



# UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

## ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO Programa de Doctorado Ciencias de la Salud

Tóxicos ambientales y gestación. Efectos del patrón de alimentación de las gestantes y del depósito placentario de metales pesados en los resultados obstétricos y perinatales.

**Autora:**

Soledad Molina Mesa

**Directores:**

Dr. Juan Pedro Martínez Cendán

Dr. Ernesto González Mesa

Murcia, julio de 2023





# UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

## ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO Programa de Doctorado Ciencias de la Salud

Tóxicos ambientales y gestación. Efectos del patrón de alimentación de las gestantes y del depósito placentario de metales pesados en los resultados obstétricos y perinatales.

**Autora:**

Soledad Molina Mesa

**Directores:**

Dr. Juan Pedro Martínez Cendán

Dr. Ernesto González Mesa

Murcia, julio de 2023





# UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

## AUTORIZACIÓN DE LO/S DIRECTOR/ES DE LA TESIS PARA SU PRESENTACIÓN

El Dr. D. Juan Pedro Martínez Cendán y el Dr. D. Ernesto González Mesa como Directores de la Tesis Doctoral titulada “Tóxicos ambientales y gestación. Efectos del patrón de alimentación de las gestantes y del depósito placentario de metales pesados en los resultados obstétricos y perinatales” realizada por Dña. María Soledad Molina Mesa en el Proqramama de Doctorado Ciencias de la Salud, **autorizan su presentación a trámite** dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firman, para dar cumplimiento al Real Decreto 99/2011 de 28 de enero, en Murcia a 22 de junio de 2023.

MARTINEZ  
CENDAN  
JUAN  
PEDRO -  
22942847W  
22942847W

Firmado digitalmente por  
MARTINEZ  
CENDAN JUAN  
PEDRO -  
22942847W  
Fecha: 2023.06.23  
09:50:56 +02'00'

Firmado por GONZALEZ MESA  
ERNESTO SANTIAGO - \*\*\*9981\*\*  
el día 27/06/2023 con un  
certificado emitido por AC  
FNMT Usuarios

Dr. D. Juan Pedro Martínez  
Cendán

Dr. D. Ernesto González  
Mesa



## RESUMEN

### Introducción

Mantener un estilo de vida saludable y una correcta nutrición antes y durante la concepción son fundamentales para que la madre pueda satisfacer la demanda de nutrientes del embarazo y la lactancia, así como para un óptimo desarrollo del embrión y feto. La Dieta Mediterránea se ha constituido como un patrón dietético que exhibe numerosas ventajas y beneficios para la salud de la madre y del futuro niño, ya que puede reducir el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedades neurodegenerativas, diabetes u obesidad. No obstante, merece prestar especial atención a esta etapa de la vida, ya que las embarazadas suponen uno de los grupos de riesgo más importantes, siendo más vulnerables a la exposición de diferentes tipos de contaminantes o tóxicos. Esta exposición puede conllevar efectos perjudiciales para el niño, y es que la toxicidad puede transmitirse de la madre al feto a través de la placenta y acumularse en tejidos fetales. Los metales pesados como el mercurio, plomo, cadmio y arsénico podemos encontrarlo en nuestro día a día a través del agua, alimentos contaminados, humo del tabaco, productos liberados por la quema del carbón, fertilizantes, etc. La exposición prenatal al mercurio y plomo supone un riesgo para el desarrollo del cerebro del bebé, mientras que la exposición al plomo y cadmio se ha correlacionado con la reducción del peso y el tamaño al nacer.

### Objetivos

Estudiar el patrón dietético materno y sus resultados obstétricos y perinatales, así como el nivel de exposición de metales pesados de otro grupo de gestantes y sus resultados obstétricos y perinatales.

### Material y Métodos

En primer lugar, se realizó un estudio observacional transversal por el cual se recopilaron diferentes datos mediante un cuestionario previamente elaborado de recogida de información y un cuestionario de frecuencia de consumo de

alimentos para conocer el patrón dietético de una muestra de 300 gestantes a término que acudieron al área de consulta externa y monitorización cardiotocográfica ambulatoria del Hospital Materno Infantil de Málaga entre los años 2020 y 2022. Se midieron variables sociodemográficas, antecedentes personales y familiares, variables antropométricas relacionadas con el embarazo, factores relacionados con el estilo de vida, parámetros obstétricos y el grado de adherencia al patrón de dieta mediterránea. Para conocer el índice de adherencia al patrón de dieta mediterránea se empleó el índice de Trichopoulou.

En segundo lugar, se realizó un estudio observacional transversal en el que se incluyeron gestantes que ingresaban en paritorio y quirófano para dar a luz en el Hospital Materno Infantil de Málaga. Se les entregó un consentimiento informado para aceptar su participación en la recogida de muestra de placenta y un breve cuestionario para conocer sus datos sociodemográficos, variables obstétricas y perinatales, una posible exposición a sustancias tóxicas y la frecuencia de consumo de una serie de alimentos. Se seleccionó un grupo de 100 gestantes por muestreo consecutivo entre marzo y junio de 2021. Las muestras fueron analizadas en los Servicios Centrales de Apoyo a la Investigación.

## **Resultados**

El perfil dietético de las encuestadas durante el embarazo se basa en el consumo de algún tipo de lácteos, al menos, una vez al día. Una ingesta de carnes y huevos elevada (el 52,7% lo hacen entre 2-4 veces a la semana). Un consumo de pescado semanal (el 34% lo consumen 1 vez a la semana y el 39% entre 2-4 veces a la semana). Respecto a las verduras y hortalizas y frutas, el 40,7% y el 45,3% consumieron este tipo de alimentos 1 vez al día. El consumo de legumbres resulta insuficiente, ya que la mayoría, un 51,7%, lo consumen 1 vez a la semana. Por otro lado, los cereales son consumidos preferentemente a diario, al igual que el aceite (67 y 73,3% respectivamente). El consumo de bollería está más repartido, aun así, los niveles alcanzados son elevados, ya que el consumo excede 3 veces a la semana.

El índice de Trichopoulou indica que el 40,7% del total de las encuestadas presentan una adherencia mínima a la dieta mediterránea. Tan solo un 9,6% y un 0,7% presentan una adherencia alta y muy alta a la DM.



Se encontraron concentraciones detectables de metales pesados en todos los casos: 14,56% [As], 44,6% [Cd], 81,5% [Pb] y 100% [Hg]. [Pb] y [As] se correlacionaron significativamente (Rho de Spearman de 0,91 y  $<0,001$ ), al igual que [Hg] y [Cd] (Rho de Spearman 0,256,  $p < 0,004$ ). Las concentraciones de [Pb] y [AS] fueron significativamente mayores en los casos de consumo de agua del grifo. Las concentraciones de [Hg] predijeron el peso al nacer de las recién nacidas.

## **Conclusiones**

El perfil dietético de las encuestadas durante el periodo gestacional se basa en el consumo de lácteos, frutas y verduras una vez al día. Una ingesta de carnes y huevos elevada, entre 2-4 veces a la semana. Consumo de pescado semanal, con una pieza a la semana. Un consumo de legumbres insuficiente (1 vez a la semana). Un consumo diario de cereales y aceites. Mientras que la ingesta de bollería alcanza niveles elevados, ya que el consumo excede 3 veces a la semana.

El índice de Trichopoulou indica que el 40,7% del total de las encuestadas presentan una adherencia mínima a la dieta mediterránea. Tan solo un 9,6% y un 0,7% presentan una adherencia alta y muy alta a la DM.

Las mujeres con una adherencia a la dieta mediterránea más alta presentan resultados obstétricos y perinatales más favorables (puntuaciones significativamente mayores en el test de Apgar al quinto minuto y menos casos de cesáreas).

En el 100% de los casos estudiados del segundo estudio, hay concentraciones detectables en el tejido placentario de algún metal pesado. En concreto, se encontraron depósitos de Hg en todos los casos.

El consumo pescado, agua del grifo y tabaco se asoció con mayores concentraciones de metales pesados en la placenta.

## **Palabras claves**

Dieta Mediterránea, estilo de vida, embarazo, nutrición, metales pesados, placenta, tóxicos, cadmio, mercurio, plomo, arsénico, contaminación.

## **ABSTRACT**

### **Introduction**

Maintaining a healthy lifestyle and correct nutrition before and during conception are essential for the mother to be able to meet the nutrient demand of pregnancy and lactation, as well as for optimal development of the embryo and fetus. The Mediterranean Diet has been established as a dietary pattern that exhibits numerous advantages and benefits for the health of the mother and the future child, since it can reduce the risk of suffering from cardiovascular diseases, cancer, neurodegenerative diseases, diabetes or obesity. However, this stage of life deserves special attention, since pregnant women are one of the most important risk groups, being more vulnerable to different types of pollutants or toxins. This exposure can lead to harmful effects for the child, since the toxicity can be transmitted from the mother to the fetus through the placenta and accumulate in fetal tissues. Heavy metals such as mercury, lead, cadmium and arsenic can be found in our daily lives through water, contaminated food, tobacco smoke, products released from burning coal, fertilizers, etc. Prenatal exposure to mercury and lead poses a risk to the developing brain of the baby, while exposure to lead and cadmium has been correlated with reduced birth weight and size.

### **Objectives**

To study the maternal dietary pattern and its obstetric and perinatal results, as well as the level of heavy metal exposure of another group of pregnant women and their obstetric and perinatal results.

### **Material y Methods**

Firstly, a cross-sectional observational study was carried out through which different data were collected through a previously prepared questionnaire for the collection of information and a questionnaire on the frequency of food consumption to determine the dietary pattern of a sample of 300 full-term pregnant women who attended to the outpatient area and ambulatory cardiotocographic monitoring of the Hospital Materno Infantil de Málaga

between 2020 and 2022. Sociodemographic variables, personal and family history, anthropometric variables related to pregnancy, factors related to lifestyle, obstetric parameters and the degree of adherence to the Mediterranean diet pattern. To know the index of adherence to the Mediterranean diet pattern, the Trichopoulou index was used.

Secondly, a cross-sectional observational study was carried out that included pregnant women admitted to the delivery room and operating room to give birth at the Málaga Maternal and Child Hospital. They were given an informed consent to accept their participation in the collection of the placenta sample and a brief questionnaire to find out their sociodemographic data, obstetric and perinatal variables, possible exposure to toxic substances and the frequency of consumption of a series of foods. A group of 100 pregnant women was selected by consecutive sampling between March and June 2021. The samples were analyzed at the Central Research Support Services.

## Results

The dietary profile of those surveyed during pregnancy is based on the consumption of some type of dairy, at least once a day. A high intake of meat and eggs (52.7% do it between 2-4 times a week). A weekly consumption of fish (34% consume it once a week and 39% between 2-4 times a week). Regarding vegetables and fruits, 40.7% and 45.3% consumed this type of food once a day. The consumption of legumes is insufficient, since the majority, 51.7%, consume it once a week. On the other hand, cereals are preferably consumed daily, as is oil (67 and 73.3% respectively). Pastry consumption is more distributed, even so, the levels reached are high, since consumption exceeds 3 times a week.

The Trichopoulou index indicates that 40.7% of the total respondents present minimal adherence to the Mediterranean diet. Only 9.6% and 0.7% have high and very high adherence to the DM.

Detectable concentrations were found in 14.56% [As], 44.6% [Cd], 81.5% [Pb] and 100% [Hg]. [Pb] and [As] correlated significantly (Spearman's Rho of 0.91 and <0.001), as did [Hg] and [Cd] (Spearman's Rho 0.256,  $p < 0.004$ ). The [Pb] and [AS] concentrations were significantly higher in cases of tap water consumption. [Hg] concentrations predicted the birth weight of female newborns.

## **Conclusions**

The dietary profile of the respondents during the gestational period is based on the consumption of dairy products, fruits and vegetables once a day. A high intake of meat and eggs, between 2-4 times a week. Consumption of weekly fish, with one piece per week. An insufficient consumption of legumes (once a week). A daily consumption of cereals and oils. While the intake of pastries reaches high levels, since consumption exceeds 3 times a week.

The Trichopoulou index indicates that 40.7% of the total respondents present minimal adherence to the Mediterranean diet. Only 9.6% and 0.7% have high and very high adherence to the MD.

Women with higher adherence to the Mediterranean diet have more favorable obstetric and perinatal outcomes (significantly higher fifth-minute Apgar scores and fewer cases of cesarean sections).

In 100% of the cases studied in the second study, there are detectable concentrations of some heavy metal in the placental tissue. Specifically, Hg deposits were found in all cases.

Fish, tap water, and tobacco consumption were associated with higher concentrations of heavy metals in the placenta.

## **Key words**

Mediterranean diet, lifestyle, pregnancy, nutrition, heavy metals, placenta, toxic, cadmium, mercury, lead, arsenic, pollution.

## AGRADECIMIENTOS

A mis directores de tesis. Al Prof. Dr. Juan Pedro Martínez Cendán, por abrirme sus puertas desde el primer día, por su apoyo y su confianza en mí. Gracias por aportarme tus conocimientos y permitirme esta oportunidad. Al Prof. Dr. Ernesto González Mesa, por ser mi guía y mi maestro durante todo este camino, por tu continua ayuda y dedicación a este trabajo.

A mi padre, porque siempre está ahí y siempre lo estará. Hoy, esto es posible gracias a ti. Solo espero y deseo que estés orgulloso de mí.

A mi madre, por apoyarme en todo momento y buscar siempre mi felicidad.

A mi hermano, la persona más buena que conoceré jamás.

A mis abuelos y mi tío, que, aunque ya no estén, los recuerdo todos los días.

A las matronas de la sala de monitores del Hospital Materno Infantil de Málaga, por su amable colaboración durante tantos días de encuestas.

A la Supervisora de Urgencias Obstétricas Ginecológicas y Paritorios, Noemí, por brindarme su ayuda para la realización de este proyecto y a los matrones Daniel e Inmaculada, por haber participado en la recogida de muestras y estar siempre dispuestos a lo que fuese.

A Ana Isabel, anatomopatóloga, por enseñarme y prestarme su colaboración en todo lo que pudo.

A los alumnos de la Facultad de Medicina, Paloma, Victoria, Laura y Rubén, por su labor en la toma de datos de las gestantes que acudían a la sala de monitores.

A todas las gestantes que, de manera desinteresada, se prestaron a colaborar en este trabajo.

A todos, muchas gracias.



"El maestro deja una huella para la eternidad; nunca  
puedes decir cuándo se detiene su influencia".

Henry Adams





## ÍNDICE GENERAL

<b>AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES</b> .....	5
<b>RESUMEN/ABSTRACT</b> .....	7
<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	13
<b>ÍNDICE GENERAL</b> .....	17
<b>SIGLAS Y ABREVIATURAS</b> .....	21
<b>ÍNDICE DE FIGURAS DE TABLAS Y DE ANEXOS</b> .....	25
<b>I - INTRODUCCIÓN</b> .....	31
1.1. NUTRICIÓN SALUDABLE EN EL EMBARAZO.....	33
1.1.1. Recomendaciones nutricionales durante el embarazo.....	33
1.1.2. Ingesta de macronutrientes y micronutrientes durante el embarazo.....	37
1.1.3. Dieta Mediterránea y estilo de vida saludable.....	52
1.1.4. Importancia de la dieta mediterránea frente a diversas patologías.....	63
1.2. INFLUENCIA DE TÓXICOS AMBIENTALES EN LA GESTACIÓN.....	68
1.2.1. Contaminación ambiental.....	68
1.2.2. Concepto de metales pesados.....	74
1.2.2.1. Mercurio.....	76
1.2.2.2. Plomo.....	79
1.2.2.3. Cadmio.....	82
1.2.2.4. Arsénico.....	85
1.3. PLACENTA COMO MARCADOR BIOLÓGICO DE EXPOSICIÓN A METALES PESADOS.....	88
1.3.1. Placenta, órgano multifuncional.....	88
1.3.2. Barrera física.....	90
1.3.3. Transporte e intercambio materno fetal de gases y nutrientes.....	91
1.3.4. Actuación en el metabolismo de glúcidos, lípidos y proteínas.....	94
1.3.5. Endocrinología de la placenta.....	96
1.3.6. Inmunología de la placenta.....	97
1.3.7. Toxicidad fetal de los metales pesados.....	98
<b>II - JUSTIFICACIÓN</b> .....	105
<b>III - OBJETIVOS</b> .....	109
3.1. HIPÓTESIS.....	111

3.2. OBJETIVOS.....	111
<b>IV - MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>113</b>
4.1. MATERIAL Y MÉTODOS I (DIETA MEDITERRÁNEA).....	115
4.1.1. Diseño del estudio.....	115
4.1.2. Ámbito de estudio.....	116
4.1.3. Sujetos participantes.....	116
4.1.4. Período de estudio.....	117
4.1.5. Tamaño de la muestra.....	117
4.1.6. Consentimientos, cuestionarios e historia clínica.....	117
4.1.7. Recogida de datos.....	124
4.2. MATERIAL Y MÉTODOS II (METALES PESADOS).....	125
4.2.1. Diseño del estudio.....	125
4.2.2. Ámbito de estudio.....	125
4.2.3. Sujetos participantes.....	126
4.2.4. Período de estudio.....	126
4.2.5. Tamaño de la muestra.....	126
4.2.6. Consentimientos, cuestionarios e historia clínica.....	127
4.2.7. Equipamiento y materiales en el SCAI.....	132
4.2.8. Recogida de datos.....	132
4.2.9. Recogida de muestras biológicas.....	132
4.2.10. Protocolo para el estudio en el SCAI.....	133
<b>V – RESULTADOS.....</b>	<b>141</b>
5.1. RESULTADOS I (DIETA MEDITERRÁNEA).....	141
5.1.1. Variables sociodemográficas de la población de estudio.....	141
5.1.2. Variables antropométricas.....	142
5.1.3. Embarazo actual.....	143
5.1.4. Antecedentes familiares y personales.....	143
5.1.5. Estilo de vida.....	145
5.1.6. Variables obstétricas y perinatales.....	149
5.1.7. Frecuencia en el consumo de alimentos.....	151
5.1.8. Frecuencia en el consumo de bebidas.....	153
5.1.9. Adherencia a la dieta mediterránea durante el embarazo.....	154
5.1.10. Variables sociodemográficas y adherencia a la dieta mediterránea.....	156

5.1.11. Variables relacionadas con el embarazo actual y la adherencia a la dieta mediterránea.....	157
5.1.12. Variables relacionadas con antecedentes familiares y personales y la adherencia a la dieta mediterránea.....	158
5.1.13. Variables relacionadas con el estilo de vida y la adherencia a la dieta mediterránea.....	159
5.1.14. Variables obstétricas y perinatales y adherencia a la dieta mediterránea.....	161
5.1.15. Consumo de grupo de alimentos y adherencia a la dieta mediterránea.....	163
5.2. RESULTADOS II (METALES PESADOS).....	167
5.2.1. Variables sociodemográficas de la población de estudio.....	167
5.2.2. Exposición a posibles contaminantes.....	168
5.2.3. Frecuencia de alimentos.....	170
5.2.4. Variables obstétricas y perinatales.....	171
5.2.5. Concentración de metales pesados.....	172
5.2.6. Estudio analítico de distintas variables.....	173
<b>VI - DISCUSIÓN.....</b>	<b>183</b>
6.1. DISCUSIÓN I (DIETA MEDITERRÁNEA) .....	185
6.2. DISCUSIÓN II (METALES PESADOS) .....	193
<b>VII - CONCLUSIONES.....</b>	<b>197</b>
<b>VIII - LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>201</b>
<b>IX - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>205</b>
<b>X - ANEXOS .....</b>	<b>239</b>
ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO (ESTUDIO I).....	241
ANEXO 2. CUESTIONARIO DE RECOGIDA DE INFORMACIÓN Y CUESTIONARIO DE FRECUENCIA DE ALIMENTOS (ESTUDIO I).....	243
ANEXO 3. CONSENTIMIENTOS INFORMADOS (ESTUDIO II).....	265
ANEXO 4. AUTORIZACIÓN PARA LA TOMA DE MUESTRA Y EL CUESTIONARIO (ESTUDIO II).....	269
ANEXO 5. CUESTIONARIO DE EXPOSICIÓN (ESTUDIO II).....	271
ANEXO 6. COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN DE MÁLAGA.....	275



## SIGLAS Y ABREVIATURAS

1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	1,25–dihidroxitamina D
11-βHSD2	11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa 2
25(OH)D	25–hidroxivitamina D o calcifediol
ACOG	Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos
ADN	Ácido desoxirribonucleico
Ag HLA	Antígenos leucocitarios humanos
Ag-Ac	Antígeno-anticuerpo
AGI	Ácidos grasos insaturados
AOVE	Aceite de oliva virgen extra
Ar	Arsénico
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
ATP	Adenosintrifosfato
BPA	Bisfenol A
BPCs	Bifenilos policlorados
BPN	Bajo peso al nacer
CAP	Cistinaminopeptidasa
Cd	Cadmio
CIR	Crecimiento intrauterino restringido
COSI	Iniciativa Europea de Vigilancia de la Obesidad Infantil
Cr	Cromo
CSMMDS	<i>Centre-Specific MMDS</i>
Cu	Cobre
DDT	Diclorodifeniltricloroetano
DHA	Ácido decosaheptanoico
DM	Dieta Mediterránea
DO	Diamino-oxidasa
DT-CVAAS	Analizador de mercurio con descomposición térmica y amalgamación
ECV	Enfermedad cerebrovascular
EFSA	Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria
EPA	Ácido eicosapentaenoico
EPA	Agencia de Protección Ambiental
FAO	<i>Food and Agriculture Organization</i>
FDA	Administración de Medicamentos y Alimentos

FGR	<i>Fetal growth restriction</i>
FIGO	Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia
GLUT	Transportadores de glucosa
GSH	Glutación
HAP	Hidrocarburos aromáticos policíclicos
HCG	Hormona gonadotropina coriónica humana
HCH	Hexaclorociclohexano
HDL	<i>High-density lipoprotein</i>
Hg	Mercurio
HgS	Sulfuro de mercurio
HMI	Hospital Materno Infantil
HNO <sub>3</sub>	Ácido nítrico
HPL	Hormona lactógeno placentario humana
HSAP	Fosfatasa alcalina termoestable
IARC	Agencia Internacional para Investigación sobre el Cáncer
ICP-MS	Espectrometría de Masas con Plasma Acoplado Inductivamente
IgG	Inmunoglobulina G
IL-8	Interleucina-8
IMC	Índice de masa corporal
INE	Instituto Nacional de Estadística
INMA	Infancia y Medio Ambiente
IOP	Plaguicidas organofosforados
MMDS	<i>Modified Mediterranean Diet Score</i>
MRC	Material de Referencia Certificado
MRP1	<i>Multidrug Resistance Protein 1</i>
MRP2	<i>Multidrug Resistance Protein 2</i>
MT	metalotioneínas
Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> ATP <sub>asa</sub>	Bomba sodio-potasio
NHANES	Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición
Ni	Níquel
	Instituto Nacional de la Salud Infantil y Desarrollo Humano Eunice
NICHD	Kennedy Shrive
OC	Plaguicidas organoclorados
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAPP-A	Proteína A placentaria asociada al embarazo
Pb	Plomo
PBBs	Polibromodifenilos
PEG	Pequeño para la edad gestacional

PMA	Acetato fenilmercúrico
PREDIMED	Prevención con Dieta Mediterránea
RF	Radio frecuencia
ROS	<i>Reactive oxygen species</i>
SCAI	Servicios Centrales de Apoyo a la Investigación de la Universidad de Málaga
SEGO	Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
SNC	Sistema Nervioso Central
SP-1	Beta-1 glicoproteína
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TCE	Tricloroetileno
UI	Unidad internacional
UNESCO	Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura





## ÍNDICE DE FIGURAS, DE TABLAS Y DE ANEXOS

### ÍNDICE DE DE FIGURAS

Figura 1.1. Pirámide de la Dieta Mediterránea.....	60
Figura 1.2. Esquema de la placenta.....	89
Figura 4.1. Muestra de placenta.....	133
Figura 4.2. Liofilizador modelo LyoQuest de Telstar.....	133
Figura 4.3. Muestras de placentas liofilizadas.....	134
Figura 4.4. Molino de bolas modelo Mixer/Mill 8000M de SPEX SamplePrep.....	134
Figura 4.5. Muestras homogeneizadas.....	135
Figura 4.6. Digestor microondas a presión Ultrawave de Milestone.....	135
Figura 4.7. Espectrómetro de masas de plasma de acoplamiento inductivo (ICP-MS) Nexión 300D.....	137
Figura 4.8. Analizador de mercurio (DT-CVAAS) SMS100.....	138
Figura 5.1. Tipo de agua utilizado por las encuestadas para beber y cocinar.....	147
Figura 5.2. Tipo de dieta habitual de las encuestadas.....	148
Figura 5.3. Consideración de las pacientes en su consumo diario de comida, grasas y proteínas.....	148
Figura 5.4. Tipo de suplementos consumidos por las mujeres antes y durante el embarazo.....	149
Figura 5.5. Distribución de la adherencia a la DM durante el embarazo según el índice de Trichopoulou.....	155
Figura 5.6. Correlación entre las concentraciones de Hg y el consumo de pescado azul (Rho de Spearman 0,23, $p < 0.018$ ) y pescado blanco (Rho de Spearman 0.35, $p < 0.001$ ).....	178
Figura 5.7. Concentración placentaria de Hg según el peso fetal.....	179
Figura 5.8. Concentraciones placentarias de Hg en el subgrupo femenino.....	180
Figura 5.9. Consumo de agua de grifo y agua mineral en función de la concentración de Pb.....	181



## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.1. Estado nutricional en función del IMC.....	35
Tabla 1.2. Ganancia de peso recomendado según la IMC pregestacional.....	36
Tabla 1.3. Resumen de nutrientes.....	40
Tabla 1.4. Resumen de las recomendaciones de la ingesta de micronutrientes durante el embarazo.....	50
Tabla 1.5. Efectos beneficiosos de los alimentos característicos de la DM frente a la prevención del cáncer.....	64
Tabla 4.1. Alimentos recogidos en las encuestas.....	121
Tabla 5.1. Variables sociodemográficas de las gestantes.....	141
Tabla 5.2. Distribución de las encuestadas según su país de origen.....	142
Tabla 5.3. Peso de las embarazadas en kilogramos.....	143
Tabla 5.4. Antecedentes obstétricos y de salud.....	144
Tabla 5.5. Factores relacionados con el estilo de vida.....	146
Tabla 5.6. Variables obstétricas de las pacientes.....	150
Tabla 5.7. Variables perinatales de las pacientes.....	150
Tabla 5.8. Frecuencia de consumo de los diferentes grupos de alimentos por las mujeres durante el embarazo y antes del embarazo.....	151
Tabla 5.9. Frecuencia de consumo de bebidas por las mujeres durante el embarazo y antes del embarazo.....	153
Tabla 5.10. Distribución de la puntuación del índice de Trichopoulou durante el embarazo.....	154
Tabla 5.11. Distribución de la adherencia a la DM de las participantes durante el embarazo.....	155
Tabla 5.12. Prueba chi-cuadrado entre variables sociodemográficas y la adherencia a la dieta mediterránea.....	156
Tabla 5.13. Prueba chi-cuadrado entre variables relacionadas con el embarazo actual y la adherencia a la dieta mediterránea.....	157
Tabla 5.14. Prueba chi-cuadrado entre variables relacionadas con antecedentes familiares y personales y la adherencia a la dieta mediterránea.....	158
Tabla 5.15. Prueba chi-cuadrado entre variables relacionadas con el estilo de vida y la adherencia a la dieta mediterránea.....	159
Tabla 5.16. Prueba chi-cuadrado entre variables obstétricas y la adherencia a la dieta mediterránea.....	161

Tabla 5.17. ANOVA entre variables perinatales y la adherencia a la dieta mediterránea.....	162
Tabla 5.18. Prueba t de Student entre variables perinatales y la adherencia a la dieta mediterránea.....	163
Tabla 5.19. Prueba chi-cuadrado entre la frecuencia de consumo de los distintos grupos de alimentos y la adherencia a la dieta mediterránea.....	164
Tabla 5.20. ANOVA entre distintas variables cuantitativas y la adherencia a la dieta mediterránea.....	166
Tabla 5.21. Variables sociodemográficas de las gestantes.....	168
Tabla 5.22. Frecuencia de posible exposición a contaminantes ambientales.....	169
Tabla 5.23. Frecuencia del consumo de un grupo de alimentos en embarazadas.....	170
Tabla 5.24. Variables obstétricas y perinatales de las pacientes.....	172
Tabla 5.25. Concentración de metales pesados medido en microg/kg en muestras de placenta.....	173
Tabla 5.26. Coeficiente de correlación de Pearson de diferentes variables.....	173
Tabla 5.27. Nivel de estudios – [Pb].....	175
Tabla 5.28. Tipo de consumo de agua – [Pb].....	176
Tabla 5.29. Consumo de lácteos – [Hg].....	176
Tabla 5.30. Consumo de pescado azul – [Pb].....	176
Tabla 5.31. Consumo de pescado blanco – [Hg].....	177
Tabla 5.32. Consumo de almejas – [Hg].....	177
Tabla 5.33. Principales correlaciones significativas. Valores significativos de Rho de Spearman ( $p < 0,05$ ).....	177
Tabla 5.34. Estimaciones de los parámetros del modelo de regresión lineal simple en las concentraciones de Hg en la placenta en función del peso fetal en el grupo femenino.....	180

## ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO (ESTUDIO I).....	241
ANEXO 2. CUESTIONARIO DE RECOGIDA DE INFORMACIÓN Y CUESTIONARIO DE FRECUENCIA DE ALIMENTOS (ESTUDIO I).....	243
ANEXO 3. CONSENTIMIENTOS INFORMADOS (ESTUDIO II).....	265
ANEXO 4. AUTORIZACIÓN PARA LA TOMA DE MUESTRA Y EL CUESTIONARIO (ESTUDIO II).....	269
ANEXO 5. CUESTIONARIO DE EXPOSICIÓN (ESTUDIO II).....	271
ANEXO 6. COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN DE MÁLAGA.....	275



# **I - INTRODUCCIÓN**





## I - INTRODUCCIÓN

### 1.1. NUTRICIÓN SALUDABLE EN EL EMBARAZO

#### 1.1.1. Recomendaciones nutricionales durante el embarazo

Se ha comprobado que la alimentación y el estilo de vida antes y durante el embarazo, en la lactancia y durante los primeros años de la infancia inducen efectos a largo plazo en la salud futura del niño, incluyendo el riesgo de padecer enfermedades como la obesidad, diabetes y enfermedades cardiovasculares (Berthold Koletzko et al., 2012). Este efecto es conocido como “programación metabólica fetal” o modificaciones epigenéticas. Numerosas áreas de investigación han indicado que los eventos implicados en el desarrollo fetal normal tienen efectos a largo plazo influyendo en la salud durante la vida adulta. Se cree que los cambios metabólicos in utero pueden establecer patrones fisiológicos y estructurales a largo plazo que “programan” la salud durante la vida adulta (Ramírez-Vélez, 2012). En 1989 los estudios de Barker (Barker et al., 1989) relacionaban la prevalencia de ciertas enfermedades en adultos como aterosclerosis, hipertensión arterial, accidente cerebrovascular, diabetes mellitus tipo 2 y dislipidemias con el ambiente intrauterino, a lo que hoy se le conoce como Hipótesis de Baker. El estilo de vida (alimentación, estrés, actividad física, tabaquismo...) y el medio ambiente (contaminación, microorganismos, tóxicos...) pueden inducir cambios epigenéticos, seguidos, normalmente, de cambios fenotípicos.

Una buena salud y una correcta nutrición antes de la concepción son fundamentales para que la madre pueda satisfacer la demanda de nutrientes del embarazo y la lactancia, así como para un óptimo desarrollo del embrión, feto y niño. La mayoría de mujeres llevan una mala alimentación debido al desequilibrio o deficiencia en sus dietas, provocando sobrepeso, obesidad o carencia de nutrientes esenciales en el organismo. A pesar de esto, muy pocas intentan adoptar un estilo de vida saludable para prepararse para el embarazo

(Inskip et al., 2009), caracterizado en una dieta baja en calidad, escaso nivel de actividad física, tabaquismo y consumo de alcohol.

Aunque lo ideal sería mantener una correcta alimentación a lo largo de toda nuestra vida, durante el proceso gestacional, que abarca aproximadamente entre 38 y 42 semanas, es fundamental hacer mayor hincapié en un aporte de nutrientes adecuados en cantidad, calidad y distribución en el tiempo para un adecuado desarrollo fetal. Durante mucho tiempo, se pensaba que las mujeres embarazadas “debían comer por dos” para satisfacer las necesidades del futuro bebé, provocando un exceso de calorías y un desequilibrio nutricional. Por lo tanto, es importante controlar el estado nutricional durante el embarazo no solo para la salud de la madre, sino también para su descendencia.

A no ser que la nutrición previa al embarazo sea impropia, no es necesario un cambio en el equilibrio de macronutrientes en la dieta durante el embarazo. En la primera etapa de la gestación, los requerimientos de energía difieren poco de los de antes del embarazo. El cuidado debe centrarse en mantener una dieta saludable con alimentos ricos en nutrientes críticos, en lugar de comer más (Koletzko et al., 2014).

Para aquellas mujeres con un índice de masa corporal (IMC) normal ( $< 25 \text{ kg} / \text{m}^2$ ) es necesario un aumento en el aporte de energía a medida que el embarazo avanza para satisfacer las demandas metabólicas de la madre y las necesidades energéticas del feto en crecimiento. Las recomendaciones proponen un aumento de 85 kcal por día en el primer trimestre, 285 kcal por día en el segundo trimestre y 475 kcal por día en el tercer trimestre. No obstante, durante el tercer trimestre se produce un descenso en el nivel de actividad física por lo que la ingesta no necesariamente necesita aumentar más de un 10 % al final de la gestación en comparación con las necesidades previas al embarazo (Hanson et al., 2015). Entre los factores que se podrían incluir para una demanda de mayor requerimiento energético se encuentra el embarazo adolescente, trabajo físico intenso o una alta actividad física, embarazos múltiples y trastornos o infecciones que puedan hacer disminuir la absorción y utilización de los nutrientes.

Durante todo este proceso se produce un aumento de peso, debido principalmente a la síntesis de nuevos tejidos, desarrollo del feto o la propia placenta. Al mismo tiempo, se acumula grasa necesaria para sustentar el crecimiento del bebé y para la lactancia. A pesar de que el aumento de peso es

necesario e inevitable debe estar controlado en todo momento, y no sobrepasar los 9 – 12 kg durante el transcurso del embarazo, siempre dependiendo de cada persona y situación.

En el primer trimestre la ganancia de peso oscila entre 1 – 3 kg a causa del aumento en los niveles de reserva, no obstante, hay mujeres que pueden perder peso debido a las náuseas y los vómitos que aparecen. A lo largo del segundo y tercer trimestre surge el mayor aumento de peso por el crecimiento fetal y los tejidos, del mismo modo que hay un mayor acúmulo de grasa formado para la lactancia materna.

Tanto un aumento de peso elevado como una ganancia de peso insuficiente pueden producir problemas en el embarazo como riesgos de hipertensión gestacional, macrosomía fetal o cesárea y riesgos de parto prematuro o bajo peso al nacer, respectivamente (Goldstein et al., 2017).

Para conocer el estado nutricional de una persona se emplea el índice de masa corporal (IMC), que se calcula dividiendo el peso en kilogramos de la persona por su talla en metros elevado al cuadrado. La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece una clasificación del individuo en función de este índice para conocer si existe sobrepeso o si el peso es adecuado (Tabla 1.1).

Tabla 1.1. Estado nutricional en función del IMC

IMC	Estado
Por debajo de 18,5	Bajo peso
18,5 – 24,9	Peso normal
25 – 29,9	Pre-obesidad o Sobrepeso
30 – 34,9	Obesidad clase I
35 – 39,9	Obesidad clase II
Por encima de 40	Obesidad clase III

*Fuente: OMS, 2020.*

El aumento de peso en la gestación suele ser menor cuando se tiene un IMC previo mayor, mientras que a menor IMC se tiende a una mayor ganancia de peso

(Prados Ruiz et al., 2018). A continuación, se muestra en la Tabla 1.2 los valores medios de ganancia de peso que varían en función del IMC previo (De la Plata Daza et al., 2018) según las recomendaciones de la IOM (Instituto de Medicina de Estados Unidos de América) y las guías de la SEGO (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia).

Tabla 1.2. Ganancia de peso recomendado según la IMC pregestacional

IMC pregestacional (kg / m <sup>2</sup> )		Ganancia de peso recomendado (kg)
Bajo peso	< 18,5	12,5 - 18
Peso normal	18,5 – 24,9	11,5 - 16
Sobrepeso	25 – 29,9	7 – 11,5
Obesidad clase I	30 – 34,9	7
Obesidad clase II	35 – 39,9	7
Obesidad clase III	> 40	7

*Fuente: De la Plata Daza et al., 2018*

Los componentes que provocan la ganancia de peso final se puede dividir en los productos resultantes del embarazo y en la acumulación de tejido materno. Los productos del embarazo corresponden al feto, la placenta y el líquido amniótico. El feto representa un 24 % de la ganancia del peso, que corresponde a unos 3.000 g aproximadamente; la placenta un 5 %, con un peso cercano a los 600 g; y el líquido amniótico un 6 %, que oscila en unos 800 g. El crecimiento del feto muestra una desaceleración en el crecimiento en la última semana gestacional, representando una curva sigmoidea. La placenta también muestra una disminución en su crecimiento en la etapa final del embarazo. En cuanto a los tejidos maternos, su presencia representa dos tercios de la ganancia total. Se produce un aumento en la masa de tejido uterino y mamario, una expansión del volumen de la sangre materna, líquido extracelular, depósitos de grasa y otros tejidos. El útero, mamas y volumen sanguíneo representa un 20 % de la ganancia del peso, es decir, unos 2.500 g; la retención de líquidos extracelular puede tener

un rango muy variable alcanzando hasta los 5 litros y representando un 16 %; mientras que el acúmulo de grasa durante la gestación puede llegar a los 3,5 kg de grasa y supone un 29% (Suitor, 1991).

### **1.1.2. Ingesta de macronutrientes y micronutrientes durante el embarazo**

Para tener un óptimo desarrollo del embarazo es necesario adoptar unas pautas saludables de alimentación y buenos hábitos de vida. No obstante, también es recomendable tener en cuenta una serie de factores como mantener un peso adecuado previo a la gestación, una ganancia de peso apropiada, práctica de actividad física durante el embarazo, evitar el consumo de alcohol, el tabaquismo u otras sustancias nocivas. En cuanto a la alimentación no solo debe producirse un aumento en las necesidades calóricas, sino que también es importante que el organismo reciba un aporte de vitaminas y minerales.

Durante el primer trimestre no es necesario un consumo de calorías adicionales, aunque sí vigilar la toma de nutrientes para mantener unas reservas adecuadas y evitar complicaciones futuras.

A partir del segundo trimestre se aconseja un aporte calórico entre 300 y 500 kcal, proveniente principalmente de hidratos de carbono de absorción lenta como legumbres, pasta, arroz o patata.

En el último trimestre sigue siendo necesario mantener el aumento de calorías con alimentos ricos en proteínas para asegurar el desarrollo estructural fetal.

Durante el embarazo lo importante no es seguir una dieta específica y estricta, sino mantener una alimentación equilibrada y variada que nos aporte la energía adecuada para mantener un estado de salud apropiado. Los porcentajes de macronutrientes a las calorías totales aportadas deben ser: 50 – 55 % de hidratos de carbono, 30 – 35 % de grasas (15 – 20 % monoinsaturadas) y 10 – 15 % de proteínas (SEEDO, 2015).

La alimentación debe ser variada y hacer un consumo adecuado en proporción y cantidad de los 6 grupos de alimentos de la pirámide nutricional: hidratos de carbono, verduras, frutas, lácteos, proteínas y grasas.

### ❖ **Hidratos de Carbono**

La ingesta recomendada de hidratos de carbono en mujeres embarazadas es de 175 gramos al día (Danielewicz et al., 2017). Deben ser la base de la alimentación, ya que el período de la gestación supone un aumento en el gasto energético de la madre y los hidratos de carbono son la fuente principal de energía, aumentando, principalmente, a partir del segundo trimestre, que es cuando aumenta considerablemente el gasto de energía.

Tienen origen vegetal por lo que nos aportan la fibra necesaria y ayuda en la prevención de problemas digestivos modulando el microbioma intestinal. También ayudan a reducir el riesgo de colesterol y de diabetes gestacional.

Este tipo de macronutrientes debe repartirse a lo largo de las cinco comidas diarias, evitando el consumo de azúcares, ya que induce un mayor peligro de ocasionar diabetes gestacional.

### ❖ **Verduras y Hortalizas**

Produce un aporte muy bajo en energía calórica, sin embargo, contiene mucha fibra. Suponen un aporte de potasio para mejorar la retención de líquidos, vitamina C y ácido fólico. Se recomienda que este tipo de alimentos sirva de acompañamiento con los carbohidratos y proteínas.

### ❖ **Frutas**

Compuesta por hidrato de carbono en forma de fructosa y fibra soluble. Tienen gran importancia debido a que son una fuente de potasio, vitamina C y agua, ayudando a la prevención de alteraciones como la preeclampsia. Se recomienda una ingesta diaria mínima de 3 piezas.

### ❖ **Lácteos**

Este grupo aporta a la dieta carbohidratos (en forma de lactosa), grasas y proteínas (la caseína, fundamental para las necesidades de la embarazada). Además, también pueden aportar grasas saturadas, aunque no es recomendable abusar de ellas, más en especial aquellas embarazadas que tengan sobrepeso o diabetes. No obstante, en este tipo de grasas se hallan la vitamina A y D, por lo que se desaconseja el consumo de desnatados y sustituirlo por semidesnatados.

Productos como la leche y derivados lácteos son el principal suministro de calcio a la dieta. Contribuyen al aporte de vitaminas B1, B2, B12, A, D y ácido fólico.

#### ❖ **Proteínas**

A partir del segundo trimestre del embarazo se requiere un aumento en el consumo de proteínas para la síntesis de nuevos tejidos (María Martínez García et al., 2020). Las proteínas se encuentran en alimentos de origen animal (carnes, pescado, huevo), lácteos y legumbres.

El consumo de carne supone un aporte fundamental de proteína, hierro y diversas vitaminas y minerales. Se recomienda variar mucho su ingesta, haciendo un consumo semanal de diferentes tipos de carnes como ave, carnes rojas, cerdo y cordero o embutidos magros. Hay que prestar especial atención en no hacer un consumo excesivo de carnes muy grasas, ya que inducen al aumento de grasa saturada y el riesgo de padecer colesterol, hipertensión y diabetes gestacional.

Los pescados nos ofrecen un aporte de grasas insaturadas omega – 3 como el ácido decosahexaenoico (DHA), importante para desarrollo del sistema nervioso fetal. También aportan vitamina D y calcio, en el caso de los pescados azules con espina. Se recomienda un consumo semanal de 3 – 4 veces. En cuanto a los problemas relacionados con el consumo de este grupo se encuentra la contaminación de pescado y marisco por metales pesados y la presencia de anisakis. El marisco es una buena fuente de proteína y hierro, con bajo contenido en grasa, sin embargo, los crustáceos presentan alto contenido en colesterol, por lo que aquellas mujeres con hipercolesterolemia deben prestar especial atención.

El consumo de huevo ofrece el mayor aporte de proteína, y en su yema existe una gran cantidad de vitaminas B, A, D y E. No obstante, no se recomienda un consumo mayor de 4 huevos a la semana debido al aporte directo de colesterol que tiene.

Otra fuente de proteína de origen vegetal son los frutos secos, imprescindibles en cualquier dieta. Tienen un alto contenido en ácidos grasos omega – 3, así como en oligoelementos (zinc, magnesio, calcio, fósforo).

### ❖ Grasas

El aporte de grasas a la dieta debe provenir fundamentalmente del aceite de oliva, recomendable 3 – 5 cucharadas soperas al día. Referente en nuestra dieta contiene ácido oleico, vitamina E y otros antioxidantes. Posee numerosos beneficios para la salud:

- Ayuda en la prevención de enfermedades cardiovasculares como el hipercolesterolemia y la preeclampsia.
- Actúa como antioxidante mejorando nuestras defensas.
- Mejora el control metabólico de la glucosa, previniendo la aparición de diabetes gestacional.

Las grasas más perjudiciales para la salud son las de origen animal como la manteca, margarina, mahonesa o la nata, que como máximo deben ser consumidas 1 vez a la semana.

A continuación, en la Tabla 1.3, se muestra un resumen de las recomendaciones nutricionales a seguir durante el embarazo:

Tabla 1.3. Resumen de nutrientes

Nutrientes	Alimentos	1º Trimestre	2º y 3º Trimestre
Hidratos de carbono	HC: Cereales, legumbre, arroz, pasta y patatas VE: Verduras y hortalizas FR: Frutas LA: Lácteos	Consumo normalizado, distribuido en las 5 tomas diarias Evitar azúcares y dulces	Aumento de una o dos tomas al día
Fibra	HC: Integrales y legumbres VE y FR	Asegurar su consumo	Aumentar el consumo si aparecen problemas digestivos como el estreñimiento



Proteína	PR: Alimentos de origen animal LA: Lácteos HC: Legumbre	0,8 g / Kg de Peso / día Variedad de alimentos	1 – 1,5 g / Kg de Peso / día Aumentar una toma al día
Grasa	Grasa Insaturada (AGI) GR: Aceite de Oliva PR: Frutos secos y Pescados Azules	Asegurar AGI Omega – 3 – DHA: Vegetal y pescado Evitar grasas saturadas (carnes grasas y embutidos)	Mantener consumo
Líquidos	Agua, infusiones, sopas, caldos	Asegurar 2 L al día	Aumentar 0,5 L si existe retención de líquidos

*Fuente: SEEDO, 2015.*

A pesar de la evidencia que supone la importancia de una nutrición adecuada durante el embarazo, cerca del 20 – 30 % de las mujeres embarazadas de todo el mundo padecen alguna deficiencia en vitaminas (Baker et al., 2002). Diversas publicaciones se han centrado en el estudio de los micronutrientes y los resultados específicos que pueden suponer en el embarazo como por ejemplo el ácido fólico que puede provocar anomalías en el nacimiento (De-Regil et al., 2010).

En cuanto a los micronutrientes nos centraremos en una serie de vitaminas y minerales que son importantes incorporarlos a la dieta.

#### ❖ **Ácido fólico**

El folato es una vitamina B soluble en agua que participa en la prevención de entre el 40 y 80 % de los casos de defectos en el tubo neural (espina bífida y anencefalia) y previene parto prematuro (Berry et al., 1999). El tubo neural se forma en las primeras semanas de la gestación, por lo que el efecto preventivo del ácido fólico disminuye una vez que se establece la concepción. Además de seguir

una dieta rica en folato, es importante la suplementación de ácido fólico. Se recomienda una ingesta diaria de 600 µg para todas las mujeres en edad reproductiva desde, al menos, con un mes de anterioridad a quedarse embarazada hasta 12 meses transcurridos (de Benoist, 2008). Para aquellas mujeres que presentan un riesgo alto con antecedentes del tubo neural, diabetes o uso de medicamentos anticonvulsivos se aconseja una dosis superior de 4 a 5 mg al día, mientras que para aquellas mujeres que no presentan hábitos de vida saludable como una alimentación irregular, consumo de alcohol o tabaquismo se puede usar dosis intermitente de 5 mg a la semana.

El folato actúa como una coenzima en las transferencias de un carbono durante los ciclos de metilación, por lo que es muy importante en la síntesis de ADN y neurotransmisores. Así mismo, participa en el metabolismo de los aminoácidos, la síntesis de proteínas y la multiplicación celular, siendo relevantes durante la etapa embrionaria y fetal del embarazo, ya que hay una rápida división celular y crecimiento tisular. La deficiencia en ácido fólico provoca un cúmulo de homocisteína, aumentando el riesgo de padecer preeclampsia y anomalías fetales (De-Regil et al., 2010).

Se sabe que las legumbres (lentejas, judías pintas), verduras y hortalizas (vegetales de hoja verde como las espinacas, acelgas o guisantes, espárragos verdes, brócoli) y otros alimentos como frutas cítricas como las naranjas, frutos secos y cereales integrales son fuentes ricas en ácido fólico.

#### ❖ Vitamina D

La vitamina D es una hormona liposoluble que ayuda a mantener la homeostasis del calcio y la integridad ósea. También se conoce que juegan un papel en el metabolismo de la glucosa, la angiogénesis, la inflamación y función inmunológica, al igual que en la regulación de la transcripción y expresión de genes (Mousa et al., 2015).

Nuestro cuerpo produce vitamina D a través de la radiación ultravioleta B (exposición solar) y también podemos encontrarlo en ciertos alimentos como el pescado azul o productos lácteos fortificados, y en suplementos en forma de colecalciferol (vitamina D3) o ergocalciferol (vitamina D2) (De Regil et al., 2013). Una vez ingerido o sintetizado, la vitamina D sufre una hidroxilación en el hígado para formar 25 – hidroxivitamina D (25(OH)D), su forma más común, y luego en

el riñón para dar 1,25 – dihidroxivitamina D (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>), su forma biológicamente activa. En 2017, la SEGO propone que los requerimientos diarios de vitamina D en gestantes son de 400 – 600 UI (200 UI = 5 µg de vitamina D<sub>3</sub>) según algunas guías, o 1000 UI si existe alto riesgo de hipovitaminosis.

Según estudios realizados a nivel mundial, se calcula que entre el 40 – 98 % de las mujeres embarazadas presentan una deficiencia en vitamina D, mientras que por otro lado el 15 – 85 % manifiestan deficiencia grave (Van Schoor & Lips, 2011). Estos bajos niveles pueden atribuirse a una ingesta escasa de alimentos ricos en vitamina D, a una piel muy pigmentada o a la falta de exposición de luz solar a causa de un estilo de vida sedentario en zonas interiores o por la protección del cuerpo para prevenir el cáncer de piel. La deficiencia materna en vitamina D se ha relacionado con resultados negativos en el embarazo como diabetes gestacional, preeclampsia (Mousa et al., 2017), parto prematuro y lactantes con bajo peso al nacer (Theodoratou et al., 2014), sin embargo, es necesario una mayor evidencia para establecer esta relación.

En general, una buena prevención en el déficit de la vitamina D durante la gestación es necesario para una óptima salud ósea materna y fetal y para asegurar un correcto desarrollo del feto.

#### ❖ **Vitamina B1, B2, B3, B6 y B12**

Algunas de las vitaminas que forman parte del complejo B son la vitamina B1 (tiamina), B2 (riboflavina), B3 (niacina), B6 (piridoxina) y B12 (cianocobalamina). Se trata de vitaminas hidrosolubles que son imprescindibles para la producción y liberación de energía en las células y para el metabolismo de proteínas, grasas e hidratos de carbono. Además, este tipo de vitaminas actúan como coenzimas en algunas rutas metabólicas intermedias para producir energía y en la formación de células sanguíneas. La vitamina B12 juega un papel fundamental, junto con el folato, para convertir la homocisteína en metionina, muy importante en el proceso de metilación de ADN, ARN, proteínas, neurotransmisores y fosfolípidos (Sukumar et al., 2016). Por tanto, la deficiencia de este grupo de vitaminas puede alterar el crecimiento celular y las funciones cerebrales y del sistema nervioso debido a su alta demanda energética. Se estima que alrededor del 20 - 25 % de mujeres embarazadas presentan una deficiencia en vitamina B12 (Villalpando, 2008).

Ciertos estudios han sugerido que el déficit en tiamina puede alterar el desarrollo del cerebro del feto debido a alteraciones producidas a nivel metabólico en los sistemas enzimáticos dependientes de tiamina y que se encuentran implicados en la síntesis de lípidos y nucleótidos en el cerebro (Dias et al., 2013). Por otra parte, bajos niveles en riboflavina y niacina se han relacionado con complicaciones como la preeclampsia, defectos cardíacos congénitos o bebés con bajo peso al nacer (Smedts et al., 2008). Mientras que la deficiencia de cianocobalamina se ha relacionado, al igual que el folato, con un mayor riesgo en complicaciones en el tubo neural y la espina bífida (Rogne et al., 2017).

Las vitaminas B se encuentran en carnes, aves, pescado, lácteos, cereales enriquecidos, legumbres y hortalizas de hoja verde. Su requerimiento aumenta principalmente durante el último trimestre del embarazo, ya que se produce un aumento de las necesidades energéticas y de proteínas. En la mayoría de los suplementos prenatales están incluidas las vitaminas B, no obstante, no está bien definido cómo actúan individualmente a nivel metabólico durante el embarazo, excepto la vitamina B12.

#### ❖ **Vitamina C y E**

La vitamina C, también conocida como ácido ascórbico, es un nutriente esencial para el organismo y que debe incorporarse a nuestra dieta debido a la imposibilidad de sintetizarlo por nosotros mismos. Se trata de un potente antioxidante soluble en agua que tiene efectos positivos en el sistema inmunitario, retarda el proceso de envejecimiento, favorece la integridad endotelial y el metabolismo de las lipoproteínas. La vitamina E conforma un grupo de ocho compuestos vegetales solubles en grasa, cuatro tocoferoles y cuatro tocotrienoles (alfa, beta, gamma, delta). El alfa tocoferol es la forma biológica activa de origen natural (Rumbold, Ota, Hori, et al., 2015) (Rumbold, Ota, Nagata, et al., 2015).

La vitamina C está presente en muchas frutas y verduras como la guayaba, los cítricos, los tomates, las fresas, el kiwi y el brócoli, mientras que la vitamina E en alimentos vegetales ricos en grasa, fundamentalmente insaturadas, como las oleaginosas y en menor medida en granos de cereales. Por tanto, son fuente rica en vitamina E alimentos como las nueces, avellanas, almendras, el aceite de germen de trigo, los aceites vegetales y algunas verduras de hoja verde (NIH (National Institutes of Health), 2019).

Ambas vitaminas son primordiales para prevenir el estrés oxidativo ya que funcionan sinérgicamente para favorecer los sistemas antioxidantes e inhibir la formación de radicales libres. La vitamina C participa en la síntesis de colágeno, componente principal en el tejido conectivo, mejora la absorción del hierro de la dieta y ayuda en la movilización de las reservas. Se transporta activamente por la placenta, produciendo una reducción en los niveles plasmáticos de la madre y aumento su requerimiento a concentraciones de 60 – 85 mg al día durante el embarazo y la etapa de lactancia.

Se cree que el déficit en estas vitaminas está relacionado con ciertas complicaciones del embarazo como preeclampsia, CIR (crecimiento intrauterino restringido), rotura prematura de membranas y parto prematuro. En prematuros, se ha observado que puede producirse displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, retinopatía y enterocolitis necrotizante (Martínez García et al., 2016). Sin embargo, actualmente, no existe suficiente información para valorar los beneficios o posibles efectos perjudiciales que puede suponer la suplementación en embarazo.

#### ❖ Hierro

El aporte de hierro en la madre es fundamental, ya que se produce un aumento del volumen sanguíneo materno. Se trata de un nutriente y cofactor vital necesario para el crecimiento y desarrollo del cuerpo. Además, se utiliza para la síntesis de hemoglobina, proteína de los glóbulos rojos necesaria para el transporte del oxígeno de los pulmones a las diferentes partes del cuerpo; y mioglobina, que reparte el oxígeno a los músculos. También participa en la regulación genética y en el funcionamiento adecuado de las enzimas dependientes del hierro.

