childhood and the development of atherosclerosis. Williams CI, Wynder EL eds. Annals of the New York Academy of Sciences 1991; 623: 40-59.

- 41 National Cholesterol Education Program (NCEP). *Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents*. Pediatrics 1992; 89 (supl): 525-584.
- 42 García Fuentes M, González-Lamuño D, Lozano MJ. *Condicionantes genéticos del riesgo cardiovascular*. An Esp Pediatr 1997; 46: 3-7.
- 43 Humphries SE, Mailly F, Gunadson V, Talmud P. *The molecular genetics of pediatric lipid disorders: recent progress and future research directions*. Pediatr Res 1993; 34: 403-415.
- 44 SQ Ye, PO Kwiterovich. *Influence of genetic polymorphisms on responsiveness to dietary fat and cholesterol*. Am J Clin Nutr 2000 (suppl): 1275S-84S.
- 45 Editorial. *Lipoprotein (a)*. Lancet 1991; 337: 397-398.
- 46 Gómez Gerique JA, Porres A, López Martínez D. *Levels of lipoprotein (a) and plasma lipids in Spanish children aged from 4 to 18 years*. Acta Pae
- 47 Rodríguez CR, Seman LJ, Ordovás JM, Jenner J, Genest MS Jr, Wilson PW, Schaefer EJ. *Lipoprotein (a) and coronary heart disease*. Chem Phys Lipids 1994; 67-68: 389-398
- 48 Sánchez Bayle M, Baeza Mínguez J, Vila Dupla S, Ruiz-Jarabo C, Asensio Antón J, Arnaiz P, Martín F. *Lipoproteína (a) en niños con hipercolesterolemia, como marcador de antecedentes familiares de riesgo cardiovascular*. An Esp Pediatr 1996; 45: 53-56
- 49 Malnou C, May ME, Palá MT, Vilaseca MA. *Factores de riesgo cardiovascular en la infancia. Nuevas perspectivas*. Rev Esp Pediatr 1997; 53: 1-5
- 50 McCully KS. *Vascular pathology of homocysteinemia: implication for pathogenesis of arteriosclerosis*. Am J Pathol 1969;56:111-128.
- 51 Boushey CJ, Beresford SAA, Omen GS, Motulsky Ag. *A quantitative assesement of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease*. JAMA 1995; 274:1049-1057.
- 52 W Herman. *The importance of hyperhomocysteinemia as a risk factor for diseases: an overview*. Clin Chem Lab Med 2001;39:666-674.
- 53 Moghadasian MH, McManus BM, Frohlich JJ. *Homocyst(e)ine and coronary artery disease. Clinical evidence and genetic and metabolic background*. Arch Intern Med 1997; 157: 2299-2308
- 54 Schlaich MP, John S, Jacobi J, Lackner KJ, Schieder RE. *Midly elevated homocysteine concentrations impair endothelium dependent vasodilatation in hypercholesterolemic patients*. Atherosclerosis 2000;153:383-389.

- 55 Jacques PF, Bostom AG, Wilson PW, Rich S, Rosenberg IH, Shelhub J. *Determinants of total homocysteine concentration in Framingham offspring cohort.* Am J Clin Nutr 2001;72:1469-1473.
- 56 Lilien M, Duran M, van Hoeck K, Tien Poll-The B, Schröder C. *Hyperhomocysteinemia in children with chronic renal failure.* Nephrol Dial Transplant 1999;14: 366-368.
- 57 Merouani A, Lambert M, delvin EE, Genest J Jr, Robitaille P, Rozen R. *Plasma homocysteine concentration in children with chronic renal failure,* Pediatr Nephrol 2001;16:805-811.
- 58 Dalmau J. *Dieta y arterioesclerosis. Monografías de Nutrición Clínica.* Ediciones Ergon S.A.Madrid, 1997 .
- 59 National Cholesterol Education Program (CNCEP). *Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents.* Pediatrics 1992; 89 (supl): 525-584.
- 60 National Institutes of Health. *Report of the Expert Panel on Population Strategies for Blood Cholesterol Reduction.* National Cholesterol Education Program. Circulation 1991; 83: 2154-2232.
- 61 Grupo Cooperativo Español para el Estudio de los Factores de Riesgo Cardiovascular en la Infancia y Adolescencia. *Factores de riesgo cardiovascular en la infancia y adolescencia en España. Estudio RICARDIN II: Valores de referencia.* An Esp Pediatr 1995; 43: 11-17.
- 62 Couch SC, Cross AT, Kida K, Ros E, Plaza I, Shea S, Deckelbaum R. *Rapid westernization of children's blood cholesterol in 3 countries: evidence for nutrient-gene interactions?* Am J Clin Nutr 2000;72 (suppl):1266S-74S.
- 63 Muñoz MT, Argente HJ. *Colesterol y aterosclerosis en la infancia.* An Esp Pediatr 1990; 33: 203-212.
- 64 Moreno LA, Sarría A, Lázaro A, Bueno M. *Dietary fat intake and body mass index in Spanish children.* Am J Clin Nutr 2000; 72 (suppl) 1399S-403S.
- 65 Dyeberg J, Bang HO, Stofferson E, Moncada S, Vane Jr. *Eicosapentanoic acid in prevention of thrombosis and atherosclerosis.* Lancet 1978;2:117-9.
- 66 Dewailly E, Blanchet C, Lemieux S, Sauvé L, Gingras S, Ayotte P, Holub BJ. *N-3 Fatty acid and cardiovascular disease risk factors among the Inuit of Nunavik.* Am J Clin Nutr 2001;74:464-73.

