

Aspectos nutricionales que pueden influir en la hipertensión arterial durante la gestación

BERNARDO AGUDELO

Dado que los trastornos hipertensivos son la enfermedad médica más común durante la gestación y que representan un alto índice de morbilidad materna y morbimortalidad perinatal, es prioritario buscar opciones preventivas dirigidas al mejoramiento de los indicadores de salud del binomio madre hijo.

Las adaptaciones sistémicas de la gestación conllevan desde el primer trimestre profundos reordenamientos de tipo hemodinámico y vascular que garantizan la adecuada perfusión de los tejidos con disminución de la resistencia vascular periférica y, por lo tanto, con una caída de las cifras tensionales hacia la mitad de la gestación. La existencia de factores de riesgo y de algunos condicionantes de la salud materna reduce la capacidad adaptativa de la gestante y por lo tanto favorece la aparición de la enfermedad.

Desde la perspectiva nutricional, los factores que pueden modularse dependen de las condiciones sociales y culturales (dietas inadecuadas, obesidad, trastornos metabólicos y carencias nutricionales), factores naturales que pueden repercutir en la autorregulación de la microcirculación (formación de especies reactivas de oxígeno y producción de las enzimas necesarias para la regulación del estrés oxidativo), capacidad de regulación

local en respuesta a las situaciones de estrés tisular (formación de prostaglandinas y asimilación de los ácidos grasos precursores). En conjunto estos factores son modulables por medio de la intervención nutricional, predominantemente preventiva.

PALABRAS CLAVE

TRASTORNOS HIPERTENSIVOS

EMBARAZO

NUTRICIÓN

ÁCIDOS GRASOS POLINSATURADOS OMEGA -3

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

PROSTAGLANDINAS

La gestación requiere procesos adaptativos que garanticen el ambiente adecuado para el desarrollo del producto de la concepción. Algunas de las adaptaciones más relevantes son:

1. Activación del sistema renina - angiotensina - aldosterona: aumenta el volumen plasmático en un 40 a 50% al final de la gestación.

DOCTOR BERNARDO AGUDELO JARAMILLO, Ginecobstetra, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

2. Aumento del gasto cardíaco en un 40% y de la frecuencia cardíaca en un 25% y descenso de la presión arterial hasta en un 20 a 25% por vasodilatación periférica.

3. Elevación considerable de los estrógenos y la progesterona, los cuales inducen la síntesis de vasoconstrictores como el tromboxano A_2 , la angiotensina II, la DOCA y la $Pg F_{2a}$; vasodilatadores como el óxido nítrico, la prostaciclina, la calicreína, la 5α dihidroprogesterona, el péptido natriurético y la $Pg E_2$.

4. Condicionamiento metabólico con hiperinsulinemia relativa (ayuno acelerado en la primera mitad de la gestación y catabolismo facilitado en la segunda).

5. Aumento de la actividad antioxidante por elevación de las enzimas reguladoras de los radicales libres (superóxido dismutasa y glutatión-peroxidasa) y aumento de los antioxidantes naturales (vitamina E).

En la semana ocho ya hay un 50% del volumen plasmático final, en la veinte la presión arterial desciende y luego tiende a recuperar su valor inicial después de la semana veintiocho, debido al nivel máximo de adaptación vascular. La tendencia hemodinámica en la gestación es hacia la hipertensión que se contrarresta por los procesos adaptativos vasodilatadores cuyo resultado final es la caída de la presión arterial diastólica y la presión arterial media (presión de perfusión). Este resultado final depende del equilibrio entre los factores reguladores (genéticamente determinados), los factores dependientes de la placentación (genéticamente condicionados, inmunológicamente relacionados), los factores ambientales (estado nutricional, exposición a noxas, factores sobreagregados) y las condiciones físicas previas a la gestación (salud y enfermedad) (1).