El hierro se encuentra principalmente en alimentos como carnes magras, mariscos y aves, cereales o panes fortificados, legumbres y frutos secos. Además, se encuentra en dos formas distintas: hierro hemo y hierro no hemo. Los alimentos de origen animal presentan hierro hemo (carne, hígado, pescado, moluscos, crustáceos) y el cuerpo lo absorbe mucho mejor que el hierro no hemo, que se halla en los alimentos de origen vegetal (espinacas, perejil, cereales, legumbres, frutos secos, lácteos) y aquellos fortificados con calcio. Según el

Instituto Nacional de Salud la cantidad de hierro recomendada para mujeres embarazadas es de 27 mg al día.

Aproximadamente, 2 mil millones de personas padecen anemia, y la principal causa es la deficiencia de hierro (anemia ferropénica). No obstante, se estima que la prevalencia de la deficiencia de hierro no anémica es tres veces superior a la prevalencia en anemia por deficiencia de hierro. Las investigaciones indican que entre 2 y 4 mil millones de personas (una cuarta parte o casi la mitad de la población mundial) puede tener deficiencia de hierro (Petry et al., 2016). La anemia por déficit de hierro o anemia ferropénica se ha presentado como problema de salud pública, afectando globalmente al 17% de mujeres en edad reproductiva, incluido el 15% (248 millones) de mujeres no embarazadas y 19% (16,2 millones) de mujeres embarazadas (Rincón-Pabón et al., 2018).

Las consecuencias de un déficit de hierro son mucho más comprometidas en las células que presentan una tasa metabólico alta como sucede en la etapa del desarrollo donde el consumo de oxígeno en células es mayor por la demanda de energía del crecimiento y la diferenciación. Por tanto, el consumo de oxígeno necesario en un recién nacido es tres o cuatro veces mayor que de un adulto. Además, el cerebro neonatal utiliza el 60 % de ese consumo comparado con el 20 % que usa el cerebro de un adulto (Michael K. Georgieff et al., 2019). Por esta razón, al requerirse una gran demanda de energía dependiente de hierro, la prevalencia de deficiencia de hierro es mayor en embarazadas y niños pequeños, suponiendo un grave problema de salud pública universal y afectando de distinta manera a todos los países.

El embarazo supone un gran riesgo de concentraciones bajas en hierro para la mujer. Durante el estado, se sufre un aumento importante en las demandas de hierro debido al crecimiento y desarrollo de la unidad fetoplacentaria. Así, la madre necesita acumular 1 g de hierro durante el embarazo, ya que 360 mg son transferidos de la madre al feto, especialmente durante el último trimestre, que el crecimiento se produce más rápido, con el propósito de conseguir un contenido de 75 mg de hierro por kilo de peso del cuerpo fetal. Además, debido a que se produce un aumento en la expansión del volumen sanguíneo de la madre para mantener una correcta circulación del oxígeno y un suministro adecuado para los órganos y la placenta. Esta expansión consume unos 450 mg del gramo adicional que necesita la madre durante el embarazo (Fisher & Nemeth, 2017).

Los riesgos que pueden producirse por una deficiencia de hierro o anemia son parto prematuro, PEG (recién nacido pequeño para la edad gestacional) o disminución de las defensas contra infecciones (Peña-Rosas et al., 2015).

### ❖ Calcio

El calcio es fundamental para la mineralización ósea, además de ser un componente intracelular clave en el mantenimiento de las membranas celulares. Participa en algunos procesos biológicos como transducción de señales, contracción muscular, homeostasis de enzimas y hormonas, liberación de neurotransmisores y en células nerviosas.

La leche y los lácteos son la principal fuente de calcio, pero también pueden provenir de las verduras de hoja verde, hortalizas, legumbres, frutos secos, cereales o alimentos enriquecidos.

El calcio se transporta activamente a través de la placenta y se produce un aumento de las demandas de calcio en la madre, mayormente en el tercer trimestre del embarazo. Durante esta etapa se producen adaptaciones fisiológicas para una mejor captación y utilización del calcio, por ejemplo, una mayor absorción de este mineral estimulada por hormonas como la vitamina D, el estrógeno, el lactógeno y la prolactina o una mayor retención de calcio por los túbulos renales. Por tanto, se recomienda el aporte de unos 1,2 g al día de calcio en la dieta de la embarazada, aunque hay algunos autores que proponen una suplementación de 0,3 – 2 g al día para mantener el equilibrio del calcio materno y la densidad ósea y asegurar un correcto desarrollo del feto (Buppasiri et al., 2015).

Una dieta pobre en calcio por parte de la madre puede producir efectos adversos como la osteopenia, parestesia, calambres musculares, retraso en el crecimiento fetal o bajo peso al nacer (Hofmeyr et al., 2018). Ciertas investigaciones llevadas a cabo recientemente, sugieren que las mujeres con una ingesta baja en calcio tienen mayor riesgo de presentar problemas hipertensivos en el embarazo. Un informe de 2013 de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (World Health Organization, 2013) se apoyó en datos aportados por Cochrane mostrando que la suplementación en calcio en 90000 mujeres redujo el riesgo de preeclampsia en más de la mitad de todas ellas, sin tener en cuenta la ingesta inicial de calcio o los perfiles de riesgo de hipertensión. Los efectos tuvieron mayor repercusión en aquellas con una ingesta de calcio más baja (<900

mg al día) y en mujeres con mayor riesgo de preeclampsia. Actualmente, la OMS propone una suplementación de 1,5 – 2 g al día de calcio durante la gestación a aquellas mujeres de alto riesgo o que presentan una ingesta baja de calcio en la dieta.

#### ❖ Yodo

Mineral esencial para la formación de las hormonas tiroideas, la tiroxina (T4) y la triyodotironina (T3). Estas hormonas son las responsables del metabolismo basal de la embarazada, y son las responsables de un buen funcionamiento de los órganos, para el crecimiento y desarrollo normal del cerebro y del sistema nervioso.

El yodo se obtiene principalmente de la sal enriquecida, pero también se encuentra en alimentos como pescados, mariscos y algas.

Durante el embarazo las necesidades metabólicas y las alteraciones hormonales provocan un aumento del requerimiento del yodo. Se produce un aumento de las hormonas tiroideas de hasta un 50 % al principio de la gestación, y una excreción renal de yodo de un 30 – 50 %, mientras que durante el embarazo el yodo pasa por la placenta para producir hormona tiroidea fetal (Glinoeer, 2007). Estas hormonas, tanto las maternas como las fetales, juegan un papel importante en la regulación de ciertos procesos clave en el desarrollo cerebral y del sistema nervioso del feto, como el crecimiento de células nerviosas, la formación de sinapsis y la mielinización (Prado & Dewey, 2014).

La deficiencia de yodo puede prevenirse tomando 150 – 290 µg al día, no obstante, los trastornos relacionados con la carencia de yodo continúan siendo la causa más común de deficiencias cerebrales y cognitivas prevenibles en el mundo. Alrededor de 1800 millones de mujeres embarazadas en el mundo presentan insuficiencia en yodo, y Europa y el sudeste de Asia son los que tienen mayor proporción (44 %) y número (540 millones). Entre las consecuencias más significativas que se presentan con la falta de yodo están las deficiencias intelectuales leves, retraso en el crecimiento físico y neurológico, bocio materno y fetal, cociente intelectual bajo en los hijos y un aumento en la pérdida de embarazos y mortalidad infantil (Harding et al., 2017).

Aunque no existe una evidencia clara que garantice los beneficios o daños de una suplementación en yodo durante el embarazo, se sabe de la importancia



de mantener una dieta que mantenga los niveles de yodo materno adecuados para un correcto desarrollo fetal. Por tanto, se recomienda un aporte diario de 250 µg de yodo en mujeres embarazadas y lactantes, así como fomentar la utilización de sal yodada por la mujer durante el embarazo y la lactancia. Su consumo es el método más eficaz para suplementar yodo. En España, la sal yodada contiene 60 mg de yodo por kg de sal, así que una ingesta de 3 – 4 g de sal al día cubre las necesidades diarias de yodo.

#### ❖ Zinc

El zinc es un oligoelemento que participa en numerosas funciones celulares de tipo catalítico, además de ser un componente estructural de nucleótidos, proteínas y hormonas. También ayuda en la síntesis de proteínas y el metabolismo de los ácidos nucleicos, en la división celular, la expresión de genes, como defensa antioxidante, en la cicatrización de heridas, la visión, en funciones neurológicas y en el sistema inmunológico.

La presencia de zinc se halla en muchos alimentos, pero donde mayor nivel de concentración podemos encontrarlo es en carnes, marisco, leche y frutos secos.

Se estima que el 82 % de mujeres embarazadas presentan una ingesta inadecuada de zinc, haciendo un consumo de 9,6 mg al día, tratándose de concentraciones muy bajas comparada con la ingesta recomendada de 15 mg al día durante los dos últimos trimestres.

Se plantea que la deficiencia en zinc supone medio millón de muertes maternas e infantiles al año en países desarrollados (Black et al., 2008). Su falta de aporte se ha asociado con una disminución en la inmunidad, partos prematuros y postérmino, retraso del crecimiento intrauterino, recién nacidos con bajo peso e hipertensión inducida por el embarazo (Ota et al., 2015).

A continuación, en la Tabla 1.4. se expone un pequeño resumen de las principales recomendaciones de ingesta de micronutrientes durante el embarazo:

Tabla 1.4. Resumen de las recomendaciones de la ingesta de micronutrientes durante el embarazo

Micronutriente	Alimentos	Recomendaciones de suplementación <sup>1</sup>	Mujer adulta no embarazada (19 – 50 años) <sup>2</sup>	Mujer adulta embarazada (19 – 50 años) <sup>2</sup>
Ácido fólico	VE: espinacas, acelgas, espárragos verdes, brócoli HC: lentejas, judías pinta	400 µg/día desde la preconcepción hasta, al menos, 12 semanas para prevenir los daños del tubo neural	400 µg/día	600 µg/día
Vitamina D	LA: lácteos no desnatados PR: pescados azules	No recomendado para mejorar resultados del embarazo, pero debe administrarse en mujeres con deficiencia (200 IU/día)	5 µg/día	5 µg/día
Vitamina B1		No se recomienda	1,1 mg/día	1,4 mg/día
Vitamina B2	PR: carnes, pescados, huevo	para mejorar los resultados del embarazo hasta que haya mayor evidencias	1,4 mg/día	1,8 mg/día
Vitamina B3			1,1 mg/día	1,4 mg/día
Vitamina B6			1,3 mg/día	1,9 mg/día
Vitamina B12			2,4 mg/día	2,6 mg/día
Vitamina C	FR: todas, en especial cítricos y	No existen evidencias que aseguren su	75 mg/día	85 mg/día
Vitamina E			15 mg/día	15 mg/día

	frutos rojos	recomendación		
	VE: todas, en especial pimiento, coles de Bruselas			
Hierro	PR: almejas, berberechos, codorniz, perdiz, buey, ternera	Recomendado (30 – 60 mg/día) para prevenir la anemia materna, la sepsis puerperal, recién nacido con bajo peso al nacer y el parto prematuro	18 mg/día	27 – 60 mg/día
Calcio	LA: todos PR: pescados con espina (sardinitas) HC: legumbres, cereales	Recomendado (1,5 – 2 g/día) para la prevención de trastornos hipertensivos en mujeres con baja ingesta de calcio o riesgo alto de padecer hipertensión	1 g/día	1 g/día
Yodo	PR: pescados, mariscos VE: algas	Recomendado en mujeres de alto riesgo (en países donde <20% de los hogares tienen acceso a sal yodada)	150 µg/día	220 – 250 µg/día
	PR: carnes, mariscos	No re recomienda para mejorar los	8 mg/día	11 mg/día

---

Zinc	resultados del embarazo hasta que haya mayor evidencias
------	--

---

<sup>1</sup>Basado en las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (WHO)

<sup>2</sup>Ingestas dietéticas de referencia derivadas de las pautas del Instituto de Medicina (Institute of Medicine, 2006)

### 1.1.3. Dieta Mediterránea y estilo de vida saludable

Declarada como “Patrimonio Cultural Inmaterial de la Humanidad” por la UNESCO (Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura) en 2010, la define como “un conjunto de competencias, conocimientos, prácticas y tradiciones relacionadas con la alimentación humana, que van desde la tierra a la mesa, abarcando los cultivos, las cosechas y la pesca, así como la conservación, transformación y preparación de los alimentos y, en particular, el consumo de éstos”. La dieta mediterránea (DM) es una valiosa herencia cultural que representa mucho más que un simple modo de alimentación basado en patrones de alimentación de la cuenca mediterránea. Se trata de un estilo de vida equilibrado que recoge recetas, formas de cocinar, celebraciones, costumbres, productos típicos y actividades humanas diversas.

Según la UNESCO (2003), “La dieta mediterránea...

...es una filosofía de vida basada en una forma de alimentarnos, de cocinar los alimentos, de compartirlos, de disfrutar de nuestro entorno y nuestro paisaje, de vivir y de relacionarnos con el medio, de generar arte y cultura, historia y tradiciones vinculados a nuestros alimentos emblemáticos y a su origen.

...es el fruto de las relaciones interculturales de las comunidades que conforman nuestra historia. Es el elemento común y parte esencial de nuestro patrimonio cultural inmaterial.

...es un estilo de vida común a todos los pueblos de la cuenca mediterránea. Paisajes, cultivos, mercados, celebraciones, tertulias, vida al aire libre... Los mediterráneos no nos sentamos a la mesa para comer, sino para comer juntos y

disfrutar de la compañía de amigos y familia. Una herencia milenaria que debemos seguir transmitiendo a las generaciones futuras".

Las primeras referencias científicas sobre la dieta mediterránea surgen en el año 1948, cuando Leland G. Allbaugh, epidemiólogo estadounidense, observó que los habitantes de la Isla de Creta tenían una incidencia de enfermedad cardíaca 20 veces más baja que la media del resto de países mediterráneos (Yngve, 2009). Con el apoyo del gobierno de Grecia y financiado por la Fundación Rockefeller se llevó a cabo un estudio sociodemográfico de 128 familias y en 1953, estudió el estilo de vida cretense y comparó sus aspectos nutricionales con la de Grecia y Estados Unidos. En 1950, el fisiólogo norteamericano Ancel Keys inicia un estudio de 7 países (Italia, Yugoslavia, Grecia, Países Bajos, Finlandia, Estados Unidos y Japón) exponiendo la relación de la colesterolemia con el consumo de grasas animales y las enfermedades cardíacas coronarias. En este estudio, realizado a 12.763 hombres de una edad comprendida entre los 40 – 59 años se apreció que existía una incidencia menor en de enfermedades coronarias en aquellas zonas rurales del sur de Europa y en Japón, predominando un estilo de vida que llamaron “mediterranean way” (manera mediterránea), caracterizado por un estilo de vida activo físicamente y la ingesta de productos vegetales, reduciendo el consumo de productos de origen animal.

El Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación de España propone este decálogo sobre la Dieta Mediterránea:

1. Utilizar el aceite de oliva como principal grasa de adición.
2. Consumir alimentos de origen vegetal en abundancia: frutas, verduras, legumbres y frutos secos. Las verduras, hortalizas y frutas son la principal fuente de vitaminas, minerales y fibra de nuestra dieta y nos aportan al mismo tiempo, una gran cantidad de agua. Es fundamental consumir 5 raciones de fruta y verdura a diario.
3. El pan y los alimentos procedentes de cereales (pasta, arroz y especialmente sus productos integrales) deberían formar parte de la alimentación diaria por su composición rica en carbohidratos. Hay que tener en cuenta que sus productos integrales nos aportan más fibra.
4. Los alimentos poco procesados, frescos y de temporada son los más adecuados. En el caso de las frutas y verduras, nos permite consumirlas en su

mejor momento, tanto a nivel de aportación de nutrientes como por su aroma y sabor.

5. Consumir diariamente productos lácteos, principalmente yogurt y quesos.

6. La carne roja se debe consumir con moderación y, preferiblemente, como parte de guisos y otras recetas. Se recomienda el consumo en cantidades pequeñas, preferentemente carnes magras, y formando parte de platos a base de verduras y cereales.

7. Consumir pescado en abundancia y huevos con moderación. Se recomienda el consumo de pescado azul como mínimo una o dos veces a la semana. Los huevos contienen proteínas de muy buena calidad; su consumo tres o cuatro veces por semana es una buena alternativa a la carne y al pescado.

8. La fruta fresca es el postre habitual. Los dulces y pasteles deberían consumirse ocasionalmente. Las frutas aportan color y sabor a nuestra alimentación diaria y son buena alternativa a media mañana y como merienda.

9. El agua es la bebida por excelencia en el Mediterráneo. El vino debe tomarse con moderación y durante las comidas.

10. Realizar actividad física todos los días.

Por tanto, la dieta mediterránea se caracteriza por un consumo elevado de verduras, legumbres, fruta fresca, cereales no refinados, frutos secos y aceite de oliva (en especial, aceite de oliva virgen extra). Un consumo moderado de pescado y lácteos. Una baja ingesta de carnes rojas y un consumo moderado de vino tinto en las principales comidas (A Trichopoulou & Critselis, 2004).

#### ❖ Verduras y frutas

Las verduras tienen poco aporte energético, pero alto contenido en fibra para favorecer el ritmo intestinal y el saciamiento. Debido a su alto contenido en antioxidantes, sobre todo vitamina C y betacarotenos, son muy importantes durante el embarazo. Se recomienda una ingesta diaria de 3 – 4 raciones. Las verduras de hoja verde como el brócoli o los espárragos poseen un alto contenido en ácido fólico, no obstante, su ingesta diaria no cubre las necesidades de folato requeridas durante la gestación, por lo que es aconsejable la suplementación de fármacos de ácido fólico antes y durante el embarazo para prevenir ciertas anomalías.

Las frutas también poseen un alto contenido en antioxidantes, potasio y fibra, por lo que se propone una ingesta de 3 – 4 raciones al día distribuidas en diferentes tomas.

Diversos autores han estudiado los beneficios que aporta el consumo de verduras y frutas durante el embarazo a la salud del recién nacido (Ramón et al., 2009). Un estudio llevado a cabo en España por Infancia y Medio Ambiente (INMA) a 787 gestantes mostró que una ingesta elevada de verduras durante el embarazo produce una menor incidencia de recién nacidos pequeños para la edad gestacional (Murphy et al., 2014).

#### ❖ Legumbres y frutos secos

Las legumbres son uno de los alimentos más completos a nivel nutricional y gastronómico y, sin embargo, se tiende a consumir poco. Son una fuente importante en carbohidratos complejos con un alto contenido en fibra. Además, poseen vitaminas del grupo B y E, ácido fólico, calcio, antioxidantes y proteína vegetal. Se recomienda un consumo de 2 – 4 raciones a la semana.

Los frutos secos aportan proteína de origen vegetal, es menos aprovechable, pero contiene altos niveles de ácidos grasos omega 3 y oleico que son altamente beneficiosos a nivel cardiovascular. Además, estos alimentos contienen perfiles saludables de ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados; proteína; fibras solubles e insolubles; vitaminas E y K; folato tiamina; minerales como magnesio, cobre, potasio y selenio; y sustancias como carotenoides, antioxidantes y compuestos de fitoesteroles, con beneficios altamente reconocidos para la salud humana (B. R. Cardoso et al., 2017). Se aconseja entre 2 a 4 puñados a la semana.

Según los resultados de un estudio llevado a cabo, una dieta temprana en embarazadas enriquecida por pistachos y aceite de oliva redujo la incidencia de diabetes gestacional (Assaf-Balut et al., 2017). También, otras revisiones y ensayos han indicado que el consumo regular de frutos secos provoca un alto beneficio en los resultados de salud, como la obesidad (Jackson & Hu, 2014), la hipertensión (Mohammadifard et al., 2015), la diabetes mellitus (Viguioliouk et al., 2014) y las enfermedades cardiovasculares (Souza et al., 2015), así como una reducción en enfermedades crónicas como el estrés oxidativo, la inflamación, la adiposidad visceral, la hiperglucemia, la resistencia a la insulina, la disfunción endotelial y el síndrome metabólico (Mejia et al., 2014).

### ❖ Cereales

Los cereales y derivados, especialmente los integrales, suponen un componente esencial de una dieta saludable, y más en el embarazo ya que el gasto energético es mayor. Los cereales contienen todos los aminoácidos esenciales, aunque son deficitarios en lisina. Son una fuente importante de vitaminas B, además, contienen tocoferoles, que se concentran sobre todo en el germen y en el salvado. También aportan minerales como el fósforo y el potasio, que se acumulan en el pericarpio del grano. Entre los micronutrientes abunda el hierro. Se recomienda una ingesta de 5 – 6 raciones al día, variando la elección a lo largo de la semana (arroz, pasta, patatas, pan, etc.).

### ❖ Aceite de oliva

El aceite de oliva es un ácido graso monoinsaturado altamente recomendado en la dieta ya que es rico en ácido oleico, vitamina E y otros antioxidantes. Es el símbolo tradicional de la dieta mediterránea y los beneficios para la salud se atribuyen principalmente al consumo de aceite de oliva virgen extra (AOVE), que presenta una calidad organoléptica y nutricional superior. Se recomienda 3 – 5 cucharadas soperas al día de aceite de oliva.

Entre los beneficios que presenta su consumo podemos destacar que previene enfermedades cardiovasculares como la hipercolesterolemia y preeclampsia, y mejora el control metabólico de la glucosa, previniendo la diabetes gestacional. Guasch-Ferré et al. manifestó en un estudio observacional que el aumento de 10 g al día en la ingesta de AOVE se asoció con una reducción del 10 % en el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares (Guasch-Ferré et al., 2014). Además, diversas revisiones sistemáticas y metaanálisis sugieren que existe una relación entre el patrón de alimentación mediterráneo con los síntomas de asma en niños. Los resultados de un estudio realizado en Italia mostraron que la ingesta de ácidos grasos monoinsaturados y ácido oleico se asoció con un riesgo bajo de padecer asma (Cazzoletti et al., 2019).

No se aconseja el consumo de ácidos grasos láurico, mirístico y palmítico, evitando el consumo de grasas saturadas procedentes de alimentos de origen animal, tales como embutidos, bollería, margarina, mantequillas, mahonesa o natas.



### ❖ **Productos lácteos**

Los lácteos son una fuente importantísima de calcio, y su requerimiento es mayor durante el embarazo. Un déficit en calcio puede afectar a la densidad mineral ósea de la madre, aumentando el riesgo de osteoporosis en un futuro, o incluso asociarse a un menor contenido de calcio en el esqueleto fetal. Por otra parte, aporta tres macronutrientes fundamentales: carbohidratos en forma de lactosa, grasas y proteínas de alta calidad como la caseína. Los lácteos también aportan grasas saturadas de las que no es conveniente abusar, sin embargo, en esa grasa está presente vitaminas liposolubles como la A y la D, por lo que se recomienda el consumo de semidesnatados. Durante el embarazo, la mayoría de autores están de acuerdo en recomendar un aumento en el consumo de productos lácteos entre 3 – 4 raciones diarias.

### ❖ **Pescado**

Los peces y marisco de agua dulce y salada aportan proteínas y nutrientes de alta calidad. El pescado, rico en ácidos grasos omega 3 como el ácido docosahexaenoico (DHA) y el ácido eicosapentaenoico (EPA), es fundamental para un correcto desarrollo del sistema nervioso y de la retina del feto, además de reducir los procesos inflamatorios, aumentar la vasodilatación, reducir la agregación plaquetaria e influir en el inicio del parto a través de la síntesis de prostaglandinas (Coletta et al., 2010). Sin embargo, uno de los problemas que puede acarrear su consumo es la presencia de contaminantes como el metilmercurio u otros contaminantes orgánicos que se bioacumulan y pueden afectar negativamente al desarrollo fetal (Oken & Bellinger, 2008). Los pescados azules y con espina aportan calcio y vitamina D, mientras que los pescados de agua salada aportan yodo.

La recomendación en consumo de pescado es de 2 – 3 porciones a la semana, de las cuales una debe ser pescado azul.

### ❖ **Carnes y huevo**

La carne es una excelente fuente de proteína, hierro y vitaminas del complejo B. Sin embargo, su abuso no es recomendable y es preferible evitar

carnes con alto contenido en grasas saturadas como chuletas, cerdo, cordero o embutidos.

El huevo ofrece un gran aporte proteico a nuestra dieta y en la yema hay presente vitaminas A, B, D y E.

#### ❖ **Vino**

Aunque un consumo excesivo de alcohol se asocia con el desarrollo de enfermedades crónicas y otros problemas graves, existen datos científicos que apoyan una relación inversa entre el consumo moderado de alcohol y el riesgo de cardiopatía coronaria (Roerecke & Rehm, 2014). Según las Pautas Alimentarias Para Estadounidenses 2015 – 2020 el consumo moderado se traduce a una unidad de alcohol por día para las mujeres y hasta dos unidades de alcohol por día para los hombres (DeSalvo et al., 2016). Diversos estudios han propuesto que el consumo de alcohol leve – moderado está relacionado con un nivel más alto de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL), una menor incidencia de diabetes tipo 2 y una reducción del estrés oxidativo lipídico (Golan et al., 2019) (Di Renzo et al., 2015). Estos estudios apoyan que el consumo de vino tinto tiene mayor efecto preventivo frente a estas enfermedades en comparación con otras bebidas alcohólicas, ya que contiene gran cantidad de compuestos activos y polifenoles con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias (Snopek et al., 2018). Un estudio que podría explicar este hecho lo encontramos en la “paradoja francesa”, en el cual la población francesa presenta niveles de mortalidad por enfermedad coronaria más bajos que el resto de Europa, a pesar de presentar una dieta alta en grasa saturada, colesterol y alcohol. No obstante, es importante señalar que en el caso de mujeres embarazadas está totalmente desaconsejado su consumo.

En los países del mediterráneo, las personas siguen unos hábitos tradicionales que aseguran que estos alimentos sean consumidos diariamente. El aceite de oliva suele consumirse en el desayuno, para cocinar los alimentos o en las verduras y las legumbres a modo de condimento. La fruta, es un buen tentempié que puede tomarse entre horas, para el desayuno o como postre. El queso es un buen acompañamiento en ensaladas y pastas, mientras que la carne roja se trata de un plato principal reservado para ocasiones especiales.

No obstante, aunque existe un patrón dietético común a todos los países que conforman este estilo de vida, existen diferencias o particularidades según la zona en la que nos encontremos. Debido a las características climáticas y morfológicas de cada región o país podemos hallar rasgos alimenticios específicos, incluso dentro de áreas determinadas (A Trichopoulou & Lagiou, 1997). Por ejemplo, España se caracteriza por un consumo alto de pescado, Italia por un alto contenido en pasta, y países como Marruecos o Japón por un bajo consumo en vino (Balanza et al., 2007). Por tanto, la dieta mediterránea va más allá de una dieta precisa y rigurosa, sino que representa la pluralidad de diversas culturas y estilos de vida.

Aun así, ha sido necesario plasmar de forma gráfica las características comunes entre los diferentes modelos de dieta mediterránea en una pirámide alimentaria (Figura 1.1) donde no solo se muestra la frecuencia y el tipo de alimentos para una dieta equilibrada, sino que sugiere la producción y consumo de productos locales, la sostenibilidad del medio ambiente, el diálogo cultural y transferencia de conocimientos entre las comunidades que lo conforman o mantener un estilo de vida saludable con actividad física diaria y un apropiado descanso.

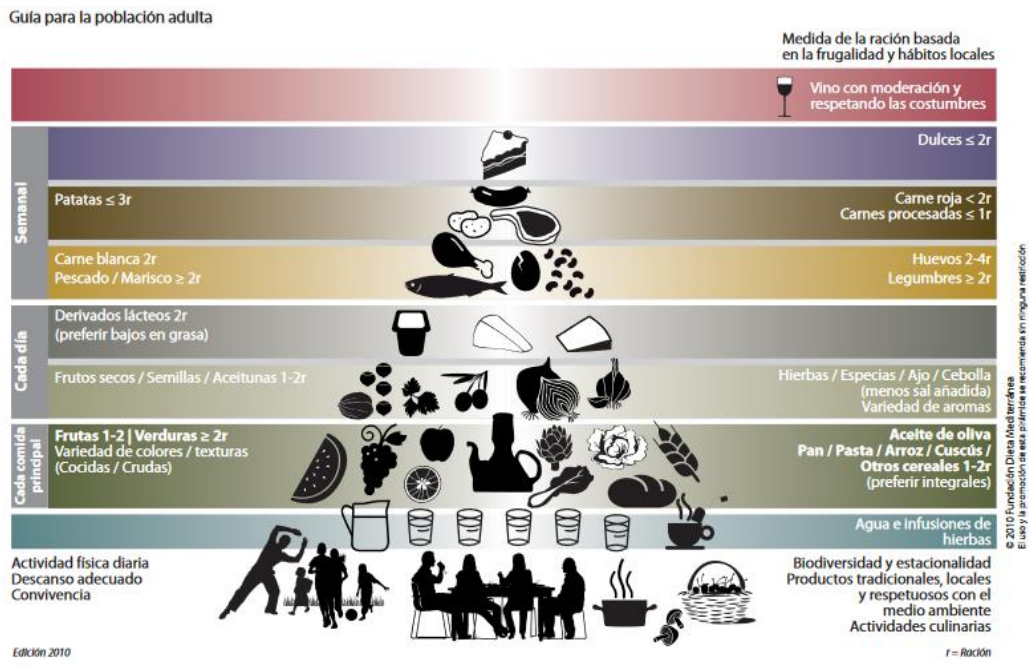


Figura 1.1. Pirámide de la Dieta Mediterránea [Fuente: Fundación Dieta Mediterránea]

Esta dieta exhibe muchas ventajas y beneficios positivos, debido a una combinación de alimentos sanos y con un aporte alto de vitaminas y nutrientes, una diversidad de alimentos (desde verduras y frutas hasta carnes y pescados, sin prohibir el consumo de alcohol), el respeto a la estacionalidad de cada ingrediente, su frescura y el consumo de todos los alimentos disponibles, dulces incluidos, en un ambiente de moderación (Alsaffar, 2016).

#### ❖ Adherencia a la dieta mediterránea

La adherencia a la DM depende de dos aspectos fundamentales como la accesibilidad económica a todas las personas y el transporte de los productos a aquellos países no mediterráneos (Affret et al., 2017). La primera razón por la que se puede deber un bajo nivel de adherencia está relacionada con factores

socioeconómicos y el precio elevado de los alimentos principales de la pirámide. Las personas con un nivel económico más bajo suelen elegir patrones de alimentación menos costoso o alimentos que aporten mayor energía, como los que están compuestos por granos refinados, azúcar agregada y grasas (Drewnowski & Specter, 2004). Por otro lado, la introducción de la DM en países no mediterráneos no solo afecta al transporte de alimentos, si no a un cambio en sus tradiciones y hábitos alimenticios.

Teniendo en cuenta que la DM está compuesta por una serie de diferentes alimentos, averiguar cuáles son los responsables de producir un efecto positivo o negativo en nuestra salud es muy complejo. A lo largo de estos años, numerosos trabajos e investigaciones han intentado conocer nuevas metodologías capaces de medir la adherencia de un individuo a la DM. Actualmente, se emplea medidas de puntuación o escalas como, por ejemplo, la mMDS (Modified Mediterranean Diet Score), la CSMDS (Centre-Specific MDS) o el Italian Mediterranean Index, entre otras. Gracias a estos métodos de estimación es posible relacionar la incidencia de una enfermedad con la adherencia de la DM.

Como hemos descrito anteriormente, los patrones dietéticos maternos juegan un papel clave en la programación fetal. El patrón dietético que caracteriza a la DM han mostrado evidencias de un menor riesgo de padecer algún tipo de enfermedad alérgica en los niños, un peso adecuado del recién nacido al nacer y un menor riesgo de preeclampsia y parto prematuro (Amati et al., 2019). Además de esto, también ofrece beneficios para la madre, ya que la adherencia a la DM durante el embarazo se ha asociado con una mejora en la calidad del sueño y en la prevención del sobrepeso y la obesidad, ayudando a mantener una ganancia de peso adecuada (Zaragoza-Martí et al., 2022).

Sin embargo, a pesar de los amplios conocimientos existentes sobre los efectos beneficiosos de este tipo de patrón de alimentación, se ha mostrado un distanciamiento de las recomendaciones actuales y del modelo de dieta saludable que supone la dieta mediterránea (Pastor et al., 2017) a un aumento en el consumo de lácteos, carnes y alimentos procesados. Con el paso del tiempo y la mejora en la economía, éstos últimos han ido ganando peso en la sociedad y su utilización es cada vez mayor debido a su accesibilidad y comodidad. Del mismo modo, ahora es más común el uso del aceite de girasol para freír o el consumo de bollería, aportando grasas saturadas a nuestra alimentación.

En los últimos 40 años, ha habido una evolución en el patrón de alimentación en España en todos grupos de edades (León-Muñoz et al., 2012). Mantener un estilo de vida saludable se está sustituyendo cada vez más por un modelo occidentalizado, caracterizado por el consumo de azúcares refinados y alimentos de origen animal, como la carne roja, y una disminución en el aporte de alimentos de origen vegetal, provocando el aumento de grasas saturadas y colesterol en nuestra dieta (Hu et al., 2013). Por tanto, los cambios más significativos que han demostrado que cada vez exista menor diferencia entre el patrón de alimentación de los países mediterráneos y los del norte de Europa son un aumento en el consumo total de energía traducido en un aporte mayor de energía aportado por las grasas, una baja aportación de energía por los hidratos de carbono y un mantenimiento constante de energía en forma de proteínas.

Según los informes de la FAO (Food and Agriculture Organization) se ha observado una disminución en la adherencia a la DM durante los años 2000 – 2003, posiblemente a causa del sedentarismo y otros hábitos poco saludables (Chatzi et al., 2012). Además, un estudio reciente ha relacionado una serie de factores con una baja adherencia a la DM en mujeres españolas en edad fértil y gestantes como puede ser la minoría de edad, una clase social baja, bajo nivel de estudios y hábitos de vida no saludables (tabaco, alcohol o escasa actividad física). Así, una mayor edad, clase social y nivel de estudios se ha asociado con una mayor adherencia a la DM (Olmedo-Requena et al., 2014).

Estudios previos llevados a cabo en nuestra región han mostrados resultados similares sobre una adherencia baja a la DM (Rodríguez-Bernal et al., 2013) (Cuervo et al., 2014). Rodríguez-Bernal et al. realizó un estudio transversal en una cohorte de mujeres españolas embarazadas del mediterráneo observándose que más del cincuenta por ciento no seguían las recomendaciones para cereales, legumbres, leche y productos lácteos. Mientras que el estudio de Cuervo et al. confirmó que, de una muestra de 13.845 mujeres de diferentes partes de España, el consumo de proteínas, lácteos, cereales y verduras durante el embarazo fue menor de lo esperado.

Esta predisposición a una disminución en la adherencia a la dieta mediterránea puede afectar a las mujeres embarazadas y repercutir en el parto con bebés con un peso menor a 2500 g en el nacimiento y PEG (peso por debajo del percentil 10 de acuerdo a la edad gestacional). Estas afecciones representan

una desventaja debido al riesgo de presentar enfermedades infecciosas, retraso en el desarrollo y crecimiento, muerte durante la infancia y la niñez, desarrollo de obesidad y enfermedades no transmisibles en un futuro (Kjøllestad & Holmboe-Ottesen, 2014). Por lo tanto, es importante concienciar sobre el valor de una buena nutrición durante el embarazo y continuar realizando estudios sobre los efectos de la DM en la salud del recién nacido.

#### **1.1.4 Importancia de la Dieta Mediterránea frente a diversas patologías**

Diversos estudios poblacionales y ensayos aleatorizados han sugerido que una mayor adherencia a la dieta mediterránea puede reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedades neurodegenerativas, diabetes, obesidad y mortalidad por diferentes causas (Dinu et al., 2018).

##### **❖ Enfermedades cardiovasculares**

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de morbilidad y mortalidad en el mundo, en concreto la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular (ECV). Según la Organización Mundial de la Salud, cerca de tres cuartas partes de las muertes por ECV se pueden prevenir llevando un estilo de vida salusable (Simão et al., 2014). Los orígenes de estas enfermedades son múltiples y pueden deberse a diversos factores como la edad, el sexo, el tabaquismo, el alcoholismo, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia o la diabetes mellitus. El impacto que produce estos factores de riesgo cardiovascular en la aparición de enfermedades cardiovasculares puede diferir de un país a otro con niveles de desarrollo parecido. Por ejemplo, las tasas de cardiopatía isquémica son inferiores en los países del mediterráneo si lo comparamos con los países del norte de Europa (Baena Díez et al., 2005). Los patrones dietéticos característicos del mediterráneo son altamente recomendados para la salud cardiovascular (Sanches Machado D'Almeida et al., 2018) ya que destaca el consumo de frutas, verduras, cereales integrales, aves, pescado, nueces y productos lácteos bajos en grasa y reduce el consumo de carnes rojas, dulces y bebidas azucaradas.

Los ácidos grasos omega-3 contenidos en los pescados o en frutos secos como la nuez aportan grandes beneficios en la reducción de padecer

enfermedades cardiovasculares. Numerosos estudios han demostrado que una mayor ingesta de pescado mejora los niveles de colesterol en sangre y reduce la presión arterial (Yzebe & Lievre, 2004).

### ❖ Cáncer

La dieta mediterránea está considerada como uno de los patrones de alimentación más saludables en todo el mundo, ya que cuenta con diversos alimentos que funcionan como antioxidantes y antiinflamatorios (Tabla 1.5), ofreciendo un papel protector contra la degeneración celular y la proliferación de células cancerígenas, y ayudando así a reducir la incidencia tumoral en la población (Mentella et al., 2019). Aunque en los últimos 25 años se ha observado una tendencia descendente en las tradiciones alimentarias mediterráneas, aún existen productos típicos de la zona que presentan grandes beneficios para la salud. El vino y el aceite de oliva, en concreto el aceite de oliva virgen extra, son uno de los productos característicos asociados a las propiedades saludables de la DM. Su consumo es beneficioso para reducir el riesgo de padecer cáncer ya que contiene una serie de polifenoles biológicamente activos con propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antiproliferativas y moduladores de genes (Santos-Buelga et al., 2021). Los cereales, las frutas, las verduras y las legumbres contienen una gran cantidad de carotenoides y vitaminas, como la vitamina C y E, folatos y flavonoides, nutrientes destacados por gran capacidad antioxidante que permiten prevenir daños en el ADN (Pérez-Jiménez et al., 2015). El omega-3, que está presente en pescados, en especial en sardinas y caballas, y en frutos secos ayudan a retrasar el desarrollo del cáncer que afecta la proliferación celular, su supervivencia, la angiogénesis, inflamación y metástasis (Castelló et al., 2017).

Tabla 1.5. Efectos beneficiosos de los alimentos característicos de la DM frente a la prevención del cáncer

Alimento	Nutriente	Efecto
Aceite de oliva, vino y verduras	Polifenoles	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antioxidante</li> <li>- Antiinflamatorio</li> <li>- Reducción de la proliferación celular</li> </ul>



		- Protección frente a metástasis
Frutas y verduras	Carotenos, Vitamina C, E, Folatos, Flavonoides	- Antioxidantes - Prevención del daño en el ADN
Pescados y frutos secos	Omega-3	- Disminuye la proliferación celular - Disminuye la angiogénesis - Disminuye la supervivencia de las células tumorales

*Fuente: (Hernando-Requejo & García de Quinto, 2021)*

La nutrición es uno de los factores que puede repercutir en la incidencia del cáncer, pero la falta de investigación y la existencia de una relación directa entre la nutrición y el cáncer revelan que hay otros factores que pueden afectar a un aumento en la incidencia de cáncer en todo el mundo. Estilos de vida como el sedentarismo, el tabaquismo o el alcoholismo pueden afectar negativamente en nuestra salud, por lo que llevar un estilo de vida saludable podría evitar más de la mitad de los cánceres que ocurren hoy en día. Ciertos estudios han demostrado la diferencia en la incidencia de cáncer entre los países mediterráneos y los que no lo son como resultado de la combinación de varios factores como la dieta, la actividad física, la calidad de vida y una mayor exposición solar (Gerber & Hoffman, 2015).

#### ❖ Enfermedades neurodegenerativas

Las enfermedades neurodegenerativas constituyen una parte muy significativa en la salud pública en todo el mundo. El Alzheimer y el Parkinson son dos de las enfermedades neurodegenerativas más comunes y que afectan a mayor número de personas. Ya que, actualmente, no existen tratamientos efectivos contra ellas, los esfuerzos de las investigaciones centran en su prevención por medio de la modificación del estilo de vida y hábitos saludables como una adecuada nutrición. Debido a la relación entre salud cardiovascular y cerebral, algunos científicos han postulado que patrones dietéticos con efectos cardioprotectores como la dieta mediterránea ayudan a prevenir las enfermedades neurodegenerativas (Gardener et al., 2015).

Un metaanálisis llevado a cabo en 2014 que incluía cinco estudios prospectivos mostró que las personas con el tercil de puntuación DM más alto tenían un 33 % menos de probabilidad de padecer Alzheimer o deterioro cognitivo leve en comparación con los que tenían el tercil de puntuación DM más bajo (Singh et al., 2014).

Según diversos autores, se cree que existe una relación entre la microbiota y las enfermedades neurodegenerativas. El seguimiento de una dieta saludable favorece el crecimiento de bacterias simbióticas beneficiosas en la microbiota intestinal y, a su vez, reduce el crecimiento de patógenos. Existe una comunicación bidireccional entre el tracto gastrointestinal y el cerebro, por lo que la microbiota está en permanente comunicación modulándose en respuesta a diversas perturbaciones que ocurran. Hay una serie de mecanismos por los que la disbiosis intestinal puede afectar la funcionalidad del cerebro: permeabilidad intestinal, producción de citosinas proinflamatorias y quimiocinas y síntesis de compuestos tóxicos, neuropéptidos y precursores respectivos. Al modificar la permeabilidad intestinal se favorece el paso de todas estas moléculas al torrente sanguíneo y la barrera hematoencefálica, generando, de este modo, una posible afectación en procesos de neurogénesis, neurotransmisión y neuroinflamación (McGrattan et al., 2019). Un estudio reciente sobre una cohorte de pacientes del sur de Italia con esclerosis múltiple demostró que la adherencia a la DM afectó positivamente a varios parámetros neurodegenerativos, debido a la modulación de la microbiota intestinal y la inflamación sistémica (Esposito et al., 2021). La inflamación cerebral se ve reducida significativamente en relación con un estilo de vida saludable y hábitos alimenticios basados en componentes antioxidantes y antiinflamatorios, equilibrando el microbioma intestinal, que afecta a las células del sistema inmune innato a través de la circulación sistémica.

#### ❖ Diabetes

Según la Organización Mundial de la Salud la diabetes mellitus es una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no secreta suficiente insulina o no utiliza eficazmente la que produce. Se distinguen la diabetes tipo 1 y el tipo 2, y la diabetes gestacional. La diferencia principal entre la 1 y la 2 radica en que la primera existe una deficiencia en la producción de insulina, por lo que se requiere un suministro diario de esta hormona, mientras que, en la segunda, el

organismo no utiliza de manera eficaz la insulina que produce. La diabetes gestacional ocurre durante el embarazo y consiste en una intolerancia a la glucosa o unos niveles de glucosa elevados (hiperglucemia), normalmente suele revertir después del embarazo.

Entre las complicaciones de la diabetes gestacional incluyen aborto espontáneo, anomalías fetales, preeclampsia, muerte fetal, macrosomía, hipoglucemia e hiperbilirrubina neonatal, entre otras (Shepherd et al., 2017). Se estima que la prevalencia de esta enfermedad ha aumentado en todo el mundo, creciendo de forma paralela con la obesidad (American Diabetes Association, 2019).

La dieta materna afecta tanto los patrones metabólicos de la madre como los de su descendencia. Algunas investigaciones han aportado evidencias sobre los efectos protectores de la dieta mediterránea frente a la diabetes tipo 2 (Salas-Salvadó et al., 2015). Del mismo modo, también ofrece protección contra la diabetes gestacional. Un estudio llevado a cabo recientemente en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada ha mostrado también los beneficios que posee una adherencia a la DM antes del embarazo para prevenir la diabetes gestacional, asociando una adherencia alta con una reducción de la misma (Olmedo-Requena et al., 2019).

El efecto protector de la dieta mediterránea está relacionado con la aportación de ácidos grasos poli y monoinsaturados disponibles en este tipo de dietas en comparación con la dieta occidental caracterizada por un aporte elevado de grasas saturadas. El aceite de oliva virgen extra es una fuente rica en ácidos grasos monoinsaturados y se ha estudiado que reduce los niveles de glucosa posprandial y produce una mejora en el perfil inflamatorio (Imamura et al., 2016). Los frutos secos, ricos en ácidos grasos insaturados y otros compuestos bioactivos como proteína vegetal, fibra o compuestos fenólicos también pueden mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2 (De La Torre et al., 2019).

### ❖ Obesidad

Se ha comprobado que la dieta mediterránea es altamente eficaz en la prevención de enfermedades relacionadas con la obesidad (Romagnolo & Selmin, 2017). Un nivel bajo de adherencia a la DM se considera como factor primordial en la propagación de la obesidad en el sur de Europa, donde la dieta de tipo

occidental, caracterizada por un aporte alto de grasas saturadas y carbohidratos refinados, de mala calidad y alta ingesta de calorías, está implantándose en nuestro día a día. Según la Iniciativa Europea de Vigilancia de la Obesidad Infantil (COSI) de la Organización Mundial de la Salud este abandono de la DM está provocando un aumento de peso en niños de la zona mediterránea mayor que los de sus homólogos suecos, que desde pequeños están acostumbrados a una dieta compuesta por más pescado y verduras (D'innocenzo et al., 2019). La adopción de un estilo de vida sedentario y la occidentalización de la dieta está generando el aumento globalizado de la obesidad y la diabetes en las últimas décadas. La elección de seguir un patrón de alimentación u otro está determinada por una serie de factores socioeconómicos, demográficos y coyunturales. Además, la obesidad es una enfermedad compleja que no solo afecta a la salud física, también repercute en el bienestar propio, afectando en la calidad de vida, y finalmente en su salud mental.

## 1.2. INFLUENCIA DE TÓXICOS AMBIENTALES EN LA GESTACIÓN

### 1.2.1. Contaminación ambiental

La contaminación ambiental supone uno de los problemas más importantes hoy en día. Cada vez es más frecuente la presencia de compuestos nocivos para la salud en el entorno natural. Desde compuestos naturales, químicos o físicos, todos éstos pueden causar de manera directa o indirecta un efecto perjudicial en el ser humano.

La toxicología ambiental estudia los efectos perjudiciales de diferentes agentes tóxicos, sustancias químicas, físicas o biológicas que se pueden encontrar en el aire, el agua, los alimentos, los cultivos, etc., y a los cuales están expuestos el hombre, los animales u otros componentes del ecosistema. Es decir, se refiere a los efectos negativos de los agentes ambientales en los organismos vivos. La toxicidad de estas sustancias, llamadas tóxicos o contaminantes ambientales varían en función de la dosis, el tiempo de exposición, su naturaleza y especificidad del organismo.

En el siglo XX surgen dos vertientes relacionadas con los problemas ambientales. Por una parte, la vertiente “verde” centrada en la repercusión de las

actividades humanas sobre el medio natural, y por otra, la vertiente “azul” interesada en los efectos del ambiente sobre la salud humana, lo que hoy conocemos como “salud ambiental” (Martínez Abreu et al., 2014). La publicación de *Primavera Silenciosa* en 1962 de Rachel Carson, considerada como la madre de la toxicología ambiental, supuso un gran paso para la concienciación de esta problemática. Los tóxicos ambientales no solo se encuentran en humos o gases, sino que también están presentes en las aguas y la tierra, pudiendo persistir años y años e incluirse en la cadena trófica hasta llegar a nosotros a través de la alimentación. Por tanto, podemos estar expuestos a diversos tipos de contaminantes o tóxicos a lo largo de nuestra vida, siendo unos más vulnerables que otros. Las mujeres embarazadas suponen uno de los grupos de riesgo más importantes, junto con los niños, ancianos o personas con alguna patología crónica. La exposición a agentes tóxicos durante la etapa gestacional puede conllevar efectos perjudiciales para el niño, y es que la toxicidad puede transmitirse de la madre al feto a través de la placenta. Este órgano se describe generalmente como la interface entre la madre y el mundo exterior y el feto en desarrollo, ancla al embrión en desarrollo a la pared uterina y lo conecta al torrente sanguíneo materno (Sodani, 2012a), funcionando de este modo como una barrera materno-fetal.

Más de 80 000 productos químicos sintéticos han sido desarrollados en los últimos 50 años y registrados en la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (Arroyo & Fernández, 2013). Muchos de estos productos pueden esparcirse al medio y depositarse en nuestro día a día a través del aire, el agua o la alimentación. El inconveniente que presenta la contaminación alimentaria es que no suele detectarse ya que no provoca intoxicaciones severas, por lo que no se le da la importancia que merece. Uno de los principales contaminantes ambientales que podemos encontrar en nuestros alimentos son los plaguicidas, éstos pueden intoxicar la comida durante su transporte o por medio de la fumigación de los cultivos, que a través de la lluvia consigue que por escorrentía estas sustancias acaben en arroyos, ríos, estuarios y, finalmente, en el mar, entrando en contacto con los animales y vegetación e incorporándose en la cadena alimentaria del ser humano (Asela et al., 2014). La entrada de estos contaminantes a la cadena alimentaria se produce primero a unos niveles muy bajos y, poco a poco, va aumentando hasta llegar al escalón superior de la pirámide. El primer

nivel de esta cadena correspondería al fitoplancton, previamente contaminado por el agua o el suelo, después al zooplacton (consumidores primarios), y de ahí va ascendiendo hasta los consumidores secundarios y terciarios, que normalmente culmina con el consumo humano. Por tanto, la cantidad de estas sustancias tóxicas van sumándose a lo largo de la cadena trófica, pudiendo provocar efectos perjudiciales a los organismos superiores de la pirámide. Este proceso se le conoce como biomagnificación (Córdoba-Tovar et al., 2022).

Además de la alimentación, existen otro tipo de vías de exposición a estas sustancias nocivas. El ambiente social, hábitos de vida no saludables como el alcohol, el tabaquismo, el sedentarismo y la exposición directa a varios contaminantes peligrosos incrementan el riesgo de enfermedades y efectos perjudiciales para la salud. En el caso de las mujeres embarazadas pueden traspasar sustancias tóxicas por transferencia placentaria al feto pudiendo o no, ser tóxicas para ella. El contacto directo o indirecto con estos tóxicos nombrados anteriormente pueden afectar al correcto funcionamiento del individuo. Todo ello varía en función del tipo y la dosis a la que se ha estado expuesto, y, también, a la etapa del desarrollo en la que se encuentre. Por ejemplo, se habla de neurotoxicidad cuando diversos agentes tóxicos afectan al sistema nervioso en desarrollo durante la vida embrionaria, debido a una previa exposición de la madre, provocando alteraciones cognitivas y conductuales relacionadas a cambios a nivel neurohistológico, neuroquímico, neurofisiológico y cambios dismorfológicos del SNC (Sistema Nervioso Central).

Actualmente, existe una variedad de tóxicos que han sido reconocidos o se piensa que pueden afectar nuestra salud:

### **Metales pesados**

- *Mercurio (Hg)*: Elemento metálico que puede existir en la naturaleza en diferentes estados físicos y químicos. Se ha clasificado como el tercer elemento más tóxico para la salud humana (Abbott & Nigussie, 2021). Podemos encontrarlo en la industria química, la agricultura y la medicina. Además, se acumula en alimentos que consumimos habitualmente, como los animales marinos (pescados, mariscos, etc.). Su introducción en el organismo se distribuye por el torrente sanguíneo y se deposita en los

riñones, hígado y el cerebro. También tiene la propiedad de atravesar la placenta produciendo efectos teratogénicos y embriotóxicos.

- *Plomo (Pb)*: La contaminación ambiental de este metal pesado se produce fundamentalmente por la actividad humana en la industria (alfarería, construcción, minería, pintura, etc.) (Mayans, 2019). Sus principales vías de absorción son el sistema respiratorio, el sistema gastrointestinal y la absorción dérmica. Se presenta como carcinógeno y teratógeno.
- *Arsénico (Ar)*: Pertenece al grupo de los metaloides. Sus efectos tóxicos se conocen desde la antigüedad. La ingesta de alimentos con Ar orgánico y el consumo de agua con Ar inorgánico, junto con la exposición ocupacional en industrias supone la principal fuente de intoxicación (Tam & Wang, 2020).
- *Cadmio (Cd)*: La Agencia de Protección Ambiental lo considera como un metal cancerígeno. El tabaco constituye la principal vía de entrada del Cd para el hombre. Los alimentos de origen animal, las bebidas y la contaminación del aire son otra vía de incorporación (Filippini et al., 2022).
- *Manganeso (Mn)*: Se encuentra presente en el medio natural en el aire, el suelo, el agua y en los alimentos. Su ingesta en pequeñas cantidades es importante para la salud. No obstante, supone un grave problema en aquellos trabajadores expuestos a grandes cantidades, como resultado de la liberación de Mn durante la producción de productos a base de dicho elemento (Lindner et al., 2022).
- *Cromo (Cr)*: Tanto aire, suelo y agua pueden contaminarse con cromo (III y VI) a partir de la actividad del ser humano: producción de acero, quema de combustible, manufactura de productos químicos... Por tanto, la forma más probable de exposición para las personas es el consumo de alimentos contaminados y el ambiente de trabajo. Los compuestos de Cr forman parte del grupo 1 de elementos carcinógenos, según la Agencia Internacional para Investigación sobre el Cáncer (IARC) (V. Singh et al., 2022).

### **Solventes y químicos industriales**

- *Plaguicidas organofosforados (IOP)*: Sustancia orgánica derivada del ácido fosfórico. Se trata de un insecticida que, en la actualidad, está

ampliamente extendido. Es empleado tanto en el medio laboral (uso agrícola) como doméstico, en industrias, medicina e incluso como armamento químico (gas neurotóxico) (Naughton & Terry, 2018). Las intoxicaciones agudas y complicaciones crónicas producidas por esta sustancia suponen un gran problema de Salud Pública.