- 67 Reaven P, Parthasarathy S, Grasse BJ, Miller E, Steinberg D, Witztum JL. *Effects of oleate-rich and linoleate-rich diet on Susceptibility of Low Density Lipoprotein to Oxidative Modification in Mildly Hypercholesterolemic Subjects*. J Clin Invest 1993; 91:668-676.
- 68 Connor SL, Gustafson JR, Artaud-Wild SM. *The cholesterol/saturated fat index: an indication of the hypercholesterolaemic and atherogenic potential of food*. Lancet 1986; i : 1229-1232.
- 69 Mensink RP, Katan MB. *Effect of dietary trans fatty acids on high-density and low - density lipoprotein cholesterol levels in healthy subjects*. N Engl J Med 1990; 323: 439-445.
- 70 Grundy SM. *Trans monounsaturated fatty acids and serum cholesterol levels*. N Engl J Med 1990;327:480-481.
- 71 Oomen Cm, Ocké MC, Feskens EJM, van Erp-Baart MAJ, Kok FJ, Kromhout D. *Association between trans fatty acid intake and 10-year risk of coronary heart disease in the Zutphen Elderly Study: a prospective population-based study*. Lancet 2001;357:746-51.
- 72 Alustiza Martínez E, Blarduri Cardón E, Aldámiz-Echevarría L, Aranzábal Agudo MT, Ugarte Líbano R, Gorostiza Garai E, De Miguel Maiza M, Sanjurjo Crespo P, Grupo Kursaal. *Presentación de un score en la prevención de la enfermedad cardiovascular*. Libro de Actas del XI Congreso de la Sociedad de Pediatría Extrahospitalaria de la A.E.P. San Sebastián 4-7 Septiembre 1997. An Esp Pediatr 1997; supl 108: 63-65.
- 73 Sanjurjo P. *Importancia del pediatra en la prevención de la enfermedad cardiovascular*. Libro de Actas del XI Congreso de la Sociedad de Pediatría Extrahospitalaria de la A.E.P. San Sebastián 4-7 Septiembre 1997. An Esp Pediatr 1997; supl 108: 55-58.
- 74 Sanjurjo P, Aranceta J, Pérez C. *La merienda y el consumo de golosinas en el manejo dietético de las dislipemias y en la prevención pediátrica de las enfermedades cardiovasculares*. An Esp Pediatr 1995; 42: 123-128.
- 75 Simell O, Ninikoski H, Rönnemaa T, Lapinleimu H, Routi T, Lagström H, Salo P, Jokinen E, Viirari J. *Special Turku Coronary Risk Factor Intervencion Proyect for Babies (STRIP)*. Am J Clin Nutr 2000; 72(suppl): 1316S-31S.
- 76 Laurer RM, Obarzanec E, Hunsberger SA, Van Horn L, Hartmuller VW, Barton BA, Stevens VJ, Kwiterovich PO, Franklin FA Jr., Kim SYS, Lasser ML, Simons-Morton DG. *Efficacy and safety of lowering dietary intake of total fat, saturated fat, and cholesterol in children with elevated LDL cholesterol: the Dietary Intervencion Study in Children*. Am J Clin Nutr 2000;72(suppl): 1332S-42S.

- ⁷⁷ Renaud S, Lorgeril M, Delaye J, Guidollet J, Jacqueard F, Mamelle N, Martin JL, Monjaud I, Salen P, Toubul P. *Cretan Mediterranean diet for prevention of coronary heart disease*. Am J Clin Nutr 1995;61(suppl):1360S-7S.
- ⁷⁸ Giovannini M, Bellú R, Decarlis SD, Riva E. *Diet in infancy and atherosclerotic disease*. En: Moya M, Sawatzki G, Motulsky A, Morán J (eds). Infant nutrition in the prevention of chronic pathology. Madrid: Edicones Ergón; 1996, p. 57-61.
- ⁷⁹ Ballabriga A, Tojo R et al. *Lípidos en Pediatría: Conferencia de Consenso*. An Esp Pediatr 1998; supl. 118: 1-8.



MINISTERIO
DE TRABAJO
Y ASUNTOS SOCIALES

REAL PATRONATO
SOBRE DISCAPACIDAD