- *Plaguicidas organoclorados (OC)*: Hidrocarburos con un gran número de átomos de cloro. Son utilizados para el control de plagas de insectos, sin embargo, han sido muy criticados por los ecologistas. Su origen lo encontramos en la fabricación del DDT (diclorodifeniltricloroetano) en 1943, siendo importantes como arma química y para controlar la plaga del mosquito *Anopheles*, transmisor de la malaria. De entre los pesticidas que generan más problemas medioambientales se encuentran: Aldrín, clordano, dieldrín, endrín, heptacloro, HCH (hexaclorociclohexano), lindano y toxafeno. En la actualidad, los OC no están permitidos en la mayoría de países debido a su bioacumulación y biomagnificación a través de la cadena alimentaria, acrecentando el riesgo para la salud humana, ya que se han relacionado con la neurotoxicidad y las enfermedades neurodegenerativas humanas (Richardson et al., 2019).
- *Bifenilos policlorados (BPCs)*: Son químicos industriales que fueron usados hasta 1977 como material aislante para refrigeradores, condensadores y otros aparatos eléctricos (Montano et al., 2022). Hoy en día, estos BPCs pueden liberarse al medio por lugares mal mantenidos o por acciones ilegales a través de desechos de estos residuos. Al no degradarse con facilidad pueden permanecer un tiempo prolongado en el aire, suelo o agua.
- *Etanol*: Empleado desde la antigüedad para el consumo de bebidas alcohólicas. Además, se utiliza en el sector de la industria y farmacológico. Se trata de un buen disolvente y que, asimismo, puede servir de anticongelante.
- *Tolueno*: Líquido incoloro que funciona como solvente. Se usa en la fabricación de pinturas, barniz, cueros o en la gasolina, entre otros.
- *Polibromodifenilos (PBBs)*: Sustancias químicas que se agregan a materiales para impedir que ardan, como, por ejemplo, a televisores, ordenadores, telas, etc. Pueden liberarse al medio en lugares donde se manufacturan.



- *Bisfenol A (BPA)*: Compuesto orgánico con dos grupos funcionales fenol. Es muy importante en la fabricación de plásticos y se piensa que es perjudicial para el ser humano desde el año 1930. También se usa como funguicida, para moldes de fundición o recubrimiento de tuberías de aguas. Se trata de un disruptor endocrino que puede producir alteraciones hormonales, afectando a embriones y bebés, por medio de la lactancia materna o el cordón umbilical (Pivonello et al., 2020). Sus efectos tóxicos ocurren cuando se contaminan aquellos alimentos que han estado en contacto con materiales que contienen esta sustancia, como latas, envases o botellas.
- *Tricloroetileno (TCE)*: Líquido incoloro, volátil y de olor dulce. Es utilizado como quitamanchas o para eliminar la grasa en equipamientos metálicos y como sustancia química para la fabricación de otras. Antiguamente, se usaba como analgésico y anestésico para las cirugías, aunque en 1977 Estados Unidos prohibió tales usos.
- *Dioxinas*: Contaminantes orgánicos reconocido como unas de las más tóxicas en la actualidad. Son producidas por la incineración de la fabricación de productos clorados (como el PVC) y otros procesos como el blanqueo de papel. Afecta al sistema inmunológico, reproductivo, hormonal y puede producir cáncer y diabetes, entre otros. Pueden permanecer miles de años en el medio ambiente, acumulándose en la cadena alimenticia y transmitiéndose de madre a hijo a través de la placenta o la leche materna (Guo et al., 2018).

#### **Contaminantes del aire**

- *Humo del tabaco*: En el humo del tabaco encontramos muchas sustancias químicas que resultan perjudicial para la salud tanto para el fumador como para el que inhala humo del ambiente: benceno, nitrosaminas específicas del tabaco, benzopireno, 1,3-butadieno (gas peligroso), cadmio, formaldehído o acetaldehído. Muchos organismos califican el humo del tabaco en el ambiente como cancerígeno humano conocido, además de carcinógeno ocupacional. Se ha estudiado que la exposición de humo de tabaco durante el embarazo puede causar problemas de fecundidad,

alteraciones del embarazo y resultados precarios en el nacimiento, como bajo peso al nacer o parto prematuro (U.S. National Cancer Institute, 2017).

- *Hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP)*: Se trata de un grupo de más de 100 sustancias químicas diferentes que se encuentran en el petróleo, el carbón, la gasolina, basuras y otras sustancias como el tabaco o la carne preparada en parrilla. También forman parte de productos como el alquitrán, los plaguicidas y algunos medicamentos. Su exposición durante un tiempo prolongado puede causar cáncer.

### 1.2.2. Concepto de metales pesados

Los metales pesados son un grupo de elementos químicos con propiedades metálicas. Poseen algunas características principales (excepto el mercurio): son sólidos a temperatura ambiente, con estructura cristalina, habitualmente suelen ser opacos y brillantes, tienen una densidad alta, son dúctiles y maleables, poseen un punto de fusión elevado, son duros y buenos conductores del calor y la electricidad. Forman parte dentro de este grupo los metales de transición o elementos metálicos, los semimetales o metaloides, los lantánidos y los actínidos.

- *Metales de transición o elementos metálicos*: Aluminio, Bario, Berilio, Bismuto, Cadmio, Calcio, Cerio, Cromo, Cobalto, Cobre, Oro, Iridio, Hierro, Plomo, Litio, Magnesio, Manganeso, Mercurio, Molibdeno, Níquel, Osmio, Paladio, Platino, Potasio, Radio, Rodio, Plata, Sodio, Tantalio, Talio, Torio, Estaño, Titanio, Volframio, Uranio, Vanadio Y Cinc.

- *Semimetales o metaloides*: Boro, Silicio, Germanio, Arsénico, Telurio, Polonio y Antimonio.

- *Lantánidos*: Lantano, Cerio, Praseodimio, Neodimio, Prometio, Samario, Europio, Gadolinio, Terbio, Disprobio, Erblio, Tulio, Iterbio, Lutecio.

- *Actínidos*: Actinio, Torio, Proctactinio, Uranio, Neptunio, Plutonio, Americio, Curio, Berkelio, Californio, Einsteinio, Fermio, Mendelevio, Nobelio, Lawrencio.

La clasificación de estos elementos en metales pesados se basa en una serie de parámetros como la densidad, el número atómico o peso atómico, ciertas

propiedades químicas o su toxicidad (Duffus, 2002). Por ejemplo, si tenemos en cuenta el peso atómico, nos referimos a metal pesado a aquel elemento químico comprendido entre 63.55 (Cu) y 200.59 (Hg). Por otra parte, refiriéndonos a la densidad, definiríamos metal pesado aquel elemento cuya densidad está entre 4 g/cm<sup>3</sup> y 7 g/cm<sup>3</sup>.

Estos metales pueden formar parte de nuestro ecosistema encontrándose libre y de forma natural en una concentración mayor o menor. No obstante, en alguna de sus formas puede suponer un riesgo medioambiental severo y afectar en consecuencia a la salud de las personas. A este tipo de elementos se les conoce como “metales pesados tóxicos” y son fundamentalmente cuatro: el mercurio, el plomo, el cadmio y el arsénico.

Estos metales muestran un gran interés en la investigación de la salud reproductiva materna y el bienestar fetal debido a su capacidad para atravesar la placenta y su posible toxicidad en el feto (Hanna et al., 2012). Estos metales son empleados en la actualidad en diferentes campos como la medicina, las tecnologías, la agricultura o en el uso doméstico, por lo que conllevan una elevada exposición. Las principales fuentes de exposición del cadmio son el tabaquismo y los alimentos cultivados en suelos contaminados; para el mercurio, la contaminación ocurre a través del consumo de pescado; para el plomo, el uso de pinturas a base de plomo y los envases de alimentos vidriados; y para el arsénico, la exposición más importante se realiza por medio del consumo de aguas contaminadas y la fabricación de plaguicidas.

A pesar de la toxicidad de estos elementos que no poseen ningún efecto beneficioso para el organismo, y pueden acumularse en animales y en el tiempo, existen otros que, en pequeñas cantidades, resultan necesarios. Por ejemplo, los humanos requerimos cantidades pequeñas de hierro, cobalto, cobre, manganeso, molibdeno y zinc, sin embargo, un exceso de ellos puede resultar perjudicial. Entre las afectaciones más relevantes que pueden producirse por la toxicidad de los metales pesados se encuentran las que conciernen al sistema nervioso central, riñones, hígado, piel o huesos, además de ser un importante carcinógeno.

La contaminación ambiental con metales pesados tiene como principales fuentes emisoras las grandes industrias de combustión, el transporte, las cementeras y los procesos de incineración de residuos. El peligro de estos metales surge por la imposibilidad de su degradación tanto biológica como

químicamente. Además, tienden a su bioacumulación y biomagnificación, acumulándose en los organismos vivos e incorporándose en los alimentos y el medio ambiente, aumentando su concentración a medida que avanzamos en la cadena trófica. Los estuarios o lugares de aguas salobres son las zonas con mayor bioacumulación, ya que los ríos arrastran estos contaminantes a través de sus arroyos siendo depositados al final de su trayecto, en el lecho de los lagos, en plantas acuáticas o peces de consumo humano. Estudios realizados en cierta laguna de agua salobre en México determinaron una elevada concentración de metales pesados en suelo, agua, plantas y animales, por encima de los permitido para la salud y el control medioambiental (Vazquez et al., 1995).

#### 1.2.2.1. Mercurio

El mercurio (Hg) es un elemento químico con número atómico 80. Tiene aspecto plateado y pertenece al bloque D de la tabla periódica dentro del grupo de metales pesados. Es el único elemento metálico que se encuentra en estado líquido en temperatura ambiente (Bhardwaj et al., 2021). A pesar de ser un metal, no es buen conductor del calor, pero sí de la electricidad. Posee una gran variedad de estados físicos y químicos, teniendo diferentes aplicaciones según su forma.

##### Propiedades físicas

Se trata de un metal plateado y pesado. Su punto de solidificación es de  $-38,83\text{ }^{\circ}\text{C}$  y el de ebullición de  $356,73\text{ }^{\circ}\text{C}$ , ambos bastante bajos para ser un metal, en concreto, es el punto de ebullición más bajos de cualquier otro elemento dentro de su grupo. Su densidad es de  $13534\text{ kg/m}^3$ .

##### Propiedades químicas

El mercurio puede combinarse con el azufre y los halógenos a temperatura ambiente y de este modo formar amalgamas con todos los metales a excepción del hierro, el níquel, el cadmio, el aluminio, el cobalto y el platino.

→Mercurio inorgánico: El mercurio inorgánico está presente en la naturaleza en sulfuro de mercurio (HgS), como mineral cinabrio, con un contenido medio de mercurio del 0,1 al 4 % (Nordberg et al., 2001). Además, podemos encontrarlo en la corteza terrestre como geodas de mercurio líquido y como esquistos y pizarras. Su extracción se lleva a cabo por minería subterráneo y es necesario el calentamiento de un horno rotatorio, de modo que separe el

mercurio metálico del mineral. El vapor y los gases que emite este método son condensados en tubos.

Los usos de este compuesto inorgánico son: fabricación de amalgamas, tratamiento de plata y oro, fabricación de aparatos de medición o de laboratorio, bombillas eléctricas incandescentes, tubos de rayos X, baterías, válvulas de radio, etc.; en la producción de cloro y álcalis y la de ácido acético y acetaldehído; en la fabricación textil, de fotografía, pinturas y pigmentos.

→Mercurio orgánico: En los compuestos orgánicos de mercurio, el mercurio se une directamente a un átomo de carbono. Esta unión ofrece una gran gama de estabildades. Normalmente, en los compuestos alifáticos esta unión es más estable que en los aromáticos. Los grupos más significativos de uso habitual son los alquilos, los hidrocarburos aromáticos o arilos y los alcoxilalquilos. El acetato fenilmercúrico (PMA), el nitrato, el oleato, el propionato y el benzoato son ejemplos de arilos mercúricos.

Entre los usos más destacados incluimos su utilización como antiséptico, germicidas, diuréticos y anticonceptivos; como pesticidas y también en la conservación de pinturas, ceras y pastas.

#### Distribución

El mercurio se encuentra raramente en la corteza terrestre. Tiene una abundancia muy escasa ya que no se mezcla con otros elementos. Se localiza como metal nativo (muy raro) o en forma de cinabrio, corderoíta, livingstonita u otros minerales. Las zonas de orogenia recientes constituyen, generalmente, los yacimientos de mercurio debido a que las aguas termales y las zonas volcánicas obligan a las rocas de densidad alta a surgir a la corteza terrestre.

Con la creación del proceso de patio para la extracción de plata a partir de menas usando mercurio en 1558 se creó un fuerte comercio y fundamental en la economía española con sus colonias americanas, creando una gran demanda de este metal hasta finales del siglo XIX. Existen muchas minas que anteriormente se encontraban en funcionamiento que han sido cerradas debido al agotamiento del mercurio o a la caída de su precio (Canham et al., 2021). No obstante, cabe señalar que, al tratarse de un metal tóxico, la extracción del cinabrio y el refinado del mercurio han sido causa importante de envenenamiento a lo largo de la historia, poniendo en riesgo la salud de los mineros en explotación.

#### Aplicaciones

En la medicina, en la producción de cloro y sosa cáustica, en equipos de laboratorio, en iluminación y electrónica, en cosméticos o en armas de fuego.

#### Toxicidad

El mercurio y la mayor parte de sus compuestos están catalogados de extremadamente tóxicos, por lo que es importante realizar un correcto y cuidadoso manejo del mismo para impedir su dispersión. Los compuestos orgánicos conocidos como más tóxicos son el dimetilmercurio y el metilmercurio. Aunque cada forma, tiene su capacidad de nocividad específica, estas dos constituyen la forma más frecuente y peligrosa de exposición, pues son bioacumulativos y se encuentran en gran medida en el agua de los océanos, mares y arrecifes, pudiendo incorporarse a la cadena alimenticia por medio de los pescados y mariscos que comemos habitualmente (Bjørklund et al., 2019). Según los datos disponibles de la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) de los Estados Unidos, los pescados comerciales con el mayor contenido de mercurio son el pez teja (1,45 ppm), el tiburón (0,988 ppm), el pez espada (0,976 ppm) y la caballa (0,730). La concentración más alta observada fue de 4.540 ppm en muestras de tiburones. Las mayores concentraciones de mercurio, por tanto, lo encontramos en los niveles superiores de la cadena alimentaria, en los llamados pescados “azules”, depositándose en las vísceras o en el tejido muscular ya que el mercurio y el metilmercurio son solubles en grasa. Es por esta razón, por lo que desaconsejan “chupar” las cabezas de ciertos mariscos, especialmente a embarazadas y niños, que suponen uno de los grupos de riesgo más vulnerable. A través de la biomagnificación, el mercurio va acumulándose a través de los niveles tróficos. Cuando un pez es consumido por otro más grande, se va produciendo la acumulación del mercurio en sus tejidos y debido a la baja efectividad en su depuración, se va acumulando a lo largo del tiempo. Los pescados “blancos” como la dorada, el bacalao, la lubina o el rape, también pueden estar contaminados por metales, pero en una proporción menor, ya que su carne es menos grasa.

La absorción de los compuestos inorgánicos de mercurio por el cuerpo se realiza fundamentalmente a través de los pulmones y el tracto gastrointestinal. Una tasa muy baja corresponde a una absorción cutánea. Una vez dentro, permanece muy poco tiempo, lo que explica su capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica. Una vez, llegada a la sangre se distribuye entre el

plasma y los eritrocitos, depositándose posteriormente en los riñones y el encéfalo.

Respecto a los compuestos orgánicos de mercurio su absorción se produce por vía respiratoria o por ingestión, y muy poco por la piel. Posee una mayor eficacia en su absorción y el transporte es llevado a cabo por las células sanguíneas, acumulándose en el hígado y finalmente descomponiéndose en mercurio inorgánico. Gran parte de la cantidad que se absorbe en el cuerpo se distribuye como mercurio inorgánico. El metilmercurio es distribuido por el torrente sanguíneo acumulándose en riñones, hígado y cerebro. Su periodo de eliminación es de 70 días aproximadamente, y se produce a través de las heces, la orina y el pelo. Los compuestos organomercuriales pueden provocar una disminución en la velocidad de replicación de DNA o el traspaso de la barrera placentaria teniendo efectos teratógenos y tóxicos para el embrión. Además, pueden producir la enfermedad de Minamata, síndrome neurológico llamado así por el primer caso de envenenamiento producido en Japón por mercurio debido a la ingesta de marisco contaminado descargado de una planta química (Fujimura & Usuki, 2020).

#### 1.2.2.2. *Plomo*

El plomo (Pb) es un elemento cuyo número atómico es 82. Posee una gran elasticidad molecular, por lo que no se reconocía como un metal común. Sin embargo, su capacidad elástica depende de la temperatura ambiente, que es la que produce la extensión de sus átomos. Se trata de un metal pesado de aspecto grisáceo, flexible, inelástico y que se funde fácilmente. El plomo es una sustancia anfótera, esto quiere decir que puede reaccionar tanto con un ácido como con una base. Forma sales de plomo, óxidos y compuestos organometálicos.

##### Propiedades físicas

Este elemento se encuentra en estado sólido como forma natural. Tiene una densidad de 11340 kg/m<sup>3</sup>, y su punto de fusión es de 327 °C y el de ebullición de 1749 °C.

##### Propiedades químicas

El plomo en su forma natural presenta poco riesgo como fuente contaminante, la contaminación medioambiental se produce fundamentalmente por las actividades antropogénicas, y su intoxicación por este metal se conoce

como saturnismo o plumbosis. En la industria los compuestos más empleados son los óxidos de plomo, el tetraetilo de plomo y los silicatos de plomo. Forma con muchos metales aleaciones, usándose esta mezcla en muchas de sus aplicaciones.

El plomo es bastante resistente en contacto con el ácido clorhídrico y el ácido sulfúrico. Y en presencia de ácido nítrico y bases nitrogenadas tiene a disolverse. Hoy en día, se conocen 27 tipos de isótopos de plomo, mientras que en su estado natural sólo 4, comportándose de manera estable:  $^{204}\text{Pb}$ ,  $^{206}\text{Pb}$ ,  $^{207}\text{Pb}$ , y  $^{208}\text{Pb}$ .

#### Distribución

Es muy difícil encontrar el plomo en su estado elemental. Mayormente, se presenta como sulfuro de plomo en la galena, siendo el mineral más rico (contiene un 85% de plomo) y la fuente principal de producción comercial. Otros minerales de plomo son la cerusita (carbonato), la anglesita (sulfato), la corcoita (cromato), la wulfenita (molibdato), la piromorfita (fosfato), la mutlockita (cloruro) y la vanadinita (vanadato). En algunos casos, los minerales de plomo están constituidos por otros metales tóxicos.

Existen varios yacimientos de galena, como por ejemplo en Alemania, México, EEUU o España, en concreto en Jaén, aunque, actualmente, se encuentra cerrada. Para la extracción de plomo se emplean hornos donde la mena se tuesta, obteniéndose óxido de plomo y una mezcla de sulfatos y silicatos de plomo, además de sales de otros metales que haya en pequeñas cantidades. Durante este proceso, la calcinación provoca el desprendimiento de una serie de contaminantes como el bismuto, el arsénico, el cadmio, el cobre, la plata, el oro o el zinc. Gracias a un horno, conocido como horno reverbero, se obtiene una masa fundida que junto con aire, vapor y azufre oxidan los metales contaminantes (excepto el oro, la plata y el bismuto). Finalmente, se procede al refinamiento usando aceite de pino, lima xantato y alumbre.

#### Aplicaciones

El plomo es un frecuente tóxico que se puede encontrar en actividades laborales como la minería, la metalurgia, fundiciones, soldadura, industrias de pintura y revestimiento y la cerámica. Alrededor del 40 % del plomo es empleado en forma metálica, un 25 % en aleaciones y un 35 % en compuestos químicos.

En concreto, los óxidos de plomo se emplean en las baterías eléctricas y en pinturas; las sales de plomo también forman parte de la mayoría de pinturas; el



arseniato de plomo tiene acción biocida; el sulfato de plomo se emplea en mezclas de caucho; el acetato de plomo es importante en la industria química y el tetraetilo de plomo ha sido utilizado durante muchos años para la gasolina, aunque a partir de ahora, su uso se ha prohibido debido a la gran amenaza que supone para la salud.

#### Toxicidad

Al margen del mundo laboral, la exposición a este metal pesado afecta también al medio ambiente. En las aguas se ha encontrado plomo en lagos, ríos, océanos o incluso en el agua de consumo humano a través de cañerías plomadas. A nivel terrestre se ha encontrado concentraciones de esta sustancia en la propia tierra, teniendo especial interés en áreas de agricultura y ganaderías. Por último, la contaminación atmosférica por plomo está vinculada principalmente a la actividad antropogénica, siendo mayor la concentración de Pb en zonas desarrolladas e industrializadas. De este modo, estas zonas tienen mayor riesgo de tener niveles altos de contaminación en aire, agua, o suelo. No obstante, aún hay zonas rurales que presentan focos de contaminación debido a la absorción de plomo por medio de aquellos vegetales que crecen en áreas contaminadas. A través de la fitorremediación, la planta absorbe, estabiliza o degrada compuestos contaminantes de los suelos donde crecen, como el maíz, el nabo o el girasol. Además de la vegetación, los animales también están expuestos a este tipo de contaminantes, ya sea a través de la caza por munición plomada o por su incorporación al organismo a través de la ingesta, por lo que el plomo, de esta manera, puede introducirse en la cadena alimentaria. La contaminación de los alimentos, además, también puede ocurrir durante el procesado, el empaquetado o el transporte del mismo.

La absorción del plomo se lleva a cabo fundamentalmente por el aparato respiratorio. En nuestro cuerpo, el plomo inorgánico es directamente absorbido, transportado y excretado. Su velocidad depende de la forma química y física y de algunos factores de la persona expuesta como la edad o el estado nutricional. El plomo que entra y se deposita en las vías respiratorias bajas es absorbido totalmente, mientras que la absorción que se produce por el tracto gastrointestinal en adultos constituye solo un 10 – 15 % de la cantidad ingerida, frente un 50 % que puede alcanzarse en niños y mujeres embarazadas.

Una vez que llega a la sangre, el metal pesado se reparte en tres tejidos diferentes: sangre, tejidos blandos (riñón, médula ósea, hígado y cerebro) y tejido mineralizado (huesos y dientes). En el hueso hay un componente lábil, que intercambia el plomo con la sangre y un reservorio inerte, que constituye un riesgo para la salud, ya que funciona como una fuente endógena de plomo en situaciones de estrés como el embarazo, la lactancia o alguna enfermedad crónica, movilizándolo en sangre y aumentando sus niveles en ella. El 99 % de Pb en sangre se encuentra ligado a los eritrocitos y el 1 % que resta en el plasma, disponible para ser llevado a los tejidos. El plomo que no es retenido es excretado por medio de los riñones o por aclaramiento hepático, a través de la bilis, al tubo digestivo. La vida media de plomo en sangre es de 25 días, en tejidos blandos, 40 días y en la porción no lábil de los huesos, más de 25 años (Charkiewicz & Backstrand, 2020).

#### 1.2.2.3. *Cadmio*

El cadmio (Cd) es un elemento pesado de número atómico 48, blando y de aspecto blanquecino azulado poco abundante. Se trata de uno de los elementos más tóxicos ya que presenta cuatro características básicas para ello: bioacumulación, persistente en el medio, riesgo para la salud y el ambiente y se transporta con facilidad a través del agua y el aire.

##### Propiedades físicas

Se trata de un elemento metálico que en su estado ordinario es sólido con textura cristalina. Es buen conductor térmico y eléctrico y tiene la propiedad de ser un elemento diamagnético. Presenta un punto de fusión de 321 °C y uno de ebullición de 768 °C, mientras que su densidad es de 8650 kg/m<sup>3</sup>.

##### Propiedades químicas

El cadmio es un elemento calificado como metal pesado con alto riesgo tóxico y bioacumulable. Entre las sales de cadmio más importantes se encuentran el estearato de cadmio, el sulfuro de cadmio, el sulfoseleniuro de cadmio, el cloruro de cadmio y el óxido de cadmio. La greenockita es el mineral formado por sulfuro de cadmio.

##### Distribución

En la corteza terrestre podemos hallarlo asociado a otros metales como el zinc, el plomo o el cobre, debido a la afinidad química que presentan entre ellos

estos metales. El Cd es un mineral que se refina en distintos países, siendo principalmente tratado en Europa, Japón y Estados Unidos. Existen pequeños yacimientos de dicho metal, sin embargo, se trata de un elemento complicado de encontrar. Su obtención resulta principalmente de la metalurgia, como producto secundario de la actividad de extracción, fundición y refinación del elemento zinc. Además, también puede conseguirse de la producción del cobre y el plomo, con una proporción en estos minerales del 0,3 y 05 %. Los pasos a seguir en la separación del cadmio de estos elementos son la precipitación con sulfatos o destilación, el desplazamiento y la purificación.

#### Aplicaciones

Mayormente, se emplea en la fabricación de baterías de níquel-cadmio, además de en la elaboración de pigmentos y reactivos químicos que se usan en vidrios, porcelanas y pinturas. También se utiliza como estabilizadores de plástico, fungicida o en células fotográficas. En medicina, el sulfato de cadmio es usado como astringente en pequeñas dosis.

#### Toxicidad

Las concentraciones de cadmio varían en los distintos componentes del medio ambiente. Fundamentalmente, las principales zonas de contaminación son el aire, suelo y agua. Los vertidos procedentes de la actividad humana e industrial provocan la deposición del cadmio en las aguas, aunque también parte del cadmio atmosférico afecta a la superficie del agua.

Por otro lado, el cadmio tiene a acumularse en los alimentos, fundamentalmente en los vegetales como el trigo o el arroz, ya que presentan una fácil y rápida absorción de este metal. Un factor muy importante en esta relación cadmio - planta es el pH del suelo, ya que una disminución en su valor facilita el traspaso del metal, tendiendo a su acumulación en la planta (Haider et al., 2021). En aguas, la contaminación puede afectar a animales de consumo humano como los crustáceos, los peces y los moluscos bivalvos. Otra vía de exposición de Cd en la población es el consumo de tabaco o la exposición al humo. Un paquete de cigarrillos contiene alrededor de 1–3  $\mu\text{g}$  Cd, por lo que una persona que fume una media de 20 cigarrillos al día absorberá esta cantidad en su organismo. Aproximadamente el 10 % del Cd se inhala con una tasa de absorción del 40-50 % en el pulmón, estando relacionado con enfermedades respiratorias o cáncer de pulmón. Estudios recientes encontraron un aumento significativo de cadmio en el

suero y orina de personas fumadores en comparación con aquellos no expuestos (Taha et al., 2018).

Los efectos perjudiciales para la salud pueden producirse en el organismo incluso en concentraciones bajas de cadmio. Éste puede absorberse por vía respiratoria, vía oral o a través de la dermis, siendo las dos primeras las más importantes. Al presentar una baja volatilidad, el cadmio se encuentra presente en el aire como partículas en suspensión y al ser inhaladas se depositan en el tracto respiratorio y pulmones, siendo el resto exhaladas. El tamaño de las partículas determina la absorción pulmonar, así pues, las de menor tamaño ( $0,1 \mu\text{m}$ ) consiguen penetrar en los alvéolos, como el caso del humo del tabaco. Cuando se produce la exposición de cadmio vía oral, diversos estudios han revelado que existen unos mecanismos de absorción implicados a nivel intestinal, en concreto de un transportador de metales divalentes (DMT 1) (Park et al., 2002). Además, parece ser que a nivel intestinal existe una absorción mayor de Cd en aquellas personas que presentan una reserva menor en su organismo de hierro frente a las que presentan concentraciones adecuadas (6-8 % vs 2,3-2,4 %) (Cherian, 1979). A nivel dérmico, la absorción se produce lentamente y solo supondría un riesgo a niveles elevado del metal tóxico y con una exposición prolongada en el tiempo.

De este modo, tras la absorción, el cadmio es transportado a través de la sangre, uniéndose a los eritrocitos, granulocitos y a la albúmina para, posteriormente, depositarse en el hígado y en el riñón. Durante este proceso, las metalotioneínas (MT) juegan un papel fundamental en la prevención de los efectos tóxicos del cadmio en el organismo. Las MT son unas proteínas con gran capacidad para unir metales pesados, con alto contenido en residuos de cisteína, y cuya síntesis se produce principalmente en hígado y riñón. Su síntesis depende de la disponibilidad de ciertos elementos que encontramos en la dieta como el zinc o el selenio. Gracias a numerosos trabajos realizado en bivalvos, animales invertebrados, se ha podido profundizar sobre este tema y establecer la relación existente entre metalotioneínas y metales pesados (Lemus et al., 2016). El complejo metalotioneínas-cadmio es transportado hasta el riñón, donde es filtrado por los glomérulos y reabsorbido por el túbulo proximal, provocando la degradación del complejo MT-cadmio y la liberación de iones de cadmio, que inducen una nueva síntesis de MT.

La vía principal de excreción y eliminación del cadmio se produce por la orina. Su eliminación en el organismo es muy lenta, tendiendo a una acumulación con el paso de los años y el tiempo de exposición, por lo que la vida media del cadmio puede variar entre los 7 y 30 años.

#### 1.2.2.4. *Arsénico*

El arsénico (As) es un elemento químico extremadamente tóxico con número atómico 33. Por sus propiedades intermedias forma parte del grupo de los metaloides y presenta diversas formas (Garza-Lombó et al., 2019), aunque es muy raro encontrarlo en estado sólido, y si lo hace es en forma de sulfuros. Se trata de un elemento que resulta esencial para la vida, por lo que su deficiencia puede traducirse en diferentes complicaciones.

##### Propiedades físicas

Una de sus propiedades es la alotropía, que le confiere la capacidad de ordenar sus átomos de distinta forma manteniendo el mismo estado de agregación. Por lo tanto, presentan tres estados diferentes de color gris metálico, amarillo y negro:

- El arsénico gris metálico (forma  $\alpha$ ) tiene estructura en forma romboédrica, es estable en condiciones estándares y es buen conductor térmico, pero mal eléctrico. Su densidad es de 5,73 g/cm<sup>3</sup> y puede disgregarse con facilidad.

- El arsénico amarillo (forma  $\gamma$ ) se produce al enfriarse muy rápido el vapor de arsénico. Tiene estructura de cubo cuando se presenta sólido, con textura suave y con una densidad de 1,97 g/cm<sup>3</sup>. Al exponerse a calor o luz revierte a su forma estable (gris).

- El arsénico negro (forma  $\beta$ ) tiene forma hexagonal y una densidad de 4,7 g/cm<sup>3</sup>. Posee propiedades intermedias y su obtención se produce tras la descomposición térmica de la arsina o al enfriar lentamente el vapor arsénico.

Estas dos últimas formas ( $\gamma$  y  $\beta$ ) carecen de aspecto metálico y presentan una baja conductividad eléctrica. Por lo que el comportamiento en metal o no metal dependerá de su estado de agregación. Su punto de fusión es de 614 °C y el de ebullición de 817 °C.

##### Propiedades químicas

Este metal se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza y presenta estados de oxidación: -3, 0, +3 y +5. Mayormente, los compuestos arsenicales en el

organismo y en los alimentos presentan una oxidación pentavalente. La toxicidad de arsénico dependerá del estado oxidativo que presente y su especie. Los estados trivalentes y pentavalentes son los que presentan un mayor interés en estudios medioambientales y se clasifican en tres grupos: compuestos inorgánicos, orgánicos y arsina (Medina-Pizzali et al., 2018). El arsénico, en el ambiente se combina con oxígeno, cloro y azufre para formar compuestos inorgánicos; mientras que en animales y plantas se combina con carbono e hidrógeno para formar compuestos orgánicos.

→ Los compuestos inorgánicos trivalentes más usuales son el tricloruro de arsénico, el trióxido de arsénico (arsénico blanco), el arseniato cálcico, el acetoarsenito cúprico, el arsenito sódico y el trisulfuro de arsénico. Mientras que los compuestos inorgánicos pentavalentes predominan el ácido arsénico, el pentóxido de arsénico y el arseniato cálcico.

→ En los compuestos orgánicos de arsénico, el ácido arsanílico, formado por arsenobetaína y la arsenocolina, se encuentran en concentraciones de 1 a 100 mg/kg en mariscos, incluidos los bivalvos (almejas, ostras, vieiras, mejillones), crustáceos (cangrejos, langostas) y algunos peces.

→ Por último, el gas arsina es utilizado en la síntesis orgánica y en la elaboración de componentes electrónicos en estado sólido. También puede formarse en procesos industriales en los que se forma hidrógeno con arsénico presente.

#### Distribución

El arsénico es un elemento que puede encontrarse comúnmente en la atmósfera, rocas y suelos, en las aguas y en los seres vivos. Se encuentra en su forma natural y en forma de sulfuro en minerales como el cobre, plomo, hierro (arsenopirita o mispickel), níquel, cobalto y otros.

Se comercializa principalmente como óxido y la gran productora mundial es China. Para su obtención se produce la fusión de minerales como el cobre, plomo, cobalto y oro, y de este modo se logra trióxido de arsénico. Durante este proceso, este compuesto es arrastrado por los gases que se producen en la chimenea, que posteriormente se refinan mezclándose con galena o pirita. A través de la tostación se consigue el trióxido de arsénico a una pureza del 90 – 95 %.

#### Aplicaciones

Son múltiples los usos que se conocen del arsénico. Se emplea o se ha empleado para el tratamiento de maderas, como material semiconductor, en aleaciones de plomo y latones, como productos agrícolas (insecticidas y herbicidas – arseniato de plomo y arsenito de sodio), en la industria del vidrio, cerámica, pinturas y pigmentos, en medicamentos, factor de crecimiento en alimentación animal, gases venenosos de uso militar, arma química, etc.

### Toxicidad

A pesar de la gran toxicidad que muestra es un elemento químico esencial para la vida. En pequeñas cantidades pueden aportar efectos beneficiosos, sin embargo, los compuestos del arsénico son considerados como venenos muy potentes, más en concreto los inorgánicos. Podemos ingerir diariamente de 12 a 15 µg en nuestra dieta habitual de carnes, pescados, verduras (Oyanedel, 2015), siendo los peces y crustáceos aquellos con mayor contenido en arsénico.

Se cree que aproximadamente el 95% de la dosis que se ingiere de arsénico orgánico se absorbe en el tracto gastrointestinal. Sin embargo, la exposición a los compuestos de arsénico inorgánico puede producirse tanto por ingestión como por inhalación o contacto con la piel.

Tras su absorción, los hematíes y leucocitos incorporan el arsénico y lo distribuyen en las primeras 24 horas a otros órganos como el hígado, el pulmón, el riñón y el bazo.

La metilación es el principal proceso de metabolización del arsénico en seres humanos. Cuando el arsénico se transporta al hígado, el glutatión reduce el arsénico de arsenato, su forma pentavalente (As V), a arsenito, su forma trivalente (As III) y con la ayuda de metiltransferasas, el arsénico trivalente se metila para formar los metabolitos que se eliminarán en la orina.

En los demás órganos, el arsénico se une a los grupos sulfhidrilos de las proteínas y se acumula. Por ejemplo, en el tejido óseo, compite con el fósforo, lo desplaza y puede permanecer allí durante años. Además, se sabe que una pequeña parte del arsénico puede atravesar fácilmente las barreras hematoencefálica y placentaria (Jaimes Morales et al., 2014). La mayoría de tejidos desechan el arsénico, sin embargo, pasadas 30 horas a la absorción, el cabello, la piel y las uñas son los únicos que no lo hacen, de modo que, los niveles de arsénico en pelo, uñas o piel son un buen indicador del tiempo transcurrido desde que se produjo el inicio de la exposición y como biomarcadores de intoxicación.

Por último, el arsénico se elimina rápidamente de la sangre tras su transformación en metabolitos en el hígado, por lo que sus niveles pueden ser normales incluso cuando los de orina permanecen elevados debido a su eliminación. Los seres humanos excretan arsénico inorgánico, arsénico monometilado y arsénico dimetilado (Concha et al., 1998). El arsénico orgánico ingerido en la dieta de los peces se elimina en la orina en 48 horas, sin embargo, la vida media del arsénico inorgánico es de aproximadamente 10 horas.

### 1.3. PLACENTA COMO MARCADOR BIOLÓGICO DE EXPOSICIÓN A METALES PESADOS

#### 1.3.1. Placenta, órgano multifuncional

De acuerdo con Mossman, la placenta se define como “la aposición o fusión de las membranas fetales a la mucosa uterina para el intercambio fisiológico” (Mossman, 1991). Es un órgano especializado cuyo objetivo principal es dar apoyo continuo al feto en desarrollo, mediante el suministro de agua, nutrientes y gases, regulando las interacciones materno-fetales con la producción de hormonas. La placenta funciona como un órgano multifuncional ya que actúa como pulmón, riñón, hígado o intestino proporcionando un medio seguro y protector donde el feto pueda desarrollarse.

Se sabe que anomalías en la función placentaria conllevan consecuencias inmediatas para el resultado de un embarazo, influyendo de este modo en la salud y el bienestar fetal. Trastornos en el desarrollo placentaria pueden causar resultados adversos como aborto espontáneo, preeclampsia y retraso en el crecimiento fetal (Forbes & Westwood, 2008). Por tanto, surge la necesidad de llevar a cabo estudios e investigaciones sobre este órgano para conocer cómo funciona exactamente. Aunque a simple vista podríamos reconocer la placenta como una estructura en forma de disco que interactúa con la madre, encontrar una definición biológica es muy difícil debido a la diversidad de funciones que realiza a lo largo de la diferenciación y maduración del feto.

La placenta madura es un órgano más o menos discoide, con un diámetro medio de 22 cm, un espesor de 3 cm y un peso aproximado de 500 g (Burton & Fowden, 2015). Presenta dos superficies, la placa coriónica, que mira al feto y al



que se une el cordón umbilical, y la placa basal (decidua basal), que linda con el endometrio materno. Entre ambas placas, se encuentra el espacio intervelloso, rodeando las vellosidades trofoblásticas (vellosidades coriónicas) que contienen los vasos sanguíneos del feto (Figura 1.2.).

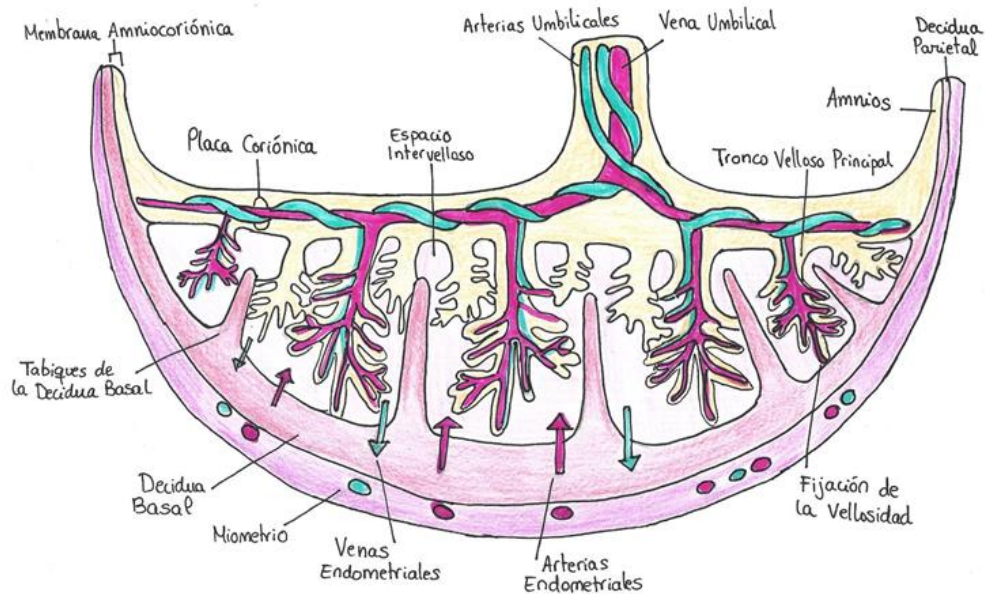


Figura 1.2. Esquema de la placenta [Fuente: *Elaboración propia*]

Una correcta implantación embrionaria, la placentación y la consiguiente gestación dependen de complejas interacciones coordinadas entre los tejidos maternos y fetales. La invasión del trofoblasto en la decidua y el miometrio para formar una red vascular utero-placentaria es imprescindible para un embarazo con éxito (Huppertz & Peeters, 2005).

La placenta es un órgano altamente especializado, que en solo nueve meses de vida realiza complejas funciones:

- Barrera física
- Transporte e intercambio materno fetal de gases y nutrientes
- Metabólica
- Endocrina
- Inmunológica

### 1.3.2. Barrera física

La placenta es un órgano que, junto a las membranas fetales y el líquido amniótico, permiten el crecimiento y desarrollo del feto durante el embarazo fisiológico. Para que se lleve a cabo un correcto desarrollo en sus sistemas neuroendocrino y gonadal, es necesario que se cree un microambiente único e independiente que pueda protegerlo de ciertas hormonas del estrés y de posibles contaminantes ambientales ya que actúa como una barrera biológica reduciendo el paso de sustancias nocivas. Sin embargo, esta barrera no es totalmente impermeable al paso de contaminantes, de hecho, se ha detectado metales pesados no solo en placenta, sino también en el líquido amniótico y en sangre del cordón umbilical (Caserta et al., 2013).

La barrera placentaria está formada principalmente por la interposición de distintas membranas (epitelio capilar de la vellosidad, mesénquima de la vellosidad, citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto) entre la sangre materna y la fetal, pero, fundamentalmente, la membrana basal del trofoblasto que modifica la permeabilidad de acuerdo con su grosor. En resumen, existen tres componentes: sincitiotrofoblasto (cubriendo la superficie de las vellosidades coriónicas y delimitando el espacio intravelloso), el citotrofoblasto (subyacente al sincitiotrofoblasto y soportado por una lámina basal) y el capilar fetal. Esta barrera impide la mezcla de sangre materna y fetal y el intercambio entre madre-feto se hace a través de ella, por diferentes mecanismos.

El sincitiotrofoblasto está provisto de diferentes enzimas y transportadores encargados de la desintoxicación y la salida de xenobióticos, funcionando de manera similar a las células hepáticas de un adulto. Una de las enzimas claves en este proceso preventivo del traspaso de sustancias contaminantes a la placenta es la enzima 11- $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa 2 (11- $\beta$ HSD2), que es capaz de oxidar el cortisol materno a cortisona, un metabolito inactivo. Este mecanismo de actuación disminuye la exposición a posibles efectos adversos provocados por las hormonas del estrés materno, que al ser suministradas directamente al feto producen una reducción en la proliferación celular y una restricción del crecimiento. La actividad de la enzima 11- $\beta$ HSD2 puede verse alterada por una reducción de la expresión del ARNm en embarazos con patologías asociados a la

restricción del crecimiento intrauterino (Dy et al., 2008), provocando hipercortisolemia en la circulación fetal.

Igualmente, se han podido observar en la superficie apical del sincitiotrofoblasto y en los capilares vellosos a término, un grupo de proteínas resistentes a numerosos fármacos, así como la glicoproteína P (St.-Pierre et al., 2000). Se trata de unos transportadores que regulan el flujo de salida dependiente de ATP de una gran cantidad de compuestos orgánicos aniónicos, ofreciéndole, de este modo, protección al feto frente a la exposición de distintas sustancias nocivas.

### **1.3.3. Transporte e intercambio materno fetal de gases y nutrientes**

En los mamíferos, el crecimiento y la supervivencia del feto durante su desarrollo dependen exclusivamente de la placenta. La placenta actúa como una verdadera interfaz (del inglés interface, conexión física y funcional entre dos aparatos o sistemas independientes) entre la circulación materna y fetal, facilitando el intercambio gaseoso, la absorción de nutrientes y la excreción de productos de desecho entre la circulación fetal y materna (Roa et al., 2012).

Una deficiencia nutricional durante el embarazo por parte de la madre puede alterar el desarrollo y función de la placenta, conllevando a resultados adversos en el embarazo como preeclampsia, recién nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG) y bajo peso al nacer (BPN), parto prematuro, mortinatos y mortalidad materna (Kinshella et al., 2021). Estudios llevados a cabo durante la hambruna holandesa producida durante del invierno de 1944 – 1945 encontraron que la desnutrición materna tuvo un impacto entre el peso placentario y las tasas de bajo peso al nacer, partos prematuros, mortinatos y muerte neonatal (Susser & Stein, 1994).

El sincitiotrofoblasto juega un papel fundamental en la regulación del intercambio materno fetal. Participa en numerosas funciones de la placenta, como la síntesis y secreción de hormonas, en la protección contra xenobióticos y el transporte activo. Por esta razón, su tasa metabólica es muy elevada y alcanza hasta el 40% del consumo total de oxígeno de la unidad fetoplacentaria (A. M. Carter, 2000).

El funcionamiento del trofoblasto va a depender de una serie de transportadores, receptores y enzimas localizados sobre la membrana plasmática de la microvellosidad, ya sea de la parte que baña la sangre materna, de la membrana plasmática basal del centro de la vellosidad o de ambos. Las lesiones en las vellosidades no siempre van acompañadas de un aumento en la proliferación del citotrofoblasto y diferenciación en el sincitiotrofoblasto. La apoptosis de las vellosidades aumenta a medida que la gestación avanza y podría ser parte del recambio normal del mismo. A partir del último trimestre del embarazo, se puede observar cómo el núcleo del sincitiotrofoblasto de algunas vellosidades adopta una forma de racimo, conocido como agregados nucleares sincitiales, donde se depositan los nudos sincitiales. Esta acumulación de núcleos constituye un claro indicador de apoptosis (Thiet et al., 2000). La presencia de estos nudos aumenta con el tiempo y se ha sugerido que podrían ser consecuencia de una mala perfusión del árbol vellositario (hipoxia) provocando la inhibición de la proteína antiapoptósica bcl-2. Como consecuencia, esto provocaría un aumento en la muerte del sincitiotrofoblasto y la consiguiente reducción del grosor del mismo, induciendo, a su vez, el incremento de estos nódulos sincitiales. Esta formación morfológica se ha relacionado con anomalías en el embarazo como la preeclampsia y la restricción del crecimiento intrauterino (Scifres & Nelson, 2009).

El paso de sustancias entre madre y feto y viceversa se realiza a través de diferentes mecanismos:

- Difusión pasiva o simple

Se trata de una permeabilidad libre, en ambos sentidos, actuando simplemente como filtro, condicionada por las concentraciones o gradientes químicos o electroquímicos de las sustancias, que tienden a igualarse a un lado y a otro, por lo que existe un paso desde el lado de mayor concentración al de menor. Este fenómeno no comporta consumo de oxígeno.

Este mecanismo lo utilizan los gases como el oxígeno y el dióxido de carbono y los anestésicos, el agua, los ácidos grasos libres y vitaminas liposolubles, muchos de los fármacos y la mayoría de los electrolitos.

Por ejemplo, el paso del agua a través de la placenta se hace en respuesta al gradiente osmótico, de tal forma que el aumento de la presión osmótica a uno u

otro lado de la membrana determina la atracción del agua en uno u otro sentido, por un mecanismo de libre difusión. El grado en que los distintos electrolitos van a contribuir a las fuerzas osmóticas que controlan los movimientos de agua a través de la placenta dependerá de la permeabilidad placentaria a estas sustancias. La permeabilidad depende del tamaño de la molécula, carga iónica etc. El intercambio de sodio, potasio y cloro, se produce por el mecanismo denominado “limitado por la membrana” y está sujeto a variaciones a lo largo del embarazo, aumentando la difusión a medida que avanza el embarazo.

Las concentraciones de sodio y cloruros en sangre materna y fetal son similares; en cambio las de potasio y fosfatos son más elevadas en la sangre fetal. El potasio, el magnesio, el calcio y los fosfatos se transportan de modo activo.

En cuanto al intercambio de gases sabemos que es directamente proporcional a la diferencia de las concentraciones a uno y a otro lado de la membrana y al área de superficie de intercambio y es inversamente proporcional al cuadrado de las distancias que las separa (grosor de la membrana). También depende de una constante de cada tejido o coeficiente de difusión. Es decir que se rige por la ecuación de Fick:  $Difusión \approx C - c \times Superficie \times K / d^2$

En alguna patología placentaria donde disminuyen las vellosidades, o aumenta el grosor de la membrana basal, con una disminución del área o superficie de intercambio, se pueden producir problemas fetales durante la gestación y el parto.

- Difusión facilitada

Condicionada por una diferencia de concentración a ambos lados de la membrana, pero a una velocidad superior a la que debería pasar por difusión simple. Así es un transporte pasivo facilitado por un transportador (por ejemplo, el transportador de la glucosa GLUT1, que está situado en la membrana apical de la célula y transporta la molécula a la membrana basal). Este tipo de transporte es saturable y específico. Se distingue del transporte activo por el hecho de que se efectúa según un gradiente electroquímico que no requiere gasto de energía.

- Transporte activo

En el organismo, el transporte de sustancias se efectúa también, y, sobre todo, contra un gradiente de concentración y/o contra un gradiente eléctrico. Ambos gradientes constituyen el gradiente electroquímico. Por tanto, este

transporte requiere un gasto de energía como la hidrólisis del adenosintrifosfato (ATP). Por este mecanismo se transportan el yodo, potasio, magnesio, calcio, fosfatos, aminoácidos, vitaminas hidrosolubles y las inmunoglobulinas.

- Pinocitosis

Se trata de una forma de endocitosis que consiste en la captación, por un repliegue de la membrana celular vellositaria de una pequeña cantidad de líquido extracelular que, entre otras sustancias contiene macromoléculas. Por este mecanismo se pueden transportar globulinas de mayor peso molecular, lipoproteínas, fosfolípidos y otras moléculas de gran tamaño.

- Pequeños desgarros

Producidos en la membrana placentaria pueden permitir el paso por ejemplo de hematíes del feto a la madre o viceversa. También gérmenes e infecciones.

#### **1.3.4. Actuación en el metabolismo de glúcidos, lípidos y proteínas**

La placenta no se limita a facilitar el paso de nutrientes, sino que además regula el paso de los mismos, realizando una función similar a la del hígado del adulto. Esta función la pierde en el séptimo mes, para convertirse en un mero órgano filtrante y pasivo. De este modo, interviene en:

1. Transporte y metabolismo de los hidratos de carbono

El feto posee una capacidad muy reducida de gluconeogénesis, lo que explica el origen materno de la glucosa utilizada, fundamentalmente, para el mantenimiento de las funciones vitales como son las del cerebro y corazón. Otros tejidos son capaces de utilizar la oxidación de otros productos, como los aminoácidos. La glucosa es el principal glúcido transportado desde la madre hasta el feto.

La glucosa es transportada por difusión facilitada e implica la presencia de transportadores de glucosa (GLUTS). La captación de glucosa materna se realiza a través de la membrana microvellositaria del sincitiotrofoblasto y puede ser transportada hacia la membrana basal de éste para secretarse en dirección del endotelio de los capilares fetales, que expresan igualmente los GLUTS. En el sincitiotrofoblasto, la glucosa también puede convertirse en glucosa 6-fosfato o en

glucógeno placentario, de tal forma que existe un constante intercambio entre glucosa materna, glucógeno placentario y glucosa fetal. Este almacén glucogénico, similar al del hígado, va liberando gradualmente glucosa según las necesidades fetales. A medida que el feto va madurando tanto la glucosa como la fructosa son capaces de almacenarse en el hígado fetal en forma de glucógeno. Todos estos cambios son reversibles y están regulados por la insulina materna, fetal, cortisol, lactógeno placentario, etc.

### 2. Transporte y metabolismo de los aminoácidos

Los aminoácidos son necesarios para la síntesis proteica del feto y también pueden ser metabolizados por éste. Los aminoácidos de ambos lados de la placenta son idénticos, pero se encuentran en mayor concentración en el compartimento fetal y, por lo tanto, el transporte se efectúa en contra de un gradiente de concentración, por transporte activo mediado que requiere un gasto de energía implicando la participación de canales dependientes de Na y  $Ca^{+2}$ , con glicoproteínas asociadas a transportadores específicos. A estos transportadores de aminoácidos neutros dependientes de Na se les conoce con el nombre de SNAT, y su deficiencia se ha relacionado con diversas patologías como la restricción del crecimiento intrauterino (Farley et al., 2010).

### 3. Transporte y metabolismo de los lípidos

Los ácidos grasos libres, el colesterol, ésteres del colesterol, triglicéridos, fosfolípidos y vitaminas liposolubles son los principales lípidos transportados. De todos ellos, los que más se transfieren son los ácidos grasos, aunque en cantidades muy pequeñas.

Los ácidos grasos son metabolizados por las células para la obtención de energía. Las grasas fetales proceden fundamentalmente del paso transplacentario de ácidos grasos libres (1%), que se realiza por simple difusión y, en segundo lugar, de las sintetizadas por el feto en el tejido adiposo fetal subcutáneo a expensas de carbohidratos, es decir, por neolipogénesis fundamentalmente. Además, existen cierta cantidad de grasas y otros lípidos que atraviesan la placenta por pinocitosis.

En el plasma, numerosos lípidos se unen a las proteínas: los ácidos grasos libres se unen a la albúmina sérica, mientras que los fosfolípidos, el triacilglicerol y el colesterol son constituyentes de diversas lipoproteínas. En la superficie

materna del sincitiotrofoblasto hay lipoproteinlipasas que permiten la liberación de los ácidos grasos de las lipoproteínas. De este modo, los ácidos grasos libres y el glicerol penetran con rapidez en el sincitiotrofoblasto, bien por difusión simple o con la ayuda de proteínas de unión a los ácidos grasos localizadas en la membrana microvellositaria y en el citosol. Los ácidos grasos pueden entonces ser oxidados o esterificados por el sincitiotrofoblasto o exportados hacia la circulación fetal. El sincitiotrofoblasto puede también sintetizar ácidos grasos a partir de la glucosa, o almacenar triglicéridos previa esterificación de los ácidos grasos.

Los ácidos grasos fetales libres pueden también pasar a la circulación materna.

La endocitosis o pinocitosis mediada por el receptor de las lipoproteínas de baja densidad, proporciona al sincitiotrofoblasto el colesterol indispensable para la biosíntesis de sus membranas biológicas, y facilita el paso al lado fetal.

También la placenta puede excretar los catabolitos fetales y considerarse como riñón fetal. Los esteroides no conjugados atraviesan fácilmente la placenta por difusión simple, a diferencia de las formas conjugadas (sulfatos y glucuronatos) que deben de ser convertidos previamente en formas libres por sistemas sulfatasa enzimáticos.

### 1.3.5. Endocrinología de la placenta

La placenta tiene la capacidad de producir gran cantidad de hormonas, que se pueden clasificar en dos grupos: las proteicas y las esteroideas.

Hormonas proteicas

- De acción endocrina: Hormona gonadotropina corial, el lactógeno placentario, la hormona tirotropina corial, la hormona corticotropina corial y la hormona Somatotropina corial.
- De acción enzimática: Fosfatasa alcalina termoestable (HSAP), la cistinaminopeptidasa (CAP) y la Diamino-oxidasa (DO).
- De acción desconocida: SP-1, PAPP-A, PAPP-B y PP-5.

Hormonas Esteroideas.



- Estrógenos.
- Progesterona.

El feto y la placenta están involucrados en la síntesis de esteroides durante la gestación, y constituyen una auténtica unidad feto-placentaria, es decir, la placenta sería una glándula endocrina incompleta (en lo que se refiere a la síntesis de esteroides), que necesita de la participación del feto para completarla. Esta unidad necesita integrar la parte materna para formar un completo conjunto materno-placentario-fetal para la función esteroidogénica, ya que los compartimentos fetales y placentarios, por separado, carecen de distintas actividades enzimáticas. El compartimento materno actúa fundamentalmente como fuente de sustancias precursoras y como órgano de excreción de productos.

### **1.3.6. Inmunología de la placenta**

Hoy día se piensa que la clave de la tolerancia inmunológica materno fetal está en la interfase decidua-trofoblasto, es decir en la placenta, considerando al útero como un lugar inmunológicamente privilegiado.

La decidua basal es la membrana mucosa del útero grávido y está caracterizada por la tolerancia inmunológica al feto alogénico y el mantenimiento de las defensas del embrión contra posibles patógenos (Schumacher et al., 2018).

Las células inmunitarias maternas como las células asesinas naturales, los macrófagos, las células T, las células B y las células dendríticas constituyen el sistema inmunitario decidual. Además, los trofoblastos fetales son también elementos esenciales en la decidua. Las células asesinas naturales deciduales participan en la invasión del trofoblasto y la remodelación de la arteria espiral, mientras que los macrófagos deciduales, como células presentadoras de antígenos, ejercen fagocitosis, secretan citocinas y modulan el equilibrio inmunitario en la interfaz materno-fetal.

Una alteración en el equilibrio de estas células o cambios funcionales pueden contribuir a ciertas patologías en el embarazo, incluida la preeclampsia, el retraso del crecimiento intrauterino, el aborto espontáneo recurrente, el parto prematuro o la infección congénita (F. Yang et al., 2019).

### 1.3.7. Toxicidad fetal de los metales pesados

La vida prenatal se considera la fase de desarrollo donde se produce la división y diferenciación celular del feto. Esta etapa es muy susceptible a posibles contaminantes o teratógenos que puedan comprometer el correcto desarrollo del embarazo y futura salud del bebé. Una exposición a metales pesados durante la organogénesis puede provocar cambios permanentes en la estructura y anatomía, mientras que si ocurre en la etapa final puede producir alteraciones funcionales (Sly & Flack, 2008). El sistema inmune, respiratorio y nervioso central también son vulnerables a exposiciones posnatales ya que no están desarrollados del todo al nacer y se caracterizan por un período extenso de maduración posnatal.

Tradicionalmente, la placenta ha sido considerada como una barrera que impide el paso de sustancias nocivas protegiendo al feto de exposiciones tóxicas. Las células de la placenta expresan ciertas proteínas para llevar a cabo el transporte de sustancias no deseadas de regreso a la circulación materna, así como en la retención y desintoxicación de sustancias tóxicas. No obstante, algunas exposiciones de mujeres embarazadas han hecho evidente que la placenta no puede evitar el paso de ciertos teratógenos, por lo que es posible que ciertos contaminantes que se encuentren en circulación por la sangre materna puedan llegar al feto a través de la placenta. Algunos autores han propuesto el uso de tejido placentario como biomarcador de exposición para diferentes contaminantes orgánicos e inorgánicos (Iyengar & Rapp, 2001a). Se trata de un tejido de fácil obtención ya que se desecha tras el nacimiento del bebé y permite obtener información sobre la exposición de la madre y del feto a posibles contaminantes. El objeto de estudio de mayor interés durante la gestación son los metales pesados como el mercurio, plomo, arsénico y cadmio ya que pueden producir efectos nocivos en el desarrollo de los niños, además de encontrarlo en nuestro día a día a través del agua, alimentos contaminados, humo del tabaco, productos liberados por la quema del carbón, fertilizantes, etc. Estos metales pesados resultan una amenaza para el bienestar fetal, ya que atraviesan la placenta y se acumulan en los tejidos fetales. La exposición prenatal al mercurio y plomo supone un riesgo para el desarrollo del cerebro del bebé, mientras que la exposición al plomo y cadmio se ha correlacionado con la reducción del peso y el tamaño al nacer (Gundacker & Hengstschläger, 2012). Por ejemplo, Lafuente

mostró en uno de sus trabajos (Lafuente et al., 2000) que la exposición a cadmio estaba relacionada con la liberación de las hormonas pituitarias, conocidas por su implicación en la salud reproductiva, en el crecimiento y desarrollo fetal.

En la actualidad, existe poca información acerca del uso de la placenta como biomarcador de exposición a metales pesados y la mayoría de investigaciones llevadas a cabo toman a animales como modelo de estudio. Los resultados de los estudios publicados hasta el momento no están bien desarrollados debido a la heterogeneidad en las poblaciones de estudio, el procesamiento de muestras y la presentación de resultados. No obstante, se sabe que cualquier patología de la madre o el feto puede afectar a las funciones regulares de la placenta, pudiendo causar cambios morfológicos o lesiones que dejen rastro en ella.

La eficiencia placentaria podría definirse como la relación, medida en gramos, de peso al nacer del feto: peso placentario (Hayward et al., 2016). El peso placentario y las principales medidas placentarias (diámetro, espesor, distancia y longitud del cordón) se recogen en los laboratorios de patología como medida útil para conocer el desarrollo y función de la placenta (Cardoso et al., 2012). La forma y peso de la placenta están directamente relacionados con el estrés placentario. Los efectos que puede producir los elementos metálicos en la placenta no se han estudiado con detalle, pero se sabe que el estudio de la placenta proporciona información sobre cómo los factores ambientales pueden afectar al crecimiento placentario y a la salud a largo plazo. Se ha observado que irregularidades en la placenta han sido asociadas con patologías vasculares uteroplacentarias y fetoplacentarias de la madre (Punshon et al., 2019). Además, un peso bajo de la placenta se ha relacionado con un alto riesgo de preeclampsia, parto inducido, parto prematuro espontáneo, muerte fetal y bajo peso al nacer, mientras que un peso alto placentario con una mayor probabilidad de cesárea, parto postérmino y parto con alto peso al nacer (Wallace et al., 2012).

### Cadmio

Estudios recientes han identificado al cadmio como un disruptor endocrino vinculado a diversos efectos perjudiciales en la reproducción de mamíferos, como infertilidad, abortos espontáneos, mortinatos, partos prematuros, desprendimientos de placenta y restricción del crecimiento fetal (FGR) (Henson & Chedrese, 2004). La FGR, además de producir un aumento en el riesgo de

morbilidad y mortalidad neonatal, se ha relacionado con enfermedades que pueden desarrollarse en la edad adulta como diabetes mellitus tipo 2, obesidad y cardiopatías coronarias (Ronco et al., 2009) (Stocker et al., 2005) (Vuguin, 2007). No obstante, los mecanismos moleculares por los cuales se induce a una FGR no están del todo claros. Existen indicios que sugieren que una exposición elevada a glucocorticoides en el útero provoca FGR (McTernan et al., 2001). Esta exposición elevada puede deberse a una disminución en los niveles de la enzima 11 $\beta$ -Hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11 $\beta$ -HSD2) de la placenta, la cual protege al feto de una elevada exposición de cortisol materno, ya que es la encargada de inactivar el cortisol en cortisona y con ello impedir que active el receptor de mineralocorticoides. Estudios preliminares como los de Wyrwoll y Yang han señalado una posible relación entre niveles bajos de la 11 $\beta$ -HSD2 placentaria y la FGR (Wyrwoll et al., 2009) (Yang et al., 2006).

Además de la enzima placentaria 11 $\beta$ -HSD2, existen otras barreras placentarias que protegen al feto de posibles toxinas. Las metalotioneínas forman parte de la familia de metaloproteínas y se caracterizan por su alto contenido en cisteína y ausencia de aminoácidos aromáticos. Intervienen en la homeostasis de metales esenciales, como el zinc, y en la desintoxicación de metales tóxicos debido a su gran afinidad por éstos (Kägi & Schäffer, 1988). Existen pruebas de que el mercurio, plomo y cadmio son capaces de inducir la síntesis de MT en placenta (Shimada et al., 2004). Por tanto, la metalotioneína-I (MT-I) y metalotioneína-II (MT-II), es capaz de secuestrar el cadmio presente en la placenta y reducir sus efectos negativos sobre la placenta y el feto. Estudios en animales han demostrado que las proteínas MT-I y MT-II funcionan como barrera placentaria frente a los efectos adversos del cadmio. El estudio llevado a cabo por Selvaratnam et al. en ratas afirma que la MT-I/II forman un papel fundamental en la desintoxicación del cadmio, ya que los modelos de ratas con un alto nivel en MT-I y MT-II presentaron mayor resistencia a los efectos tóxicos del cadmio, además de proteger al feto contra la FGR (Selvaratnam et al., 2013). Aún no se sabe el mecanismo de expulsión de estos metales pesados por parte de la placenta, no obstante, hechos experimentales apoyan la idea de que los metales pesados se unen al glutatión (GSH) formando un complejo y que más tarde son expulsado por unos transportadores de la familia ABC como MRP1, MRP2 y P-glicoproteína (Thévenod, 2010). Además, se han identificado otros transportadores de proteínas

en placenta de rata que también podrían participar en esta movilización de metales en la placenta humana: polipéptidos transportadores de aniones orgánicos, transportadores de cationes orgánicos y transportadores de zinc (Leazer & Klaassen, 2003).

El depósito de cadmio en la placenta puede provocar cambios en la morfología placentaria y en el desarrollo fetal. Alteraciones en el espacio intervelloso, en capilares fetales, en el espesor de las vellosidades de la membrana placentaria y BPN, son alguno de los resultados observados en placentas con alto contenido en Cd de fumadoras embarazadas (Bush et al., 2000).

Otro estudio llevado a cabo halló presencia de un cúmulo de células sincitiotrofoblásticas, formando los denominados nudos sincitiales, depósito fibrinoide e infiltración de células polimorfonucleares en la placa coriónica (corioamnionitis histológica) y basal en grupos de placenta con alto contenido en cadmio (Phuapittayalert et al., 2013). Además, debido a las propiedades proinflamatorias del cadmio, éste induce la quimiocina IL-8, con el consiguiente reclutamiento de neutrófilos y macrófagos (Olszowski et al., 2012). La aparición de nudos sincitiales en la placenta es síntoma de condiciones de hipoxia, hiperpoxia y exposición a especies reactivas de oxígeno (ROS) y sus núcleos se caracterizan por picnosis, condensación de la cromatina (Heazell et al., 2007). Estas alteraciones parecen jugar un papel fundamental en la apoptosis inducida por cadmio (Pulido & Parrish, 2003).

### Plomo

Se ha demostrado que la placenta no es totalmente impermeable al paso de sustancias tóxicas. Georgieff et al. puso de manifiesto con uno de sus estudios que las trazas de plomo eran capaces de llegar al tejido fetal, siendo la placenta humana permeable a este metal (Georgieff et al., 2000). Los resultados preocupantes de este hecho llegaron cuando se observó que en mujeres trabajadoras expuestas a plomo presentaban tasas altas de esterilidad, aborto espontáneo y mortinatos (Gidlow, 2004). Se piensa que la placenta no ejerce como una barrera placentaria para el paso de Pb, ya que se encontró altos niveles de Pb<sup>2+</sup> en sangre del cordón umbilical, lo que sugiere que esta movilización se lleva a cabo por difusión pasiva. Los niveles de plomo en sangre del recién nacido están estrechamente relacionados con la exposición materna en el medio

ambiente. Por ejemplo, se ha comprobado que una dieta materna rica en vitamina D, calcio, hierro y zinc puede reducir los niveles de plomo en sangre neonatal (Schell et al., 2003). Los metales pesados actúan sobre la homeostasis del calcio a través de la perturbación de canales y bombas de calcio, así como la interferencia con la proteína quinasa C y la proteína de unión al calcio. Según los resultados histoquímicos de Rísová, el calcio colabora en la función de transportador de plomo (Rísová, 2019). Se cree que el transporte de este metal está relacionado con el movimiento de iones de calcio a través del sincitiotrofoblasto. El plomo, el cadmio, el zinc y otros metales atraviesan las membranas celulares gracias a transportadores de calcio. Este transporte de calcio placentario depende de una serie de proteínas transplacentarias localizadas en el sincitiotrofoblasto, las cuales incluyen 4 isoformas de ATPasa de membrana plasmática (PMCA 1-4). Por tanto, en el sincitiotrofoblasto es donde se encuentra mayor acumulación de depósitos de plomo y níquel.

Los efectos tóxicos del plomo que pueden producirse durante el embarazo sobre el feto son disminución del crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer, aberración cromosómica, macrocefalia, abortos espontáneos y mortinatos (Kumar et al., 2019).

El autor Sodani realizó un trabajo de investigación sobre cambios histopatológicos de la placenta en ratones expuestos a acetato de plomo en el que manifestó diferentes observaciones histológicas (Sodani, 2012). Aquellos ratones hembra que fueron tratados con acetato de plomo mostraron una reducción significativa del peso de la placenta, además de una reducción en el grosor y distribución de los tabiques trofoblásticos, área necrótica en la zona del laberinto y deciduas, degeneración quística de las células del glucógeno, apoptosis del trofoblasto y células estromales del tejido placentario, dilatación irregular de la sinusoide materna, deposición de fibrina alrededor de las vellosidades y calcificación y manchas vellosas hialinizadas.

### Mercurio

El consumo de metilmercurio a través de la ingesta de pescado y marisco es considerada la principal vía de exposición no ocupacional en seres humanos (Sheehan et al., 2014). El mercurio, es capaz de atravesar la placenta de manera muy eficiente, sin embargo, existen pocos datos sobre cómo realiza este

mecanismo y cómo afecta a las funciones celulares cuando se acumula en las células placentarias. Los transportadores de As, Pb y Hg en la placenta son en gran parte desconocidos, sin embargo, estudios en roedores sugieren que la familia de transportadores MRP (proteínas de farmaco-resistencia múltiple) pueden estar involucrados en el transporte de mercurio a través de la placenta (Bridges et al., 2012).

Numerosos estudios llevados a cabo sobre la toxicidad del mercurio realizados en animales han observado alteraciones reproductivas como muerte fetal, abortos espontáneos, malformaciones congénitas, infertilidad, interrupción del ciclo estral y disminución en la implantación de embriones (Rzymiski et al., 2015). En seres humanos, los resultados mostrados se han relacionado con anomalías en el ciclo menstrual y una disminución del peso al nacer del recién nacido (Lee et al., 2010). Además, en un estudio de 1.869 recién nacidos, se observó que una exposición prenatal al mercurio fue asociada con un crecimiento placentario y fetal reducido (Murcia et al., 2016). Otros estudios han relacionado la exposición a Pb, Cd y Hg con efectos adversos en la salud infantil, ya sea a nivel neurológico, de desarrollo o trastornos endocrinos (Gollenberg et al., 2010). Una exposición temprana al metilmercurio y al plomo puede afectar negativamente a nivel del desarrollo neurológico y cognitivo, manifestándose una disminución en el cociente de inteligencia y cambios comportamentales, así como un inadecuado desarrollo psicomotor de niños nacidos de mujeres expuestas a mercurio (Llop et al., 2012). Por otra parte, también se han llevado a cabo estudios relacionados con el comportamiento de los metales pesados en las medidas antropométricas de los recién nacidos. El cadmio, fue el elemento que mayor repercusión tuvo en diferentes parámetros como la longitud céfalo-caudal, el test de Apgar a los cinco minutos o el peso y tamaño del niño (Al-Saleh et al., 2014).

#### Arsénico

El arsénico es un contaminante natural del aire, agua y suelo. Niveles superiores a los 100 – 150 µg / L en aguas subterráneas se han vinculado con afecciones respiratorias y pulmonares, lesiones cutáneas y diversos carcinomas (Farzan et al., 2013). Hay una creciente evidencia que sugiere que una exposición prenatal a arsénico afecta negativamente a la salud infantil. Sin embargo, no está claro los mecanismos de actuación de este elemento sobre la salud y desarrollo

fetal. Diversos estudios epidemiológicos han propuesto que existe una relación entre una exposición prenatal a arsénico y efectos negativos en la salud del recién nacido, tales como aborto espontáneo y mortalidad neonatal, peso reducido al nacer y mayor riesgo de infecciones en la infancia (Farzan et al., 2013). La placenta es fundamental en la regulación del crecimiento fetal, ya que controla la circulación de nutrientes y oxígeno, produciendo hormonas esenciales y actuando como barrera protectora. Por lo tanto, es probable que los efectos del As en la placenta jueguen un papel significativo en la etiología del bajo peso al nacer producido por la exposición prenatal y estén asociados a múltiples cambios en el transcriptoma placentario humano (Winterbottom et al., 2019). Se cree que las alteraciones epigenéticas (cambios en la estructura química del ADN sin alterar su secuencia de codificación) influyen en el crecimiento y programación fetal. Entre los mecanismos epigenéticos se encuentra la expresión aberrante de microARN (miARN). Estas moléculas pequeñas de ARN no codificantes que regulan la expresión génica a nivel post-transcripcional se han vinculado en los tejidos maternos y fetales, asociándose a resultados adversos como parto prematuro, restricción del crecimiento fetal, bajo peso al nacer y preeclampsia (Rahman et al., 2018). A pesar de esto, aún faltan estudios que analicen la relación causal entre los miARN derivados de la placenta y el peso al nacer.



## **II - JUSTIFICACIÓN**



## II - JUSTIFICACIÓN

Durante el embarazo la mujer puede estar expuesta a ciertos contaminantes ambientales pudiendo provocar un efecto perjudicial en el desarrollo embrionario y fetal, por lo que algunas estructuras y el funcionamiento de los sistemas podrían verse afectadas en el recién nacido. Dicha exposición puede ocurrir por distintas vías: a través del aire, el agua o los alimentos que ingerimos. La concentración en que estos contaminantes se encuentran presentes dentro del organismo puede deberse a factores socioculturales y económicos, la dieta, la realización de actividad física o el estilo de vida.

Existe una gran cantidad de compuestos tóxicos que pueden traspasar y alterar el sistema de transporte placentario como, por ejemplo, el humo del tabaco o diversos alimentos contaminados por metales pesados. Por esta razón, es importante recurrir a la placenta como indicador biológico para el análisis de contaminantes y conocer el grado de exposición fetal por medio de la madre.

La concentración de metales pesados se encuentra ampliamente extendida, proviniendo tanto de fuentes naturales como aquellas que son producidas por la actividad humana. Principalmente, esta exposición ocurre a través de la dieta. El cadmio, plomo, mercurio y arsénico (metales pesados) son elementos bioquímicos que pueden encontrarse en aguas o alimentos contaminados. El mercurio en los peces como el atún rojo, pez espada, tiburón y lucio; el cadmio en el marisco como la gamba y los mejillones; el arsénico, en aguas contaminadas, marisco, pescado o arroz, o como insecticidas y pesticidas; y el plomo que nos puede llegar a través de los cereales y verduras.

Por lo tanto, las embarazadas podrían estar expuestas al efecto de estos contaminantes con sus posibles efectos sobre el desarrollo del feto. Sabemos que ejemplo, el plomo y mercurio son tóxicos para el neurodesarrollo, mientras que el

cadmio y arsénico, es conocido por su carácter carcinogénico y neurotóxico, además, el cadmio puede funcionar como disruptor endocrino.

De este modo, sería importante que las embarazadas sigan una dieta adecuada a lo largo de su gestación para un correcto desarrollo y crecimiento fetal, ya que el crecimiento de éste dependerá principalmente de la ingesta de la madre, entre otros factores. Diversos estudios han reconocido la importancia de la dieta mediterránea como papel preventivo frente a diversas patologías. Las características de este patrón dietético consiguen que se lleve a cabo un embarazo adecuado, aportando también grandes beneficios a la madre y al recién nacido. Esta dieta se caracteriza fundamentalmente por una alta ingesta en verduras, legumbres, cereales, frutas o aceite de oliva; un consumo moderado de pescado y vino; y bajo en carnes rojas y lácteos.

## **III - OBJETIVOS**



### III - OBJETIVOS

#### 3.1. HIPÓTESIS

1. Las embarazadas con una adherencia alta a la dieta mediterránea presentan mejores resultados obstétricos y perinatales que aquellas con una adherencia menor.
2. Puede demostrarse la existencia de acúmulo de concentraciones de metales pesados en el tejido placentario.

#### 3.2. OBJETIVOS

##### **Objetivos generales**

1. Estudiar el patrón dietético materno y sus resultados obstétricos y perinatales.
2. Estudiar los hábitos de alimentación y el nivel de exposición de metales pesados de las gestantes y sus resultados obstétricos y perinatales.

##### **Objetivos específicos**

- 1.1. Conocer la adherencia a la dieta mediterránea de la muestra de gestantes.
- 2.1. Determinación de las concentraciones de As, Cd, Hg y Pb en el tejido placentario.





## **IV - MATERIAL Y MÉTODO**



## IV - MATERIAL Y MÉTODO

Etapas del estudio:

ESTUDIO I – Dieta Mediterránea

- Elaboración de cuestionarios y consentimientos informados
- Entrega y realización de consentimientos y cuestionarios de recogida de información y frecuencia de consumo de alimentos.
- Recopilación de datos clínicos de las participantes.

ESTUDIO II – Metales Pesados

- Elaboración de cuestionarios y consentimientos informados
- Entrega y realización de consentimientos y cuestionarios de exposición a metales pesados y hábitos alimentarios.
- Recogida de muestras de las placentas de las gestantes que han aceptado previamente participar en el estudio
- Análisis de una muestra de esas placentas para conocer la concentración de metales pesados en los Servicios Centrales de Apoyo a la Investigación (SCAI).
- Recopilación de datos clínicos de las participantes.

### 4.1. MATERIAL Y MÉTODOS I (DIETA MEDITERRÁNEA)

#### 4.1.1. Diseño del estudio

Se diseñó un estudio observacional transversal por el cual se recopilaban diferentes datos mediante un cuestionario previamente elaborado de recogida de información y un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos de Martín Moreno y cols. (Martín-Moreno et al., 1993) para conocer el patrón dietético de una muestra de gestantes a término que acuden al área de consulta externa y monitorización cardiotocográfica ambulatoria del Hospital Materno Infantil de Málaga. Se midieron variables sociodemográficas, antecedentes personales y

familiares, variables antropométricas relacionadas con el embarazo, factores relacionados con el estilo de vida (alcohol, tabaco, cafeína, actividad física, cantidad de ingesta de alimentos), parámetros obstétricos y el grado de adherencia al patrón de dieta mediterránea.

La participación de las mujeres se llevó a cabo por un muestreo consecutivo de mujeres embarazadas en su última semana de gestación. La entrega de cuestionarios a las participantes se llevó a cabo por un grupo de matronas del área de monitorización y por la investigadora, que previamente explicaron a los sujetos en qué consistía el estudio y cómo debían cumplimentar el cuestionario. Así mismo, se solicitó la firma de las participantes de un consentimiento informado y participación a dicho estudio.

#### **4.1.2. Ámbito de estudio**

Área de consulta externa y monitorización cardiotocográfica ambulatoria del Hospital Materno Infantil de Málaga: entrega y realización de cuestionarios de recogida de información y frecuencia de alimentos.

#### **4.1.3. Sujetos participantes**

Los sujetos participantes en el primer estudio fueron mujeres embarazadas en su última semana de gestación que acudían a consulta externa y monitorización cardiotocográfica ambulatoria del Hospital Materno Infantil de Málaga. La entrega de cuestionarios se realizó por muestreo consecutivo hasta alcanzar la muestra deseada.

##### Criterios de inclusión

- (1) Mayor de edad.
- (2) Consentimiento informado para participar.
- (3) Gestantes que acuden a monitores del Hospital Materno Infantil de Málaga.

##### Criterios de exclusión

- (1) Negativa a participar en el estudio.
- (2) Problemas en la comunicación que dificulten las entrevistas o la comprensión de los objetivos y alcance del estudio.

#### **4.1.4. Periodo de estudio**

Del 05 de septiembre de 2020 hasta el 11 de febrero de 2022.

#### **4.1.5. Tamaño de la muestra**

Se trata de un estudio observacional transversal en el que se incluyeron pacientes embarazadas seleccionadas por muestreo consecutivo que acudieron a control gestacional (monitorización cardiotocográfica) en el tercer trimestre al Hospital Materno Infantil de Málaga. Hemos estudiado una muestra representativa de los nacimientos ocurridos en el Hospital Materno Infantil durante el año 2020. Considerando el número de partos (sobre 4.000) para un nivel de confianza del 95% y un error del 5%, calculamos un tamaño muestral de 350 mujeres. El muestreo consecutivo permitió incluir en la muestra de estudio final a 300 gestantes, una vez que fueron excluidas las mujeres que declinaron su participación y aquellas que no tenían conocimiento adecuado de la lengua castellana. De ellas, tuvimos acceso a la información clínica referente al parto en 220 casos.

#### **4.1.6. Consentimientos, cuestionarios e historia clínica**

##### **A. Documentos de consentimiento informado**

Se entregaron los consentimientos informados con las instrucciones de la realización del cuestionario de recogida de información y cuestionario de frecuencia de alimentos y la autorización que debía ser firmada para la participación en el estudio (ver Anexos).

##### **B. Cuestionarios**

En el primer estudio, para conocer el patrón de alimentación de una muestra de gestantes a término se estudiaron diferentes variables como datos sociodemográficos, antecedentes personales y familiares, antropométricas, estilo de vida, resultados obstétricos, hábitos de vida, exposición a posibles tóxicos, factores relacionados con la dieta y frecuencia de alimentación. A continuación, se

detallan las variables de estudio del cuestionario de recogida de información y del cuestionario de frecuencia de alimentos:

### Cuestionario de recogida de información

- Número de registro
- Número de historia clínica

#### I. Datos del paciente (variables sociodemográficas)

- *Edad*: variable cuantitativa discreta que representa la edad de la paciente en años. Para su análisis se crearon 4 categorías: 18-24 años / 25-29 años / 30-34 años / +35 años.

- *Nacionalidad*: variable cualitativa que representa el lugar de nacimiento de la paciente.

- *Nivel máximo de estudio realizado*: variable cualitativa que representa el nivel máximo de estudio realizado: Se divide en 4 categorías: Sin estudios / Primarios (EGB) / Secundarios (BUP, FP o similar) / Universitarios.

- *Estado civil*: variable cualitativa que indica si la paciente está casada o no. Para su análisis se transformó en dicotómica: Sí / No.

- *Situación laboral*: variable cualitativa que representa el trabajo que desempeña la paciente. Además, se preguntó por su situación laboral actual, con 7 categorías: Trabajo a tiempo completo / Trabajo a tiempo parcial / Ama de casa / Paro / Jubilada por incapacidad / Baja relacionada con el embarazo / Excedencia o asuntos propios.

#### II. Variables antropométricas

- *Peso*: variable cuantitativa continua que nos proporciona información sobre el peso de la paciente antes del embarazo, en la primera visita y el último peso conocido, así como la semana gestacional de cada momento. Del mismo modo, se preguntó la ganancia de peso total desde que se quedó embarazada.

### III. Embarazo actual

- *Ingreso de la paciente*: variable cualitativa que indica si la paciente ha estado ingresada en el hospital durante el embarazo. Para su análisis se transformó en dicotómica: Sí / No.

- *Embarazo de alto riesgo*: variable cualitativa que indica si la paciente ha tenido un embarazo de alto riesgo obstétrico. Para su análisis se transformó en dicotómica: Sí / No.

### IV. Antecedentes familiares y personales

- *Fórmula obstétrica*: variable cuantitativa discreta que recoge la fórmula obstétrica de la mujer (número de embarazos previos, número de abortos previos, número de partos y número de recién nacidos vivos).

- *Antecedentes de macrosomía*: variable cualitativa que indica si la paciente ha tenido hijos anteriores de más de 4 kilos al nacer. Para su análisis se transformó en dicotómica: Sí / No. En caso afirmativo, se pidió que indicara el número de hijos con macrosomía.

- *Antecedentes de hipertensión*: variable cualitativa que indica si la paciente ha presentado problemas de hipertensión en embarazos anteriores. Para su análisis se transformó en dicotómica: Sí / No. En caso afirmativo, se preguntó que indicara qué tipo en función a cuatro categorías: Hipertensión inducida por el embarazo / Preclampsia / Eclampsia / No recuerdo.

- *Patología crónica*: variable cualitativa que indica si la paciente presenta alguna patología crónica. Para su análisis se transformó en dicotómica: Sí / No. En caso afirmativo, se preguntó el tipo de patología, tratamiento, seguimiento de alguna dieta especial y si le recomendaron modificar su actividad física habitual.

- *Antecedentes diabetes*: variable cualitativa que indica si la paciente tiene algún miembro de su familia con diabetes. Para su análisis se transformó en dicotómica: Sí / No. En caso afirmativo, se dividió en 4 categorías: Padre / Madre / Hermanos / No sé.

## V. Estilo de vida

- *Tabaquismo*: se divide en variable cualitativa y variable cuantitativa, ya que recoge datos sobre el hábito tabáquico antes y durante el embarazo, el número de cigarrillos fumados al día, el tipo de tabaco, la exposición a humo de tabaco y su procedencia.

- *Cafeína/teína*: variable cuantitativa discreta que indica el consumo de cafeína de la paciente durante el embarazo. Se divide en 4 categorías: de 1 a 3 veces al mes / 3-4 veces a la semana / 1-2 veces a la semana / Casi a diario o diariamente.

- *Alcohol*: variable cualitativa que indica si la paciente ha consumido alcohol antes y durante el embarazo. Para su análisis se transformó en dicotómica: Sí / No. En caso afirmativo, se agrupó en 3 categorías: Diariamente / Semanalmente / Mensualmente. También se pidió que se indicara el consumo de alcohol en función de Unidades de Bebida Estándar (UBE).

- *Actividad física*: variable cualitativa que pregunta sobre la consideración de la paciente a la hora de realizar ejercicio físico tanto antes como durante el embarazo. Se agrupó en 3 categorías: Sedentario / Intermedio / Activo. Por otro lado, se preguntó a la paciente si el embarazo suponía una limitación a la hora de realizar actividad física. Para su análisis se transformó en dicotómica: Sí / No. También, se preguntó por los días a la semana que la mujer realizaba ejercicio físico de forma regulada.

- *Consumo de agua*: variable cualitativa agrupada en 3 grupos que indica el tipo de agua que bebe habitualmente la paciente y el tipo de agua utilizado para cocinar: Agua del grifo / Agua mineral / Ambas.

- *Nutrición*: variable cualitativa que se clasifica en distintas categorías según si indica el tipo de dieta habitual (Mediterránea / Americana / Mixta / No sé) o la cantidad ingerida, el consumo de grasas y el de proteínas que la paciente consideraba que tomaba (Excesiva / Adecuada / Insuficiente).

- *Consumo de suplementos*: variable cualitativa que recoge información sobre el consumo de la paciente de suplementos durante y antes del embarazo. Para su análisis se transformó en dicotómica: Sí / No. En caso afirmativo, se preguntó acerca del tipo de suplemento que consumía, clasificándolo en 6 grupos: Hierro /



Calcio / Zinc / Ácido fólico / Polivitamínicos / Otros. También se preguntó la razón, clasificándolo en 3 grupos: Preventivo / Déficit / Otros.

#### Cuestionario de frecuencia de alimentos

Para conocer el patrón de consumo de las mujeres participantes, la frecuencia de consumo de los principales grupos de alimentos y evaluar la adherencia a la DM se utilizó el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos de Martín Moreno y cols. Se trata de un cuestionario semicuantitativo validado para la población española.

Cada uno de los componentes de la dieta mediterránea se registró en el cuestionario y se pidió a las participantes que indicaran la frecuencia de consumo por término medio antes y durante el embarazo. El consumo de estos alimentos se agrupó en 10 grupos: Nunca o casi nunca / 1 vez al mes / 2-3 veces al mes / 1 vez a la semana / 2-4 veces a la semana / 5-6 veces a la semana / 1 vez al día / 2-3 veces al día / 4-6 veces al día / más de 6 veces al día.

Los alimentos que fueron preguntados a las pacientes por su consumo se recogen en la siguiente tabla:

Tabla 4.1. Alimentos recogidos en las encuestas

Grupo de alimentos	Alimentos pertenecientes de cada grupo
Verduras y Hortalizas	Acelgas, espinacas, col, coliflor, brócoles, lechuga, endibias, escarola, tomate, zanahoria, calabaza, judías verdes, berenjenas, calabacines, pepinos, pimientos, espárragos, patatas fritas, patatas asadas o cocidas, gazpacho, porra antequerana, salmorejo, ensalada de verduras.
Frutas	Naranja, pomelo, mandarina, plátano, manzana, pera, fresas, fresones, melocotón, albaricoque, nectarina, cerezas, picotas, ciruelas, higos, brevas, higos chumbos, sandía, melón, uvas, frutas en almíbar, frutas en su jugo, macedonia, dátiles, higos secos, pasas, ciruelas-pasas,

	almendras, cacahuetes, avellanas, nueces, aguacates, kiwi, mango, papaya, aceituna.
Legumbres	Lentejas, garbanzos, alubias (pintas, blancas o negras).
Cereales	Pan blanco, pan integral, pan de molde, pan de molde integral, cereales en desayuno, arroz, pasta (fideos, macarrones, espaguetis...), pizza.
Aceites y Grasas	Mantequilla, margarina, aceite de oliva, aceite de girasol o soja, otros aceites, alimentos fritos. En casa utiliza para freír: aceite de oliva, soja, margarina, girasol, mantequilla, otros
Bollería y Pastelería	Galletas tipo María, con chocolate, magdalenas, donuts, bollería industrial, repostería casera, pasteles, churros, porras, chocolate y bombones, turrón, pastas de té, mantecados, mazapán.
Bebidas	Vino tinto, vino tinto sólo en las comidas, vino dulce, otros vinos (blanco, rosado...), cerveza, licores destilados, bebidas carbonatadas azucaradas, bebidas carbonatadas bajas en calorías, zumo de naranja natural, zumos naturales de otras frutas, zumos de frutas en botella o enlatados, café descafeinado, café.
Pescado	Pescado blanco (merluza, pescadilla, mero, lenguado, rape...), pescado azul (boquerones, sardinas, atún bonito, salmón, caballa...), bacalao, pescados salados y/o ahumados (arenques, salmón, mojama, anchoas...), ostras, almejas, mejillones, gambas, langostinos, cigalas, pulpo, calamares, chipirones, jibia...
Carnes y Huevos	Huevos, pollo o pavo con/sin piel, carne de ternera magra/grasa, carne de cerdo magra/grasa, carne de cordero, conejo o liebre, hígado, otras vísceras (sesos, corazón, mollejas...) y derivados cárnicos: jamón serrano o paletilla, jamón cocido, jamón york, embutidos (chorizo, salchichón,

	mortadela), morcilla, sobrasada, tocino, bacon, panceta, salchichas, patés, foie-gras, hamburguesa.
Lácteos	Leche entera, semidesnatada, desnatada, condensada, nata o crema de leche, batidos de leche, yogur entero, yogur descremado, petit suisse, requesón o cuajada, queso en porciones o cremoso, queso blando o fresco, quesos curados/semicurados, natillas, flan, pudín, helado.

Para conocer el índice de adherencia al patrón de dieta mediterránea se empleó el índice de Trichopoulou (Antonia Trichopoulou et al., 2003), el cual incluimos 8 componentes de consumo: verduras y hortalizas, lácteos, pescados, carnes, legumbres, cereales, frutas y aceite. El vino fue excluido debido a que la muestra eran mujeres embarazadas que no podían consumir alcohol. A cada uno de los componentes se les asignó un valor de 0 o 1, utilizándose la mediana de la muestra para cada uno de ellos como punto de corte. Las mujeres que obtuvieron un valor superior a la mediana en cada uno de los componentes considerados como beneficiosos (legumbres, cereales, frutas, verduras, pescado y aceite) recibieron 1 punto, mientras que las mujeres con un valor inferior a la mediana en dichos componentes recibieron 0 puntos. También recibían 1 punto si la ingesta de lácteos o carne (alimentos considerados como perjudiciales) estaba por debajo de la mediana y 0 si estaba por encima. En base a los puntos totales recibidos, la adherencia a la dieta mediterránea se categorizó en:

- Adherencia mínima: 0-2 puntos.
- Adherencia media: 3-4 puntos.
- Adherencia alta: 5-6 puntos.
- Adherencia muy alta:  $\geq 7$  puntos.

Posteriormente, para una mayor facilidad en el análisis estadístico y discusión de los resultados la adherencia a la DM se dividió en adherencia baja y adherencia alta, teniendo como referencia la mediana de las puntuaciones obtenidas en el índice de Trichopoulou.

### C. Historia clínica

A través del sistema de información asistencial del Servicio Andaluz de Salud (Diraya) se obtuvieron los datos de la historia clínica de los recién nacidos de cada participante: peso, sexo, Apgar1, Apgar5, tipo de parto, técnica empleada (en su caso), tipo de cesárea (en su caso), y semana gestacional.

- *Peso*: variable cuantitativa discreta que representa la edad de la paciente en años.
- *Sexo*: variable cualitativa categórica dicotómica dividida en dos categorías: Mujer / Hombre
- *Apgar1*: variable cuantitativa discreta que representa la puntuación recibida del bebé en el test de Apgar en el primer minuto.
- *Apgar5*: variable cuantitativa discreta que representa la puntuación recibida del bebé en el test de Apgar en quinto minuto.
- *Tipo de parto*: variable cualitativa categórica que representa el tipo de parto. Se divide en tres categorías: Cesárea / Espontánea / Instrumental.
- *Técnica empleada*: variable cualitativa categórica que representa la técnica empleada en el parto. Se divide en cuatro categorías: Cesárea / Espátula / Forceps / Ventosa
- *Tipo de cesárea*: variable cualitativa categórica que representa el tipo de cesárea ocurrido en el parto. Se divide en dos categorías: Cesárea electiva / Cesárea urgente
- *Semana gestacional*: variable cuantitativa discreta que representa la semana gestacional en la que la mujer da a luz.

#### 4.1.7. Recogida de datos

Los datos obtenidos de los cuestionarios de recogida de información y de frecuencia de consumo de alimentos, junto con los datos de la historia clínica de las pacientes, se introdujeron en el programa estadístico informático SPSS (IBM SPSS Statistics, versión 25) para su posterior análisis.

La comparación entre grupos en las variables cualitativas se realizó mediante la prueba Chi-cuadrado. Para comparar las varianzas entre las medias de diferentes grupos se efectuó el análisis de la Varianza (ANOVA).

#### 4.2. MATERIAL Y MÉTODOS II (METALES PESADOS)

##### 4.2.1. Diseño del estudio

Posteriormente, se realizó un estudio observacional transversal en el que se incluyeron gestantes que dan a luz en el Hospital Materno Infantil de Málaga. A estas mujeres que ingresaban para dar a luz se les entregó un consentimiento informado para aceptar su participación en la recogida de muestra de placenta y un breve cuestionario para conocer sus datos sociodemográficos, una posible exposición a sustancias tóxicas (tabaco, alcohol, pesticidas, metales pesados) y la frecuencia de consumo de una serie de alimentos.

Se invitó a participar en el estudio a aquellas gestantes que ingresaban en paritorio y quirófano. La entrega de consentimientos, cuestionarios y recogida de muestras se llevó a cabo gracias a la colaboración del equipo de profesionales del Hospital Materno Infantil de Málaga (Urgencias, Paritorio y Monitores), previamente informado sobre el estudio que se llevaría a cabo mediante un protocolo establecido. Esta fase, estuvo supervisada y aprobada por la coordinadora de Urgencias Obstétricas Ginecológicas y Paritorios.

Antes de entrar a paritorio o quirófano, se informó a las pacientes del motivo del trabajo de investigación llevado a cabo, entregándoles la hoja informativa sobre la obtención y utilización de muestras, el cuestionario y el consentimiento informado para solicitar su participación voluntaria, cumplimentándola allí mismo en caso de querer participar.

##### 4.2.2. Ámbito del estudio

- Paritorio/quirófano del Hospital Materno Infantil de Málaga: entrega y realización de cuestionarios y recogida de las muestras de placenta.

- Servicios Centrales de Apoyo a la Investigación de la Universidad de Málaga (SCAI): determinación de metales pesados en muestras de placentas pertenecientes a las gestantes anteriores.

#### **4.2.3. Sujetos participantes**

En este segundo estudio, los sujetos participantes fueron gestantes que acudían a paritorio o quirófano del Hospital Materno Infantil de Málaga para dar a luz.

Los criterios de inclusión y exclusión fueron los siguientes:

##### Criterios de inclusión

- (1) Mayor de edad.
- (2) Consentimiento informado para participar.
- (3) Gestantes que acuden a paritorio/quirófano del Hospital Materno Infantil de Málaga.

##### Criterios de exclusión

- (1) Negativa a participar en el estudio.
- (2) Problemas en la comunicación que dificulten las entrevistas o la comprensión de los objetivos y alcance del estudio.
- (3) Imposibilidad de obtener muestras válidas para el estudio.
- (4) Gestantes con PCR positiva en COVID.

#### **4.2.4. Periodo de estudio**

Del 18 de febrero de 2021 al 09 de julio de 2021

#### **4.2.5. Tamaño de la muestra**

Para estudiar la correlación entre exposición y concentración de metales pesados, hábitos alimentarios y resultados obstétricos y perinatales, planteamos el estudio de 100 piezas placentarias de gestantes. Finalmente, se obtuvieron 103 muestras.

#### 4.2.6. Consentimientos, cuestionarios e historias clínicas

##### A. Documentos de consentimiento informado

Se entregaron los consentimientos informados sobre la recogida de muestras de placenta y la autorización que debía ser firmada para la participación en el estudio (ver Anexos).

##### B. Cuestionarios

En el segundo estudio, con el objetivo de conocer los datos sociodemográficos, una posible exposición a metales pesados y los hábitos alimentarios durante la gestación, se procedió a entregar un breve cuestionario para poder correlacionarlo, posteriormente, con los resultados perinatales. A continuación, se detallan las variables expuestas en el trabajo:

###### Datos demográficos:

1. *Edad*: variable cuantitativa discreta que representa la edad de la paciente en años.
2. *Nacionalidad*: variable cualitativa categórica politómica que representa el grupo étnico de la paciente. Esta variable se clasifica en 9 grupos: España / Europa / Europa Este / Asia-Filipinas / Centro-Sudamérica / África-Caribe / India-Pakistán / China / Magreb-Oriente Próximo.
3. *Estudios*: variable cualitativa categórica que representa el nivel de educación de la paciente. Se divide en 4 categorías: No estudios / Primarios (EGB) / Secundarios (BUP, FP) / Universitarios.

###### Estilo de vida:

En este apartado se recogen los datos sobre el hábito tabáquico antes y durante el embarazo, consumo de alcohol, cafeína y sustancias de abuso. Así mismo, se pregunta si la gestante ha estado expuesta en su trabajo u otra

actividad profesional o, al menos, durante un año, a posibles sustancias o productos que puedan ser perjudiciales.

4. *Tabaco antes del embarazo*: variable categórica dicotómica clasificada en sí o no.
5. *Tabaco durante el embarazo*: variable categórica dicotómica clasificada en sí o no.
6. *Exposición humo de tabaco durante el embarazo*: variable categórica dicotómica clasificada en sí o no.
7. *Cafeína durante el embarazo*: variable categórica dicotómica clasificada en sí o no.
8. *Alcohol durante el embarazo*: variable categórica dicotómica clasificada en sí o no.
9. *Consumo sustancias de abuso*: variable categórica dicotómica clasificada en sí o no.
10. *Contacto con ciertos productos en el trabajo o en otras actividades profesionales*: variable categórica dicotómica clasificada en sí o no.
11. *Desempeño de ciertos puestos de trabajo, al menos, durante un año*: variable categórica dicotómica clasificada en sí o no.

#### Alimentación:

Se preguntó sobre el consumo de agua de la paciente, si ha modificado su alimentación durante el embarazo y la frecuencia de consumo de ciertos alimentos más susceptibles a contener metales pesados.

12. *Tipo de consumo de agua*: variable categórica cualitativa que representa el tipo de agua que consume la mujer habitualmente. La dividimos en 3 categorías: Agua del grifo / Agua mineral / Ambas.
13. *Modificación en la alimentación*: variable categórica dicotómica clasificada en sí o no.
14. *Consumo de Lácteos*: variable cuantitativa discreta agrupada en 9 intervalos que representa la frecuencia de consumo de lácteos por la gestante durante el embarazo: >6 veces al día / 4-6 veces al día / 2-3 veces al día / 1 vez al día / 5-6 veces a la semana / 2-4 veces a la semana / 1 vez a la semana / 1-3 veces al mes / Casi nunca.



15. *Consumo de Pan, Cereales, Arroz*: variable cuantitativa discreta agrupada en 9 intervalos que representa la frecuencia de consumo de pan, cereales y arroz por la gestante durante el embarazo: >6 veces al día / 4-6 veces al día / 2-3 veces al día / 1 vez al día / 5-6 veces a la semana / 2-4 veces a la semana / 1 vez a la semana / 1-3 veces al mes / Casi nunca.
16. *Consumo de Legumbres*: variable cuantitativa discreta agrupada en 9 intervalos que representa la frecuencia de consumo de legumbres por la gestante durante el embarazo: >6 veces al día / 4-6 veces al día / 2-3 veces al día / 1 vez al día / 5-6 veces a la semana / 2-4 veces a la semana / 1 vez a la semana / 1-3 veces al mes / Casi nunca.
17. *Consumo de Verduras Y Hortalizas*: variable cuantitativa discreta agrupada en 9 intervalos que representa la frecuencia de consumo de verduras y hortalizas por la gestante durante el embarazo: >6 veces al día / 4-6 veces al día / 2-3 veces al día / 1 vez al día / 5-6 veces a la semana / 2-4 veces a la semana / 1 vez a la semana / 1-3 veces al mes / Casi nunca.
18. *Consumo de Huevos*: variable cuantitativa discreta agrupada en 9 intervalos que representa la frecuencia de consumo de huevos por la gestante durante el embarazo: >6 veces al día / 4-6 veces al día / 2-3 veces al día / 1 vez al día / 5-6 veces a la semana / 2-4 veces a la semana / 1 vez a la semana / 1-3 veces al mes / Casi nunca.
19. *Consumo de Pollo*: variable cuantitativa discreta agrupada en 9 intervalos que representa la frecuencia de consumo de raciones de pollo por la gestante durante el embarazo: >6 veces al día / 4-6 veces al día / 2-3 veces al día / 1 vez al día / 5-6 veces a la semana / 2-4 veces a la semana / 1 vez a la semana / 1-3 veces al mes / Casi nunca.
20. *Consumo de Carnes Rojas*: variable cuantitativa discreta agrupada en 9 intervalos que representa la frecuencia de consumo de raciones de carne roja por la gestante durante el embarazo: >6 veces al día / 4-6 veces al día / 2-3 veces al día / 1 vez al día / 5-6 veces a la semana / 2-4 veces a la semana / 1 vez a la semana / 1-3 veces al mes / Casi nunca.
21. *Consumo de Cerdo Y Cordero*: variable cuantitativa discreta agrupada en 9 intervalos que representa la frecuencia de consumo de raciones de cerdo y cordero por la gestante durante el embarazo: >6 veces al día / 4-6 veces al

- día / 2-3 veces al día / 1 vez al día / 5-6 veces a la semana / 2-4 veces a la semana / 1 vez a la semana / 1-3 veces al mes / Casi nunca.
22. *Consumo de Embutidos magros*: variable cuantitativa discreta agrupada en 9 intervalos que representa la frecuencia de consumo de raciones de embutidos magros por la gestante durante el embarazo: >6 veces al día / 4-6 veces al día / 2-3 veces al día / 1 vez al día / 5-6 veces a la semana / 2-4 veces a la semana / 1 vez a la semana / 1-3 veces al mes / Casi nunca.
23. *Consumo de Pescado blanco (merluza, pescadilla, lenguado...)*: variable cuantitativa discreta agrupada en 9 intervalos que representa la frecuencia de consumo de raciones de pescado blanco por la gestante durante el embarazo: >6 veces al día / 4-6 veces al día / 2-3 veces al día / 1 vez al día / 5-6 veces a la semana / 2-4 veces a la semana / 1 vez a la semana / 1-3 veces al mes / Casi nunca.
24. *Consumo de Pescado azul (atún, sardinas, caballa...)*: variable cuantitativa discreta agrupada en 9 intervalos que representa la frecuencia de consumo de raciones de pescado azul por la gestante durante el embarazo: >6 veces al día / 4-6 veces al día / 2-3 veces al día / 1 vez al día / 5-6 veces a la semana / 2-4 veces a la semana / 1 vez a la semana / 1-3 veces al mes / Casi nunca.
25. *Consumo de Almejas, mejillones...*: variable cuantitativa discreta agrupada en 9 intervalos que representa la frecuencia de consumo de raciones de almejas o similares por la gestante durante el embarazo: >6 veces al día / 4-6 veces al día / 2-3 veces al día / 1 vez al día / 5-6 veces a la semana / 2-4 veces a la semana / 1 vez a la semana / 1-3 veces al mes / Casi nunca.
26. *Consumo de Gambas, langostinos...*: variable cuantitativa discreta agrupada en 9 intervalos que representa la frecuencia de consumo de raciones de gambas o similares por la gestante durante el embarazo: >6 veces al día / 4-6 veces al día / 2-3 veces al día / 1 vez al día / 5-6 veces a la semana / 2-4 veces a la semana / 1 vez a la semana / 1-3 veces al mes / Casi nunca.
27. *Consumo de Pulpo, calamares...*: variable cuantitativa discreta agrupada en 9 intervalos que representa la frecuencia de consumo de raciones de pulpo o similares por la gestante durante el embarazo: >6 veces al día / 4-6 veces al día / 2-3 veces al día / 1 vez al día / 5-6 veces a la semana / 2-4 veces a la semana / 1 vez a la semana / 1-3 veces al mes / Casi nunca.

### C. Historia clínica

A través del sistema de información asistencial del Servicio Andaluz de Salud (Diraya) se obtuvieron los datos de la historia clínica de los recién nacidos de cada participante: peso, sexo, Apgar1, Apgar5, tipo de parto, técnica empleada (en su caso), tipo de cesárea (en su caso), y semana gestacional.

- *Peso*: variable cuantitativa discreta que representa la edad de la paciente en años.
- *Sexo*: variable cualitativa categórica dicotómica dividida en dos categorías: Mujer / Hombre
- *Apgar1*: variable cuantitativa discreta que representa la puntuación recibida del bebé en el test de Apgar en el primer minuto.
- *Apgar5*: variable cuantitativa discreta que representa la puntuación recibida del bebé en el test de Apgar en quinto minuto.
- *Tipo de parto*: variable cualitativa categórica que representa el tipo de parto. Se divide en tres categorías: Cesárea / Espontánea / Instrumental.
- *Técnica empleada*: variable cualitativa categórica que representa la técnica empleada en el parto. Se divide en cuatro categorías: Cesárea / Espátula / Forceps / Ventosa
- *Tipo de cesárea*: variable cualitativa categórica que representa el tipo de cesárea ocurrido en el parto. Se divide en dos categorías: Cesárea electiva / Cesárea urgente
- *Semana gestacional*: variable cuantitativa discreta que representa la semana gestacional en la que la mujer da a luz.

### D. Resultados de las concentraciones de metales pesados en las muestras de placenta

Los datos de las concentraciones de metales pesados (cadmio, plomo, mercurio y arsénico) fueron entregados por el SCAI en un documento Excel y se incluyeron como variable continua medida en  $\mu\text{g}/\text{Kg}$ .

#### 4.2.7. Equipamiento y materiales (SCAI)

- Recipientes para muestra pequeñas con formol.
- Congelador.
- Liofilizador modelo LyoQuest de Telstar.
- Molino de bolas (modelo Mixer/Mill 8000M de SPEX SamplePrep).
- Digestor microondas a presión Ultrawave de Milestone.
- Balanza analítica.
- Espectrómetro de masas de plasma de acoplamiento inductivo (ICP-MS) Nexión 300D.
- Analizador de mercurio (DT-CVAAS) SMS100 de Perkin Elmer.

#### 4.2.8. Recogida de datos

Los datos obtenidos de los cuestionarios junto con los datos de la historia clínica de las pacientes y los datos con las concentraciones de metales pesados de cada muestra de placenta, se introdujeron en el programa estadístico informático SPSS (IBM SPSS Statistics, versión 25) para su posterior análisis.

Para conocer la relación entre dos variables cuantitativas empleamos el coeficiente de correlación de Pearson, una prueba que mide la relación estadística entre dos variables continuas. Luego, se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman, prueba no paramétrica para medir el grado de asociación entre dos variables. Además, también se empleó la Prueba de Mann-Whitney.

#### 4.2.9. Recogida de muestras biológicas

El equipo de matronas del Hospital procedió a recoger las muestras de placenta de aquellas mujeres que aceptaron participar en el estudio y que acudían a paritorio/quirófano para dar a luz. Las placentas eran almacenadas en un recipiente con formol a la espera de ser recogidas la doctoranda, quien lo transportaba al SCAI. Cada recipiente fue identificado con la etiqueta de la mujer y los documentos firmados (consentimiento y cuestionario) de la participante.

Para el estudio de metales pesados se obtuvieron fragmentos pequeños de placenta que incluían partes maternas y fetal, central y periférica (aproximadamente 50 g) almacenadas en un envase pequeño para muestras con

formol, que eran llevadas directamente al SCAI por la investigadora. Como hemos citado anteriormente, cada placenta iba identificada con la etiqueta clínica de la mujer, junto con el consentimiento firmado, el cuestionario y la hoja de información.

Del mismo modo, se creó una plantilla Excel para el control de las placentas, donde se anotó el registro de cada placenta con el número de historia clínica de cada participante, su identificador, observaciones, fecha de entrega, fecha de parto y nombre de la paciente.

#### 4.2.10. Protocolo para el estudio en el SCAI

##### 1. Pretratamiento de las muestras

Las muestras recepcionadas, conservadas en formol, fueron troceadas y lavadas brevemente con agua desionizada calidad 1 (18,2 M $\Omega$ ·cm) para limpiar el exceso de formol y sangre (Figura 4.1).



Figura 4.1. Muestra de placenta [Fuente: SCAI]

Posteriormente, fueron congeladas a  $-80^{\circ}\text{C}$  para poder ser liofilizadas y eliminar así el contenido de agua de la muestra sin alterar la muestra por efectos de calentamiento. El proceso de liofilización fue llevado a cabo durante 96h, empleando un liofilizador modelo LyoQuest de Telstar (Figura 4.2). Una vez liofilizadas (Figura 4.3), se molturaron durante 2 minutos a 875 ciclos/min en un molino de bolas (modelo Mixer/Mill 8000M de SPEX SamplePrep, Figura 4.4) para su homogenización (Figura 5.5).



Figura 4.2. Liofilizador modelo LyoQuest de Telstar. [Fuente: SCAI]



Figura 4.3. Muestras de placenta liofilizadas [Fuente: SCAI]



Figura 4.4. Molino de bolas modelo Mixer/Mill 8000M de SPEX SamplePrep [Fuente: SCAI]



Figura 4.5. Muestras homogeneizadas [Fuente: SCAI]

Las muestras liofilizadas y homogeneizadas fueron digeridas para poder llevar a cabo el análisis de metales As, Cd y Pb. Para la digestión ácida se empleó un digestor microondas a presión Ultrawave de Milestone (Figura 4.6), utilizando un rotor de 15 posiciones, 240°C de temperatura y 40Bar de presión. El fundamento de la digestión ácida por microondas emplea un sistema de calentamiento por microondas acoplado directamente a la cámara de reacción de acero inoxidable de 1 litro de volumen con lo cual las microondas se distribuyen en una cavidad muy pequeña y esto hace que la cantidad de microondas que llega a la muestra sea muy alta, asegurando una digestión completa de las muestras. La digestión se realizó en atmósfera presurizada con gas inerte Nitrógeno para evitar reacciones no deseadas, evitar la ebullición de los ácidos y evitar contaminaciones cruzadas.



Figura 4.6. Digestor microondas a presión Ultrawave de Milestone [Fuente: SCAI]

Para la digestión de las muestras se pesó en una balanza analítica aproximadamente 0,250 g de muestra liofilizada en el tubo digestor y se adicionó 3 mL de HNO<sub>3</sub> (calidad Suprapure). Una vez finalizada la digestión, las muestras se enrasaron a un volumen final de 25mL con agua desionizada calidad 1 (18,2 MΩ·cm).

Para tener un control de calidad de la digestión realizada, y al no disponer de un material de referencia certificado de placenta, se empleó como muestras de control en cada tanda de digestión realizada, una muestra a la que se adicionó una cantidad conocida de As, Cd y Pb, para posteriormente ser también analizada. En todos los casos se comprobaron que la recuperación de dichos elementos tras la etapa de digestión fuera superior al 95%.

## 2. Análisis de metales por ICP-MS.

El espectrómetro de masas de plasma de acoplamiento inductivo (ICP-MS) Nexión 300D (Figura 4.7) consta de un automuestreador con capacidad para 280 muestras, un sistema de introducción de muestras que a su vez está formado por un nebulizador neumático concéntrico, una cámara de spray ciclónica, bomba peristáltica, una pantalla protectora UV y una antorcha de cuarzo, además de una interfase de triple conos así como un deflector de iones cuadrupolar, una celda de colisión/reacción, un analizador de masas cuadrupolar y un detector de 26 díodos multiplicador de electrones en modo dual.

El procedimiento ICP-MS está fundamentado en un método físico basado en la detección de iones en su estado M<sup>+</sup>. Se utiliza un sistema de plasma de acoplamiento inductivo para generar dichos iones. El espectro de masas de esta fuente de iones es medido por medio de un espectrómetro de masas cuadrupolar. Esto es posible mediante una zona de interfase capaz de introducir los iones del plasma a través de un sistema de tres conos por medio de una unidad de vacío diferencial y la focalización de iones hacia la celda de colisión/reacción por medio de un deflector de iones cuadrupolar.





Figura 4.7. Espectrómetro de masas de plasma de acoplamiento inductivo (ICP-MS) Nexión 300D (Cortesía del SCAI).

Para el análisis cuantitativo se realizó una recta de calibrado usando una calibración externa a partir de diez puntos: un blanco y nueve patrones de calibración monoelementales de 1000 ppm, además de la adición de patrón interno en línea. Las condiciones instrumentales durante el análisis fueron:

- Flujo del gas nebulizador: 0.92 L/min
- Flujo gas Plasma: 18 L/min
- Flujo gas auxiliar: 1,2 L/min
- Potencial RF ICP: 1600 W

El cálculo de la concentración se realizó conforme al software Syngistix 2.5 (Perkin Elmer) incluyendo los datos de dilución pertinente.

Como se ha comentado anteriormente, la recuperación de los elementos As Cd y Pb en las muestras de control supera en 95%.

### 3. Análisis de Hg mediante el Analizador de Mercurio SMS-100.

El analizador de mercurio (DT-CVAAS) SMS100 de Perkin Elmer (Figura 4.8) está basado en el principio de descomposición térmica, amalgamación y absorción atómica descrito en el método 7473 de la EPA (DT-CVAAS). El SMS 100 usa un horno de descomposición para liberar el vapor de mercurio seguido de un paso de reducción química usado en los analizadores basados en muestras

líquidas de mercurio tradicionales. Además de un automuestreador con capacidad para 42 muestras tanto líquidas como sólidas.



Figura 4.8. Analizador de mercurio (DT-CVAAS) SMS100 (Cortesía del SCAI)

Las muestras (liofilizadas y molidas) fueron pesadas directamente en una cápsula de Ni, empleando para ello una balanza analítica con capacidad para medir 0,1mg.

Para la determinación de Hg total, se realizó una recta de calibrado empleando un blanco y trece puntos de calibrado preparados a partir de un patrón de 1000ppm de Hg. Las condiciones instrumentales durante el análisis fueron las siguientes:

- Cantidad de muestra: 0.03 – 1 g
- Tiempo de secado: 10 s
- Temperatura de secado: 300°C
- Tª de descomposición: 800°C
- Tª Catalizador y Amalgama: 600°C

Como control de calidad se analizó en la secuencia de 10 muestras, una muestra de placenta a la que se adicionó una cantidad conocida de Hg cada 10 muestras, así como un Material de Referencia Certificado (MRC) de ostra. La recuperación superaba en todos los casos el 95%.

## **V - RESULTADOS**



## V - RESULTADOS

### 5.1. RESULTADOS I (DIETA MEDITERRÁNEA)

La población de estudio fue de 300 mujeres embarazadas (n=300), no obstante, algunas preguntas del cuestionario no fueron respondidas por todas las pacientes, por lo que, en esos casos, la n fue menor.

#### 5.1.1. Variables sociodemográficas de la población de estudio

El rango de edad que muestra las participantes de nuestro estudio está comprendido entre los 18 y 48 años de edad. La edad media de las pacientes fue de 31,7 años (DE=5,9) y la mediana de 32 años.

Otras variables de estudio realizadas fueron el nivel de estudios, la situación laboral actual y estado civil (Tabla 5.1). Principalmente, las mujeres participantes muestran un nivel de estudio secundario (el 54% de las pacientes) con una situación laboral a tiempo completo (38% de las pacientes). Referente al estado civil existe una muestra similar de mujeres casadas y solteras (45% vs 55%).

Tabla 5.1. Variables sociodemográficas de las gestantes

Variables	n (%)
<b>Edad (años)</b>	
18-24	38 (12,7)
25-29	67 (22,3)
30-34	93 (31,0)
≥ 35	102 (34,0)
<b>Nivel de estudios</b>	
Sin estudios	2 (0,7)
Primarios	37 (12,3)
Secundarios	162 (54,0)
Universitarios	99 (33,0)
<b>Situación laboral</b>	
Trabajo a tiempo completo	114 (38,0)

Trabajo a tiempo parcial	93 (31,0)
Ama de casa	43 (14,3)
Paro	39 (13,0)
Baja relacionada con embarazo	1 (0,3)
Excedencia o asuntos propios	1 (0,3)
<b>Estado civil</b>	
Casada	135 (45,0)
Soltera	165 (55,0)

En cuanto a la nacionalidad de las participantes observamos que la mayoría son españolas (82,7%), sin embargo, también hay presencia de mujeres de América Central (1,3%), América del Sur (9,6%), Europa Oriental (0,9%), Europa Occidental (2%, exceptuando España), Norte de África (2,3%), Asia Oriental (0,7%) y Sur de Asia (0,3%). Por tanto, la procedencia de la población total se muestra en la Tabla 5.2.

Tabla 5.2. Distribución de las encuestadas según su país de origen

País	Argentina	Bolivia	Brasil	Chile	Colombia	Cuba
n (%)	9 (3,0)	1 (0,3)	2 (0,7)	1 (0,3)	1 (0,3)	3 (1,0)
País	Honduras	Paraguay	Perú	Uruguay	Venezuela	Francia
n (%)	1 (0,3)	10 (3,3)	1 (0,3)	2 (0,7)	2 (0,7)	2 (0,7)
País	Inglaterra	Italia	Suiza	Polonia	República Checa	Rumania
n (%)	1 (0,3)	2 (0,7)	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)
País	Marruecos	Sahara	China	Irán	España	
n (%)	6 (2,0)	1 (0,3)	2 (0,7)	1 (0,3)	248 (82,7)	

### 5.1.2. Variables antropométricas

Del total de 300 mujeres encuestadas hubo un número de ellas que no supieron responder a esta pregunta por desconocimiento sobre su peso durante el embarazo, de ahí que la n no alcance la población total. En la Tabla 5.3 se muestra las características de los pesos de las embarazadas.

Tabla 5.3. Peso de las embarazadas en kilogramos

	Peso antes del embarazo	Peso en la 1 <sup>a</sup> visita	Último Peso conocido	Peso total ganado
<b>n</b>	299	278	294	295
<b>Media</b>	65,7	67,5	77,3	11,2
<b>Mediana</b>	63,0	65,0	75,0	11,0
<b>DE</b>	14,7	14,5	13,7	5,4
<b>Percentiles25</b>	56,0	57,0	68,0	8,0
<b>50</b>	63,0	65,0	75,0	11,0
<b>75</b>	73,0	73,0	84,0	15,0

### 5.1.3. Embarazo actual

Del total de mujeres encuestadas, solo el 6,33% (19 mujeres) estuvo ingresada en el hospital durante algún momento del embarazo por diferentes motivos. El más frecuente, con un 1,7% fue el ingreso por contracciones, seguido de cólicos (1%) y pielonefritis (0,7%). Además, el 29,7% de las pacientes (89 mujeres) han presentado un embarazo de alto riesgo obstétrico, principalmente, por hipotiroidismo (6,6%) y por abortos previos (5%), seguido de otras causas como la edad (4%), la diabetes gestacional (3,7%) o el asma (1,7%).

### 5.1.4. Antecedentes familiares y personales

En la Tabla 5.4 se muestra los antecedentes personales de las pacientes relacionado con el embarazo: número de embarazos totales (contando el presente), número de abortos, número de partos previos, antecedentes en embarazos anteriores de macrosomía, antecedentes de diabetes, problemas en embarazos anteriores de hipertensión y patologías crónicas.

Tabla 5.4. Antecedentes obstétricos y de salud

	<b>n (%)</b>
<b>Número de embarazos totales (n=300)</b>	
1	126 (42,0)
2	93 (31,0)
3	38 (12,7)
≥4	43 (14,3)
<b>Número de abortos (n=300)</b>	
0	205 (68,3)
1	62 (20,7)
≥2	33 (11,0)
<b>Número de partos previos (n=300)</b>	
0	162 (54,0)
1	93 (31,0)
2	33 (11,0)
≥3	12 (4,0)
<b>Antecedentes de macrosomía en embarazos anteriores (n=138)</b>	
Sí	16 (11,6)
No	122 (88,4)
<b>Antecedentes de diabetes (n=300)</b>	
Sí	72 (24,0)
No	228 (76,0)
<b>Problemas de hipertensión en embarazos anteriores (n=138)</b>	
Sí	39 (28,3)
No	99 (71,7)
<b>Patología crónica (n=300)</b>	
Sí	61 (20,3)
No	239 (79,7)

Respecto a complicaciones relacionadas con hipertensión en el embarazo, 39 mujeres presentaron algún tipo de problemas. 6 pacientes, es decir, un 2% tuvieron hipertensión inducida por el embarazo, 3 (1%) presentaron preclampsia y el resto, es decir, 30 mujeres, que representan el 13%, no recuerdan o no saben el tipo de hipertensión sufrida.

La patología crónica más frecuente encontrada fue el hipotiroidismo con 23 casos (7,7%), seguida del asma con 12 casos (4%) y de otras patologías como la epilepsia o la obesidad, ambas con 3 casos (1%).



### 5.1.5. Estilo de vida

#### Tabaco

Del total de las 101 mujeres que fumaban antes de estar embarazada, 69 personas dejaron de fumar, lo que corresponde a un 27% que cambiaron su hábito. De las 32 mujeres que siguieron fumando a pesar de estar embarazadas, el 90,6% lo hacían con tabaco rubio, frente a un 9,4% que lo hacía con tabaco negro. El 68,8% de mujeres que siguieron este hábito presentaban una edad de 30 o más años. El número medio de cigarrillos fumados al día fue por estas pacientes de 4,9.

De las 300 mujeres encuestadas, al menos, 100 mujeres han estado expuestas a humo del tabaco durante su embarazo. El 76% de estas embarazadas tuvieron como exposición principal su hogar, frente a un 8% y un 34% que estuvieron expuestas en el trabajo o en otros lugares respectivamente. La media de horas de exposición al humo del tabaco fue de 2,76 para la casa y de 1,74 para otros lugares.

#### Cafeína

Un poco menos de la mitad de las mujeres encuestadas (44%) consumieron durante el embarazo bebidas que contenían cafeína como refrescos de coca cola, café o té.

#### Alcohol

De las 143 mujeres que respondieron que bebían antes de estar embarazadas, 7 lo hacían diariamente (representando un 2,3% del total de las 143 bebedoras), 99 semanalmente (33,0%) y 37 mensualmente (12,3%). El consumo medio medido en UBE fue de 2,4 unidades (DE=1,43).

De las participantes totales, solo 17 mujeres bebieron alcohol durante el embarazo, lo que corresponde un 5,7% de la muestra total. La mayoría, es decir, el 56,3% de las 17 embarazadas que consumieron alcohol, realizaron un consumo mensual o semanal (32,7%), con un consumo medio de 1,9 UBE (DE=1,3).

#### Actividad física

Por líneas generales, las pacientes consideran que su nivel de actividad física diaria antes de quedarse embarazada era intermedio, con un 43,7%, mientras que aquellas que creían tener un nivel activo o sedentario está prácticamente igualado, con un 29,3 y 27%, respectivamente. Sin embargo, una vez que se quedaban en estado, un 16,6% dejaron de considerar que su nivel de

actividad era activo, pensando que pasó a ser intermedio o sedentario. En cuanto a la pregunta si consideraban que el embarazo limitaba su actividad física diaria 123 personas, es decir, un 41% del total, consideraron que sí lo hacía. Referente a la práctica semanal de actividad física, el 69,3% realizaban ejercicio físico 2 veces a la semana, y el 83,7% 3 veces a la semana. Por tanto, de media, la práctica semanal fue de 1,8 días a la semana (DE=1,7).

Tabla 5.5. Factores relacionados con el estilo de vida

	n (%)
<b>Fumaba antes del embarazo</b>	
Sí	101 (33,7)
No	199 (66,3)
<b>Fuma durante el embarazo</b>	
Sí	32 (10,7)
No	268 (89,3)
<b>Consumo de cafeína durante el embarazo</b>	
Nunca o casi nunca	44 (14,7)
1-3 veces al mes	32 (10,7)
3-4 veces a la semana	32 (10,7)
1-2 veces a la semana	60 (20,0)
Casi a diario	132 (44,0)
<b>Consumo de alcohol antes del embarazo</b>	
Sí	143 (47,7)
No	157 (52,3)
<b>Consumo de alcohol durante el embarazo</b>	
Sí	17 (5,7)
No	283 (94,3)
<b>Actividad física antes del embarazo</b>	
Sedentaria	81 (27,0)
Intermedio	131 (43,7)
Activo	88 (29,3)
<b>Actividad física durante del embarazo</b>	
Sedentaria	122 (40,7)
Intermedio	140 (46,7)
Activo	38 (12,7)
<b>Días que practica actividad física a la semana</b>	
0	100 (33,3)

---

1-2	108 (36,0)
3-4	69 (23,0)
5-6	23 (7,7)
7	0 (0)

---

### Tipo de agua

En el patrón de consumo de agua, observamos en la Figura 5.1 que prácticamente la totalidad de las embarazadas consumen agua mineral, es decir, 239 (79,7%) del total encuestadas. Referente al tipo de agua empleado para cocinar, los resultados se vuelven distintos, siendo el más habitual, con 186 casos (62%), el agua del grifo.

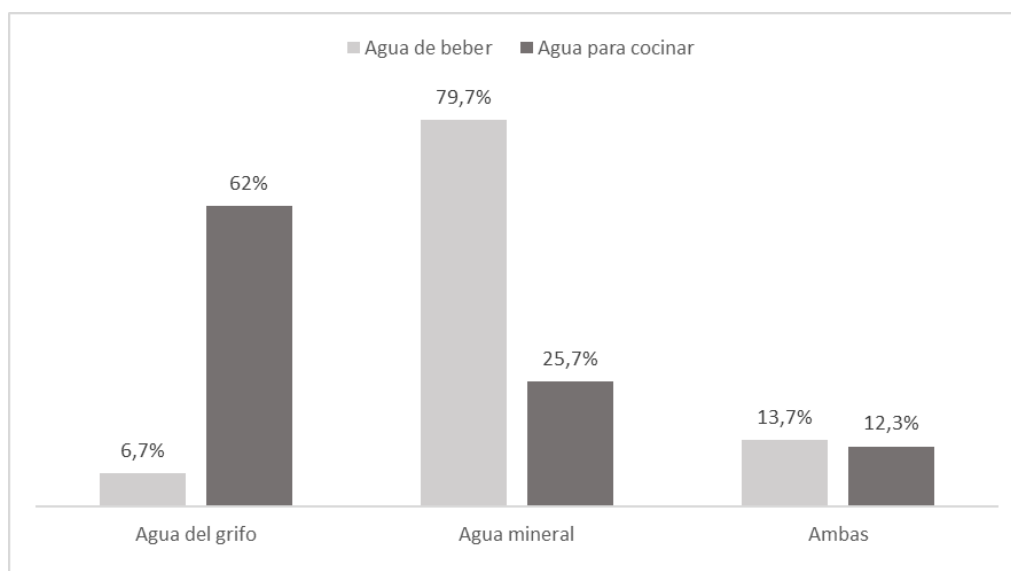


Figura 5.1. Tipo de agua utilizado por las encuestadas para beber y cocinar

### Alimentación

Tal como se visualiza en la Figura 5.2, más de la mitad de las embarazadas (174 mujeres) consideraron seguir una dieta de tipo mediterránea, mientras que 118 mujeres respondieron tener una dieta mixta. Tan solo 3 mujeres respondieron mantener una dieta americana y 5 no saber su tipo de dieta habitual.

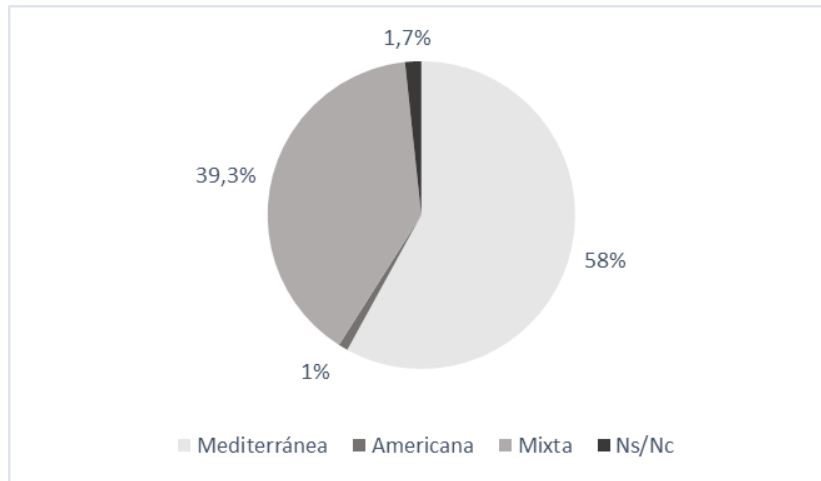


Figura 5.2. Tipo de dieta habitual de las encuestadas

Por otro lado, se preguntó a las embarazadas si consideraban que su consumo diario de comida, grasas y proteínas era excesivo, intermedio o insuficiente. Tal como se observa en la Figura 5.3, la mayoría, es decir, más de 243 mujeres consideraron hacer un consumo moderado de su ingesta.

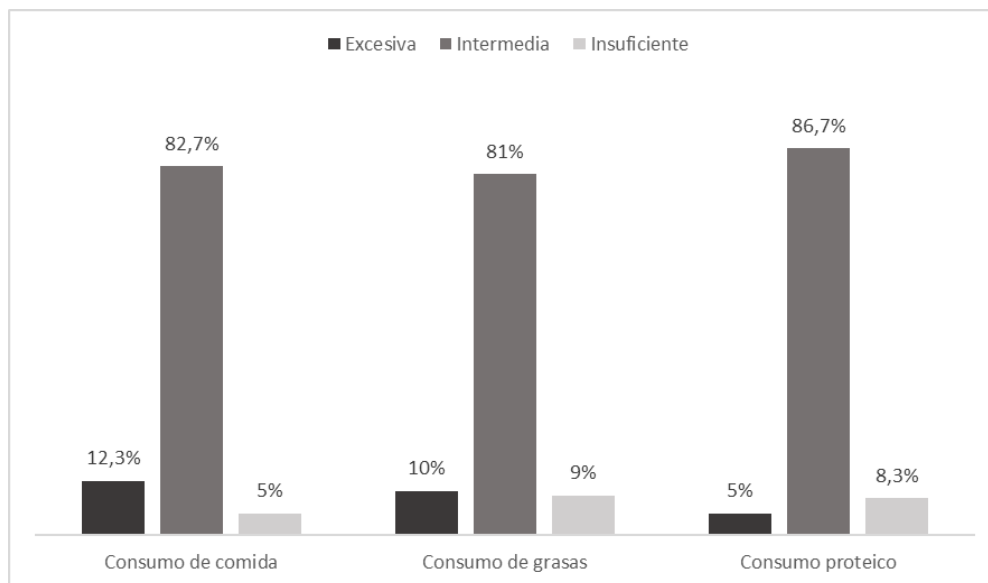


Figura 5.3. Consideración de las pacientes en su consumo diario de comida, grasas y proteínas

### Aporte de suplementos

Atendiendo al consumo de suplementos durante el embarazo, 290 mujeres respondieron sí haber tomado algún tipo de suplemento, lo que corresponde a un 96,7% del total. Como observamos en la Figura 5.4, la mayoría de encuestadas (más de un 60%) tomaron como suplemento principal hierro y ácido fólico, siendo la causa principal del suplemento de hierro por déficit, mientras que para el ácido fólico el motivo principal fue preventivo.

En cuanto al consumo de suplementos antes del embarazo, tan sólo 65 mujeres respondieron sí haber tomado algún tipo de suplemento, representando un 21,7% del total. En este caso, fue el ácido fólico el tipo de vitamina más consumido por las encuestadas, con 38 casos, indicado principalmente por motivos preventivos.

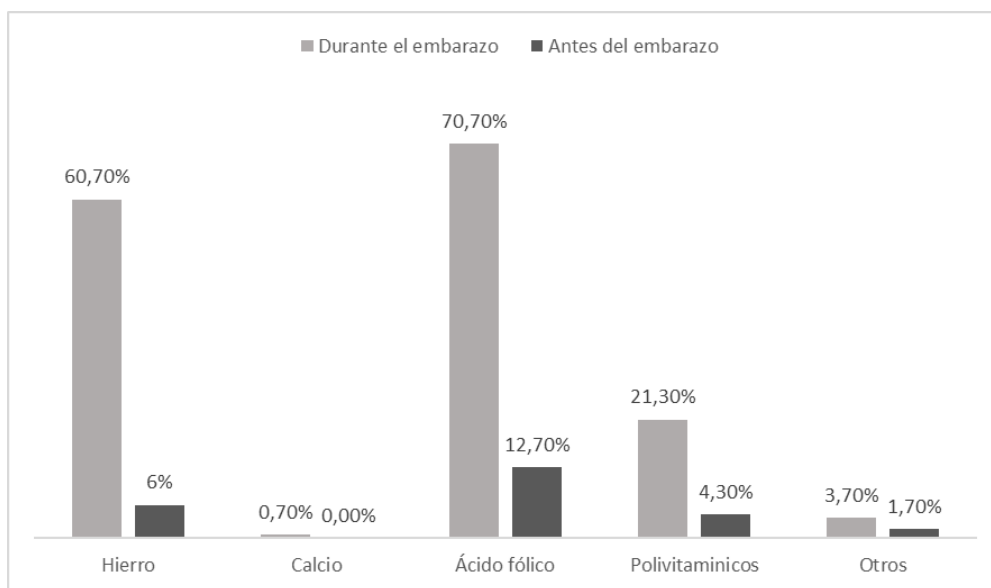


Figura 5.4. Tipo de suplementos consumidos por las mujeres antes y durante el embarazo

### 5.1.6. Variables obstétricas y perinatales

Se obtuvieron los resultados obstétricos y perinatales de 220 embarazos (Tabla 5.6). Fundamentalmente, en un 63,2% de los casos, se produjo parto espontáneo y en un 23,6% cesárea. De las 52 cesáreas que se realizaron 16 fueron

electivas, y de los 29 partos instrumentales la técnica más empleada fue fórceps, con 15 casos.

Tabla 5.6. Variables obstétricas de las pacientes

	n (%)
<b>Sexo</b>	
Mujer	117 (53,2)
Hombre	103 (46,8)
<b>Técnica</b>	
Cesárea	52 (23,6)
Espontánea	139 (63,2)
Instrumental	29 (13,2)
<b>Tipo de técnica</b>	
Cesárea	52 (64,2)
Espátula	4 (4,9)
Forceps	15 (18,5)
Ventosa	10 (12,3)
<b>Tipo de cesárea</b>	
Electiva	16 (30,8)
Urgente	36 (69,2)

La media de los recién nacidos de las mujeres encuestadas (N=220) fue de 3.394,3 gramos (DE= 425,2) y una semana gestacional de 39,7 (DE= 1,0). En cuanto al test de Apgar, la puntuación media en el minuto 1 fue de 8,9 (DE= 0,5) y en el minuto 5 de 9,9 (DE=0,4) (Tabla 5.7).

Tabla 5.7. Variables perinatales de las pacientes

		Peso	Apgar1	Apgar5	Semana
<b>Media</b>		3394,3	8,9	9,9	39,7
<b>Mediana</b>		3395,0	9,0	10,0	40,0
<b>DE</b>		425,3	0,5	0,4	1,0
<b>Percentiles</b>	<b>25</b>	3082,5	9,0	10,0	39,0
	<b>50</b>	3395,0	9,0	10,0	40,0

---

75	3657,5	9,0	10,0	40,0
----	--------	-----	------	------

---

### 5.1.7. Frecuencia en el consumo de alimentos

La Tabla 5.8 muestra el consumo de las mujeres para cada grupo de alimentos durante el embarazo y antes del embarazo. Durante el periodo de gestación, la mayor parte de las encuestadas, consumieron algún tipo de lácteos, al menos, una vez al día (59%). La ingesta de carnes y huevos es elevada, ya que el 52,7% lo hacen entre 2-4 veces a la semana. El grupo correspondiente al pescado presenta un mayor consumo en las categorías 4 y 5 (34 y 39% respectivamente). Con respecto al grupo de verduras y hortalizas y frutas, el 40,7% y el 45,3% consumieron este tipo de alimentos 1 vez al día. El consumo de legumbres resulta insuficiente, ya que la mayoría, un 51,7%, lo consumen 1 vez a la semana. Por otro lado, los cereales son consumidos preferentemente a diario, al igual que el aceite (67 y 73,3% respectivamente). El consumo de bollería está más repartido, aun así, los niveles alcanzados son elevados, ya que el consumo excede 3 veces a la semana. La frecuencia del consumo de vino es prácticamente nula, ya que el 96,3% de las encuestadas respondieron no haber bebido nunca o casi nunca durante el embarazo. Tal como se aprecia, no existe gran diferencia entre un periodo y otro. En los grupos de alimentos donde sí podemos encontrar mayor contraste es en el vino, donde el consumo aumenta levemente, aunque limitándose a una frecuencia mensual.

Tabla 5.8. Frecuencia de consumo de los diferentes grupos de alimentos por las mujeres durante el embarazo y antes del embarazo

			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>Lácteos</b>	Durante	n	2	0	1	7	28	6	177	65	8	6
		(%)	(0,7)	(0)	(0,3)	(2,3)	(9,3)	(2,0)	(59,0)	(21,7)	(2,7)	(2,0)
	Antes	n	2	0	1	7	34	10	166	68	7	5
		(%)	(0,7)	(0)	(0,3)	(2,3)	(11,3)	(3,3)	(55,3)	(22,7)	(2,3)	(1,7)
<b>Carnes y Huevos</b>	Durante	n	0	0	0	13	158	30	82	17	0	0
		(%)	(0)	(0)	(0)	(4,3)	(52,7)	(10,0)	(27,3)	(5,7)	(0)	(0)

	Antes	n	0	0	0	12	140	37	91	20	0	0
		(%)	(0)	(0)	(0)	(4,0)	(46,7)	(12,3)	(30,3)	(6,7)	(0)	(0)
<b>Pescado</b>	Durante	n	13	10	31	102	117	14	10	3	0	0
		(%)	(4,3)	(3,3)	(10,3)	(34,0)	(39,0)	(4,7)	(3,3)	(1,0)	(0)	(0)
	Antes	n	10	7	26	108	121	17	8	3	0	0
		(%)	(3,3)	(2,3)	(8,7)	(36,0)	(40,3)	(5,7)	(2,7)	(1,0)	(0)	(0)
<b>Verduras y Hortalizas</b>	Durante	n	5	1	4	33	83	33	122	18	1	0
		(%)	(1,7)	(0,3)	(1,3)	(11,0)	(27,7)	(11,0)	(40,7)	(6,0)	(0,3)	(0)
	Antes	n	5	1	4	35	83	32	119	20	1	0
		(%)	(1,7)	(0,3)	(1,3)	(11,7)	(27,7)	(10,7)	(39,7)	(6,7)	(0,3)	(0)
<b>Frutas</b>	Durante	n	2	1	3	18	52	33	136	50	4	1
		(%)	(0,7)	(0,3)	(1,0)	(6,0)	(17,3)	(11,0)	(45,3)	(16,7)	(1,3)	(0,3)
	Antes	n	2	1	3	19	61	34	129	47	3	1
		(%)	(0,7)	(0,3)	(1,0)	(6,3)	(20,3)	(11,3)	(43,0)	(15,7)	(1,0)	(0,3)
<b>Legumbres</b>	Durante	n	11	4	27	155	88	9	6	0	0	0
		(%)	(3,7)	(1,3)	(9,0)	(51,7)	(29,3)	(3,0)	(2,0)	(0)	(0)	(0)
	Antes	n	12	4	27	150	91	10	6	0	0	0
		(%)	(4,0)	(1,3)	(9,0)	(50,0)	(30,3)	(3,0)	(2,0)	(0)	(0)	(0)
<b>Cereales</b>	Durante	n	1	0	0	12	36	29	201	21	0	0
		(%)	(0,3)	(0)	(0)	(4,0)	(12,0)	(9,7)	(67,0)	(7,0)	(0)	(0)
	Antes	n	1	0	0	11	36	28	202	22	0	0
		(%)	(0,3)	(0)	(0)	(3,7)	(12,0)	(9,3)	(67,3)	(7,3)	(0)	(0)
<b>Aceites y Grasas</b>	Durante	n	1	0	0	2	36	11	220	26	4	0
		(%)	(0,3)	(0)	(0)	(0,7)	(12,0)	(3,7)	(73,3)	(8,7)	(1,3)	(0)
	Antes	n	1	0	0	2	36	11	219	27	4	0
		(%)	(0,3)	(0)	(0)	(0,7)	(12,0)	(3,7)	(73,0)	(9,0)	(1,3)	(0)
<b>Bollería y Pastelería</b>	Durante	n	20	9	15	66	88	15	77	9	1	0
		(%)	(6,7)	(3,0)	(5,0)	(22,0)	(29,3)	(5,0)	(25,7)	(3,0)	(0,3)	(0)



	Antes	n	15	10	16	58	88	23	75	13	2	0
		(%)	(5,0)	(3,3)	(5,3)	(19,3)	(29,3)	(7,7)	(25,0)	(4,3)	(0,7)	(0)
<b>Vino</b>	Durante	n	289	4	1	4	1	0	1	0	0	0
		(%)	(96,3)	(1,3)	(0,3)	(1,3)	(0,3)	(0)	(0,3)	(0)	(0)	(0)
	Antes	n	228	3	24	33	8	1	3	0	0	0
		(%)	(76,0)	(1,0)	(8,0)	(11,0)	(2,7)	(0,3)	(1,0)	(0)	(0)	(0)

1: Nunca o casi nunca; 2: 1 vez al mes; 3: 2-3 veces al mes; 4: 1 vez a la semana; 5: 2-4 veces a la semana; 6: 5-6 veces a la semana; 7: 1 vez al día; 8: 2-3 veces al día; 9: 4-6 veces al día; 10: +6 veces al día.

### 5.1.8. Frecuencia en el consumo de bebidas

Los siguientes resultados muestran en la Tabla 5.9 la frecuencia de consumo de las embarazadas de diferentes tipos de bebidas durante el embarazo y antes de él. El consumo de alcohol se vió claramente reducido cuando la paciente se quedaba embarazada, no obstante, el consumo de bebidas carbonatadas o de café no varió mucho cuando de un estado a otro.

Tabla. 5.9. Frecuencia en el consumo de diferentes bebidas por las mujeres durante el embarazo y antes del embarazo

			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>Cerveza</b>	Durante	n	292	3	3	1	1	0	0	0	0	0
		(%)	(97,3)	(1,0)	(1,0)	(0,3)	(0,3)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
	Antes	n	191	7	27	39	29	2	5	0	0	0
		(%)	(63,7)	(2,3)	(9,0)	(13,0)	(9,7)	(0,7)	(1,7)	(0)	(0)	(0)
<b>Destilados</b>	Durante	n	300	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		(%)	(100)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
	Antes	n	279	11	3	4	0	0	0	0	0	0
		(%)	(93,0)	(3,7)	(1,0)	(1,3)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
<b>Refrescos</b>	Durante	n	92	13	32	55	49	7	43	6	1	2
		(%)	(30,7)	(4,3)	(10,7)	(18,3)	(16,3)	(2,3)	(14,3)	(2,0)	(0,3)	(0,7)

	Antes	n	78	13	30	51	56	9	43	14	2	4
		(%)	(26,0)	(4,3)	(10,0)	(17,0)	(18,7)	(3,0)	(14,3)	(4,7)	(0,7)	(1,3)
<b>Zumos naturales</b>	Durante	n	76	3	20	68	70	4	53	5	1	0
		(%)	(25,3)	(1,0)	(6,7)	(22,7)	(23,3)	(1,3)	(17,7)	(1,7)	(0,3)	(0)
	Antes	n	75	2	19	70	72	4	52	6	0	0
		(%)	(25,0)	(0,7)	(6,3)	(22,3)	(24,0)	(1,3)	(17,3)	(2,0)	(0)	(0)
<b>Descafeinado</b>	Durante	n	203	2	6	12	21	1	54	1	0	0
		(%)	(67,7)	(0,7)	(2,0)	(4)	(7,0)	(0,3)	(18,0)	(0,3)	(0)	(0)
	Antes	n	215	2	4	8	17	1	47	6	0	0
		(%)	(71,7)	(0,7)	(1,3)	(2,7)	(5,7)	(0,3)	(15,7)	(2,0)	(0)	(0)
<b>Café</b>	Durante	n	224	1	3	7	8	1	55	1	0	0
		(%)	(74,7)	(0,3)	(1,0)	(2,3)	(2,7)	(0,3)	(18,3)	(0,3)	(0)	(0)
	Antes	n	193	0	4	6	6	1	66	19	4	1
		(%)	(64,3)	(0)	(1,3)	(2,0)	(2,0)	(0,3)	(22,0)	(6,3)	(1,3)	(0,3)

1: Nunca o casi nunca; 2: 1 vez al mes; 3: 2-3 veces al mes; 4: 1 vez a la semana; 5: 2-4 veces a la semana; 6: 5-6 veces a la semana; 7: 1 vez al día; 8: 2-3 veces al día; 9: 4-6 veces al día; 10: +6 veces al día.

### 5.1.9. Adherencia a la dieta mediterránea durante el embarazo

En la Tabla 5.10 podemos observar la distribución de la puntuación de las pacientes encuestadas según el índice de Trichopoulou.

Tabla 5.10. Distribución de la puntuación del índice de Trichopoulou durante el embarazo

Índice de Trichopoulou	n (%)
0	3 (1,0)
1	41 (13,7)
2	78 (26,0)
3	76 (25,3)
4	63 (21,0)
5	28 (9,3)
6	9 (3,0)

7

2 (0,7)

La mayoría de las pacientes mostraron unos niveles bajos en el índice de Trichopoulou, presentando una adherencia mínima (40,7%) o media (46,3%) a la DM. Mientras que el 9,6% de las encuestadas mostraron una adherencia alta a la DM y un 0,7% una adherencia muy alta (Tabla 5.11) (Figura 5.5).

Tabla 5.11. Distribución de la adherencia a la DM de las participantes durante el embarazo

Índice de Trichopoulou	n (%)
0-2	122 (40,7)
3-4	139 (46,3)
5-6	37 (9,6)
7	2 (0,7)

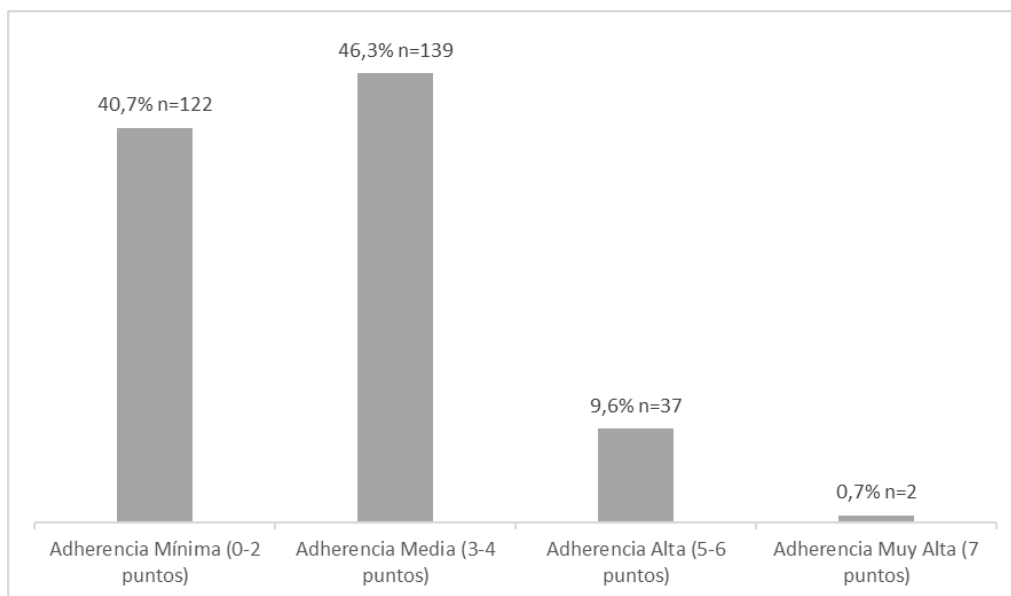


Figura 5.5. Distribución de la adherencia a la DM durante el embarazo según el índice de Trichopoulou

Para conocer la posible relación entre dos variables cualitativas empleamos la prueba de chi-cuadrado ( $\chi^2$ ), siendo útil para determinar la existencia o no de independencia entre dichas variables.

La prueba chi-cuadrado se utilizó para correlacionar dos variables cualitativas. En este caso, queríamos saber si existe relación entre la adherencia a la dieta mediterránea con diferentes variables. Encontramos los siguientes resultados:

#### 5.1.10 Variables sociodemográficas y adherencia a la dieta mediterránea

Analizamos la edad, nivel de estudio, situación laboral y estado civil (Tabla 5.12) para comprobar si existe relación con la adherencia a la DM en las embarazadas.

Se encontró diferencias significativas en:

- Situación laboral: se encontró diferencias estadísticamente significativas en el nivel de adherencia a la DM en función de la situación laboral, de modo que aquellas mujeres que trabajan a tiempo parcial presentan una adherencia más baja ( $\chi^2=36,607$ ,  $p<0,05$ ).

Tabla 5.12. Prueba chi-cuadrado entre variables sociodemográficas y la adherencia a la dieta mediterránea

	n (%)	Adherencia baja n (%)	Adherencia alta n (%)	Significación p<0,05
<b>Edad (años)</b>				NS
18-24	38 (12,7)	26 (68,4)	12 (31,6)	
25-29	67 (22,3)	50 (74,7)	17 (25,3)	
30-34	93 (31,0)	58 (62,3)	35 (37,6)	
≥ 35	102 (34,0)	59 (57,9)	43 (42,2)	
<b>Nivel de estudios</b>				NS
Sin estudios	2 (0,7)	2 (100,0)	0 (0)	
Primarios	37 (12,3)	25 (67,5)	12 (32,4)	
Secundarios	162 (54,0)	108 (66,6)	54 (33,3)	
Universitarios	99 (33,0)	58 (58,6)	41 (41,4)	
<b>Situación laboral</b>				$\chi^2=36,607$
Trabajo a tiempo	114 (38,0)	59 (51,7)	55 (48,3)	(p=0,001)

completo				
Trabajo a tiempo parcial	93 (31,0)	73 (78,5)	20 (21,5)	
Ama de casa	43 (14,3)	28 (65,1)	15 (34,9)	
Paro	39 (13,0)	25 (64,1)	14 (35,9)	
<b>Estado civil</b>				NS
Casada	135 (45,0)	83 (61,4)	52 (38,5)	
Soltera	165 (55,0)	110 (66,7)	55 (33,3)	

### 5.1.11. Variables relacionadas con el embarazo actual y la adherencia a la dieta mediterránea

Analizamos los ingresos de la paciente y el alto riesgo obstétrico (Tabla 5.13) para comprobar si existe relación con la adherencia a la DM en las embarazadas.

Se encontró diferencias significativas en:

- Alto riesgo obstétrico: se encontró diferencias estadísticamente significativas en el nivel de adherencia a la DM en función del riesgo obstétrico de las pacientes, de forma que la proporción de mujeres con alto riesgo que presentan una elevada adherencia a la dieta mediterránea es mayor que en el grupo de mujeres sin riesgo obstétrico ( $\chi^2=9,558$ ,  $p<0,05$ ).

Tabla 5.13. Prueba chi-cuadrado entre variables relacionadas con el embarazo actual y la adherencia a la dieta mediterránea

	n (%)	Adherencia baja n (%)	Adherencia alta n (%)	Significación p<0,05
<b>Ingresos de la paciente</b>				
Sí	19 (6,3)	10 (52,7)	9 (47,4)	NS
No	281 (93,7)	183 (65,1)	98 (34,8)	
<b>Riesgo obstétrico</b>				$\chi^2=9,558$
Sí	89 (29,7)	52 (58,5)	37 (41,5)	(p=0,023)
No	211 (70,3)	141 (66,8)	70 (33,2)	

### 5.1.12. Variables relacionadas con antecedentes familiares y personales y la adherencia a la dieta mediterránea

Analizamos la existencia de antecedentes de macrosomía, de hipertensión, de diabetes y algún tipo de patología crónica (Tabla 5.14) para comprobar si existe relación con la adherencia a la DM en las embarazadas.

Se encontró diferencias significativas en:

- Patología crónica: se encontró diferencias estadísticamente significativas en el nivel de adherencia a la DM en función de la existencia de algún tipo de patología crónica, presentando una proporción mayor aquellas mujeres con una adherencia baja ( $\chi^2=8,810$ ,  $p<0,05$ ).

Tabla 5.14. Prueba chi-cuadrado entre variables relacionadas con antecedentes familiares y personales y la adherencia a la dieta mediterránea

	n (%)	Adherencia baja n (%)	Adherencia alta n (%)	Significación p<0,05
<b>Antecedentes macrosomía</b>				NS
Sí	16 (11,6)	9 (56,3)	7 (43,8)	
No	122 (88,4)	84 (68,9)	38 (31,1)	
<b>Antecedentes diabetes</b>				NS
Sí	72 (24,0)	47 (65,3)	25 (34,7)	
No	228 (76,0)	146 (64,0)	82 (35,9)	
<b>Problemas de hipertensión en el embarazo</b>				NS
Sí	39 (28,3)	30 (77,0)	9 (23,1)	
No	99 (71,7)	63 (63,6)	36 (36,4)	
<b>Patología crónica</b>				$\chi^2=8,810$ ( $p=0,032$ )
Sí	61 (20,3)	36 (59,0)	25 (41,0)	
No	239 (79,7)	157 (65,7)	82 (34,3)	

### 5.1.13. Variables relacionadas con el estilo de vida y la adherencia a la dieta mediterránea

Analizamos las variables tabaquismo, cafeína, alcohol, actividad física, consumo de agua, nutrición y consumo de suplementos (Tabla 5.15) para comprobar si existe relación con la adherencia a la DM en las embarazadas.

Se encontró diferencias significativas en:

- Actividad física: se encontró diferencias estadísticamente significativas en el nivel de adherencia a la DM en función del nivel de actividad física de la paciente ( $\chi^2 = 15,824$ ,  $p < 0,05$ ).

Tabla 5.15. Prueba chi-cuadrado entre variables relacionadas con el estilo de vida y la adherencia a la dieta mediterránea

	n (%)	Adherencia baja n (%)	Adherencia alta n (%)	Significación p<0,05
<b>Fumaba antes del embarazo</b>				NS
Sí	101 (33,7)	73 (72,3)	28 (27,7)	
No	199 (66,3)	120 (60,3)	79 (39,7)	
<b>Fuma durante el embarazo</b>				NS
Sí	32 (10,7)	25 (78,1)	7 (21,9)	
No	268 (89,3)	168 (62,7)	100 (37,3)	
<b>Consumo de cafeína durante el embarazo</b>				NS
Nunca o casi nunca	44 (14,7)	21 (47,7)	23 (52,3)	
1-3 veces al mes	32 (10,7)	24 (75,0)	8 (25,0)	
3-4 veces a la semana	32 (10,7)	21 (65,6)	11 (34,4)	
1-2 veces a la semana	60 (20,0)	38 (63,3)	22 (36,6)	
Casi a diario	132 (44,0)	89 (67,4)	43 (32,6)	
<b>Consumo de alcohol antes del embarazo</b>				NS
Sí	143 (47,7)	97 (67,9)	46 (32,2)	
No	157 (52,3)	96 (61,2)	61 (38,9)	
<b>Consumo de alcohol durante el embarazo</b>				NS
Sí	17 (5,7)	8 (47,0)	9 (52,9)	

No	283 (94,3)	185 (65,3)	98 (34,7)	
<b>Actividad física antes del embarazo</b>				NS
Sedentaria	81 (27,0)	58 (71,6)	23 (28,4)	
Intermedio	131 (43,7)	88 (67,1)	43 (32,8)	
Activo	88 (29,3)	47 (53,4)	41 (46,6)	
<b>Actividad física durante del embarazo</b>				$\chi^2=15,824$ (p=0,015)
Sedentaria	122 (40,7)	82 (67,2)	40 (32,8)	
Intermedio	140 (46,7)	90 (64,3)	50 (35,7)	
Activo	38 (12,7)	21 (55,3)	17 (44,8)	
<b>Días que practica actividad física a la semana</b>				NS
0	100 (33,3)	72 (72,0)	28 (28,0)	
1-2	108 (36,0)	61 (56,5)	47 (43,5)	
3-4	69 (23,0)	49 (71,0)	20 (29,0)	
5-6	23 (7,7)	11 (47,8)	12 (52,2)	
7	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
<b>Consumo de agua</b>				NS
Grifo	20 (6,7)	13 (65,0)	7 (35,0)	
Mineral	239 (79,7)	151 (63,2)	88 (36,8)	
Ambos	41 (13,7)	29 (70,7)	12 (29,3)	
<b>Tipo de dieta</b>				NS
Mediterránea	174 (58,0)	99 (56,9)	75 (43,1)	
Americana	3 (1,0)	0 (0)	3 (100,0)	
Mixta	118 (39,3)	90 (76,2)	28 (23,7)	
NS/NC	5 (1,7)	4 (80,0)	1 (20,0)	
<b>Consumo de suplementos durante el embarazo</b>				NS
Sí	290 (96,7)	188 (64,8)	102 (35,2)	
No	10 (3,3)	5 (50,0)	5 (50,0)	



#### 5.1.14. Variables obstétricas y perinatales y adherencia a la dieta mediterránea

En la Tabla 5.16 analizamos el sexo del bebé, la técnica de parto, el tipo de técnica y el tipo de cesárea para comprobar si existe relación con la adherencia a la DM en las embarazadas.

Se encontró diferencias significativas en:

- Técnica de parto: se encontró diferencias estadísticamente significativas en el nivel de adherencia a la DM en función de la técnica de parto, presentando aquellas mujeres con una adherencia baja a la DM una mayor proporción de casos de cesárea ( $\chi^2 = 15,123$ ,  $p < 0,05$ ).

Tabla 5.16. Prueba chi-cuadrado entre variables obstétricas y la adherencia a la dieta mediterránea

	n (%)	Adherencia baja n (%)	Adherencia alta n (%)	Significación p<0,05
<b>Sexo</b>				NS
Mujer	117 (53,2)	76 (65,0)	41 (35,0)	
Hombre	103 (46,8)	63 (61,2)	40 (38,8)	
<b>Técnica</b>				$\chi^2=15,123$ (p=0,019)
Cesárea	52 (23,6)	42 (80,8)	10 (19,2)	
Espontánea	139 (63,2)	81 (58,2)	58 (41,7)	
Instrumental	29 (13,2)	16 (55,2)	13 (44,8)	
<b>Tipo de técnica</b>				NS
Cesárea	52 (64,2)	42 (80,8)	10 (19,2)	
Espátula	4 (4,9)	2 (50,0)	2 (50,0)	
Forceps	15 (18,5)	9 (60,0)	6 (40,0)	
Ventosa	10 (12,3)	5 (50,0)	5 (50,0)	
<b>Tipo de cesárea</b>				NS
Electiva	16 (30,8)	14 (87,5)	2 (12,6)	
Urgente	36 (69,2)	28 (77,8)	8 (22,2)	

Por otro lado, en la Tabla 5.17 se analizó el peso del recién nacido, la puntuación de Apgar y la semana gestacional para comprobar si existe relación

con la adherencia a la DM. En ninguno de los casos se observó diferencias significativas.

Tabla 5.17. ANOVA entre variables perinatales y la adherencia a la dieta mediterránea

	Adherencia	Media	DE	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo	F	Sig.
				Límite inferior	Límite superior				
<b>Peso</b>	Muy baja	3385,8	430,7	3292,3	3479,2	2280	4380	0,787	NS
	Media	3466,5	402,5	3357,7	3575,3	2460	4640		
	Alta	3364,5	433,7	3199,5	3529,4	2560	4370		
	Muy alta	3348,5	437,7	3226,6	3470,3	2600	4340		
<b>Apgar1</b>	Muy baja	8,9	0,5	8,8	9,0	6	10	0,152	NS
	Media	8,9	0,6	8,7	9,0	6	10		
	Alta	8,9	0,3	8,8	9,0	8	9		
	Muy alta	8,9	0,3	8,8	9,0	7	9		
<b>Apgar5</b>	Muy baja	9,8	0,5	9,7	9,9	8	10	2,179	0,091
	Media	9,9	0,3	9,8	10,0	9	10		
	Alta	10,0	0,2	9,9	10,0	9	10		
	Muy alta	10,0	0,2	9,9	10,0	9	10		
<b>Semana</b>	Muy baja	39,5	1,0	39,3	39,7	36	41	0,860	NS
	Media	39,8	0,9	39,5	40,0	38	41		
	Alta	39,7	1,0	39,3	40,1	37	41		
	Muy alta	39,7	1,0	39,5	40,0	37	41		

El análisis ANOVA se llevó a cabo con 4 categorías de adherencia a la DM (adherencia muy baja, media, alta y muy alta), no habiendo diferencias significativas, por lo que se procedió a un posterior análisis (Tabla 5.18) con 2 categorías de adherencia a la DM (adherencia muy baja y adherencia media o alta) realizando una Prueba t de Student. En este caso, sí hubo diferencias significativas en el Apgar5 ( $t = -2,077$ , Sig.=0,040).

Tabla 5.18. Prueba t de Student entre variables perinatales y la adherencia a la dieta mediterránea

	<b>Adherencia</b>		<b>Desv.</b>	<b>Desv. Error</b>	<b>T</b>	<b>Sig.</b>	
		<b>n</b>	<b>Media Desviación</b>	<b>promedio</b>			
<b>Peso</b>	Adherencia muy baja	84	3385,8	430,7	47,0	-2,333	NS
	Adherencia media o alta	136	3399,6	423,4	36,3		
<b>Apgar1</b>	Adherencia muy baja	84	8,9	0,5	0,1	-1,174	NS
	Adherencia media o alta	136	8,9	0,5	0,0		
<b>Apgar5</b>	Adherencia muy baja	84	9,8	0,5	0,1	-2,077	0,040
	Adherencia media o alta	136	9,9	0,2	0,0		
<b>Semana</b>	Adherencia muy baja	84	39,5	1,0	0,1	-1,564	NS
	Adherencia media o alta	136	39,7	1,0	0,1		

#### 5.1.15. Consumo de grupo de alimentos y adherencia a la dieta mediterránea

Analizamos en la Tabla 5.19 la frecuencia de consumo de los distintos grupos de alimentos para comprobar si existe relación con la adherencia a la DM en las embarazadas.

Se encontró diferencias significativas en los siguientes grupos:

- Consumo de carne y huevo
- Consumo de pescado
- Verduras
- Frutas

- Legumbres
- Aceite de oliva

Tabla 5.19. Prueba chi-cuadrado entre la frecuencia de consumo de los distintos grupos de alimentos y la adherencia a la dieta mediterránea

	n (%)	Adherencia baja n (%)	Adherencia alta n (%)	Significación p<0,05
<b>Carne y huevo</b>				
1 vez/semana	13 (4,3)	9 (69,3)	4 (30,8)	$\chi^2=28,577$ (p=0,005)
2-4 semana	158 (52,7)	90 (56,9)	68 (43,1)	
5-6 semana	30 (10,0)	27 (90,0)	3 (10,0)	
1 vez/día	82 (27,3)	59 (71,9)	23 (28,1)	
2-3 día	17 (5,7)	8 (47,1)	9 (52,9)	
<b>Pescado</b>				
Nunca/casi nunca	13 (4,3)	5 (38,5)	8 (61,6)	$\chi^2=140,886$ (p=0,000)
1 vez/mes	10 (3,3)	10 (100,0)	0 (0)	
2-3 mes	31 (10,3)	27 (87,1)	4 (12,9)	
1 vez/semana	102 (34,0)	95 (93,1)	7 (6,9)	
2-4 semana	117 (39,0)	45 (38,5)	72 (61,6)	
5-6 semana	14 (4,7)	5 (35,7)	9 (64,3)	
1 vez/día	10 (3,3)	5 (50,0)	5 (50,0)	
2-3 día	3 (1,0)	1 (33,3)	2 (66,6)	
<b>Verduras/Hortalizas</b>				
Nunca/casi nunca	5 (1,7)	5 (100,0)	0 (0)	$\chi^2=110,634$ (p=0,000)
1 vez/mes	1 (0,3)	1 (100,0)	0 (0)	
2-3 mes	4 (1,3)	4 (100,0)	0 (0)	
1 vez/semana	33 (11,0)	31 (93,1)	2 (6,1)	
2-4 semana	83 (27,7)	71 (85,6)	12 (14,5)	
5-6 semana	33 (11,0)	28 (84,9)	5 (15,2)	
1 vez/día	122 (40,7)	46 (37,7)	76 (62,3)	
2-3 día	18 (6,0)	7 (38,9)	11 (61,1)	
4-6 día	1 (0,3)	0 (0)	1 (100,0)	
<b>Frutas</b>				
Nunca/casi nunca	2 (0,7)	2 (100,0)	0 (0)	$\chi^2=121,297$ (p=0,000)
1 vez/mes	1 (0,3)	0 (0)	1 (100,0)	
2-3 mes	3 (1,0)	3 (100,0)	0 (0)	
1 vez/semana	18 (6,0)	16 (88,9)	2 (11,1)	

2-4 semana	52 (17,3)	41 (78,9)	11 (21,1)	
5-6 semana	33 (11,0)	28 (84,8)	5 (15,2)	
1 vez/día	136 (45,3)	89 (65,4)	47 (34,6)	
2-3 día	50 (16,7)	14 (28,0)	36 (72,0)	
4-6 día	4 (1,3)	0 (0)	4 (100,0)	
+6 día	1 (0,3)	0 (0)	1 (100,0)	
<b>Legumbres</b>				
Nunca/casi nunca	11 (3,7)	9 (81,9)	2 (18,2)	$\chi^2=115,618$ (p=0,000)
1 vez/mes	4 (1,3)	3 (75,0)	1 (25,0)	
2-3 mes	27 (9,0)	25 (92,6)	2 (7,4)	
1 vez/semana	155 (51,7)	122 (78,7)	33 (21,3)	
2-4 semana	88 (29,3)	30 (34,1)	58 (65,9)	
5-6 semana	9 (3,0)	3 (33,3)	6 (66,7)	
1 vez/día	6 (2,0)	1 (16,7)	5 (83,4)	
<b>Aceites/Grasas</b>				
Nunca/casi nunca	1 (0,3)	1 (100,0)	0 (0)	$\chi^2=39,781$ (p=0,002)
1 vez/semana	2 (0,7)	1 (50,0)	1 (50,0)	
2-4 semana	36 (12,0)	28 (77,8)	8 (22,2)	
5-6 semana	11 (3,7)	10 (90,9)	1 (9,1)	
1 vez/día	220 (73,3)	143 (65,0)	77 (35,0)	
2-3 día	26 (8,7)	10 (38,4)	16 (61,6)	
4-6 día	4 (1,3)	0 (0)	4 (100,0)	

Para conocer si existe relación entre la adherencia a la dieta mediterránea con las diferentes variables cuantitativas del estudio se empleó un ANOVA (Tabla 5.20) para determinar la existencia de diferencias significativas.

Las variables cuantitativas analizadas, en este caso, fueron la edad, peso de la mujer antes del embarazo, peso ganado durante el embarazo, número de embarazos, número de abortos, número de cigarrillos al día, consumo de alcohol medido en UBE antes y durante el embarazo y días de práctica de actividad física a la semana.

Se encontraron diferencias significativas en la edad de la mujer, el peso antes del embarazo y el número de abortos.

Tabla 5.20. ANOVA entre distintas variables cuantitavas y la adherencia a la dieta mediterránea

		Media	DE	Desv. Error	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo	F	Sig.
					Límite inferior	Límite superior				
<b>Edad</b>	Muy baja	31,8	5,8	0,5	30,7	32,8	18,0	48,0	3,287	0,021
	Media	30,1	5,7	0,7	28,8	31,5	18,0	41,0		
	Alta	33,7	5,4	0,9	32,0	35,5	24,0	45,0		
	Muy alta	32,0	6,3	0,8	30,4	33,5	18,0	48,0		
<b>Peso antes</b>	Muy baja	67,2	13,9	1,3	64,7	69,7	45,0	139,0	4,088	0,007
	Media	65,8	14,4	1,7	62,4	69,2	47,0	121,0		
	Alta	58,6	12,9	2,1	54,3	62,8	40,0	99,0		
	Muy alta	68,1	16,2	2,0	64,2	72,0	42,0	118,0		
<b>Peso ganado</b>	Muy baja	11,0	5,4	0,5	10,0	12,0	0,0	27,0	0,263	NS
	Media	11,6	5,3	0,6	10,3	12,8	0,0	26,0		
	Alta	11,0	5,2	0,8	9,3	12,7	0,0	20,0		
	Muy alta	11,5	5,7	0,7	10,1	12,9	0,0	25,0		
<b>Nº embarazos</b>	Muy baja	2,4	2,0	0,2	2,0	2,8	1,0	13,0	0,797	NS
	Media	2,2	1,5	0,2	1,8	2,5	1,0	9,0		
	Alta	2,3	1,3	0,2	1,9	2,7	1,0	6,0		
	Muy alta	2,0	1,8	0,2	1,6	2,4	1,0	11,0		
<b>Nº abortos</b>	Muy baja	0,6	1,3	0,1	0,4	0,9	0,0	8,0	0,495	NS
	Media	0,5	0,7	0,1	0,3	0,6	0,0	3,0		
	Alta	0,6	1,0	0,2	0,2	0,9	0,0	4,0		
	Muy alta	0,5	1,2	0,1	0,2	0,8	0,0	7,0		
<b>Nº cigarrillos/día</b>	Muy baja	4,9	3,4	0,8	3,3	6,5	1,0	13,0	3,002	0,047

	Media	6,0	5,1	2,3	-0,4	12,4	2,0	15,0		
	Alta	10,5	6,4	4,5	-46,7	67,7	6,0	15,0		
	Muy alta	1,8	0,8	0,4	0,8	2,8	1,0	3,0		
	Muy baja	2,5	1,2	0,1	2,2	2,8	1,0	6,0	0,986	NS
<b>UBE antes del embarazo</b>	Media	2,6	1,7	0,3	2,0	3,3	1,0	8,0		
	Alta	2,0	1,1	0,2	1,5	2,5	1,0	5,0		
	Muy alta	2,3	1,4	0,3	1,8	2,9	1,0	6,0		
	Muy baja	1,8	1,0	0,5	0,2	3,3	1,0	3,0	1,914	NS
<b>UBE durante el embarazo</b>	Media	1,7	1,2	0,7	-1,2	4,5	1,0	3,0		
	Alta	3,3	2,1	1,2	-1,8	8,5	1,0	5,0		
	Muy alta	1,3	0,8	0,3	0,5	2,2	1,0	3,0		
	Muy baja	1,6	1,7	0,2	1,3	1,9	0,0	6,0	1,468	NS
<b>Días actividad física/semana</b>	Media	1,8	1,5	0,2	1,5	2,2	0,0	5,0		
	Alta	2,3	1,8	0,3	1,7	2,9	0,0	6,0		
	Muy alta	1,7	1,6	0,2	1,4	2,1	0,0	6,0		

## 5.2. RESULTADOS II (METALES PESADOS)

En el estudio descriptivo se calcularon las frecuencias y porcentajes de las distintas variables cualitativas. La población de estudio fue de 103 mujeres embarazadas (n=103).

### 5.2.1. Variables sociodemográficas de la población de estudio

Para el estudio de concentración de metales pesados se recogió una muestra de 103 participantes que acudieron al Hospital Materno Infantil a dar a luz. En la Tabla 5.21 se recoge los datos de las participantes, las cuales mostraron un perfil de edad comprendido entre los 18 y 45 años, con una media de 31,5 años (DE=6,1) y una mediana de 31 años.

Mayoritariamente, las participantes presentaban nacionalidad española, con el 81% de los casos, y un nivel de estudio secundario, representando el 51% del total.

Tabla 5.21. Variables sociodemográficas de las gestantes

<b>Variab</b> les	<b>n (%)</b>
<b>Edad (años)</b>	
18-24	13 (12,6)
25-29	25 (24,3)
30-34	31 (30,1)
≥35	34 (33,0)
<b>Nacionalidad</b>	
España	81 (78,6)
Europa	4 (3,9)
Europa Este	5 (5,9)
Asia-Filipinas	1 (1,0)
Centro-Sudamérica	7 (6,8)
África-Caribe	0 (0)
India-Pakistán	1 (1,0)
China	0 (0)
Magreb-Oriente Próximo	4 (3,9)
<b>Estudios</b>	
Primarios	26 (25,2)
Secundarios	51 (49,5)
Universitarios	26 (25,2)

### 5.2.2. Exposición a posibles contaminantes

En la Tabla 5.22 se recoge los datos obtenidos de las 103 encuestadas acerca de la posible exposición a contaminantes ambientales. 34 mujeres respondieron que fumaban antes de quedarse embarazadas y solo 17 reconocieron seguir fumando durante su embarazo. El número de personas expuestas al humo de tabaco es similar al de mujeres que fumaban antes del embarazo, en este caso 36 respondieron haber estado en contacto directo durante el embarazo. El consumo de cafeína durante el embarazo está prácticamente igualado, aunque es mayor su consumo (un 59,2% consumen vs un 40,8% no consumen). Referente a la exposición de tóxicos a través del alcohol, drogas, o posibles productos



contaminantes la mayoría (94 casos o más) negaron haber estado expuestas. A la pregunta si modificaron su dieta durante el embarazo, 58 personas respondieron que no frente a 45 que sí lo hicieron. El consumo predominante de agua fue mineral, 74 mujeres contestaron beber este tipo.

Tabla 5.22. Frecuencia de posible exposición a contaminantes ambientales

	n (%)
<b>Tabaco antes del embarazo</b>	
Sí	34 (33,0)
No	69 (67,0)
<b>Tabaco durante el embarazo</b>	
Sí	17 (16,5)
No	86 (83,5)
<b>Exposición al humo del tabaco durante el embarazo</b>	
Sí	36 (35,0)
No	67 (65,0)
<b>Consumo de cafeína durante el embarazo</b>	
Sí	61 (59,2)
No	42 (40,8)
<b>Consumo de alcohol durante el embarazo</b>	
Sí	6 (5,8)
No	97 (94,2)
<b>Consumo de sustancias de abuso</b>	
Sí	0 (0)
No	102 (99,0)
<b>Contacto con posibles productos contaminantes</b>	
Sí	9 (8,7)
No	94 (91,3)
<b>Trabajo con posibles contaminantes</b>	
Sí	7 (6,8)
No	96 (93,2)
<b>Tipo de agua consumida</b>	
Grifo	15 (14,6)
Mineral	78 (75,7)
Ambas	10 (9,7)
<b>Modificación de la dieta durante el embarazo</b>	
Sí	45 (43,7)
No	58 (56,3)

### 5.2.3. Frecuencia de alimentos

En la siguiente tabla (Tabla 5.23) se muestran los resultados en la frecuencia de consumo de un grupo de alimentos susceptibles a contaminación. Principalmente, las embarazadas consumen lácteos, pan, cereales y arroz 2-3 veces al día, representando el 64,1 y el 63,1% de los casos respectivamente. El consumo de verduras y hortalizas está más distribuido, desde 2-3 veces al día hasta 2-4 veces a la semana (todo este rango representa el 85,4% del total de los casos). La mitad de las encuestadas consumieron huevos (50,5%) y pollo (60,2%) entre 2-4 veces a la semana. El grupo de carnes rojas y cerdo y cordero se limita a un consumo semanal (con el 30,1 y 25,2% de los casos respectivamente) o la ausencia de consumo, ambos grupos con un 37,9%. Los embutidos magros también representan disparidad en su consumo (28,2% consumo diario vs 30,1% casi nunca). La ingesta de pescado blanco es ligeramente superior que la de pescado azul, limitándose principalmente a una ingesta semanal. Por último, la ingesta de marisco está dividido, esencialmente, entre aquellas que casi nunca lo consumen o las que sí, pero mensualmente.

Tabla 5.23. Frecuencia del consumo de un grupo de alimentos en embarazadas

<b>Grupo de alimentos</b>		<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>
<b>Lácteos</b>	N	0	4	66	17	6	9	0	0	1
	(%)	(0)	(3,9)	(64,1)	(16,5)	(5,8)	(8,7)	(0)	(0)	(1,0)
<b>Pan, Cereales y Arroz</b>	N	0	8	65	22	6	2	0	0	0
	(%)	(0)	(7,8)	(63,1)	(21,4)	(5,8)	(1,9)	(0)	(0)	(0)
<b>Legumbres</b>	N	0	0	1	6	2	46	30	13	5
	(%)	(0)	(0)	(1,0)	(5,8)	(1,9)	(44,7)	(29,1)	(12,6)	(4,9)
<b>Verduras y Hortalizas</b>	N	0	4	26	22	17	23	7	3	1
	(%)	(0)	(3,9)	(25,2)	(21,4)	(16,5)	(22,3)	(6,8)	(2,9)	(1,0)
<b>Huevos</b>	N	0	0	0	5	12	52	25	7	2
	(%)	(0)	(0)	(0)	(4,9)	(11,7)	(50,5)	(24,3)	(6,8)	(1,9)

<b>Pollo</b>	N	0	0	0	6	11	62	14	6	4
	(%)	(0)	(0)	(0)	(5,8)	(10,7)	(60,2)	(13,6)	(5,8)	(3,9)
<b>Carnes Rojas</b>	N	0	0	0	1	2	12	31	18	39
	(%)	(0)	(0)	(0)	(1,0)	(1,9)	(11,7)	(30,1)	(17,5)	(37,9)
<b>Cerdo y Cordero</b>	N	0	0	1	0	4	18	26	15	39
	(%)	(0)	(0)	(1,0)	(0)	(3,9)	(17,5)	(25,2)	(14,6)	(37,9)
<b>Embutidos Magros</b>	N	0	1	5	29	10	16	7	4	31
	(%)	(0)	(1,0)	(4,9)	(28,2)	(9,7)	(15,5)	(6,8)	(3,9)	(30,1)
<b>Pescado Blanco</b>	N	0	0	0	0	1	34	32	20	16
	(%)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1,0)	(33,0)	(31,1)	(19,4)	(15,5)
<b>Pescado Azul</b>	N	0	0	0	0	3	18	22	24	36
	(%)	(0)	(0)	(0)	(0)	(2,9)	(17,5)	(21,4)	(23,3)	(35,0)
<b>Almejas</b>	N	0	0	0	0	0	2	10	32	59
	(%)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1,9)	(9,7)	(31,1)	(57,3)
<b>Gambas</b>	N	0	0	0	0	0	3	15	43	42
	(%)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(2,9)	(14,6)	(41,7)	(40,8)
<b>Pulpo</b>	N	0	0	0	0	0	2	12	39	50
	(%)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1,9)	(11,7)	(37,9)	(48,5)

1: Más de 6 veces/día; 2: 4-6 veces/día; 3: 2-3 veces/día; 4: 1 vez/día; 5: 5-6 veces/semana; 6: 2-4 veces/semana; 7: 1 vez/semana; 8: 1-3 veces/mes; 9: Casi nunca.

#### 5.2.4. Variables obstétricas y perinatales

La edad gestacional al momento del parto fue de 39,2 (DE = 1,2). En el 83,5% de los casos se produjo parto espontáneo, con una distribución similar de recién nacidos masculinos y femeninos. De las cinco cesáreas realizadas, cuatro fueron electivas por malposición fetal o condiciones maternas, y de los 12 partos instrumentales la técnica más empleada fue fórceps, con 7 casos. La media de los bebés nacidos de las mujeres encuestadas fue de 3.311,8 gramos (DE= 423,4) y una semana gestacional de 39,2 (DE= 1,2). En cuanto al test de Apgar, la puntuación

media en el minuto 1 fue de 8,9 (DE= 0,4) y en el minuto 5 de 9,9 (DE=0,2) (Tabla 5.24).

Tabla 5.24. Variables obstétricas y perinatales de las pacientes

<b>Variables</b>	<b>n (%)</b>	<b>Variables</b>	<b>Media (DE)</b>
<b>Sexo</b>		<b>Peso bebé (g)</b>	3311,8 (423,4)
Mujer	48 (46,6)	<b>Apgar 1 (min)</b>	8,9 (0,4)
Hombre	55 (53,4)	<b>Apgar 5 (min)</b>	9,9 (0,2)
<b>Tipo de parto</b>			
Cesárea	5 (4,9)		
Espontánea	86 (83,5)		
Instrumental	12 (11,7)		
<b>Tocurgia</b>			
Cesárea	5 (4,9)		
Espátula	3 (2,9)		
Forceps	7 (6,8)		
Ventosa	2 (1,9)		
<b>Tipo de cesárea</b>			
Electiva	4 (3,9)		
Urgente	1 (1,0)		

### 5.2.5. Concentración de metales pesados

La siguiente tabla (Tabla 5.25) corresponde con los resultados obtenidos de la concentración de metales pesados en placenta. Los valores perdidos son valores no cuantificables (por debajo del límite de cuantificación). Los análisis mostraron concentraciones detectables de As en el 14.56% de los casos, Cd en el 44.6%, Pb en el 81.5% y Hg en el 100%. La media de la concentración de arsénico fue de 308,0 µg/kg (DE= 684,4), para el cadmio 40,1 µg/kg (DE= 19,3), para el plomo 108,1 µg/kg (DE= 225,0) y para el mercurio 38,1 µg/kg (DE= 32,4).

Tabla 5.25. Concentración de metales pesados medido en microg/kg en muestras de placenta

		[As]	[Cd]	[Pb]	[Hg]
<b>Casos cuantificables</b>		15	46	84	103
<b>Media</b>		308,0	40,1	108,1	38,1
<b>Mediana</b>		92,9	32,3	67,2	30,2
<b>DE</b>		684,4	19,3	225,0	32,4
<b>Percentiles</b>	<b>25</b>	64,6	26,0	42,4	14,9
	<b>50</b>	92,8	32,3	67,3	30,2
	<b>75</b>	189,9	51,0	104,1	47,3

### 5.2.6. Estudio analítico de distintas variables

Para conocer la relación entre dos variables cuantitativas empleamos el coeficiente de correlación de Pearson, una prueba que mide la relación estadística entre dos variables continuas.

Como se observa en la Tabla 5.26, existe una relación significativa entre las distintas variables: edad-cadmio, edad-mercurio, peso-semana, apgar1-apgar5, apgar1-arsénico, apgar5-arsénico y arsénico-plomo.

Tabla 5.26. Coeficiente de correlación de Pearson de diferentes variables

		Edad	Peso	Apgar1	Apgar5	Semana	[As]	[Cd]	[Hg]	[Pb]
<b>Edad</b>	Correlación de Pearson	1	,074	,060	,016	-,034	,336	,365*	,273**	,060
	Sig. (bilateral)		,458	,548	,874	,735	,221	<b>,013</b>	<b>,005</b>	,591
<b>Peso</b>	Correlación de Pearson		1	,003	,039	,360**	,080	-	-,185	,038
	Sig. (bilateral)			,977	,695	<b>,000</b>	,776	,951	,062	,732

<b>Apgar1</b>	Correlación de Pearson	-	-	1	,789**	-,136	. <sup>c</sup>	,128	,025	,037
	Sig. (bilateral)	-	-	-	,000	,172	,000	,395	,802	,736
<b>Apgar5</b>	Correlación de Pearson	-	-	-	1	-,154	. <sup>c</sup>	,128	-,112	,021
	Sig. (bilateral)	-	-	-	-	,121	,000	,395	,261	,851
<b>Semana</b>	Correlación de Pearson	-	-	-	-	1	-	-	-,071	-,111
	Sig. (bilateral)	-	-	-	-	-	,358	,190	,012	,477
<b>[As]</b>	Correlación de Pearson	-	-	-	-	-	1	,018	-,005	,998**
	Sig. (bilateral)	-	-	-	-	-	-	,978	,985	,000
<b>[Cd]</b>	Correlación de Pearson	-	-	-	-	-	-	1	-,015	,056
	Sig. (bilateral)	-	-	-	-	-	-	-	,923	,746
<b>[Hg]</b>	Correlación de Pearson	-	-	-	-	-	-	-	1	,081
	Sig. (bilateral)	-	-	-	-	-	-	-	-	,466
<b>[Pb]</b>	Correlación de Pearson	-	-	-	-	-	-	-	-	1
	Sig. (bilateral)	-	-	-	-	-	-	-	-	-

\*. La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

\*\*.. La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

c. No se puede calcular porque, como mínimo, una de las variables es constante.

- Edad-[Cd]: El valor del estadístico r de Pearson es de 0,365, además esta correlación es significativa. Por lo que se puede afirmar, con un 95% de confianza, que en el ámbito de estudio hay una correlación positiva baja entre la variable

edad y la variable concentración de cadmio, ya que el valor del Sig (bilateral) es de 0,013, que se encuentra por debajo del 0,05 requerido.

- Edad-[Hg]: El valor del estadístico r de Pearson es de 0,273, además esta correlación es muy significativa. Por lo que se puede afirmar con un 99% de confianza, que en el ámbito de estudio hay una correlación positiva baja entre las variables edad y la variable concentración de mercurio, porque el valor del Sig (bilateral) es de 0,005, que se encuentra por debajo del 0,01 requerido.

- Peso-Semana: El valor del estadístico r de Pearson es de 0,360, además esta correlación es muy significativa. Por lo que se puede afirmar con un 99% de confianza, que en el ámbito de estudio hay una correlación positiva baja entre las variables peso y semana gestacional, porque el valor del Sig (bilateral) es de 0,000, que se encuentra por debajo del 0,01 requerido.

- Apgar1-Apgar5: El valor del estadístico r de Pearson es de 0,789, además esta correlación es muy significativa. Por lo que se puede afirmar con un 99% de confianza, que en el ámbito de estudio hay una correlación positiva alta entre las variables puntuación de Apgar1 y la variable puntuación de Apgar5, porque el valor del Sig (bilateral) es de 0,000, que se encuentra por debajo del 0,01 requerido.

- [As]-[Pb]: El valor del estadístico r de Pearson es de 0,998, además esta correlación es muy significativa. Por lo que se puede afirmar con un 99% de confianza, que en el ámbito de estudio hay una correlación positiva muy alta entre las variables concentración de arsénico y la variable concentración de plomo, porque el valor del Sig (bilateral) es de 0,000, que se encuentra por debajo del 0,01 requerido.

Además, se analizó distintas variables cualitativas del estudio como la nacionalidad, el nivel de estudio y la exposición a tóxicos. Se encontró diferencias significativas en nivel de estudios – concentración de plomo (Tabla 5.27) y tipo de consumo de agua – concentración de plomo (Tabla 5.28):

Tabla 5.27. Nivel de estudios – [Pb]

Nivel máximo de estudio	Media [Pb] ( $\mu\text{g/Kg}$ )	DE	Sig.
Primarios	52,8	17,4	0,010
Secundarios	102,9	74,7	

Universitarios	80,2	46,4
----------------	------	------

Tabla 5.28. Tipo de consumo de agua – [Pb]

Tipo de consumo de agua	Media [Pb] ( $\mu\text{g/Kg}$ )	DE	Sig.
Grifo	115,8	60,8	0,025
Mineral	76,0	51,8	
Ambas	135,3	120,6	

Dentro del consumo de grupo de alimentos, se encontró diferencias significativas en el consumo de lácteos – [Hg] (Tabla 5.29), consumo de pescado azul – [Pb] (Tabla 5.30), consumo de pescado blanco – [Hg] (Tabla 5.31) y consumo de almejas – [Cd] (Tabla 5.32):

Tabla 5.29. Consumo de lácteos – [Hg]

Frecuencia de consumo de lácteos	Media [Hg] ( $\mu\text{g/Kg}$ )	DE	Sig.
4-6 veces/día	17,7	13,2	0,042
2-3 veces/día	35,1	28,2	
1 vez/día	46,7	36,2	
5-6 veces/semana	70,2	50,2	
2-4 veces/semana	31,6	37,1	
nunca	38,5	-	

Tabla 5.30. Consumo de pescado azul – [Pb]

Frecuencia de consumo de pescado azul	Media [Pb] ( $\mu\text{g/Kg}$ )	DE	Sig.
5-6 veces/semana	114,6	-	0,038
2-4 veces/semana	94,3	49,7	
1 vez/semana	85,0	73,7	
1-3 veces/mes	115,4	83,4	
nunca	63,1	28,7	



Tabla 5.31. Consumo de pescado blanco – [Hg]

Frecuencia de consumo de pescado blanco	Media [Hg] ( $\mu\text{g/Kg}$ )	DE	Sig.
5-6 veces/semana	23,9	-	0,003
2-4 veces/semana	52,2	37,8	
1 vez/semana	35,4	29,2	
1-3 veces/mes	35,2	31,2	
nunca	18,3	9,9	

Tabla 5.32. Consumo de almejas – [Hg]

Frecuencia de consumo de almejas	Media [Hg] ( $\mu\text{g/Kg}$ )	DE	Sig.
1 vez/semana	33,6	12,8	0,021
1-3 veces/mes	35,1	18,7	
nunca	45,6	20,1	

Las concentraciones de Pb y As correlacionan significativamente, con Rho de Spearman de 0.91 y  $p < 0.001$ , al igual que las concentraciones de Hg y Cd (Rho de Spearman 0.256 y  $p < 0.004$ ). La edad de las participantes se asocia con la concentración de Cd, mostrando una correlación positiva estadísticamente significativa (Rho de Spearman 0.35,  $p < 0.001$ ).

La concentración de As placentario fue mayor en los casos de ingesta de agua del grifo (145 ng/g (DE 54.0) versus 12.5 ng/g (DE 50.4)), pero estas diferencias no fueron significativamente diferentes. Encontramos una correlación negativa significativa entre el consumo mensual de leche y la concentración de As placentario. Las correlaciones significativas se muestran en la Tabla 5.33.

Tabla 5.33. Principales correlaciones significativas. Valores significativos de Rho de Spearman ( $p < 0,05$ )

	[As]	[Cd]	[Hg]
[Pb]	0.91		
Edad materna		0.35	
Consumo leche	- 0.63		

<b>Consumo pescado blanco</b>	0.35
<b>Consumo pescado azul</b>	0.23
<b>Consumo de verduras</b>	0.22
<b>Peso de nacimiento</b>	-0.15

Con relación a los hábitos dietéticos, hemos observado una correlación positiva entre las concentraciones de Hg y el consumo de pescado, tanto de pescado azul (Rho de Spearman 0.23,  $p < 0.018$ ) como de pescado blanco (Rho de Spearman 0.35,  $p < 0.001$ ). Las concentraciones de Hg son significativamente mayores en los casos en los que el consumo es al menos semanal (Figura 5.6). La concentración media de Hg en los casos de consumo al menos semanal fue de 46.8 (DE 37.2) para el pescado azul y 43.7 (DE 34.4) para el pescado blanco, frente a 32.0 (DE 27.0) y 27.7 (DE 25.3) en los casos de consumo menor (U de Mann-Whitney 1623  $p < 0.026$  y U Mann-Whitney. 1611  $p < 0.005$ ).

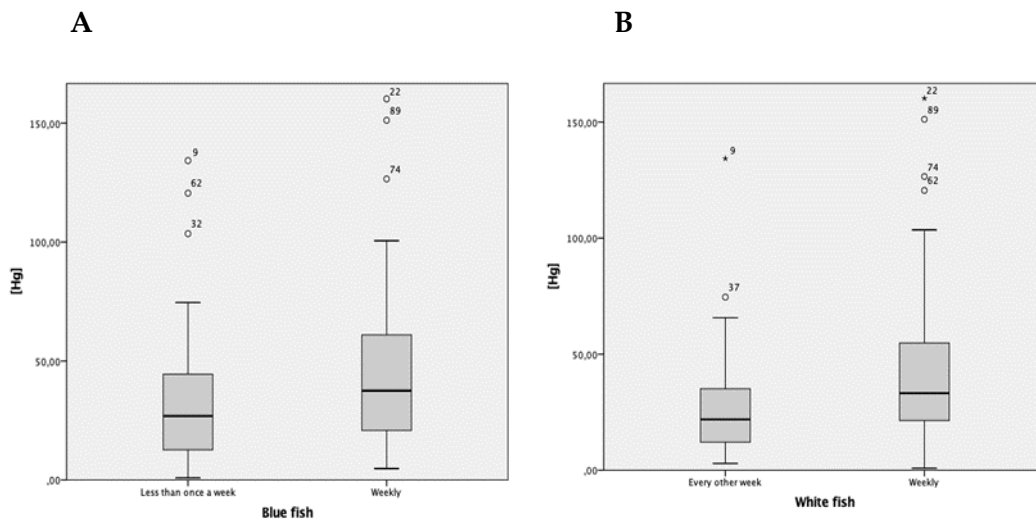


Figura 5.6. Correlación entre las concentraciones de Hg y el consumo de pescado azul (Rho de Spearman 0,23,  $p < 0.018$ ) y pescado blanco (Rho de Spearman 0.35,  $p < 0.001$ ). (A) Las concentraciones de Hg detectada son significativamente superiores en aquellos casos en los que el consumo de pescado

azul es semanal; **(B)** Las concentraciones de Hg detectada son significativamente superiores en aquellos casos en los que el consumo de pescado blanco es semanal

Hemos encontrado una significativa correlación positiva entre el consumo de verduras y la concentración de Hg (Rho Spearman 0.226  $p < 0.022$ ). Además, encontramos una correlación negativa entre el consumo de leche y la concentración de arsénico en la placenta (Rho Spearman -0.63  $p < 0.012$ ). Por otro lado, hemos observado relación entre las concentraciones de Hg y Cd, y el consumo de tabaco durante el embarazo. En el grupo de mujeres fumadoras, observamos concentraciones significativamente mayores de Cd y Hg cuando el hábito se mantuvo durante el embarazo (41.3 (DE 19.4) frente a 27.2 (DE 4.4),  $p = 0.02$ ; 55.3 (DE 46.3) frente a 25.3 (DE 16.1),  $p = 0.02$ , respectivamente).

No hemos observado relación entre la concentración de metales pesados en la placenta y la edad gestacional en el momento del parto. Sin embargo, hemos observado una correlación negativa estadísticamente significativa (Rho Spearman: -0.151  $p < 0.05$ ) entre la concentración de Hg y el peso fetal (Figura 5.7).

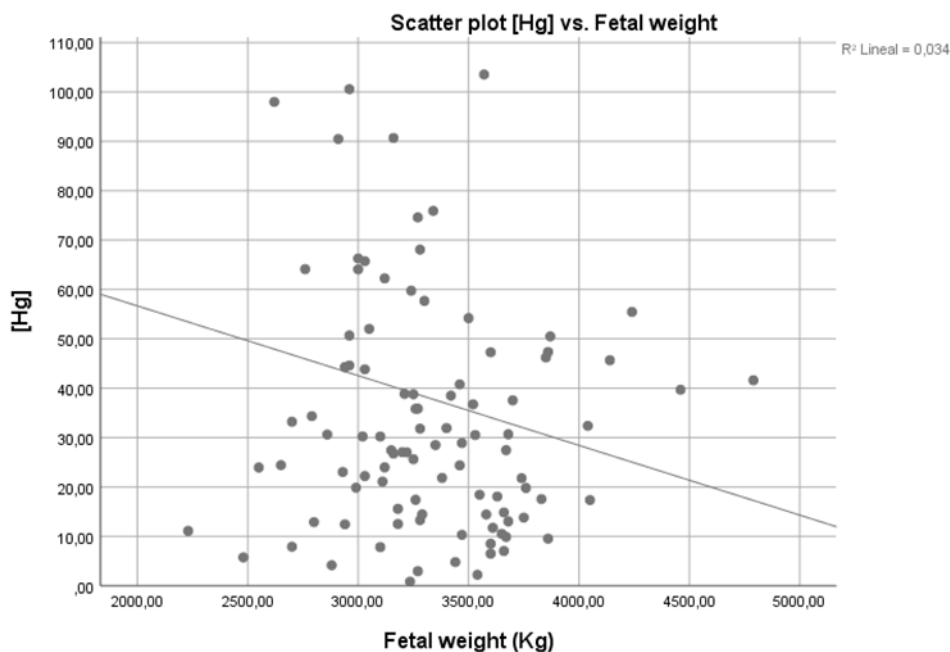


Figura 5.7. Concentración placentaria de Hg según el peso fetal.

El sexo fetal se mostró como un factor de confusión de esta asociación. Ajustando por sexo, en el grupo femenino, las concentraciones de Hg en la placenta predijeron en gran medida los valores de peso fetal, como se ve en la Tabla 5.34 y la Figura 5.8.

Tabla 5.34. Estimaciones de los parámetros del modelo de regresión lineal simple en las concentraciones de Hg en la placenta en función del peso fetal en el grupo femenino

Peso fetal	Coeficientes desestandarizados			
	B	Std. Error	t	Sig.
(Constante)	624.207	1805.31	0.346	0.000
[Hg] ng/g	-4.072	1.511	-2.694	0.010
Edad gestacional en el nacimiento	71.404	45.879	1.556	0.127

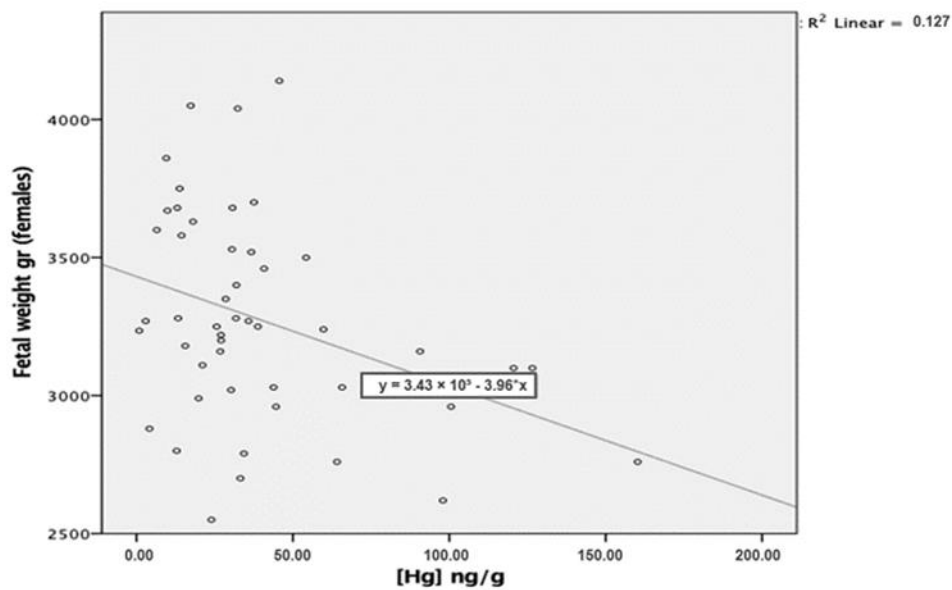


Figura 5.8. Concentraciones placentarias de Hg en el subgrupo femenino

Con relación a las concentraciones de Pb, hemos observado que en los casos en los que las concentraciones se encontraban por encima del valor de la mediana el consumo de agua del grifo era significativamente más frecuente (Chi-Square

3.848  $p < 0.05$ ), tal y como se muestra en la Figura 5.9. No hemos encontrado relación entre estas y consumos específicos, hábitos tóxicos o prematuridad o peso fetal.

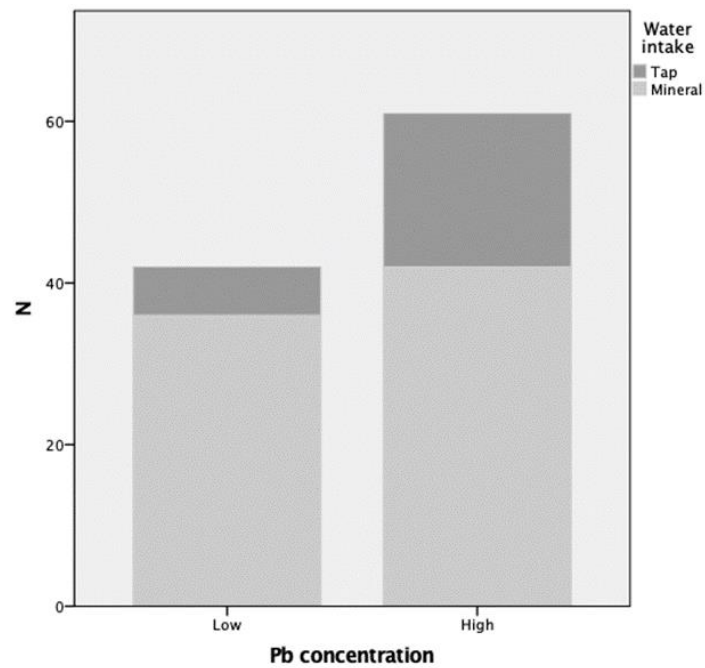


Figura 5.9. Consumo de agua de grifo y agua mineral en función de la concentración de Pb



## **VI - DISCUSIÓN**





## VI - DISCUSIÓN

### 6.1. ESTUDIO I – DIETA MEDITERRÁNEA

Las participantes del estudio presentaron una edad media de  $31,7\pm 5,9$  años, distribuyéndose la muestra entre los 18 y 48 años. Según el Instituto Nacional de Estadística, la edad media de maternidad en España en 2021 es de 31,5 años (INE, 2021), por lo que podemos decir que es representativa de la población. Del total de las 300 embarazadas, 102 mujeres presentaron una edad igual o superior a 35 años, considerándose mujeres de edad avanzada según la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) desde 1958, y aumentando el riesgo de favorecer complicaciones obstétricas y del nacimiento (Chamy et al., 2009).

Referente a la formación académica de nuestra población, el nivel académico resultó ser baja, ya que el 54% de los casos presentaron solo estudios secundarios. En el año 2020, un 34,1% de mujeres (de 25 a 64 años) tenían un nivel de formación correspondiente a primera etapa de educación secundaria e inferior (INE, 2020). Sin embargo, el 69% de las mujeres encuestadas respondieron estar en posesión de trabajo a tiempo completo o a tiempo parcial, siendo superior a los datos emitidos por el INE en el 2020, que muestran una tasa de empleo en la población malagueña en mujeres del 40,13% en el último trimestre del año.

En cuanto al estado civil hay una proporción mayor de mujeres solteras (o en pareja) que deciden tener hijos sin estar casados frente a las que sí lo están (55% vs 45%). Mientras que hace dos décadas, la gran mayoría de los hijos nacían a continuación del matrimonio de sus padres, hoy en día se produce en un contexto no matrimonial.

Principalmente, las participantes del primer estudio eran de procedencia española, representando el 82,7% de los casos. No obstante, hubo participación de mujeres de diferentes nacionalidades. El Hospital Materno Infantil es el mayor centro asistencial de la provincia de Málaga por lo que anualmente alberga un gran número de mujeres de diferentes nacionalidades y de diversas partes del mundo.

La ganancia de peso durante el embarazo ha sido objeto de especial atención ya que puede tener repercusión en el peso y crecimiento del feto. Aquellas mujeres con una ganancia de peso gestacional superior a la recomendada presentan un aumento en el riesgo de padecer complicaciones en el embarazo como hipertensión, diabetes mellitus, coledocolitiasis, embarazos prolongados, retraso en el crecimiento intrauterino, anemia, infecciones en las vías urinarias y desórdenes en la lactancia (Minjarez-Corral et al., 2014). Por lo general, para una mujer con un peso saludable (índice de masa corporal de 18,5 a 24,9) el aumento de peso debe oscilar entre 11,5 y 16 kilogramos, según el Instituto de Medicina y Consejo Nacional de Investigación. En nuestro estudio, la media del peso total ganado fue de  $11,2 \pm 5,4$  kilogramos, por lo tanto, entra dentro de los límites aconsejables.

Durante la gestación pueden presentarse problemas que interfieran en el transcurso normal del embarazo, por lo tanto, es de vital importancia tener una valoración de la situación de cada mujer con el objetivo de detectar posibles riesgos obstétricos y clínicos. El Instituto Nacional de la Salud Infantil y Desarrollo Humano Eunice Kennedy Shriver (NICHD) propone que los principales factores que generan riesgo para el embarazo son problemas de salud existentes como presión arterial alta, síndrome del ovario poliquístico, diabetes, enfermedad renal, enfermedad autoinmune, enfermedad de la tiroides, infertilidad, enfermedades de transmisión sexual u obesidad; factores maternos como la edad, embarazo adolescente o después de los 35 años; factores del estilo de vida, como el consumo de alcohol, tabaquismo o exposición a teratógenos; y condiciones del embarazo como embarazo múltiple, diabetes gestacional o preeclampsia y eclampsia (NICHD, 2018). El 29,7% de las pacientes contestaron tener un embarazo de alto riesgo, un porcentaje bajo teniendo en cuenta que muchas mujeres respondieron incorrectamente a esta pregunta debido al desconocimiento real de lo que suponía presentar un embarazo de riesgo obstétrico. No obstante, la principal causa de riesgo en nuestra población de estudio fue el hipotiroidismo. Esto no es de extrañar ya que el hipotiroidismo es la patología tiroidea más frecuente en la población y también en la embarazada, pudiendo presentarse entre un 0.3 a 2.5% de ellas (Hidalgo, 2013).

El feto en desarrollo es especialmente susceptible a los contaminantes ambientales. Se ha demostrado efectos adversos tanto en la madre como en el

embarazo, siendo los más destacados, parto prematuro, bajo peso al nacer, restricción del crecimiento intrauterino, anomalías congénitas o incluso pérdida del embarazo (Grippio et al., 2018). Entre el 20 y el 30% de las mujeres embarazadas sangran en las primeras 20 semanas del embarazo, provocando la mitad de ellas un aborto espontáneo. Considerada como la complicación más común y grave del embarazo temprano, presenta una incidencia del 17 al 22% de todos los embarazos reconocidos (García-Enguádanos et al., 2002). En nuestro estudio, el 31,7% de las encuestadas presentaron uno o más de un aborto previo, existiendo como posibles factores de riesgo presentar un embarazo añoso, sobrepeso o afecciones crónicas como, por ejemplo, la diabetes, enfermedades del tiroides, hipertensión u otras.

Además, también existen otros factores relacionados con el estilo de vida que pueden comprometer el correcto funcionamiento de la gestación como es la drogadicción, el tabaquismo o el consumo de alcohol o incluso de grandes cantidades de cafeína.

El consumo de tabaco durante la etapa gestacional es perjudicial tanto para la madre como para el recién nacido, con efectos que pueden persistir a lo largo de los años. En España, los datos más recientes obtenidos de un metaanálisis en 2015 apuntan que la prevalencia de consumo de tabaco en mujeres embarazadas era del 26,0% (Lange et al., 2018). No obstante, un estudio de Martínez-Frías et al (Martínez-Frías et al., 2005) señaló diferencias significativas en la prevalencia de consumo de tabaco en el embarazo en función de la Comunidad Autónoma. Los resultados de nuestro estudio reflejaron que el 33,7% de las encuestadas fumaban antes del embarazo y un 10,7% mantuvieron ese hábito durante el transcurso del mismo, sobre todo, con tabaco rubio y con una media de 4,9 cigarrillos/día.

La cafeína es un alcaloide que actúa como estimulante del sistema nervioso central y es la sustancia psicoactiva más consumida en todo el mundo (Gonzalez de Mejia & Ramirez-Mares, 2014). Aunque el consumo de cafeína en adultos puede resultar beneficioso para ciertas enfermedades, también se ha demostrado que el consumo materno durante el embarazo puede producir complicaciones gestacionales (Poole et al., 2017). Las recomendaciones de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) y el Instituto Americano de Medicina han limitado su consumo diario a 200 mg/día (EFSA, 2015) (Institute of Medicine, 2014), es decir, la cafeína que se encuentra en dos tazas de café, cinco latas de cola

o una bebida energizante. El 44% de las mujeres encuestadas en nuestro trabajo afirmaron consumir cafeína diariamente durante el embarazo, mientras que solo un 14,7% respondieron consumir cafeína nunca o casi nunca.

Con respecto al alcohol se ha manifestado en diferentes estudios (R. C. Carter et al., 2021)(Sozo et al., 2013) que un consumo elevado de etanol conduce a disminuciones significativas en el contenido hepático de hierro férrico y en la expresión génica de la hormona reguladora del hierro hepcidina, aumentando los niveles de ARNm de ferroportina y de la proteína ferroportina en aquellos animales expuestos a etanol y observándose una alteración en la homeostasis del hierro, pudiendo provocar, por tanto, alteraciones en el suministro de oxígeno a los tejidos y en múltiples reacciones enzimáticas, incluidas las involucradas en las vías del estrés oxidativo.

Tradicionalmente, la prescripción del ejercicio físico durante el embarazo resultaba muy cautelosa. Se aconsejaba guardar reposo absoluto a la mujer para evitar posibles complicaciones, sin embargo, hoy en día podemos asegurar que esto es una contraindicación para la salud materno fetal. Numerosas investigaciones respaldan los numerosos beneficios que guarda la realización diaria de ejercicio físico. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) recomiendan la práctica regular de actividad física de intensidad moderada durante 20 – 30 minutos todos los días o, al menos, la mayoría de días de la semana durante el embarazo y el posparto (ACOG, 2015). Estas pautas fueron recomendadas con el fin de evitar ciertas complicaciones durante el periodo gestacional como el desarrollo de diabetes, trastornos hipertensivos o alteraciones del crecimiento fetal (Dipietro et al., 2019).

A pesar de que, actualmente, existe un gran conocimiento científico de los múltiples beneficios que genera dicha práctica, tanto en la salud de la madre como del bebé, la mayoría de las mujeres no cumplen las recomendaciones que se les requiere en cuanto a ejercicio físico, mostrando niveles de actividad intermedios e incluso sedentarios. En nuestro estudio, tan solo el 12,7% de las mujeres consideraron que su nivel de actividad era activo. Sin embargo, cuando se les preguntó acerca de los días que practicaba ejercicio físico a la semana, solo el 7,7% contestaron realizar 5 o 6 días a la semana, mientras que ninguna contestó realizar todos los días. Según datos recopilados a través de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES) recogidos entre 2007 y 2014, entre el

23% y el 29% de las embarazadas estadounidenses cumplieron con las pautas mínimas de actividad física (Hesketh & Evenson, 2016).

La contaminación ambiental, junto con el desarrollo industrial y el aumento de la población, está creciendo de manera acelerada con el paso del tiempo. Todos estos factores pueden provocar la contaminación del agua, y, consecuentemente, la de ríos y mares, siendo un problema primordial para el consumo del ser humano. Gozar de agua potable segura es fundamental para la salud y bienestar de los ciudadanos y evitar enfermedades relacionadas con contaminantes inorgánicos como el arsénico, el cobre, el plomo o el nitrato. La exposición fetal o en los primeros momentos de la infancia a estos compuestos pueden causar daños neurológicos o problemas de desarrollo permanentes (HEALTH et al., 2016). Casos como los ocurridos en Washington, DC, en 2003-2004 (Guidotti et al., 2007) sobre contaminación de plomo en los sistemas de agua municipales o los acontecidos en Flint, Michigan, en 2014 (Hanna-Attisha et al., 2016) ponen de manifiesto la importancia para la salud pública de responder con firmeza a los peligros de la contaminación. En el caso del plomo, la contaminación suele provenir del sistema de distribución, y no de la fuente tratada, ya que las casas antiguas eran construidas con plomería y accesorios de plomo. No obstante, del total de las encuestadas tan solo el 6,7% respondieron consumir agua del grifo, un número bastante bajo que puede ser explicado por la preocupación de la mala calidad del agua del grifo, la falta de un sistema de tratamiento en el hogar o la presencia de niños.

En relación al consumo de complementos vitamínicos durante el embarazo, el 96,7% de la muestra respondieron haber tomado algún tipo de suplemento. El consumo principal fue el aporte de hierro y ácido fólico, siendo la causa principal del suplemento de hierro por déficit, mientras que para el ácido fólico el motivo principal fue preventivo. La suplementación de hierro y ácido fólico durante la gestación es una acción eficaz y recomendada para reducir la anemia materna, la sepsis puerperal, el bajo peso al nacer y el parto prematuro (King et al., 2021). La falta de hierro es la deficiencia de micronutriente más común en el mundo que afecta a mujeres embarazadas, pudiendo provocar efectos adversos en los resultados del embarazo (Michael K. Georgieff et al., 2019). La OMS calcula una prevalencia de anemia en el mundo del 41,8% durante el embarazo, atribuyéndose la mitad de los casos a deficiencia de hierro (Lopez et al., 2016). En

relación al ácido fólico diferentes estudios han coincidido que puede existir una relación entre la disminución del riesgo de preeclampsia y la suplementación de multivitaminas que contienen ácido fólico (Liu et al., 2018) (Wen et al., 2016).

Como hemos comentado anteriormente, existen numerosos estudios que corroboran los beneficios que aportan seguir una dieta mediterránea y más en especial durante el embarazo. Con respecto a uno de los principales objetivos de nuestro trabajo que era conocer el grado de adherencia a la DM, cabe señalar que el 58% de las participantes respondieron creer mantener una dieta de tipo mediterránea, sin embargo, una vez que realizaron el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos solo el 9,6% de las encuestadas mostraron una adherencia alta a la DM y un 0,7% una adherencia muy alta según el índice de Trichopoulou. El porcentaje mayor de las encuestadas corresponde a una adherencia media, con un 46,3% de los casos. Hay que destacar que la mayoría de estudios llevados a cabo informan de una adherencia a la DM de baja a moderada en las poblaciones mediterráneas. La adherencia media es la categoría más prevalente en los estudios que proporcionan datos acerca de la distribución de la población en las categorías de adherencia a la DM (Obeid et al., 2022). No obstante, para entender las razones de la variabilidad de dicha adherencia en los distintos grupos es necesario examinar diferentes factores que resulten determinantes como la edad, lugar de residencia, nivel socioeconómico y educativo o estilo de vida.

Tras analizar la asociación entre la adherencia a la DM y las variables sociodemográficas, tan solo encontramos diferencias significativas en la situación laboral de las participantes, de manera que aquellas que trabajaban a tiempo parcial presentaron una adherencia más baja ( $\chi^2=36,607$ ,  $p=0,001$ ). La dieta mediterránea tradicional no es solo el consumo de un grupo de alimentos saludables, sino también un modelo cultural basado en la selección, el procesamiento y la dispersión de los alimentos, junto con un estilo de vida favorable como el ejercicio físico o el descanso adecuado. En la actualidad, vivimos en una sociedad llena de prisas donde el patrón dietético se caracteriza más por alimentos procesados y llenos de calorías, pero muy pobres en nutrientes. Probablemente la inestabilidad económica y laboral que describe a este tipo de personas influyen en la manera de alimentarse, caracterizado por una dieta basada más en alimentos de comida rápida que en comidas elaboradas con

productos naturales. Además, está demostrado que cuanto mayor es el nivel de estudios y socioeconómico, mayor es la percepción que existe sobre la importancia de la salud y el autocuidado.

Otra de las variables analizadas fue la asociación entre la adherencia a la DM y el alto riesgo obstétrico, así como con variables relacionadas con antecedentes familiares y personales. Pudimos comprobar que existe una mayor proporción de mujeres con una adherencia mayor a la DM en aquellas que presentan un embarazo de alto riesgo, posiblemente por el hecho de presentar una concienciación mayor a mantener unas pautas saludables para mantener un correcto desarrollo del embarazo y proteger la salud del futuro bebé. Del mismo modo, existe una mayor proporción de mujeres con una adherencia menor a la DM en aquellas que presentaron algún tipo de patología crónica. Los índices de DM han sido utilizados a lo largo del tiempo para investigar la asociación entre la adherencia a la DM y el riesgo de padecer enfermedades crónicas. Se ha observado que mantener una dieta saludable a largo plazo y, en concreto, unos hábitos dietéticos propios de las regiones mediterráneas previenen el riesgo de desarrollar ciertas enfermedades, como por ejemplo la diabetes mellitus (Georgoulis et al., 2014) o enfermedades cardiovasculares (Widmer et al., 2015). Por tanto, no es de extrañar que en nuestros resultados exista una relación directa entre la adherencia a la DM y las patologías crónicas.

Los datos referidos a hábitos de vida relacionados con el consumo de alcohol no fueron concluyentes debido a que prácticamente la mayoría de mujeres no consumieron alcohol durante el embarazo.

Las mujeres con un nivel de actividad física moderada o escasa han presentado una adherencia baja a la dieta mediterránea. Generalmente, un estilo de vida saludable va ligado a una dieta equilibrada en calidad y cantidad y a la práctica diaria de ejercicio físico. La obesidad es uno de los problemas médicos más común en el mundo y se prevé que afecte al 21% de las mujeres en todo el mundo para 2025 (Di Cesare et al., 2016). En Estados Unidos, la prevalencia es mayor, afectando al 25% de las mujeres que se quedan embarazadas (Ogunwole et al., 2021), pudiendo provocar resultados adversos en la salud materna y neonatal.

Otro de los objetivos planteados fue evaluar la posible influencia de la adherencia a la dieta mediterránea con los resultados obstétricos y perinatales de

las gestantes. Se ha examinado que aquellas mujeres con una adherencia baja a la DM presentan mayor proporción de casos de cesárea. Estudios previos han señalado una posible asociación entre el estilo de vida, basado en la dieta y la actividad física durante el embarazo, con un número reducido de cesáreas (Group, 2017).

Tras examinar los grupos de alimentos contemplados principalmente en la Dieta Mediterránea, encontramos que el 73,3% de las embarazadas consumen aceite de oliva diariamente. Según el estudio PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea) se recomienda un consumo diario de 50 mililitros de aceite de oliva virgen extra, preferiblemente crudo, lo que equivaldría a unas cuatro o cinco cucharadas al día. Además de ser un elemento clave en la dieta su consumo puede prevenir de enfermedades cardiovasculares, así como del deterioro cognitivo o la depresión (Martínez-Lapiscina et al., 2013).

Las frutas y verduras son primordiales en la dieta mediterránea, y en general, en cualquier dieta que se aprecie. En nuestros resultados, al menos el 63,6% de las embarazadas respondieron consumir fruta diariamente y un 47% verduras. Aunque lo ideal es tomar cinco raciones de fruta y verduras al día, tan solo el 18,3% y el 6,3% respectivamente contestaron comer más de una vez al día dichos alimentos. Otro de los componentes básicos en nuestra dieta son los cereales. El 67,7% de las encuestadas confirmaron consumir diariamente algún tipo de cereal, fundamentalmente pan o cereales en el desayuno. En contrapartida, el 63,3% de nuestra población consumió más de dos veces a la semana bollería y pastelería.

Donde se ha comprobado una adherencia más baja a la dieta mediterránea ha sido en el consumo de pescado. Solo el 39% de las participantes consumieron 2-4 veces a la semana pescado durante el embarazo. Mientras que, para las legumbres, los resultados fueron aún más bajos: el 29,3% hicieron un consumo recomendable (2-4 veces a la semana) durante el embarazo.

En líneas generales, las participantes tuvieron durante el embarazo (y antes del embarazo) un consumo mayor de carne que de pescado. El 95,7% comieron, durante la gestación, algún tipo de carne mínimo 2-4 veces a la semana, mientras que para el pescado fue del 48%.

Durante la entrevista, se preguntó por el consumo de ciertos alimentos como el jamón serrano, el queso o el marisco. Nos encontramos con un gran



número de pacientes que contestaron no consumir durante el embarazo por miedo a resultar perjudicial para el feto.

## 6.2. ESTUDIO II – METALES PESADOS

Este trabajo corresponde a un estudio observacional transversal sobre la posible exposición de contaminantes ambientales durante el embarazo y la concentración de metales pesados en placenta. Evaluamos los niveles de cuatro metales pesados como son el arsénico, el cadmio, el plomo y el mercurio en una muestra de 103 placentas de mujeres que dieron a luz en el hospital regional de Málaga. La placenta es una matriz biológica de exposición para diferentes contaminantes orgánicos e inorgánicos, por tanto, nos permite obtener información acerca de la exposición de la madre y del feto a posibles contaminantes. Es más, la concentración de metales pesados en la placenta se correlaciona con la concentración en cordón umbilical y en diferentes tejidos fetales como riñón, hígado o cerebro (Tong et al., 2021).

Nuestros resultados confirman el depósito de metales pesados en la placenta a término, si bien, a pesar de tratarse de una población homogénea, la frecuencia de exposición parece ser variable. Con relación al As, la concentración media para los 103 casos ha sido de 44,8 ng/g (DE 276,0). Sin embargo, solo hemos encontrado concentraciones detectables en el 14.56% de las muestras, aunque en estos casos las concentraciones han sido elevadas. En uno de los casos, hemos encontrado una concentración excesivamente elevada (2756,56 ng/g) sin que pudiéramos detectar ningún tipo de exposición personal o profesional específica. Cabe señalar que el recién nacido fue diagnosticado de una cardiopatía compleja tipo atresia de válvula tricúspide. En los restantes casos en los que se ha detectado As en la placenta la concentración media fue de 133,4 ng/g (DE 101,8), mayor de la descrita por otros autores en estudios previos (Punshon et al., 2015). En un estudio de defectos del tubo neural en el norte de China (Jin et al., 2009), entre los controles, las concentraciones de arsénico en la placenta fueron de 11,8 ng/g de media. En otro estudio, donde las participantes vivían cerca de una fundición de cobre en Bulgaria (Tabacova et al., 1994), se detectaron concentraciones medias de arsénico de 23 ng/g en las placentas de las participantes que vivían cerca de la fundición, mientras que en los controles se detectó una media de 7 ng/g de

arsénico. Por otro lado, un estudio en Chile (Llanos & Ronco, 2009) sobre las concentraciones placentarias de metales pesados y el crecimiento fetal muestra niveles de 170 ng/g en el grupo control y 280 ng/g en el grupo de restricción del crecimiento fetal, aún mayores a las detectadas en nuestra muestra. Aunque la concentración de As es mayor en los casos de ingesta de agua del grifo (145 ng/g [DE 549,0] frente a 12.5 ng/g [DE 50,4]), estas diferencias no alcanzan diferencias significativas. Sin embargo, es llamativa la significativa correlación negativa entre el consumo mensual de leche y la concentración de As, en la que pueden influir los posibles efectos quelantes de algunos compuestos de la leche (taurina, vitamina A, o vitamina E) (Flora et al., 2005) (Sanyal et al., 2020).

La concentración media de Cadmio detectada en nuestro estudio fue de 17.9 ng/g (DE 23,8), sin embargo, solo se encontraron valores detectables en el 44.6% de los casos, siendo en estos casos la concentración media de 40,1 ng/g (DE 19,3). Las concentraciones comunicadas en la literatura son variables, oscilando entre 1 y 6 ng/g y 30 ng/g en placentas de poblaciones no expuestas (Iyengar & Rapp, 2001b) (Tsuchiya et al., 1984). Elevadas concentraciones de Cd se han asociado a factores como el consumo de tabaco (Esteban-Vasallo et al., 2012), y más recientemente, en un estudio español (Lozano et al., 2022), con la ingesta de patatas en determinadas áreas del país. En España la prevalencia de consumo de tabaco en mujeres embarazadas es del 26,0% (Lange et al., 2018) (Needham et al., 2011), oscilando entre el 19% y el 34% (Mateos-Vílchez et al., 2014) (Pitkin et al., 1976). En nuestro estudio, la proporción de mujeres que fumaban antes del embarazo fue del 33%, y el 16,5% mantuvo este hábito. Además, el 35% de las pacientes afirmaron estar expuestas al humo del tabaco durante el embarazo. La relación de [Cd] con la edad de la gestante observada en nuestro estudio había sido puesta de manifiesto en estudios previos (Al-Saleh et al., 2011) y podría estar producido por los efectos de la exposición crónica.

En todas las muestras de placenta se encontraron concentraciones significativas de Hg, siendo el valor medio de 38,1 ng/g (DE 30,4). Estudios previos informan concentraciones de Hg muy variables dependiendo de la población de referencia. Fundamentalmente en poblaciones con alto consumo de pescado (Tsuchiya et al., 1984) (Needham et al., 2011) o procedentes de áreas urbanas industrializadas (Tsuchiya et al., 1984) las concentraciones aumentan, alcanzando valores medios entre 87 ng/g y 144 ng/g respectivamente, mientras

que en poblaciones con menor exposición y bajo consumo de pescado las concentraciones son menores, en torno a 1,4 ng/g (Pitkin et al., 1976). Podríamos decir que nuestros resultados son indicativos de un importante nivel de exposición, posiblemente debido al nivel de consumo de pescado y al hábito tabáquico. Con relación a los hábitos de alimentación, atendiendo a los datos facilitados por el Ministerio español de agricultura, pesca y alimentación, el consumo de pescado se ha incrementado en los últimos años, siendo el promedio en nuestro entorno de 22,96 Kg de pescado por habitante y año, casi un 10% mayor que el del año anterior (Gobierno de España, 2021).

La relación entre niveles de Hg (Murcia et al., 2016) y otros metales pesados y variables antropométricas fetales ha sido puesta de manifiesta en estudios previos en los que hay pruebas de su paso transplacentario (Punshon et al., 2019), habiéndose llegado a identificar algunas moléculas transportadoras de Hg (Bridges et al., 2012) (Granitzer et al., 2020). Según nuestros resultados es posible señalar cierto efecto de la exposición al mercurio durante el embarazo sobre el crecimiento fetal, y al igual que en otros estudios realizados en nuestro país, el efecto es más llamativo en el caso de los recién nacidos niñas (Freire et al., 2019), apuntando a la posibilidad de cierta susceptibilidad determinada genéticamente.

Hemos encontrado concentraciones detectables de Pb en 84 muestras de las 103 estudiadas. La concentración media de Pb en la población global fue de 70,08 (DE 65,2), mayor de detectada en un estudio previo realizado en nuestra comunidad (Cerrillos et al., 2019), en la que la concentración de Pb fue de 41,9 (DE 14,9). La única variable relacionada con la existencia de depósitos de Pb en las placentas estudiadas fue la ingesta de agua del grifo. Como es sabido, el agua se puede contaminar del plomo existente tanto en las tuberías como en los materiales de fontanería utilizados en los edificios y construcciones (Levallois et al., 2018). El impacto de la acumulación de Pb en la salud pública, especialmente en el neurodesarrollo infantil, aumenta la preocupación por el control de la exposición diaria a alimentos contaminados la exposición al Pb a través de los alimentos habiéndose establecido estrategias legislativas europeas, cuyo objetivo es reducir la exposición a este contaminante (Gobierno de España Aesan, 2021) (Unión Europea, 2018).



## **VII - CONCLUSIONES**



## VII CONCLUSIONES

1. El perfil dietético de las encuestadas durante el periodo gestacional se basa en el consumo de lácteos, frutas y verduras una vez al día. Una ingesta de carnes y huevos elevada, entre 2-4 veces a la semana. Consumo de pescado semanal, con una pieza a la semana. Un consumo de legumbres insuficiente (1 vez a la semana). Un consumo diario de cereales y aceites. Mientras que la ingesta de bollería alcanza niveles elevados, ya que el consumo excede 3 veces a la semana.
2. El índice de Trichopoulou indica que el 40,7% del total de las encuestadas presentan una adherencia mínima a la dieta mediterránea. Tan solo un 9,6% y un 0,7% presentan una adherencia alta y muy alta a la DM.
3. Las mujeres con una adherencia a la dieta mediterránea más alta presentan resultados obstétricos y perinatales más favorables (puntuaciones significativamente mayores en el test de Apgar al quinto minuto y menos casos de cesáreas).
4. En el 100% de los casos estudiados del segundo estudio, hay concentraciones detectables en el tejido placentario de algún metal pesado. En concreto, se encontraron depósitos de Hg en todos los casos.
5. El consumo pescado, agua del grifo y tabaco se asoció con mayores concentraciones de metales pesados en la placenta.





# **VIII – LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN**



## VIII –LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Referente al estudio de metales pesados una de las dificultades que se presentaron fue la imposibilidad de realizar el estudio de anatomía patológica por falta de recursos y personal. No obstante, esta línea de investigación está abierta a futuras colaboraciones.

En la interpretación de los resultados hay que tener en cuenta una serie de limitaciones metodológicas. Una de ellas es el tipo de cuestionario de alimentos consumidos. Como es un cuestionario realizado a través de una entrevista personal, algunas respuestas pueden estar sujetas a sesgo de deseabilidad, y algunas mujeres pueden sentirse cohibidas cuando se trata de responder la verdad. Por otro lado, el número de variables sociodemográficas, de consumo y de exposición es limitado, y es posible que no se incluyan algunas variables relacionadas con la exposición a metales pesados. En nuestro estudio hubo un número bajo de cesáreas ya que la muestra no fue aleatoria. Este es el resultado de un muestreo consecutivo en los días en que las matronas estaban de servicio. Por último, el número de participantes es limitado y pertenecen a una única región hospitalaria, por lo que los datos deben interpretarse teniendo en cuenta el contexto geográfico en que se llevó a cabo el estudio. A pesar de esto, nuestro trabajo utilizó una muestra más grande de placentas seleccionadas por muestreo aleatorio consecutivo, de los estudios realizados en nuestra comunidad, y destaca la necesidad de desarrollar estrategias de salud pública para reducir la exposición de la población en general, y específicamente de mujeres embarazadas, a metales pesados.

Cabe señalar que los depósitos de metales pesados son el resultado de la exposición a contaminantes ambientales por lo que la situación ideal es aquella en la que los depósitos no existen. No se ha establecido como segura una determinada concentración de metales pesados en ninguna matriz biológica, aunque para algunos metales se han descrito concentraciones en sangre como los límites a partir de los cuales aparecen las manifestaciones clínicas. No existen descripciones previas de concentraciones tolerables de metales pesados en la

placenta. Por otro lado, la imposibilidad de cuantificación no descarta la existencia del contaminante ya que los límites detectables suelen ser inferiores a los límites cuantificables. Por lo tanto, es posible que la exposición a estos contaminantes sea mayor que la descrita en nuestro trabajo.

Nuestros hallazgos plantean el reto de estudiar los efectos del As, Cd, Pb y Hg sobre la salud futura de los niños, especialmente en su neurodesarrollo, así como la eficacia de medidas de salud pública para reducir la exposición de las mujeres embarazadas a estos contaminantes.

# **IX - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**



## IX – REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abbott, L. C., & Nigussie, F. (2021). Mercury Toxicity and Neurogenesis in the Mammalian Brain. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(14). <https://doi.org/10.3390/IJMS22147520>
2. ACOG. (2015). ACOG Committee Opinion No. 650: Physical Activity and Exercise During Pregnancy and the Postpartum Period. *Obstetrics and Gynecology*, 126(6), e135–e142. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001214>
3. Affret, A., Severi, G., Dow, C., Rey, G., Delpierre, C., Boutron-Ruault, M., Clavel-Chapelon, F., & Fagherazzi, G. (2017). Socio-economic factors associated with a healthy diet: results from the E3N study. *Public Health Nutrition*, 20(9), 1574–1583. <https://doi.org/10.1017/S1368980017000222>
4. Al-Saleh, I., Shinwari, N., Mashhour, A., Mohamed, G. E. D., & Rabah, A. (2011). Heavy metals (lead, cadmium and mercury) in maternal, cord blood and placenta of healthy women. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 214(2), 79–101. <https://doi.org/10.1016/J.IJHEH.2010.10.001>
5. Al-Saleh, I., Shinwari, N., Mashhour, A., & Rabah, A. (2014). Birth outcome measures and maternal exposure to heavy metals (lead, cadmium and mercury) in Saudi Arabian population. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 217(2–3), 205–218. <https://doi.org/10.1016/J.IJHEH.2013.04.009>
6. Alsaffar, A. (2016). Sustainable diets: The interaction between food industry, nutrition, health and the environment. *Food Science and Technology International = Ciencia y Tecnologia de Los Alimentos Internacional*, 22(2), 102–111. <https://doi.org/10.1177/1082013215572029>
7. Amati, F., Hassounah, S., & Swaka, A. (2019). The Impact of Mediterranean Dietary Patterns During Pregnancy on Maternal and Offspring Health. *Nutrients*, 11(5). <https://doi.org/10.3390/NU11051098>

8. American Diabetes Association. (2019). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*, 42(Suppl 1), S13–S28. <https://doi.org/10.2337/DC19-S002>
9. Arroyo, H. A., & Fernández, M. C. (2013). Environmental toxic and its effect on neurodevelopment. *Medicina*, 73 Suppl 1, 93–102.
10. Asela, D., Del Puerto Rodríguez, M., Susana, D., Tamayo, S., Daniel, L., & Palacio Estrada, E. (2014). Efectos de los plaguicidas sobre el ambiente y la salud. *Revista Cubana de Higiene y Epidemiología*, 52(3), 372–387. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-30032014000300010&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30032014000300010&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
11. Assaf-Balut, C., García De La Torre, N., Durán, A., Fuentes, M., Bordiú, E., Del Valle, L., Familiar, C., Ortolá, A., Jiménez, I., Herraiz, M. A., Izquierdo, N., Perez, N., Torrejon, M. J., Ortega, M. I., Illana, F. J., Runkle, I., De Miguel, M. P., Montañez, C., Barabash, A., ... Calle-Pascual, A. L. (2017). A Mediterranean diet with additional extra virgin olive oil and pistachios reduces the incidence of gestational diabetes mellitus (GDM): A randomized controlled trial: The St. Carlos GDM prevention study. *PLoS ONE*, 12(10). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0185873>
12. Baena Díez, J. M., del Val García, J. L., Tomàs Pelegrina, J., Martínez Martínez, J. L., Martín Peñacoba, R., González Tejón, I., Raidó Quintana, E. M., Pomares Sajkiewicz, M., Altés Boronat, A., Álvarez Pérez, B., Piñol Forcadell, P., Rovira España, M., & Oller Colom, M. (2005). Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo en atención primaria. *Revista Española de Cardiología*, 58(4), 367–373. <https://doi.org/10.1157/13073893>
13. Baker, H., DeAngelis, B., Holland, B., Gittens-Williams, L., & Barrett, T. (2002). Vitamin profile of 563 gravidas during trimesters of pregnancy. *Journal of the American College of Nutrition*, 21(1), 33–37. <https://doi.org/10.1080/07315724.2002.10719191>
14. Balanza, R., García-Lorda, P., Pérez-Rodrigo, C., Aranceta, J., Bonet, M., & Salas-Salvadó, J. (2007). Trends in food availability determined by the Food and Agriculture Organization's food balance sheets in Mediterranean Europe in comparison with other European areas. *Public Health Nutrition*, 10(2), 168–176. <https://doi.org/10.1017/S1368980007246592>



15. Barker, D. J., Winter, P. D., Osmond, C., Margetts, B., & Simmonds, S. J. (1989). Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet (London, England)*, 2(8663), 577–580. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(89\)90710-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(89)90710-1)
16. Berry, R., Li, Z., Erickson, J., Li, S., Moore, C., Wang, H., Mulinare, J., Zhao, P., Wong, L., Gindler, J., Hong, S., & Correa, A. (1999). Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-U.S. Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention. *The New England Journal of Medicine*, 341(20), 1485–1490. <https://doi.org/10.1056/NEJM199911113412001>
17. Bhardwaj, V., Nurchi, V. M., & Sahoo, S. K. (2021). Mercury Toxicity and Detection Using Chromo-Fluorogenic Chemosensors. *Pharmaceuticals*, 14(2), 1–45. <https://doi.org/10.3390/PH14020123>
18. Bjørklund, G., Chirumbolo, S., Dadar, M., Pivina, L., Lindh, U., Butnariu, M., & Aaseth, J. (2019). Mercury exposure and its effects on fertility and pregnancy outcome. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 125(4), 317–327. <https://doi.org/10.1111/BCPT.13264>
19. Black, R., Allen, L., Bhutta, Z., Caulfield, L., de Onis, M., Ezzati, M., Mathers, C., & Rivera, J. (2008). Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences. *Lancet (London, England)*, 371(9608), 243–260. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61690-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61690-0)
20. Bridges, C. C., Joshee, L., & Zalups, R. K. (2012). Placental and fetal disposition of mercuric ions in rats exposed to methylmercury: role of Mrp2. *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)*, 34(4), 628–634. <https://doi.org/10.1016/J.REPROTOX.2012.10.001>
21. Buppasiri, P., Lumbiganon, P., Thinkhamrop, J., Ngamjarus, C., Laopaiboon, M., & Medley, N. (2015). Calcium supplementation (other than for preventing or treating hypertension) for improving pregnancy and infant outcomes. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(2). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007079.PUB3>
22. Burton, G. J., & Fowden, A. L. (2015). The placenta: a multifaceted, transient organ. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 370(1663), 20140066. <https://doi.org/10.1098/RSTB.2014.0066>
23. Bush, P. G., Mayhew, T. M., Abramovich, D. R., Aggett, P. J., Burke, M. D., & Page, K. R. (2000). A quantitative study on the effects of maternal

- smoking on placental morphology and cadmium concentration. *Placenta*, 21(2–3), 247–256. <https://doi.org/10.1053/PLAC.1999.0470>
24. Canham, R., González-Prieto, A. M., & Elliott, J. E. (2021). Mercury Exposure and Toxicological Consequences in Fish and Fish-Eating Wildlife from Anthropogenic Activity in Latin America. *Integrated Environmental Assessment and Management*, 17(1), 13. <https://doi.org/10.1002/IEAM.4313>
  25. Cardoso, B. R., Duarte, G. B. S., Reis, B. Z., & Cozzolino, S. M. F. (2017). Brazil nuts: Nutritional composition, health benefits and safety aspects. *Food Research International (Ottawa, Ont.)*, 100(Pt 2), 9–18. <https://doi.org/10.1016/J.FOODRES.2017.08.036>
  26. Cardoso, V., Mazzitelli, N., Veiga, M. A., Furlán, R., & Grandi, C. (2012). Medidas del crecimiento placentario y su relación con el peso de nacimiento y la edad gestacional. Revisión bibliográfica. *Revista Del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá*, 31(2), 69–74.
  27. Carter, A. M. (2000). Placental oxygen consumption. Part I: in vivo studies--a review. *Placenta*, 21 Suppl A(SUPPL.1). <https://doi.org/10.1053/PLAC.1999.0513>
  28. Carter, R. C., Georgieff, M. K., Ennis, K. M., Dodge, N. C., Wainwright, H., Meintjes, E. M., Duggan, C. P., Molteno, C. D., Jacobson, J. L., & Jacobson, S. W. (2021). Prenatal alcohol-related alterations in maternal, placental, neonatal, and infant iron homeostasis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 114(3), 1107. <https://doi.org/10.1093/AJCN/NQAB165>
  29. Caserta, D., Graziano, A., Monte, G. Lo, Bordi, G., & Moscarini, M. (2013). Heavy metals and placental fetal-maternal barrier: a mini-review on the major concerns. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 17(16), 2198–2206. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23893187/>
  30. Castelló, A., Boldo, E., Pérez-Gómez, B., Lope, V., Altzibar, J., Martín, V., Castaño-Vinyals, G., Guevara, M., Dierssen-Sotos, T., Tardón, A., Moreno, V., Puig-Vives, M., Llorens-Ivorra, C., Alguacil, J., Gómez-Acebo, I., Castilla, J., Gràcia-Lavedán, E., Dávila-Batista, V., Kogevinas, M., ... Pollán, M. (2017). Adherence to the Western, Prudent and Mediterranean dietary patterns and breast cancer risk: MCC-Spain study. *Maturitas*, 103, 8–15. <https://doi.org/10.1016/J.MATURITAS.2017.06.020>

31. Cazzoletti, L., Zanolin, M. E., Spelta, F., Bono, R., Chamitava, L., Cerveri, I., Garcia-Larsen, V., Grosso, A., Mattioli, V., Pirina, P., & Ferrari, M. (2019). Dietary fats, olive oil and respiratory diseases in Italian adults: A population-based study. *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 49(6), 799–807. <https://doi.org/10.1111/CEA.13352>
32. Cerrillos, L., Fernández, R., Machado, M. J., Morillas, I., Dahiri, B., Paz, S., Gonzalez-Weller, D., Gutiérrez, A., Rubio, C., Hardisson, A., Moreno, I., & Fernández-Palacín, A. (2019). Placental levels of metals and associated factors in urban and sub-urban areas of Seville (Spain). *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology: Organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*, 54, 21–26. <https://doi.org/10.1016/J.JTEMB.2019.03.006>
33. Chamy, V., Cardemil, F., Betancour, P., Ríos, M., Leighton, L., & Fricke, G. (2009). Riesgo obstétrico y perinatal en embarazadas mayores de 35 años. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*, 74(6), 331–338. <https://doi.org/10.4067/S0717-75262009000600003>
34. Charkiewicz, A. E., & Backstrand, J. R. (2020). Lead Toxicity and Pollution in Poland. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(12), 1–16. <https://doi.org/10.3390/IJERPH17124385>
35. Chatzi, L., Mendez, M., Garcia, R., Roumeliotaki, T., Ibarluzea, J., Tardón, A., Amiano, P., Lertxundi, A., Iñiguez, C., Vioque, J., Kogevinas, M., & Sunyer, J. (2012). Mediterranean diet adherence during pregnancy and fetal growth: INMA (Spain) and RHEA (Greece) mother-child cohort studies. *The British Journal of Nutrition*, 107(1), 135–145. <https://doi.org/10.1017/S0007114511002625>
36. Cherian, M. G. (1979). Metabolism of orally administered cadmium-metallothionein in mice. *Environmental Health Perspectives, Vol. 28*(February), 127–130. <https://doi.org/10.1289/ehp.7928127>
37. Coletta, J. M., Bell, S. J., & Roman, A. S. (2010). Omega-3 Fatty Acids and Pregnancy. *Reviews in Obstetrics and Gynecology*, 3(4), 163. <https://doi.org/10.3909/riog0137>
38. Concha, G., Vogler, G., Lezcano, D., Nermell, B., & Vahter, M. (1998). Exposure to inorganic arsenic metabolites during early human

- development. *Toxicological Sciences*, 44(2), 185–190. <https://doi.org/10.1006/toxs.1998.2486>
39. Córdoba-Tovar, L., Marrugo-Negrete, J., Barón, P. R., & Díez, S. (2022). Drivers of biomagnification of Hg, As and Se in aquatic food webs: A review. *Environmental Research*, 204, 112226. <https://doi.org/10.1016/J.ENVRES.2021.112226>
40. Cuervo, M., Sayon-Orea, C., Santiago, S., & Martínez, J. A. (2014). Dietary and health profiles of Spanish women in preconception, pregnancy and lactation. *Nutrients*, 6(10), 4434–4451. <https://doi.org/10.3390/NU6104434>
41. D'innocenzo, S., Biagi, C., & Lanari, M. (2019). Obesity and the Mediterranean Diet: A Review of Evidence of the Role and Sustainability of the Mediterranean Diet. *Nutrients*, 11(6). <https://doi.org/10.3390/NU11061306>
42. Danielewicz, H., Myszczyzyn, G., Dębińska, A., Myszkal, A., Boznański, A., & Hirnle, L. (2017). Diet in pregnancy – more than food. *European Journal of Pediatrics*, 176(12), 1573. <https://doi.org/10.1007/S00431-017-3026-5>
43. De-Regil, L. M., Fernández-Gaxiola, A. C., Dowswell, T., & Peña-Rosas, J. P. (2010). Effects and safety of periconceptual folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007950.PUB2>
44. de Benoist, B. (2008). Conclusions of a WHO Technical Consultation on folate and vitamin B12 deficiencies. *Food and Nutrition Bulletin*, 29(2 SUPPL.), 238–244. <https://doi.org/10.1177/15648265080292s129>
45. De la Plata Daza, M., Pantoja Garrido, M., Frías Sánchez, Z., & Rojo Novo, S. (2018). Influencia del índice de masa corporal pregestacional y ganancia ponderal materna en los resultados perinatales materno-fetales. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*, 44(1), 1–10.
46. De La Torre, N. G., Assaf-Balut, C., Varas, I. J., Del Valle, L., Durán, A., Fuentes, M., Del Prado, N., Bordiú, E., Valerio, J. J., Herraiz, M. A., Izquierdo, N., Torrejón, M. J., Cuadrado, M. A., De Miguel, P., Familiar, C., Runkle, I., Barabash, A., Rubio, M. A., & Calle-Pascual, A. L. (2019). Effectiveness of Following Mediterranean Diet Recommendations in the Real World in the Incidence of Gestational Diabetes Mellitus (GDM) and Adverse Maternal-Foetal Outcomes: A Prospective, Universal,

- Interventional Study with a Single Group. The St Carlos Study. *Nutrients*, 11(6). <https://doi.org/10.3390/NU11061210>
47. De Regil, Maria, L., Palacios, Cristina, Lombardo, Lia, K., PenaRosas, & Pablo, J. (2013). Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1(1), 1–55. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008873.pub2.Vitamin>
  48. DeSalvo, K. B., Olson, R., & Casavale, K. O. (2016). Dietary Guidelines for Americans. *JAMA*, 315(5), 457–458. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2015.18396>
  49. Di Cesare, M., Bentham, J., Stevens, G. A., Zhou, B., Danaei, G., Lu, Y., Bixby, H., Cowan, M. J., Riley, L. M., Hajifathalian, K., Fortunato, L., Taddei, C., Bennett, J. E., Ikeda, N., Khang, Y. H., Kyobutungi, C., Laxmaiah, A., Li, Y., Lin, H. H., ... Cisneros, J. Z. (2016). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet (London, England)*, 387(10026), 1377–1396. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30054-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30054-X)
  50. Di Renzo, L., Marsella, L. T., Carraro, A., Valente, R., Gualtieri, P., Gratteri, S., Tomasi, D., Gaiotti, F., & De Lorenzo, A. (2015). Changes in LDL Oxidative Status and Oxidative and Inflammatory Gene Expression after Red Wine Intake in Healthy People: A Randomized Trial. *Mediators of Inflammation*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/317348>
  51. Dias, F. M. V., Silva, D. M. de F., Doyle, F. C. de P., & Ribeiro, A. M. (2013). The connection between maternal thiamine shortcoming and offspring cognitive damage and poverty perpetuation in underprivileged communities across the world. *Medical Hypotheses*, 80(1), 13–16. <https://doi.org/10.1016/J.MEHY.2012.09.011>
  52. Dinu, M., Pagliai, G., Casini, A., & Sofi, F. (2018). Mediterranean diet and multiple health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. *European Journal of Clinical Nutrition*, 72(1), 30–43. <https://doi.org/10.1038/EJCN.2017.58>
  53. Dipietro, L., Evenson, K. R., Bloodgood, B., Sprow, K., Troiano, R. P., Piercy, K. L., Vaux-Bjerke, A., & Powell, K. E. (2019). Benefits of Physical Activity during Pregnancy and Postpartum: An Umbrella Review. *Medicine and*

- Science in Sports and Exercise*, 51(6), 1292.  
<https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001941>
54. Drewnowski, A., & Specter, S. (2004). Poverty and obesity: the role of energy density and energy costs. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 79(1), 6–16. <https://doi.org/10.1093/AJCN/79.1.6>
55. Duffus, J. H. (2002). “heavy metals” - A meaningless term? (IUPAC technical report). *Pure and Applied Chemistry*, 74(5), 793–807. <https://doi.org/10.1351/PAC200274050793/PDF>
56. Dy, J., Guan, H., Sampath-Kumar, R., Richardson, B. S., & Yang, K. (2008). Placental 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 is reduced in pregnancies complicated with idiopathic intrauterine growth Restriction: evidence that this is associated with an attenuated ratio of cortisone to cortisol in the umbilical artery. *Placenta*, 29(2), 193–200. <https://doi.org/10.1016/J.PLACENTA.2007.10.010>
57. EFSA. (2015). Scientific Opinion on the safety of caffeine. *EFSA Journal*, 13(5). <https://doi.org/10.2903/J.EFSA.2015.4102>
58. Esposito, S., Sparaco, M., Maniscalco, G. T., Signoriello, E., Lanzillo, R., Russo, C., Carmisciano, L., Cepparulo, S., Lavorgna, L., Gallo, A., Trojsi, F., Brescia Morra, V., Lus, G., Tedeschi, G., Saccà, F., Signori, A., & Bonavita, S. (2021). Lifestyle and Mediterranean diet adherence in a cohort of Southern Italian patients with Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 47. <https://doi.org/10.1016/J.MSARD.2020.102636>
59. Esteban-Vasallo, M. D., Aragonés, N., Pollan, M., López-Abente, G., & Perez-Gomez, B. (2012). Mercury, Cadmium, and Lead Levels in Human Placenta: A Systematic Review. *Environmental Health Perspectives*, 120(10), 1369. <https://doi.org/10.1289/EHP.1204952>
60. Farley, D. M., Choi, J., Dudley, D. J., Li, C., Jenkins, S. L., Myatt, L., & Nathanielsz, P. W. (2010). Placental Amino Acid Transport and Placental Leptin Resistance in Pregnancies Complicated by Maternal Obesity. *Placenta*, 31(8), 718–724. <https://doi.org/10.1016/J.PLACENTA.2010.06.006>
61. Farzan, S. F., Karagas, M. R., & Chen, Y. (2013). In utero and early life arsenic exposure in relation to long-term health and disease. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 272(2), 384–390. <https://doi.org/10.1016/J.TAAP.2013.06.030>

62. Filippini, T., Wise, L. A., & Vinceti, M. (2022). Cadmium exposure and risk of diabetes and prediabetes: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Environment International*, 158, 106920. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106920>
63. Fisher, A., & Nemeth, E. (2017). Iron homeostasis during pregnancy. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 106(Suppl 6), 1567S-1574S. <https://doi.org/10.3945/AJCN.117.155812>
64. Flora, S. J. S., Bhadauria, S., Pant, S. C., & Dhaked, R. K. (2005). Arsenic induced blood and brain oxidative stress and its response to some thiol chelators in rats. *Life Sciences*, 77(18), 2324–2337. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.04.016>
65. Forbes, K., & Westwood, M. (2008). The IGF axis and placental function. a mini review. *Hormone Research*, 69(3), 129–137. <https://doi.org/10.1159/000112585>
66. Freire, C., Amaya, E., Gil, F., Murcia, M., Llop, S., Casas, M., Vrijheid, M., Lertxundi, A., Irizar, A., Fernández-Tardón, G., Castro-Delgado, R. V., Olea, N., & Fernández, M. F. (2019). Placental metal concentrations and birth outcomes: The Environment and Childhood (INMA) project. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 222(3), 468–478. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2018.12.014>
67. Fujimura, M., & Usuki, F. (2020). Methylmercury-Mediated Oxidative Stress and Activation of the Cellular Protective System. *Antioxidants*, 9(10), 1–20. <https://doi.org/10.3390/ANTIOX9101004>
68. García-Enguádanos, A., Calle, M. E., Valero, J., Luna, S., & Domínguez-Rojas, V. (2002). Risk factors in miscarriage: A review. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 102(2), 111–119. [https://doi.org/10.1016/S0301-2115\(01\)00613-3](https://doi.org/10.1016/S0301-2115(01)00613-3)
69. Gardener, H., Wright, C. B., Rundek, T., & Sacco, R. L. (2015). Brain health and shared risk factors for dementia and stroke. *Nature Reviews. Neurology*, 11(11), 651–657. <https://doi.org/10.1038/NRNEUROL.2015.195>
70. Garza-Lombó, C., Pappa, A., Panayiotidis, M. I., Gonsebatt, M. E., & Franco, R. (2019). Arsenic-induced neurotoxicity: A mechanistic appraisal. *Journal of Biological Inorganic Chemistry : JBIC : A Publication of the Society of*

- Biological Inorganic Chemistry, 24(8), 1305. <https://doi.org/10.1007/S00775-019-01740-8>
71. Georgieff, M. K., Wobken, J. K., Welle, J., Burdo, J. R., & Connor, J. R. (2000). Identification and localization of divalent metal transporter-1 (DMT-1) in term human placenta. *Placenta*, 21(8), 799–804. <https://doi.org/10.1053/PLAC.2000.0566>
  72. Georgieff, Michael K., Krebs, N. F., & Cusick, S. E. (2019). The Benefits and Risks of Iron Supplementation in Pregnancy and Childhood. *Annual Review of Nutrition*, 39, 121. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-NUTR-082018-124213>
  73. Georgoulis, M., Kontogianni, M. D., & Yiannakouris, N. (2014). Mediterranean Diet and Diabetes: Prevention and Treatment. *Nutrients*, 6(4), 1406. <https://doi.org/10.3390/NU6041406>
  74. Gerber, M., & Hoffman, R. (2015). The Mediterranean diet: health, science and society. *The British Journal of Nutrition*, 113 Suppl(S2), S4–S10. <https://doi.org/10.1017/S0007114514003912>
  75. Gidlow, D. A. (2004). Lead toxicity. *Occupational Medicine (Oxford, England)*, 54(2), 76–81. <https://doi.org/10.1093/OCCMED/KQH019>
  76. Glinooer, D. (2007). The importance of iodine nutrition during pregnancy. *Public Health Nutrition*, 10(12A), 1542–1546. <https://doi.org/10.1017/S1368980007360886>
  77. Gobierno de España. (2021). *Informe del consumo de alimentación en España 2021*.
  78. Gobierno de España Aesan. (2021). *Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición*.
  79. Golan, R., Gepner, Y., & Shai, I. (2019). Wine and Health-New Evidence. *European Journal of Clinical Nutrition*, 72(Suppl 1), 55–59. <https://doi.org/10.1038/S41430-018-0309-5>
  80. Goldstein, R. F., Abell, S. K., Ranasinha, S., Misso, M., Boyle, J. A., Black, M. H., Li, N., Hu, G., Corrado, F., Rode, L., Kim, Y. J., Haugen, M., Song, W. O., Kim, M. H., Bogaerts, A., Devlieger, R., Chung, J. H., & Teede, H. J. (2017). Association of gestational weight gain with maternal and infant outcomes: A systematic review and meta-analysis. *JAMA - Journal of the American*



- Medical Association*, 317(21), 2207–2225.  
<https://doi.org/10.1001/JAMA.2017.3635>
81. Gollenberg, A. L., Hediger, M. L., Lee, P. A., Himes, J. H., & Buck Louis, G. M. (2010). Association between Lead and Cadmium and Reproductive Hormones in Peripubertal U.S. Girls. *Environmental Health Perspectives*, 118(12), 1782. <https://doi.org/10.1289/EHP.1001943>
  82. Gonzalez de Mejia, E., & Ramirez-Mares, M. V. (2014). Impact of caffeine and coffee on our health. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*, 25(10), 489–492. <https://doi.org/10.1016/J.TEM.2014.07.003>
  83. Granitzer, S., Ellinger, I., Khan, R., Gelles, K., Widhalm, R., Hengstschläger, M., Zeisler, H., Desoye, G., Tupova, L., Ceckova, M., Salzer, H., & Gundacker, C. (2020). In vitro function and in situ localization of Multidrug Resistance-associated Protein (MRP)1 (ABCC1) suggest a protective role against methyl mercury-induced oxidative stress in the human placenta. *Archives of Toxicology*, 94(11), 3799. <https://doi.org/10.1007/S00204-020-02900-5>
  84. Grippo, A., Zhang, J., Chu, L., Guo, Y., Qiao, L., Myneni, A. A., & Mu, L. (2018). Air pollution exposure during pregnancy and spontaneous abortion and stillbirth. *Reviews on Environmental Health*, 33(3), 247. <https://doi.org/10.1515/REVEH-2017-0033>
  85. Group, T. I. W. M. in P. (i-W. C. (2017). Effect of diet and physical activity based interventions in pregnancy on gestational weight gain and pregnancy outcomes: meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *The BMJ*, 358, j3119. <https://doi.org/10.1136/BMJ.J3119>
  86. Guasch-Ferré, M., Hu, F. B., Martínez-González, M. A., Fitó, M., Bulló, M., Estruch, R., Ros, E., Corella, D., Recondo, J., Gómez-Gracia, E., Fiol, M., Lapetra, J., Serra-Majem, L., Muñoz, M. A., Pintó, X., Lamuela-Raventós, R. M., Basora, J., Buil-Cosiales, P., Sorlí, J. V., ... Salas-Salvadó, J. (2014). Olive oil intake and risk of cardiovascular disease and mortality in the PREDIMED Study. *BMC Medicine*, 12(1), 78. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-12-78>
  87. Guidotti, T. L., Calhoun, T., Davies-Cole, J. O., Knuckles, M. E., Stokes, L., Glymph, C., Lum, G., Moses, M. S., Goldsmith, D. F., & Ragain, L. (2007). Elevated lead in drinking water in Washington, DC, 2003-2004: the public

- health response. *Environmental Health Perspectives*, 115(5), 695–701. <https://doi.org/10.1289/EHP.8722>
88. Gundacker, C., & Hengstschläger, M. (2012). The role of the placenta in fetal exposure to heavy metals. *Wiener Medizinische Wochenschrift (1946)*, 162(9–10), 201–206. <https://doi.org/10.1007/S10354-012-0074-3>
89. Guo, Z., Xie, H. Q., Zhang, P., Luo, Y., Xu, T., Liu, Y., Fu, H., Xu, L., Valsami-Jones, E., Boksa, P., & Zhao, B. (2018). Dioxins as potential risk factors for autism spectrum disorder. *Environment International*, 121, 906–915. <https://doi.org/10.1016/J.ENVINT.2018.10.028>
90. Haider, F. U., Liqun, C., Coulter, J. A., Cheema, S. A., Wu, J., Zhang, R., Wenjun, M., & Farooq, M. (2021). Cadmium toxicity in plants: Impacts and remediation strategies. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 211. <https://doi.org/10.1016/J.ECOENV.2020.111887>
91. Hanna-Attisha, M., LaChance, J., Sadler, R. C., & Schnepf, A. C. (2016). Elevated Blood Lead Levels in Children Associated With the Flint Drinking Water Crisis: A Spatial Analysis of Risk and Public Health Response. *American Journal of Public Health*, 106(2), 283–290. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2015.303003>
92. Hanna, C. W., Bloom, M. S., Robinson, W. P., Kim, D., Parsons, P. J., Vom Saal, F. S., Taylor, J. A., Steuerwald, A. J., & Fujimoto, V. Y. (2012). DNA methylation changes in whole blood is associated with exposure to the environmental contaminants, mercury, lead, cadmium and bisphenol A, in women undergoing ovarian stimulation for IVF. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 27(5), 1401–1410. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/DES038>
93. Hanson, M., Bardsley, A., De-Regil, L. M., Moore, S. E., Oken, E., Poston, L., Ma, R. C., McAuliffe, F. M., Maleta, K., Purandare, C. N., Yajnik, C. S., Rushwan, H., & Morris, J. L. (2015). *The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) recommendations on adolescent, preconception, and maternal nutrition: "Think Nutrition First."* 4.
94. Harding, K., Peña-Rosas, J., Webster, A., Yap, C., Payne, B., Ota, E., & De-Regil, L. (2017). Iodine supplementation for women during the preconception, pregnancy and postpartum period. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3(3). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011761.PUB2>

95. Hayward, C. E., Lean, S., Sibley, C. P., Jones, R. L., Wareing, M., Greenwood, S. L., & Dilworth, M. R. (2016). Placental Adaptation: What Can We Learn from Birthweight:Placental Weight Ratio? *Frontiers in Physiology*, 7(FEB), 28. <https://doi.org/10.3389/FPHYS.2016.00028>
96. HEALTH, C. O. E., Lanphear, B. P., Lowry, J. A., Ahdoot, S., Baum, C. R., Bernstein, A. S., Bole, A., Brumberg, H. L., Campbell, C. C., Lanphear, B. P., Pacheco, S. E., Spanier, A. J., & Trasande, L. (2016). Prevention of Childhood Lead Toxicity. *Pediatrics*, 138(1). <https://doi.org/10.1542/PEDS.2016-1493/52600>
97. Heazell, A. E. P., Moll, S. J., Jones, C. J. P., Baker, P. N., & Crocker, I. P. (2007). Formation of syncytial knots is increased by hyperoxia, hypoxia and reactive oxygen species. *Placenta*, 28 Suppl A(SUPPL.). <https://doi.org/10.1016/J.PLACENTA.2006.10.007>
98. Henson, M. C., & Chedrese, P. J. (2004). Endocrine disruption by cadmium, a common environmental toxicant with paradoxical effects on reproduction. *Experimental Biology and Medicine (Maywood, N.J.)*, 229(5), 383–392. <https://doi.org/10.1177/153537020422900506>
99. Hernando-Requejo, O., & García de Quinto, H. (2021). Dieta mediterránea y cáncer. *Nutrición Hospitalaria*, 38(SPE2), 71–74. <https://doi.org/10.20960/NH.3803>
100. Hesketh, K. R., & Evenson, K. R. (2016). Prevalence of U.S. Pregnant Women Meeting 2015 ACOG Physical Activity Guidelines. *American Journal of Preventive Medicine*, 51(3), e87. <https://doi.org/10.1016/J.AMEPRE.2016.05.023>
101. Hidalgo, S. (2013). Trastornos tiroideos en el embarazo. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 24(5), 761–767. [https://doi.org/10.1016/s0716-8640\(13\)70221-9](https://doi.org/10.1016/s0716-8640(13)70221-9)
102. Hofmeyr, G. J., Lawrie, T. A., Atallah, Á. N., & Torloni, M. R. (2018). Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018(10). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001059.PUB5>
103. Hu, E., Toledo, E., Diez-Espino, J., Estruch, R., Corella, D., Salas-Salvado, J., Vinyoles, E., Gomez-Gracia, E., Aros, F., Fiol, M., Lapetra, J., Serra-Majem, L., Pintó, X., Portillo, M., Lamuela-Raventos, R., Ros, E., Sorli, J., &

- Martinez-Gonzalez, M. (2013). Lifestyles and risk factors associated with adherence to the Mediterranean diet: a baseline assessment of the PREDIMED trial. *PloS One*, 8(4). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0060166>
104. Huppertz, B., & Peeters, L. L. H. (2005). Vascular biology in implantation and placentation. *Angiogenesis*, 8(2), 157–167. <https://doi.org/10.1007/S10456-005-9007-8>
105. Imamura, F., Micha, R., Wu, J. H. Y., de Oliveira Otto, M. C., Otite, F. O., Abioye, A. I., & Mozaffarian, D. (2016). Effects of Saturated Fat, Polyunsaturated Fat, Monounsaturated Fat, and Carbohydrate on Glucose-Insulin Homeostasis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Controlled Feeding Trials. *PLoS Medicine*, 13(7). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PMED.1002087>
106. Inskip, H. M., Crozier, S. R., Godfrey, K. M., Borland, S. E., Cooper, C., & Robinson, S. M. (2009). Women’s compliance with nutrition and lifestyle recommendations before pregnancy: general population cohort study. *The BMJ*, 338(7694), 586–589. <https://doi.org/10.1136/BMJ.B481>
107. Institute of Medicine. (2006). *Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements*. <https://doi.org/10.17226/11537>
108. Institute of Medicine. (2014). *Caffeine in food and dietary supplements: examining safety*. National Academies Press.
109. Iyengar, G. V., & Rapp, A. (2001a). Human placenta as a “dual” biomarker for monitoring fetal and maternal environment with special reference to potentially toxic trace elements. Part 1: physiology, function and sampling of placenta for elemental characterisation. *The Science of the Total Environment*, 280(1–3), 195–206. [https://doi.org/10.1016/S0048-9697\(01\)00825-7](https://doi.org/10.1016/S0048-9697(01)00825-7)
110. Iyengar, G. V., & Rapp, A. (2001b). Human placenta as a “dual” biomarker for monitoring fetal and maternal environment with special reference to potentially toxic trace elements. Part 3: toxic trace elements in placenta and placenta as a biomarker for these elements. *The Science of the Total Environment*, 280(1–3), 221–238. [https://doi.org/10.1016/S0048-9697\(01\)00827-0](https://doi.org/10.1016/S0048-9697(01)00827-0)

111. Jackson, C. L., & Hu, F. B. (2014). Long-term associations of nut consumption with body weight and obesity. *The American Journal of Clinical Nutrition, 100 Suppl 1*(1). <https://doi.org/10.3945/AJCN.113.071332>
112. Jaimes Morales, J., Marrugo Pájaro, K., & Severiche Sierra, C. A. (2014). Salud y riesgos ocupacionales por arsénico en la industria metalmecánica. *Ciencia y Salud Virtual, 6*(2), 106. <https://doi.org/10.22519/21455333.405>
113. Jin, L., Zhang, L., Li, Z., Liu, J. meng, Ye, R., & Ren, A. (2009). Placental concentrations of mercury, lead, cadmium, and arsenic and the risk of neural tube defects in a Chinese population. *Reproductive Toxicology, 35*(1), 25–31. <https://doi.org/10.1016/J.REPROTOX.2012.10.015>
114. Kägi, J. H. R., & Schäffer, A. (1988). Biochemistry of metallothionein. *Biochemistry, 27*(23), 8509–8515. <https://doi.org/10.1021/BI00423A001>
115. King, S. E., Yeh, P. T., Rhee, D. K., Tuncalp, Ö., Rogers, L. M., & Narasimhan, M. (2021). Self-management of iron and folic acid supplementation during pre-pregnancy, pregnancy and postnatal periods: a systematic review. *BMJ Global Health, 6*(5), 5531. <https://doi.org/10.1136/BMJGH-2021-005531>
116. Kinshella, M. L. W., Omar, S., Scherbinsky, K., Vidler, M., Magee, L. A., von Dadelszen, P., Moore, S. E., & Elango, R. (2021). Effects of Maternal Nutritional Supplements and Dietary Interventions on Placental Complications: An Umbrella Review, Meta-Analysis and Evidence Map. *Nutrients, 13*(2), 1–29. <https://doi.org/10.3390/NU13020472>
117. Kjøllestad, M. K. R., & Holmboe-Ottesen, G. (2014). Dietary Patterns and Birth Weight—a Review. *AIMS Public Health, 1*(4), 211. <https://doi.org/10.3934/PUBLICHEALTH.2014.4.211>
118. Koletzko, B, Bauer, C., Bung, P., Cremer, M., Flothkötter, M., Hellmers, C., Kersting, M., Krawinkel, M., Przyrembel, H., Rasenack, R., Schäfer, T., Vetter, K., Wahn, U., Weissenborn, A., & Wöckel, A. (2014). German national consensus recommendations on nutrition and lifestyle in pregnancy by the “Healthy Start - Young family network.” *Annals of Nutrition and Metabolism, 63*(4), 311–322. <https://doi.org/10.1159/000358398>
119. Koletzko, Berthold, Brands, B., Poston, L., Godfrey, K., & Demmelmair, H. (2012). Early nutrition programming of long-term health. *Proceedings of the Nutrition Society, 71*(3), 371–378. <https://doi.org/10.1017/S0029665112000596>

120. Kumar, S., Sharma, A., & Kshetrimayum, C. (2019). Environmental & occupational exposure & female reproductive dysfunction. *The Indian Journal of Medical Research*, 150(6), 532. [https://doi.org/10.4103/IJMR.IJMR\\_1652\\_17](https://doi.org/10.4103/IJMR.IJMR_1652_17)
121. Lafuente, A., Márquez, N., Pérez-Lorenzo, M., Pazo, D., & Esquifino, A. I. (2000). Pubertal and postpubertal cadmium exposure differentially affects the hypothalamic–pituitary–testicular axis function in the rat. *Food and Chemical Toxicology*, 38(10), 913–923. [https://doi.org/10.1016/S0278-6915\(00\)00077-6](https://doi.org/10.1016/S0278-6915(00)00077-6)
122. Lange, S., Probst, C., Rehm, J., & Popova, S. (2018). National, regional, and global prevalence of smoking during pregnancy in the general population: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*, 6(7), e769–e776. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30223-7/ATTACHMENT/542F7BD7-BDDB-4405-873E-377183B94169/MMC1.PDF](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30223-7/ATTACHMENT/542F7BD7-BDDB-4405-873E-377183B94169/MMC1.PDF)
123. Leazer, T. M., & Klaassen, C. D. (2003). The presence of xenobiotic transporters in rat placenta. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*, 31(2), 153–167. <https://doi.org/10.1124/DMD.31.2.153>
124. Lee, B.-E., Hong, Y.-C., Park, H., Ha, M., Koo, B. S., Chang, N., Roh, Y.-M., Kim, B.-N., Kim, Y.-J., Kim, B.-M., Jo, S.-J., & Ha, E.-H. (2010). Interaction between GSTM1/GSTT1 Polymorphism and Blood Mercury on Birth Weight. *Environmental Health Perspectives*, 118(3), 437. <https://doi.org/10.1289/EHP.0900731>
125. Lemus, M., Salazar, R., Lapo, B., & Chung, K. (2016). Metallothioneins in marine bivalves. *Latin American Journal of Aquatic Research*, 44(2), 202–215. <https://doi.org/10.3856/vol44-issue2-fulltext-2>
126. León-Muñoz, L., Guallar-Castillón, P., Graciani, A., López-García, E., Mesas, A., Aguilera, M., Banegas, J., & Rodríguez-Artalejo, F. (2012). Adherence to the Mediterranean diet pattern has declined in Spanish adults. *The Journal of Nutrition*, 142(10), 1843–1850. <https://doi.org/10.3945/JN.112.164616>
127. Levallois, P., Barn, P., Valcke, M., Gauvin, D., & Kosatsky, T. (2018). Public Health Consequences of Lead in Drinking Water. *Current Environmental Health Reports*, 5(2), 255–262. <https://doi.org/10.1007/S40572-018-0193-0>

128. Lindner, S., Lucchini, R., & Broberg, K. (2022). Genetics and Epigenetics of Manganese Toxicity. *Current Environmental Health Reports*, 9(4), 697. <https://doi.org/10.1007/S40572-022-00384-2>
129. Liu, C., Liu, C., Wang, Q., & Zhang, Z. (2018). Supplementation of folic acid in pregnancy and the risk of preeclampsia and gestational hypertension: a meta-analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 298(4), 697–704. <https://doi.org/10.1007/S00404-018-4823-4>
130. Llanos, M. N., & Ronco, A. M. (2009). Fetal growth restriction is related to placental levels of cadmium, lead and arsenic but not with antioxidant activities. *Reproductive Toxicology*, 27(1), 88–92. <https://doi.org/10.1016/J.REPROTOX.2008.11.057>
131. Llop, S., Guxens, M., Murcia, M., Lertxundi, A., Ramon, R., Riaño, I., Rebagliato, M., Ibarluzea, J., Tardon, A., Sunyer, J., & Ballester, F. (2012). Prenatal exposure to mercury and infant neurodevelopment in a multicenter cohort in Spain: study of potential modifiers. *American Journal of Epidemiology*, 175(5), 451–465. <https://doi.org/10.1093/AJE/KWR328>
132. Lopez, A., Cacoub, P., Macdougall, I. C., & Peyrin-Biroulet, L. (2016). Iron deficiency anaemia. *Lancet (London, England)*, 387(10021), 907–916. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60865-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60865-0)
133. Lozano, M., Murcia, M., Soler-Blasco, R., Casas, M., Zubero, B., Riutort-Mayol, G., Gil, F., Olmedo, P., Grimalt, J. O., Amorós, R., Lertxundi, A., Vrijheid, M., Ballester, F., & Llop, S. (2022). Exposure to metals and metalloids among pregnant women from Spain: Levels and associated factors. *Chemosphere*, 286(Pt 2). <https://doi.org/10.1016/J.CHEMOSPHERE.2021.131809>
134. María Martínez García, R., Isabel Jiménez Ortega, A., Peral-Suárez, Á., Bermejo, L. M., Rodríguez-Rodríguez, E., Nutrición Leche materna, G., García, M. R., Ortega, J. A., Á, P.-S., & Importancia, R.-R. E. (2020). Importancia de la nutrición durante el embarazo. Impacto en la composición de la leche materna. *Nutrición Hospitalaria*, 37(SPE2), 38–42. <https://doi.org/10.20960/NH.03355>
135. Martin-Moreno, J. M., Boyle, P., Gorgojo, L., Maisonneuve, P., Fernandez-rodriguez, J. C., Salvini, S., & Willett, W. C. (1993). Development and

- validation of a food frequency questionnaire in Spain. *International Journal of Epidemiology*, 22(3), 512–519. <https://doi.org/10.1093/IJE/22.3.512>
136. Martínez-Frías, M. L., Rodríguez-Pinilla, E., & Bermejo, E. (2005). Consumo de tabaco durante el embarazo en España: Análisis por años, comunidades autónomas y características maternas. *Medicina Clínica*, 124(3), 86–92. <https://doi.org/10.1157/13070863>
137. Martínez-Lapiscina, E. H., Clavero, P., Toledo, E., Estruch, R., Salas-Salvadó, J., San Julián, B., Sanchez-Tainta, A., Ros, E., Valls-Pedret, C., & Martínez-González, M. Á. (2013). Mediterranean diet improves cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomised trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 84(12), 1318–1325. <https://doi.org/10.1136/JNNP-2012-304792>
138. Martínez Abreu, J. M., Iglesias Durruthy, M., Pérez Martínez, A., Curbeira Hernández, E., & Sánchez Barrera, O. (2014). Salud ambiental, evolución histórica conceptual y principales áreas básicas. *Revista Cubana de Salud Pública*, 40(4), 403–411.
139. Martínez García, R. M., Jiménez Ortega, A. I., & Navia Lombán, B. (2016). Supplements in pregnancy: The latest recommendations. *Nutricion Hospitalaria*, 33, 3–7.
140. Mateos-Vílchez, P. M., Aranda-Regules, J. M., Díaz-Alonso, G., Mesa-Cruz, P., Gil-Barcenilla, B., Ramos-Monserrat, M., Moreno-Peral, P., Castro-Barea, J., & Del Castillo, J. D. D. L. (2014). [Smoking prevalence and associated factors during pregnancy in Andalucía 2007-2012]. *Revista Espanola de Salud Pública*, 88(3), 369–381. <https://doi.org/10.4321/S1135-57272014000300007>
141. Mayans, L. (2019). Lead Poisoning in Children. *American Family Physician*, 100(1), 24–30. <https://doi.org/10.2307/3460705>
142. McGrattan, A. M., McGuinness, B., McKinley, M. C., Kee, F., Passmore, P., Woodside, J. V., & McEvoy, C. T. (2019). Diet and Inflammation in Cognitive Ageing and Alzheimer's Disease. *Current Nutrition Reports*, 8(2), 53. <https://doi.org/10.1007/S13668-019-0271-4>
143. McTernan, C. L., Draper, N., Nicholson, H., Chalder, S. M., Driver, P., Hewison, M., Kilby, M. D., & Stewart, P. M. (2001). Reduced placental 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 mRNA levels in human pregnancies complicated by intrauterine growth restriction: an analysis of



- possible mechanisms. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86(10), 4979–4983. <https://doi.org/10.1210/JCEM.86.10.7893>
144. Medina-Pizzali, M. L., Robles, P., Mendoza, M., & Torres, C. (2018). Arsenic intake: Impact in human nutrition and health. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 35(1), 93–102. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2018.351.3604>
145. Mejia, S. B., Kendall, C. W. C., Vigiuliouk, E., Augustin, L. S., Ha, V., Cozma, A. I., Mirrahimi, A., Maroleanu, A., Chivaroli, L., Leiter, L. A., De Souza, R. J., Jenkins, D. J. A., & Sievenpiper, J. L. (2014). Effect of tree nuts on metabolic syndrome criteria: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*, 4(7). <https://doi.org/10.1136/BMJOPEN-2013-004660>
146. Mentella, M. C., Scaldaferri, F., Ricci, C., Gasbarrini, A., & Miggianno, G. A. D. (2019). Cancer and mediterranean diet: A review. *Nutrients*, 11(9), 1–25. <https://doi.org/10.3390/nu11092059>
147. Minjarez-Corral, M., Rincón-Gómez, I., Morales-Chomina, Y. A., Espinosa-Velasco, M. de J., Zárate, A., & Hernández-Valencia, M. (2014). *Ganancia de peso gestacional como factor de riesgo para desarrollar complicaciones obstétricas*. *Perinatología y Reproducción Humana*. [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0187-53372014000300007](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-53372014000300007)
148. Mohammadifard, N., Salehi-Abargouei, A., Salas-Salvadó, J., Guasch-Ferré, M., Humphries, K., & Sarrafzadegan, N. (2015). The effect of tree nut, peanut, and soy nut consumption on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 101(5), 966–982. <https://doi.org/10.3945/AJCN.114.091595>
149. Montano, L., Pironi, C., Pinto, G., Ricciardi, M., Buono, A., Brogna, C., Venier, M., Piscopo, M., Amoresano, A., & Motta, O. (2022). Polychlorinated Biphenyls (PCBs) in the Environment: Occupational and Exposure Events, Effects on Human Health and Fertility. *Toxics*, 10(7). <https://doi.org/10.3390/TOXICS10070365>

150. Mossman, H. W. (1991). Classics revisited: Comparative morphogenesis of the fetal membranes and accessory uterine structures. *Placenta*, 12(1), 1–5. [https://doi.org/10.1016/0143-4004\(91\)90504-9](https://doi.org/10.1016/0143-4004(91)90504-9)
151. Mousa, A., Abell, S., Shorakae, S., Harrison, C., Naderpoor, N., Hiam, D., Moreno-Asso, A., Stepto, N., Teede, H., & de Courten, B. (2017). Relationship between vitamin D and gestational diabetes in overweight or obese pregnant women may be mediated by adiponectin. *Molecular Nutrition & Food Research*, 61(11). <https://doi.org/10.1002/MNFR.201700488>
152. Mousa, A., Naderpoor, N., Teede, H., De Courten, M., Scragg, R., & De Courten, B. (2015). Vitamin D and cardiometabolic risk factors and diseases. *Minerva Endocrinologica*, 40(3), 213–230. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25714787/>
153. Murcia, M., Ballester, F., Enning, A. M., Iñiguez, C., Valvi, D., Basterrechea, M., Rebagliato, M., Vioque, J., Maruri, M., Tardon, A., Riaño-Galán, I., Vrijheid, M., & Llop, S. (2016). Prenatal mercury exposure and birth outcomes. *Environmental Research*, 151, 11–20. <https://doi.org/10.1016/J.ENVRES.2016.07.003>
154. Murphy, M. M., Stettler, N., Smith, K. M., & Reiss, R. (2014). Associations of consumption of fruits and vegetables during pregnancy with infant birth weight or small for gestational age births: a systematic review of the literature. *International Journal of Women's Health*, 6, 899–912. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S67130>
155. Naughton, S. X., & Terry, A. V. (2018). Neurotoxicity in acute and repeated organophosphate exposure. *Toxicology*, 408, 101. <https://doi.org/10.1016/J.TOX.2018.08.011>
156. Needham, L. L., Grandjean, P., Heinzow, B., Jørgensen, P. J., Nielsen, F., Sjödin, A., Patterson, D. G., Turner, W. E., & Weihe, P. (2011). Partition of environmental chemicals between maternal and fetal blood and tissues. *Environmental Science & Technology*, 45(3), 1121–1126. <https://doi.org/10.1021/ES1019614>
157. NICHD. (2018). *¿Cuáles son los factores que generan riesgo para el embarazo?* <https://espanol.nichd.nih.gov/salud/temas/high-risk/informacion/factores>

158. NIH (National Institutes of Health). (2019). Datos sobre la vitamina C. *National Institutes of Health*, 7, 1–3. <https://ods.od.nih.gov/pdf/factsheets/VitaminC-DatosEnEspanol.pdf>
159. Nordberg, G., Langard, S., Sunderman, F. W., Mager Stellman, J., Osinsky, D., Markkanen, P., Dinman, B. D., & Atsdr. (2001). Metales: propiedades químicas y toxicidad. *Enciclopedia de Salud y Seguridad En El Trabajo*, 1–76.
160. Obeid, C. A., Gubbels, J. S., Jaalouk, D., Kremers, S. P. J., & Oenema, A. (2022). Adherence to the Mediterranean diet among adults in Mediterranean countries: a systematic literature review. *European Journal of Nutrition*, 61(7), 3327. <https://doi.org/10.1007/S00394-022-02885-0>
161. Ogunwole, S. M., Zera, C. A., & Stanford, F. C. (2021). Obesity Management in Women of Reproductive Age. *JAMA*, 325(5), 433–434. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2020.21096>
162. Oken, E., & Bellinger, D. C. (2008). Fish consumption, methylmercury and child neurodevelopment. *Current Opinion in Pediatrics*, 20(2), 178. <https://doi.org/10.1097/MOP.0B013E3282F5614C>
163. Olmedo-Requena, R., Fernández, J., Prieto, C., Moreno, J., Bueno-Cavanillas, A., & Jiménez-Moleón, J. (2014). Factors associated with a low adherence to a Mediterranean diet pattern in healthy Spanish women before pregnancy. *Public Health Nutrition*, 17(3), 648–656. <https://doi.org/10.1017/S1368980013000657>
164. Olmedo-Requena, R., Gómez-Fernández, J., Amezcua-Prieto, C., Mozas-Moreno, J., Khan, K. S., & Jiménez-Moleón, J. J. (2019). Pre-Pregnancy Adherence to the Mediterranean Diet and Gestational Diabetes Mellitus: A Case-Control Study. *Nutrients*, 11(5). <https://doi.org/10.3390/NU11051003>
165. Olszowski, T., Baranowska-Bosiacka, I., Gutowska, I., & Chlubek, D. (2012). *Pro-inflammatory properties of cadmium*. [www.actabp.pl](http://www.actabp.pl)
166. Ota, E., Mori, R., Middleton, P., Tobe-Gai, R., Mahomed, K., Miyazaki, C., & Bhutta, Z. (2015). Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(2). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000230.PUB5>
167. Oyanedel, N. (2015). Exposición laboral a arsénico. *Laboratorio de Toxicología Ocupacional. Instituto de Salud Pública de Chile.*, 10.

168. Park, J. D., Cherrington, N. J., & Klaassen, C. D. (2002). Intestinal absorption of cadmium is associated with divalent metal transporter 1 in rats. *Toxicological Sciences*, *68*(2), 288–294. <https://doi.org/10.1093/toxsci/68.2.288>
169. Pastor, R., Bibiloni, M. del M., & Tur Marí, J. A. (2017). Patrones de consumo de alimentos en estudiantes universitarios de Zamora. *Nutrición Hospitalaria*, *34*(6), 1424–1431. <https://doi.org/10.20960/NH.1147>
170. Peña-Rosas, J., De-Regil, L., Garcia-Casal, M., & Dowswell, T. (2015). Daily oral iron supplementation during pregnancy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2015*(7), 1–527. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004736.PUB5>
171. Pérez-Jiménez, J., Díaz-Rubio, M., & Saura-Calixto, F. (2015). Contribution of Macromolecular Antioxidants to Dietary Antioxidant Capacity: A Study in the Spanish Mediterranean Diet. *Plant Foods for Human Nutrition (Dordrecht, Netherlands)*, *70*(4), 365–370. <https://doi.org/10.1007/S11130-015-0513-6>
172. Petry, N., Olofin, I., Hurrell, R., Boy, E., Wirth, J., Moursi, M., Donahue Angel, M., & Rohner, F. (2016). The Proportion of Anemia Associated with Iron Deficiency in Low, Medium, and High Human Development Index Countries: A Systematic Analysis of National Surveys. *Nutrients*, *8*(11). <https://doi.org/10.3390/NU8110693>
173. Phuapittayalert, L., Norkaew, T., Supanpaiboon, W., Chuenchoojit, S., Hipkeao, W., Swaddiwudhipong, W., & Sakulsak, N. (2013). Increasing of Syncytial Knot and Fibrinoid Deposit in High-Cd Accumulated Human Placentas Aumento del Nodo Sincicial y Depósitos de Fibrinoide en Placenta Humanas con Alta Acumulación de Cadmio. *Int. J. Morphol*, *31*(4), 1210–1215.
174. Pitkin, R. M., Bahns, J. A., Filer, L. J., & Reynolds, W. A. (1976). Mercury in Human Maternal and Cord Blood, Placenta, and Milk. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, *151*(3), 565–567. <https://doi.org/10.3181/00379727-151-39259>
175. Pivonello, C., Muscogiuri, G., Nardone, A., Garifalos, F., Provvvisiero, D. P., Verde, N., De Angelis, C., Conforti, A., Piscopo, M., Auriemma, R. S., Colao, A., & Pivonello, R. (2020). Bisphenol A: an emerging threat to female

- fertility. *Reproductive Biology and Endocrinology: RB&E*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/S12958-019-0558-8>
176. Poole, R., Kennedy, O. J., Roderick, P., Fallowfield, J. A., Hayes, P. C., & Parkes, J. (2017). Coffee consumption and health: umbrella review of meta-analyses of multiple health outcomes. *The BMJ*, 359, j5024. <https://doi.org/10.1136/BMJ.J5024>
177. Prado, E., & Dewey, K. (2014). Nutrition and brain development in early life. *Nutrition Reviews*, 72(4), 267–284. <https://doi.org/10.1111/NURE.12102>
178. Prados Ruiz, J., Rodríguez Blanque, R., & Sánchez García, J. (2018). El IMC durante el embarazo y su relación con el peso del recién nacido. *Journal of Negative and No Positive Results: JONNPR*, 3(3), 215–224. <https://doi.org/10.19230/jonnpr.2173>
179. Pulido, M. D., & Parrish, A. R. (2003). Metal-induced apoptosis: mechanisms. *Mutation Research*, 533(1–2), 227–241. <https://doi.org/10.1016/J.MRFMMM.2003.07.015>
180. Punshon, T., Davis, M. A., Marsit, C. J., Theiler, S. K., Baker, E. R., Jackson, B. P., Conway, D. C., & Karagas, M. R. (2015). Placental arsenic concentrations in relation to both maternal and infant biomarkers of exposure in a US cohort. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 25(6), 599–603. <https://doi.org/10.1038/JES.2015.16>
181. Punshon, T., Li, Z., Jackson, B. P., Parks, W. T., Romano, M., Conway, D., Baker, E. R., & Karagas, M. R. (2019). Placental metal concentrations in relation to placental growth, efficiency and birth weight. *Environment International*, 126, 533–542. <https://doi.org/10.1016/J.ENVINT.2019.01.063>
182. Rahman, M. L., Liang, L., Valeri, L., Su, L., Zhu, Z., Gao, S., Mostofa, G., Qamruzzaman, Q., Hauser, R., Baccarelli, A., & Christiani, D. C. (2018). Regulation of birthweight by placenta-derived miRNAs: evidence from an arsenic-exposed birth cohort in Bangladesh. *Epigenetics*, 13(6), 573. <https://doi.org/10.1080/15592294.2018.1481704>
183. Ramírez-Vélez, R. (2012). Programación Fetal in utero y su impacto en la salud del adulto. *Endocrinología y Nutrición*, 59(6), 383–393. <https://doi.org/10.1016/J.ENDONU.2012.02.002>
184. Ramón, R., Ballester, F., Iñiguez, C., Rebagliato, M., Murcia, M., Esplugues, A., Marco, A., De La Hera, M. G., & Vioque, J. (2009). Vegetable but not fruit

- intake during pregnancy is associated with newborn anthropometric measures. *The Journal of Nutrition*, 139(3), 561–567. <https://doi.org/10.3945/JN.108.095596>
185. Richardson, J. R., Fitsanakis, V., Westerink, R. H. S., & Kanthasamy, A. G. (2019). Neurotoxicity of Pesticides. *Acta Neuropathologica*, 138(3), 343. <https://doi.org/10.1007/S00401-019-02033-9>
186. Rincón-Pabón, D., Urazán-Hernández, Y., & Gonzalez-Santamaria, J. (2018). Prevalencia y factores sociodemográficos asociados a anemia ferropénica en mujeres gestantes de Colombia (análisis secundario de la ENSIN 2010). *Nutrición Hospitalaria*. <https://doi.org/10.20960/nh.1895>
187. Rísová, V. (2019). The pathway of lead through the mother's body to the child. *Interdisciplinary Toxicology*, 12(1), 1. <https://doi.org/10.2478/INTOX-2019-0001>
188. Roa, I., Smok, C. S., & Prieto, R. G. (2012). Placenta: Compared Anatomy and Histology. *Int. J. Morphol*, 30(4), 1490–1496.
189. Rodríguez-Bernal, C. L., Ramón, R., Quiles, J., Murcia, M., Navarrete-Muñoz, E. M., Vioque, J., Ballester, F., & Rebagliato, M. (2013). Dietary intake in pregnant women in a Spanish Mediterranean area: as good as it is supposed to be? *Public Health Nutrition*, 16(8), 1379–1389. <https://doi.org/10.1017/S1368980012003643>
190. Roerecke, M., & Rehm, J. (2014). Alcohol consumption, drinking patterns, and ischemic heart disease: a narrative review of meta-analyses and a systematic review and meta-analysis of the impact of heavy drinking occasions on risk for moderate drinkers. *BMC Medicine*, 12(1). <https://doi.org/10.1186/S12916-014-0182-6>
191. Rogne, T., Tielemans, M. J., Chong, M. F.-F., Yajnik, C. S., Krishnaveni, G. V., Poston, L., Jaddoe, V. W. V., Steegers, E. A. P., Joshi, S., Chong, Y.-S., Godfrey, K. M., Yap, F., Yahyaoui, R., Thomas, T., Hay, G., Hogeveen, M., Demir, A., Saravanan, P., Skovlund, E., ... Risnes, K. R. (2017). Maternal vitamin B12 in pregnancy and risk of preterm birth and lowbirth weight: A systematic review and individual participant datameta-analysis. *American Journal of Epidemiology*, 185(3), 212. <https://doi.org/10.1093/AJE/KWW212>

192. Romagnolo, D. F., & Selmin, O. I. (2017). Mediterranean Diet and Prevention of Chronic Diseases. *Nutrition Today*, 52(5), 208–222. <https://doi.org/10.1097/NT.0000000000000228>
193. Ronco, A. M., Urrutia, M., Montenegro, M., & Llanos, M. N. (2009). Cadmium exposure during pregnancy reduces birth weight and increases maternal and foetal glucocorticoids. *Toxicology Letters*, 188(3), 186–191. <https://doi.org/10.1016/J.TOXLET.2009.04.008>
194. Rumbold, A., Ota, E., Hori, H., Miyazaki, C., & Crowther, C. A. (2015). Vitamin E supplementation in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016(3). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004069.pub3>
195. Rumbold, A., Ota, E., Nagata, C., Shahrook, S., & Crowther, C. A. (2015). Vitamin C supplementation in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016(3). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004072.pub3>
196. Rzymiski, P., Tomczyk, K., Rzymiski, P., Poniedziałek, B., Opala, T., & Wilczak, M. (2015). Impact of heavy metals on the female reproductive system. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 22(2), 259–264. <https://doi.org/10.5604/12321966.1152077>
197. Salas-Salvadó, J., Guasch-Ferré, M., Lee, C. H., Estruch, R., Clish, C. B., & Ros, E. (2015). Protective Effects of the Mediterranean Diet on Type 2 Diabetes and Metabolic Syndrome. *The Journal of Nutrition*, 146(4), 920S–927S. <https://doi.org/10.3945/JN.115.218487>
198. Sanches Machado D'Almeida, K., Ronchi Spillere, S., Zuchinali, P., & Corrêa Souza, G. (2018). Mediterranean Diet and Other Dietary Patterns in Primary Prevention of Heart Failure and Changes in Cardiac Function Markers: A Systematic Review. *Nutrients*, 10(1). <https://doi.org/10.3390/NU10010058>
199. Santos-Buelga, C., González-Manzano, S., & González-Paramás, A. M. (2021). Wine, Polyphenols, and Mediterranean Diets. What Else Is There to Say? *Molecules*, 26(18). <https://doi.org/10.3390/MOLECULES26185537>
200. Sanyal, T., Bhattacharjee, P., Paul, S., & Bhattacharjee, P. (2020). Recent Advances in Arsenic Research: Significance of Differential Susceptibility and Sustainable Strategies for Mitigation. *Frontiers in Public Health*, 8, 464. <https://doi.org/10.3389/FPUBH.2020.00464/BIBTEX>
201. Schell, L. M., Denham, M., Stark, A. D., Gomez, M., Ravenscroft, J., Parsons, P. J., Aydermir, A., & Samelson, R. (2003). Maternal blood lead

- concentration, diet during pregnancy, and anthropometry predict neonatal blood lead in a socioeconomically disadvantaged population. *Environmental Health Perspectives*, 111(2), 195. <https://doi.org/10.1289/EHP.5592>
202. Schumacher, A., Sharkey, D. J., Robertson, S. A., & Zenclussen, A. C. (2018). Immune Cells at the Fetomaternal Interface: How the Microenvironment Modulates Immune Cells To Foster Fetal Development. *The Journal of Immunology*, 201(2), 325–334. <https://doi.org/10.4049/JIMMUNOL.1800058>
203. Scifres, C. M., & Nelson, D. M. (2009). Intrauterine growth restriction, human placental development and trophoblast cell death. *The Journal of Physiology*, 587(Pt 14), 3453–3458. <https://doi.org/10.1113/JPHYSIOL.2009.173252>
204. Selvaratnam, J., Guan, H., Koropatnick, J., & Yang, K. (2013). Metallothionein-I- and -II-deficient mice display increased susceptibility to cadmium-induced fetal growth restriction. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 305(6), 727–735. <https://doi.org/10.1152/AJPENDO.00157.2013/ASSET/IMAGES/LARGE/ZH10181369310006.JPEG>
205. Sheehan, M. C., Burke, T. A., Navas-Acien, A., Breyse, P. N., McGready, J., & Fox, M. A. (2014). Global methylmercury exposure from seafood consumption and risk of developmental neurotoxicity: a systematic review. *Bulletin of the World Health Organization*, 92(4). <https://doi.org/10.2471/BLT.12.116152>
206. Shepherd, E., Gomersall, J. C., Tieu, J., Han, S., Crowther, C. A., & Middleton, P. (2017). Combined diet and exercise interventions for preventing gestational diabetes mellitus. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(11). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010443.PUB3>
207. Shimada, A., Yamamoto, E., Morita, T., Yoshida, M., Suzuki, J. S., Satoh, M., & Tohyama, C. (2004). Ultrastructural demonstration of mercury granules in the placenta of metallothionein-null pregnant mice after exposure to mercury vapor. *Toxicologic Pathology*, 32(5), 519–526. <https://doi.org/10.1080/01926230490496302>
208. Simão, A., Prêcoma, D., Andrade, J., Correa Filho, H., Saraiva, J., & Oliveira, G. (2014). I cardiovascular prevention guideline of the Brazilian Society of



- Cardiology - executive summary. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 102(5), 420–431. <https://doi.org/10.5935/ABC.20140067>
209. Singh, B., Parsaik, A. K., Mielke, M. M., Erwin, P. J., Knopman, D. S., Petersen, R. C., & Roberts, R. O. (2014). Association of Mediterranean diet with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 39(2), 271. <https://doi.org/10.3233/JAD-130830>
210. Singh, V., Singh, N., Verma, M., Kamal, R., Tiwari, R., Sanjay Chivate, M., Rai, S. N., Kumar, A., Singh, A., Singh, M. P., Vamanu, E., & Mishra, V. (2022). Hexavalent-Chromium-Induced Oxidative Stress and the Protective Role of Antioxidants against Cellular Toxicity. *Antioxidants*, 11(12). <https://doi.org/10.3390/ANTIOX11122375>
211. Sly, P. D., & Flack, F. (2008). Susceptibility of children to environmental pollutants. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1140, 163–183. <https://doi.org/10.1196/ANNALS.1454.017>
212. Smedts, H., Rakhshandehroo, M., Verkleij-Hagoort, A., de Vries, J., Ottenkamp, J., Steegers, E., & Steegers-Theunissen, R. (2008). Maternal intake of fat, riboflavin and nicotinamide and the risk of having offspring with congenital heart defects. *European Journal of Nutrition*, 47(7), 357–365. <https://doi.org/10.1007/S00394-008-0735-6>
213. Snopek, L., Mlcek, J., Sochorova, L., Baron, M., Hlavacova, I., Jurikova, T., Kizek, R., Sedlackova, E., & Sochor, J. (2018). Contribution of Red Wine Consumption to Human Health Protection. *Molecules: A Journal of Synthetic Chemistry and Natural Product Chemistry*, 23(7), 1–16. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES23071684>
214. Sodani, I. J. (2012a). Histopathological Changes of the Mice Placenta Exposed to Lead Acetate. *Iraqi JMS*, 10(4), 339–347.
215. Sodani, I. J. (2012b). Histopathological Changes of the Mice Placenta Exposed to Lead Acetate. *Iraqi JMS*, 10(4), 339–347. <http://www.colmed-nahrain.edu.iq/>
216. Souza, R. G. M., Gomes, A. C., Naves, M. M. V., & Mota, J. F. (2015). Nuts and legume seeds for cardiovascular risk reduction: scientific evidence and mechanisms of action. *Nutrition Reviews*, 73(6), 335–347. <https://doi.org/10.1093/NUTRIT/NUU008>

217. Sozo, F., Dick, A. M., Bensley, J. G., Kenna, K., Brien, J. F., Harding, R., & De Matteo, R. (2013). Alcohol exposure during late ovine gestation alters fetal liver iron homeostasis without apparent dysmorphology. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 304(12). <https://doi.org/10.1152/AJPREGU.00479.2012>
218. St.-Pierre, M. V., Serrano, M. A., Macias, R. I. R., Dubs, U., Hoechli, M., Lauper, U., Meier, P. J., & Marin, J. J. G. (2000). Expression of members of the multidrug resistance protein family in human term placenta. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 279(4). <https://doi.org/10.1152/AJPREGU.2000.279.4.R1495>
219. Stocker, C. J., Arch, J. R. S., & Cawthorne, M. A. (2005). Fetal origins of insulin resistance and obesity. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 64(2), 143–151. <https://doi.org/10.1079/PNS2005417>
220. Suitor, C. W. (1991). Perspectives on nutrition during pregnancy: Part I, weight gain; part II, nutrient supplements. In *Journal of the American Dietetic Association* (Vol. 91, Issue 1). [https://doi.org/10.1016/s0002-8223\(21\)01073-7](https://doi.org/10.1016/s0002-8223(21)01073-7)
221. Sukumar, N., Rafnsson, S., Kandala, N., Bhopal, R., Yajnik, C., & Saravanan, P. (2016). Prevalence of vitamin B-12 insufficiency during pregnancy and its effect on offspring birth weight: a systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 103(5), 1232–1251. <https://doi.org/10.3945/AJCN.115.123083>
222. Susser, M., & Stein, Z. (1994). Timing in prenatal nutrition: a reprise of the Dutch Famine Study. *Nutrition Reviews*, 52(3), 84–94. <https://doi.org/10.1111/J.1753-4887.1994.TB01395.X>
223. Tabacova, S., Baird, D. D., Balabaeva, L., Lolova, D., & Petrov, I. (1994). Placental arsenic and cadmium in relation to lipid peroxides and glutathione levels in maternal-infant pairs from a copper smelter area. *Placenta*, 15(8), 873–881. [https://doi.org/10.1016/S0143-4004\(05\)80188-2](https://doi.org/10.1016/S0143-4004(05)80188-2)
224. Taha, M. M., Mahdy-Abdallah, H., Shahy, E. M., Ibrahim, K. S., & Elserougy, S. (2018). Impact of occupational cadmium exposure on bone in sewage workers. *International Journal of Occupational and Environmental Health*, 24(3–4), 101–108. <https://doi.org/10.1080/10773525.2018.1518745>

225. Tam, L. M., & Wang, Y. (2020). Arsenic Exposure and Compromised Protein Quality Control. *Chemical Research in Toxicology*, 33(7), 1594. <https://doi.org/10.1021/ACS.CHEMRESTOX.0C00107>
226. Theodoratou, E., Tzoulaki, I., Zgaga, L., & Ioannidis, J. P. A. (2014). Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *The BMJ*, 348. <https://doi.org/10.1136/BMJ.G2035>
227. Thévenod, F. (2010). Catch me if you can! Novel aspects of cadmium transport in mammalian cells. *Biometals : An International Journal on the Role of Metal Ions in Biology, Biochemistry, and Medicine*, 23(5), 857–875. <https://doi.org/10.1007/S10534-010-9309-1>
228. Thiet, M. P., Suwanvanichkij, V., Hasselblatt, K., & Yeh, J. (2000). Apoptosis in human term placenta. A morphological and gene expression study. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 50(2), 88–91. <https://doi.org/10.1159/000010288>
229. Tong, M., Yu, J., Liu, M., Li, Z., Wang, L., Yin, C., Ren, A., Chen, L., & Jin, L. (2021). Total mercury concentration in placental tissue, a good biomarker of prenatal mercury exposure, is associated with risk for neural tube defects in offspring. *Environment International*, 150. <https://doi.org/10.1016/J.ENVINT.2021.106425>
230. Trichopoulou, A, & Critselis, E. (2004). Mediterranean diet and longevity. *European Journal of Cancer Prevention: The Official Journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*, 13(5), 453–456. <https://doi.org/10.1097/00008469-200410000-00014>
231. Trichopoulou, A, & Lagiou, P. (1997). Healthy traditional Mediterranean diet: an expression of culture, history, and lifestyle. *Nutrition Reviews*, 55(11 Pt 1), 383–389. <https://doi.org/10.1111/J.1753-4887.1997.TB01578.X>
232. Trichopoulou, Antonia, Costacou, T., Bamia, C., & Trichopoulos, D. (2003). Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *The New England Journal of Medicine*, 348(26), 2599–2608. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA025039>
233. Tsuchiya, H., Mitani, K., Kodama, K., & Nakata, T. (1984). Placental transfer of heavy metals in normal pregnant Japanese women. *Archives of*

- Environmental Health*, 39(1), 11–17.  
<https://doi.org/10.1080/00039896.1984.10545827>
234. U.S. National Cancer Institute. (2017). Monograph 22: A Socioecological Approach to Addressing Tobacco-Related Health Disparities | BRP | DCCPS/NCI/NIH. *National Cancer Institute Tobacco Control Monograph 22. NIH Publication No. 17-CA-8035A. Bethesda, MD*: <https://cancercontrol.cancer.gov/brp/tcrb/monographs/22/index.html>
235. Unión Europea. (2018). *EUR-Lex: Derecho de la UE*.
236. Van Schoor, N. M., & Lips, P. (2011). Worldwide vitamin D status. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 25(4), 671–680. <https://doi.org/10.1016/J.BEEM.2011.06.007>
237. Vazquez, F. G., Sharma, V. K., Alexander, V. H., & Frausto, C. A. (1995). Metals in some lagoons of Mexico. *Environmental Health Perspectives*, 103(SUPPL. 1), 33–34. <https://doi.org/10.1289/ehp.95103s133>
238. Vigiouliouk, E., Kendall, C. W. C., Mejia, S. B., Cozma, A. I., Ha, V., Mirrahimi, A., Jayalath, V. H., Augustin, L. S. A., Chiavaroli, L., Leiter, L. A., De Souza, R. J., Jenkins, D. J. A., & Sievenpiper, J. L. (2014). Effect of Tree Nuts on Glycemic Control in Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Dietary Trials. *PLoS ONE*, 9(7). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0103376>
239. Villalpando, S. (2008). Effects of folate and vitamin B12 deficiencies during pregnancy on fetal, infant, and child development. *Food and Nutrition Bulletin*, 29(2 SUPPL.), 101–111. <https://doi.org/10.1177/15648265080292s115>
240. Vuguin, P. M. (2007). Animal models for small for gestational age and fetal programming of adult disease. *Hormone Research*, 68(3), 113–123. <https://doi.org/10.1159/000100545>
241. Wallace, J. M., Horgan, G. W., & Bhattacharya, S. (2012). Placental weight and efficiency in relation to maternal body mass index and the risk of pregnancy complications in women delivering singleton babies. *Placenta*, 33(8), 611–618. <https://doi.org/10.1016/J.PLACENTA.2012.05.006>
242. Wen, S. W., Guo, Y., Rodger, M., White, R. R., Yang, Q., Smith, G. N., Perkins, S. L., & Walker, M. C. (2016). Folic Acid Supplementation in Pregnancy and the Risk of Pre-Eclampsia-A Cohort Study. *PloS One*, 11(2). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0149818>

243. Widmer, R. J., Flammer, A. J., Lerman, L. O., & Lerman, A. (2015). "The Mediterranean Diet, its Components, and Cardiovascular Disease." *The American Journal of Medicine*, 128(3), 229. <https://doi.org/10.1016/J.AMJMED.2014.10.014>
244. Winterbottom, E. F., Ban, Y., Sun, X., Capobianco, A. J., Marsit, C. J., Chen, X., Wang, L., Karagas, M. R., & Robbins, D. J. (2019). Transcriptome-wide analysis of changes in the fetal placenta associated with prenatal arsenic exposure in the New Hampshire Birth Cohort Study. *Environmental Health*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/S12940-019-0535-X>
245. World Health Organization. (2013). Guideline: Calcium supplementation in pregnant women. *World Health Organization*, 24. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85120/9789241505376\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85120/9789241505376_eng.pdf?sequence=1)
246. Wyrwoll, C. S., Seckl, J. R., & Holmes, M. C. (2009). Altered placental function of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase 2 knockout mice. *Endocrinology*, 150(3), 1287–1293. <https://doi.org/10.1210/EN.2008-1100>
247. Yang, F., Zheng, Q., & Jin, L. (2019). Dynamic Function and Composition Changes of Immune Cells During Normal and Pathological Pregnancy at the Maternal-Fetal Interface. *Frontiers in Immunology*, 10, 2317. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2019.02317>
248. Yang, K., Julan, L., Rubio, F., Sharma, A., & Guan, H. (2006). Cadmium reduces 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity and expression in human placental trophoblast cells. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 290(1), 135–142. <https://doi.org/10.1152/AJPENDO.00356.2005/ASSET/IMAGES/LARGE/ZH10010643900004.JPEG>
249. Yngve, A. (2009). A Historical Perspective of the Understanding of the Link between Diet and Coronary Heart Disease. *American Journal of Lifestyle Medicine*, 3(1 Suppl), 35S. <https://doi.org/10.1177/1559827609334887>
250. Yzebe, D., & Lievre, M. (2004). Fish oils in the care of coronary heart disease patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 18(5), 581–592. <https://doi.org/10.1111/J.1472-8206.2004.00268.X>

251. Zaragoza-Martí, A., Ruiz-Ródenas, N., Herranz-Chofre, I., Sánchez-SanSegundo, M., Serrano Delgado, V. de la C., & Hurtado-Sánchez, J. A. (2022). Adherence to the Mediterranean Diet in Pregnancy and Its Benefits on Maternal-Fetal Health: A Systematic Review of the Literature. *Frontiers in Nutrition*, 9. <https://doi.org/10.3389/FNUT.2022.813942>

**X - ANEXOS**





**ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO (ESTUDIO I).****CONSENTIMIENTO INFORMADO**: Cuestionario de alimentación

**Título:** *Tóxicos ambientales y gestación. Efectos del patrón de alimentación de las gestantes y del depósito placentario de metales pesados en los resultados obstétricos y perinatales.*

**Investigador principal:**

- Soledad Molina Mesa (s.molinamesa@gmail.com)

**Investigadores colaboradores:**

- Juan Pedro Martínez Cendán
- Ernesto González Mesa
- Grupo de Investigación en medicina materno-fetal, epigenética y salud reproductiva

**INFORMACIÓN SOBRE LA REALIZACIÓN DEL CUESTIONARIO DE ALIMENTACIÓN**

Durante la etapa gestacional es imprescindible seguir una dieta adecuada de alimentación para un correcto desarrollo y crecimiento fetal, ya que el crecimiento de este último dependerá principalmente de la ingesta de la madre, entre otros factores.

El objetivo de la investigación llevada a cabo en este trabajo consiste en conocer los hábitos alimenticios de gestantes a término que dan a luz en el Hospital materno Infantil de Málaga, y de este modo, poder correlacionar los resultados perinatales con el patrón dietético, así como de la exposición a tóxicos ambientales o la concentración de metales pesados en placenta.

Se realizará un estudio de variables como los datos del paciente, estilo de vida, antecedentes, exposición a tóxicos y patrón dietético.

El estudio está desarrollado por el grupo de investigación en medicina materno-fetal, epigenética y salud reproductiva (IR Ernesto González Mesa, co-IR Jesús Jiménez López). La investigadora principal de este trabajo es Soledad Molina Mesa. Si necesita ampliar información puede contactar con ella a través del siguiente correo electrónico: *s.molinamesa@gmail.com*

**AUTORIZACIÓN**

Yo, Dña..... declaro haber sido informada de las características del estudio para conocer los hábitos dietéticos de las gestantes a término que dan a luz en el Hospital materno Infantil de Málaga. Por lo que acepto la realización del mismo, comprendiendo que mi participación es voluntaria y que puedo renunciar al estudio cuando quiera y sin tener que dar explicaciones.

En Málaga, a        de                    de 2020

**La Gestante**

**Fdo.:**

**ANEXO 2: CUESTIONARIO DE RECOGIDA DE INFORMACIÓN Y CUESTIONARIO DE FRECUENCIA DE ALIMENTOS (ESTUDIO I).**

**CUESTIONARIO DE RECOGIDA DE INFORMACIÓN**

Número de registro:

Número de historia:

**I. DATOS DEL PACIENTE**

Edad: ..... País de origen: .....

1. Nivel máximo de estudios realizado

- Sin estudios  
 Primarios (EGB)  
 Secundarios (BUP, FP o similar)  
 Universitarios

2. ¿Está usted casada?

SÍ  NO

3. Profesión

Profesión de la paciente: .....

¿Trabaja fuera de casa?

SÍ  NO

¿Ha dejado de trabajar durante el embarazo?

SÍ  NO

Situación laboral actual:

- Trabajo a tiempo completo  
 Trabajo a tiempo parcial  
 Ama de casa  
 Paro  
 Jubilada por incapacidad  
 Baja relacionada con embarazo  
 Excedencia o asuntos propios

**II. VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS**

4. Talla

Peso antes embarazo: ..... , ..... kg

Peso en la primera visita: ..... , ..... kg      Semana gestacional:



- Padre
- Madre
- Hermanos
- No sé

## V. ESTILO DE VIDA

### 13. Tabaquismo

- ¿Fumaba **antes** del embarazo? SÍ  NO
- ¿Fuma **durante** el embarazo? SÍ  NO
- ¿Cuántos cigarrillos fuma al día? ..... Cigarrillos/día
- ¿Qué marca de tabaco fuma? .....
- ¿Ha estado expuesto al humo del tabaco durante el embarazo? SÍ  NO
- ¿En casa? SÍ  NO  Nº. Aproximado de horas: .....
- ¿En el trabajo? SÍ  NO  Nº. Aproximado de horas: .....
- ¿En otros lugares? SÍ  NO  Nº. Aproximado de horas: .....

### 14. Cafeína

¿Cuántas veces consume durante el embarazo bebidas como refrescos de cola, café o té?

- De 1 a 3 veces al mes
- 3-4 veces a la semana
- 1-2 veces a la semana
- Casi a diario o diariamente

### 15. Alcohol

- ¿Consumía alcohol **antes** del embarazo? SÍ  NO
- Frecuencia..... veces/ día, veces/semana, veces/mes
- ¿Consumo alcohol **durante** el embarazo? SÍ  NO
- Frecuencia..... veces/ día, veces/semana, veces/mes

**16. Actividad física**

Según su actividad física diaria usted considera su estilo de vida **antes** del embarazo como:

- Sedentario
- Intermedio
- Activo

Según su actividad física diaria usted considera su estilo de vida **durante** el embarazo como:

- Sedentario
- Intermedio
- Activo

¿Limita su embarazo de algún modo la actividad física diaria?                      Sí  NO

En su tiempo libre, ¿cuántas veces realiza ejercicio físico de forma regulada a la semana? ..... días a la semana

**17. Consumo de Agua**

¿Qué tipo de agua bebe habitualmente?

- Agua del grifo
- Agua mineral
- Ambas

¿Qué tipo de agua utiliza para cocinar habitualmente?

- Agua del grifo
- Agua mineral
- Ambas

**18. Nutrición**

Si le preguntasen por su dieta habitual, usted la consideraría tipo:

- Mediterránea
- Americana
- Mixta
- NS/NC

En cuanto a la **cantidad** que consume diariamente usted diría que es:

- Excesiva

Adecuada

Insuficiente

En cuanto al consumo de **grasas**, usted diría que es:

Excesiva

Adecuada

Insuficiente

En cuanto al consumo **proteico** (carnes, pescados...), usted diría que es:

Excesiva

Adecuada

Insuficiente

#### 19. Consumo de suplementos

¿Ha tomado algún tipo de suplemento **durante** el embarazo?      Sí  NO

En caso afirmativo:

TIPO DE SUPLEMENTO	TRIMESTRE/S (1º, 2º, 3º)	RAZÓN (PREVENTIVO, DEFICIENCIA, OTRAS)	INDICADO POR (MÉDICO, INICIATIVA PROPIA, OTROS)
Hierro			
Calcio			
Zinc			
Ácido fólico			
Polivitamínicos			
Otros (especificar)			

¿Ha tomado algún tipo de suplemento **antes** del embarazo?      Sí  NO

En caso afirmativo:

TIPO DE SUPLEMENTO	TRIMESTRE/S (1º, 2º, 3º)	RAZÓN (PREVENTIVO, DEFICIENCIA, OTRAS)	INDICADO POR (MÉDICO, INICIATIVA PROPIA, OTROS)
Hierro			
Calcio			
Zinc			
Ácido fólico			
Polivitamínicos			
Otros (especificar)			

## **CUESTIONARIO DE FRECUENCIA DE ALIMENTOS**

INSTRUCCIONES. El presente cuestionario pretende recoger el consumo medio de alimentos por persona durante el embarazo y en el último año anterior al mismo. Está basado en el “*Food Frequency Questionnaire*” utilizado en el estudio de las enfermeras americanas realizado en la Universidad de Harvard y validado en España por Martín-Moreno et al.

Para cada alimento debe señalar su frecuencia de consumo por término medio durante el embarazo y en el último año. Para facilitar la recogida de información debería considerar:

Que cada mes consta de 4 semanas y el objetivo del cuestionario es recoger la variación verano/invierno, de tal forma que si usted en verano consume helados un día a la semana durante todas las semanas (de 12 a 15 semanas), su ingesta media será de un helado al mes.

Si un alimento lo consume menos de una vez al mes (por ejemplo, sólo en tres ocasiones al cabo del año) considere que lo consume “Nunca o Casi Nunca”.

Para que le sea más fácil contestar lea el nombre del alimento y piense si lo consume todos los días o no. Si es así se centrará en el consumo diario y descartará todos los demás. Si no lo consume todos los días plantee la misma cuestión para una semana o un mes dependiendo del caso.

Si tiene cualquier duda pregúntela sin ningún tipo de compromiso a la encargada de recoger la información y que le ha suministrado el cuestionario inicialmente.



**I- CONSUMO DE LÁCTEOS**

LÁCTEOS	CONSUMO MEDIO DURANTE EL EMBARAZO										**	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO									
	Día					Semana			Mes			Día					Semana			Mes	
	Nunca o casi nunca	1 día	2-3 días	4-6 días	+ 6 al día	1 semana	2-4 semana	5-6 semana	2-3 al mes	1 al mes		Nunca o casi nunca	1 día	2-3 días	4-6 días	+ 6 al día	1 semana	2-4 semana	5-6 semana	2-3 al mes	1 al mes
Leche entera (1 taza, 200 cc)																					
Leche semidesnatada (1 taza, 200 cc)																					
Leche desnatada (1 taza, 200 cc)																					
Leche condensada (1 cucharada)																					
Nata o crema de leche (1/2 taza)																					
Batidos de leche (1 vaso, 200 cc)																					
Yogurt entero (1, 125 g)																					
Yogurt descremado (1, 125 g)																					
Petit suisse (1, 100 g) ¿100 ó 50?																					
Requesón o cuajada (1/2 taza)																					
Queso en porciones o cremoso (1 porción)																					
Queso blanco o fresco (Burgos, cabra...) (50 g)																					









Lechuga, endibias, escarola																						
Tomate (1, 150 gr)																						
Zanahoria, calabaza																						
Judías verdes																						
Berenjenas, calabacines, pepinos																						
Pimientos																						
Espárragos																						
Patatas fritas (1 ración 150 grs)																						
Patatas asadas o cocidas (1 ración 150 grs)																						
Gazpacho																						
Porra antequerana, salmorejo																						
Ensalada de verduras																						

\*\* ¿Ha modificado su consumo durante el embarazo? Indique si ha aumentado con el símbolo “-”; ha disminuido con el símbolo “~” o continua igual con el símbolo “=”

**V- FRUTAS** (Una pieza o ración salvo cuando se indique entre paréntesis el número de unidades)

	CONSUMO MEDIO DURANTE EL EMBARAZO	**	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO
--	-----------------------------------	----	-------------------------------------







Guisantes																						
Pan blanco (3 rodajas, 60 gramos)																						
Pan integral (3 rodajas, 60 gramos)																						
Pan de molde (1 rebanada)																						
Pan de molde integral (1 rebanada)																						
Cereales en desayuno (30 gramos en seco)																						
Arroz																						
Pasta (fideos, macarrones, espaguetis...)																						
Pizza (1 ración, 200 gr)																						

\*\* ¿Ha modificado su consumo durante el embarazo? Indique si ha aumentado con el símbolo “-”; ha disminuido con el símbolo “~” o continua igual con el símbolo “=”

**VII- ACEITES Y GRASAS (Una cucharada o porción individual)**

ACEITES Y GRASAS	CONSUMO MEDIO DURANTE EL EMBARAZO										**	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO									
	Día					Semana			Mes			Día					Semana			Mes	
	Nunca o casi	1 día	2-3	4-6	+6 al	1 semana	2-4 semana	5-6 semana	2-3 al	1 mes		Nunca o casi	1 día	2-3	4-6	+6 al	1 semana	2-4 semana	5-6 semana	2-3 al	1 mes

	nunca		día	día	día				mes			nunca		día	día	día				mes		
Mantequilla (1 porción individual = 2 rebanadas)																						
Margarina (1 porción individual = 2 rebanadas)																						
Aceite de oliva																						
Aceite de girasol o soja																						
Otros (especificar)																						
¿CON QUÉ FRECUENCIA COME FRITOS:																						
En casa?																						
Fuera de casa?																						

En su casa utiliza para freír:

- Aceite de oliva
- Aceite de girasol
- Aceite de soja
- Mantequilla





cucharadita)																				
Mayonesa (1 cucharadita)																				
Salsa de tomate, tomate frito, ketchup																				
Picante: tabasco, pimienta																				
Sal (añadida a las comidas ya cocinadas)																				
Azúcar (1 cucharadita)																				
Mermelada (1 cucharadita)																				

\*\* ¿Ha modificado su consumo durante el embarazo? Indique si ha aumentado con el símbolo “-”; ha disminuido con el símbolo “~” o continua igual con el símbolo “=”

**X- BEBIDAS**

BEBIDAS	CONSUMO MEDIO DURANTE EL EMBARAZO										**	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO										
	Día					Semana			Mes			Día					Semana			Mes		
	Nunca o casi nunca	1 día	2-3 día	4-6 día	+6 al día	1 semana	2-4 semana	5-6 semana	2-3 al mes	1 al mes		Nunca o casi nunca	1 día	2-3 día	4-6 día	+6 al día	1 semana	2-4 semana	5-6 semana	2-3 al mes	1 al mes	
Vino tinto (1 vaso 100 cc) (en total)																						



Café descafeinado (1 taza 50 cc)																				
Café (1 taza 50 cc)																				

\*\* ¿Ha modificado su consumo durante el embarazo? Indique si ha aumentado con el símbolo “-”; ha disminuido con el símbolo “+” o continua igual con el símbolo “=”





**ANEXO 3: CONSENTIMIENTOS INFORMADOS (ESTUDIO II).****CONSENTIMIENTO INFORMADO:** Toma de muestra de placenta

**Título:** *Tóxicos ambientales y gestación. Efectos del patrón de alimentación de las gestantes y del depósito placentario de metales pesados en los resultados obstétricos y perinatales.*

**Investigador principal:**

- Ernesto González Mesa (Ginecólogo del Hospital Regional)

**Doctoranda**

- Soledad Molina Mesa (s.molinamesa@gmail.com)

**Investigadores colaboradores:**

- Juan Pedro Martínez Cendán
- Grupo de Investigación en medicina materno-fetal, epigenética y salud reproductiva

**INFORMACIÓN SOBRE LA OBTENCIÓN Y UTILIZACIÓN DE MUESTRAS****Objetivos**

Su participación en este estudio clínico conlleva la obtención y utilización de muestras biológicas con fines de investigación, para lo que se seguirá la Ley 14/2007 de investigación biomédica y el Real Decreto 1716/2011, normativas que garantizan el respeto a los derechos que le asisten. Al firmar este documento, revisado y evaluado favorablemente por el Comité de Ética de la Investigación que ha aprobado este estudio clínico, usted acepta que se utilicen sus muestras para las finalidades del presente estudio.

La toma de muestra biológica consiste en conservar la placenta tras el parto, en vez de ser desechada, para su posterior análisis bioquímico en el Servicio Central de Apoyo a la Investigación de Málaga (SCAI). Dicho trabajo consiste en analizar la concentración de metales pesados en la placenta y su posible relación con

hábitos alimenticios, así como de otros factores ambientales. También, se estudiará la repercusión de posibles cambios en la estructura de las vellosidades placentarias.

#### **Procedimiento de obtención de muestras**

La obtención de muestras no supone riesgo ninguno. Tras el parto o cesárea, la muestra será recogida por el personal sanitario e investigador.

Las muestras y los datos asociados se mantendrán bajo las condiciones de seguridad adecuadas y se garantiza que los participantes no podrán ser identificados por personas distintas a las autorizadas.

#### **Beneficios esperados**

No se espera un beneficio directo por su participación en el estudio. No obstante, los conocimientos obtenidos gracias a los estudios llevados a cabo a partir de sus muestras y de muchas otras gestantes pueden ayudar al avance médico y, por ello, a otras personas. No percibirá ningún beneficio económico por la donación de las muestras y la cesión de los datos proporcionados, ni tendrá derechos sobre posibles beneficios comerciales de los descubrimientos que puedan conseguirse como resultado de la investigación efectuada, el beneficio será para la sociedad.

#### **Lugar de análisis y conservación de muestras**

Durante el desarrollo del estudio su muestra será analizada en el Servicio Central de Apoyo a la Investigación (SCAI) de Málaga y se conservarán en estos laboratorios durante el período de investigación (aproximadamente 6 meses). Una vez finalizado el estudio, la muestra será eliminada.

#### **Derecho de revocación del consentimiento**

Si cambiara de opinión en relación con la donación de la muestra biológica y la cesión de los datos proporcionados, tiene derecho a solicitar su eliminación, a través de su investigador principal.

**CONSENTIMIENTO INFORMADO:** Cuestionario de exposición

**Título:** *Tóxicos ambientales y gestación. Efectos del patrón de alimentación de las gestantes y del depósito placentario de metales pesados en los resultados obstétricos y perinatales.*

**Investigador principal:**

- Ernesto González Mesa (Ginecólogo del Hospital Regional)

**Doctoranda**

- Soledad Molina Mesa (s.molinamesa@gmail.com)

**Investigadores colaboradores:**

- Juan Pedro Martínez Cendán
- Grupo de Investigación en medicina materno-fetal, epigenética y salud reproductiva

**INFORMACIÓN SOBRE LA REALIZACIÓN DEL CUESTIONARIO DE ALIMENTACIÓN**

Durante la etapa gestacional es imprescindible seguir una dieta adecuada de alimentación para un correcto desarrollo y crecimiento fetal, ya que el crecimiento de este último dependerá principalmente de la ingesta de la madre, entre otros factores.

El objetivo de la investigación llevada a cabo en este trabajo consiste en conocer los hábitos alimenticios de gestantes a término que dan a luz en el Hospital materno Infantil de Málaga, y de este modo, poder correlacionar los resultados perinatales con el patrón dietético, así como de la exposición a tóxicos ambientales o la concentración de metales pesados en placenta.

Se realizará un estudio de variables como los datos del paciente, estilo de vida, antecedentes, exposición a tóxicos y patrón dietético.

El estudio está desarrollado por el grupo de investigación en medicina materno-fetal, epigenética y salud reproductiva (IR Ernesto González Mesa, co-IR

Jesús Jiménez López). El investigador principal de este trabajo es Ernesto González Mesa y la doctoranda Soledad Molina Mesa. Si necesita ampliar información puede contactar con ella a través del siguiente correo electrónico: *s.molinamesa@gmail.com*

**ANEXO 4: AUTORIZACIÓN PARA LA TOMA DE MUESTRA Y EL CUESTIONARIO (ESTUDIO II).****CONSENTIMIENTO INFORMADO**: Toma de muestra de placenta**CONSENTIMIENTO****1.1. DATOS DE LA DONANTE O REPRESENTANTE (ÉSTE ÚLTIMO SÓLO EN CASO DE MINORÍA DE EDAD)**

- **Apellidos y Nombre de la donante:**
- **DNI/NIE:**
- **NUHSA:**
  
- **Apellidos y Nombre del/ de la representante legal:**
- **DNI/NIE del/ de la representante legal:**

**1.2. PROFESIONALES QUE INTERVIENEN EN EL PROCESO DE INFORMACIÓN Y/O CONSENTIMIENTO:**

- **Apellidos y Nombre del profesional:**
- **Fecha:**
- **Firma:**

**1.3. CONSENTIMIENTO**

Yo, Dña. .... tras haber recibido información verbal clara y sencilla y leer este escrito explicativo sobre la TOMA DE MUESTRAS BIOLÓGICAS, he podido hacer preguntas y aclarar mis dudas sobre qué es, cómo se hace, para qué sirve, qué riesgos conlleva y por qué es importante en mi caso. Así, tras haber comprendido la información recibida, doy libremente mi consentimiento para la realización de dicho procedimiento. También se me ha indicado que puedo tener una copia de este documento y que puedo revocar el consentimiento en cualquier momento.

En Málaga, a        de        de 2020

**La Donante**

**El/La Representante legal (sólo en caso de  
minoría de edad)**

**Fdo.:**

**Fdo.:**

**CONSENTIMIENTO INFORMADO:** Cuestionario de alimentación

**AUTORIZACIÓN**

Yo, Dña..... declaro haber sido informada de las características del estudio para conocer los hábitos dietéticos de las gestantes a término que dan a luz en el Hospital materno Infantil de Málaga. Por lo que acepto la realización del mismo, comprendiendo que mi participación es voluntaria y que puedo renunciar al estudio cuando quiera y sin tener que dar explicaciones.

En Málaga, a        de        de 2020

**La Gestante**

**Fdo.:**

## ANEXO 5: CUESTIONARIO DE EXPOSICIÓN (ESTUDIO II).

**CUESTIONARIO DE EXPOSICIÓN**

(cumplimentar y entregar cuando dé a luz junto al consentimiento firmado)

**A. DATOS DEMOGRÁFICOS**

1. Edad:

2. Nacionalidad:

- |                                      |  |   |
|--------------------------------------|--|---|
| <input type="checkbox"/> España      | <input type="checkbox"/> Asia-Filipinas    | <input type="checkbox"/> India-Pakistán         |
| <input type="checkbox"/> Europa      | <input type="checkbox"/> Centro-Sudamérica | <input type="checkbox"/> China                  |
| <input type="checkbox"/> Europa Este | <input type="checkbox"/> África-Caribe     | <input type="checkbox"/> Magreb-Oriente Próximo |

3. Estudios:  no estudios  primarios (EGB)  secundarios (BUP,FP)  universitarios

**B. ESTILO DE VIDA**

4. ¿Fumaba antes del embarazo?  Sí  No

5. ¿Fuma durante el embarazo?  Sí  No

6. ¿Está expuesta a **humo de tabaco** con regularidad durante el embarazo?  Sí  No

7. ¿Consume **cafeína** (refrescos de cola, café, té...) durante el embarazo?  Sí  No

8. ¿Ha consumido bebidas **alcohólicas** durante el embarazo?  Sí  No

9. ¿Durante algún momento ha tomado alguna **sustancia de abuso**?  Sí  No

10. ¿Está **en contacto** con alguno de estos **productos en su trabajo** o en **otras actividades** profesionales?: Pesticidas (herbicidas, fungicidas, insecticidas, Fertilizantes, Pinturas y barnices, Tintes y pigmentos, Productos químicos fotográficos, Productos para el curtido y/o conservación de pieles, Aceites industriales, Estabilizantes industriales, Aleaciones de metales (níquel, cobre...)  Sí  No

11. Ha desempeñado Ud. alguno de estos **puestos de trabajo** como **mínimo durante un año**? Agricultor, silvicultor, minería, industrias, transporte, producción de cementos,










## ANEXO 6: COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN DE MÁLAGA

 Servicio Andaluz de Salud  
CONSEJERÍA DE SALUD

*Comité de Ética de la Investigación Provincial de Málaga*

Dra. Dña. Gloria Luque Fernández, Secretaria del CEI Provincial de Málaga

CERTIFICA:



Que en la sesión de CEI de fecha: 29/10/2020 ha evaluado la propuesta de D/Dña.: Ernesto González Mesa, referido al Proyecto de Investigación: "Tóxicos ambientales y gestación. Efectos del patrón de alimentación de las gestantes y del depósito plac obstétricos y perinatales".

Este Comité lo considera ética y metodológicamente correcto.

La composición del CEI en esta sesión es la siguiente:

Dña. Carmen López Gálvez del Postigo (Miembro Lego)  
Dra. Cristobalina Mayorga Mayorga (Laboratorio)  
Dra. Encarnación Blanco Reina (Farmacología Clínica)  
Dra. M<sup>a</sup> Victoria de la Torre Prados (UMA)  
Dr. Rafael Carvia Ponsaille (Anatomía Patológica)  
D. Ramón Porras Sánchez (RRHH-Abogado)  
Dra. Elena Sánchez Yáñez  
Dra. M<sup>a</sup> Carmen Vela Márquez (Farmacéutica Distrito)  
Dra. Gloria Luque Fernández (Investigación)  
Dra. Ana Alonso Torres (UGC Neurociencias)  
Dr. Manuel Herrera Gutiérrez (UGC UCI)  
Dr. José Leiva Fernández (Médico Familia)  
Dr. Antonio López Téllez (Médico de Familia)  
D. José Manuel García Cabello

Lo que firmo en Málaga, a 11 de noviembre de 2020

Fdo.: Dra. Gloria Luque Fernández  
Secretaria del CEI