Los factores de riesgo para la hipertensión deben evaluarse en toda mujer gestante; ellos son: antecedente de hipertensión familiar; antecedente de hipertensión durante la gestación en la paciente, en la madre o en hermanas; sobrepeso u obesidad; diabetes mellitus; dislipidemias y enfermedades renales, vasculares o inmunológicas. Estos factores permiten asumir conductas preventivas que mejoran los índices de morbilidad y mortalidad materna y fetal-neonatal. A largo plazo permiten identificar las pacientes con riesgo de enfermedad crónica.

ASPECTOS NUTRICIONALES Y METABÓLICOS

Los aspectos nutricionales de una población reflejan su situación social y económica y son el punto común entre los condicionantes sociodemográficos y las influencias biológicas que repercuten en la salud, como es el caso de la hipertensión arterial (2). La condición nutricional influye en forma directa sobre los procesos gestacionales que modulan la adaptación hemodinámica y vascular, de los cuales merecen atención:

Obesidad y sobrepeso: la obesidad asociada a la multiparidad se considera un factor condicionante de la severidad de la hipertensión durante el embarazo (3); además se asocia con mayor riesgo de diabetes mellitus e hipertrigliceridemia, las cuales favorecen la disfunción endotelial característica de la hipertensión en la gestación (4).

Diabetes mellitus: en cualquiera de sus formas clínicas favorece la aparición de hipertensión en el 25% al 50% de las pacientes, con mayor producción de tromboxano A_2 plaquetario y disfunción endotelial (5,6).

Hipomagnesemia: la baja del magnesio en el SNC, debido a su función reguladora del calcio

intracelular, del tono vascular central y de la conductividad nerviosa, se ha propuesto como un factor precipitante de la hipertensión; sin embargo, experimentalmente no se ha demostrado cambio del Mg^{++} ni del calcio en el LCR. La deficiencia de Mg^{++} es muy rara, no obstante las precarias condiciones nutricionales y no parece existir relación con los trastornos hipertensivos (7,8).

Zinc: en algunas investigaciones se ha intentado establecer una relación causal entre la deficiencia del zinc en la dieta y la aparición de hipertensión arterial durante la gestación; sin embargo, no se ha demostrado dicha asociación; hay que tener además en consideración que la carencia aislada de este mineral es una entidad rara.

Calcio: en la gestación normal el calcio presenta un estricto balance: la excreción urinaria aumenta desde el primer trimestre y alcanza los valores máximos al final —350 a 620 mg/día— en comparación con las no embarazadas normales que excretan 100 a 200 mg/día (10). La forma iónica intracelular, influye en la contracción del músculo liso vascular y uterino. Se ha propuesto el metabolismo anormal del calcio con descenso de su excreción urinaria, aumento intracelular, bajos niveles de 1,25 dihidroxivitamina D y aumento de la parathormona y de la renina plasmática. La fisiopatología se centra en el aumento del calcio intracelular que eleva la reactividad y disminuye la refractariedad a los vasopresores (11-13). El calcio plasmático a su vez influye en los niveles de Pgl_2 (11). Una excreción urinaria de calcio menor de 12 mg/dL puede predecir la enfermedad hipertensiva con una sensibilidad de 85%, especificidad de 91%, valor predictivo positivo de 85% y valor predictivo negativo de 91% (10,14). El suministro de calcio parece disminuir la respuesta vasopresora y por ende mejorar la microcirculación (13,15), que en consecuencia reduce la posibilidad de hipertensión en el embarazo (2,5). Los resultados son apreciables después de 8 semanas de terapia (11).

Especies oxígeno- reactivas y antioxidación: todos los procesos biológicos liberan especies químicas con uno o más electrones no apareados conocidas como radicales libres — especies oxígeno reactivas (EOR)— que bajo las condiciones aeróbicas interactúan con electrones de moléculas tales como las proteínas, los lípidos y el ADN. Otros radicales como carbono, azufre y nitrógeno generan igualmente procesos oxidativos y algunos como los superóxidos son más bien reductores. Para los procesos oxidativos existen reguladores tales como **enzimas reductoras** — superóxido-dismutasa, catalasa, el sistema de glutatión —, **antioxidantes naturales** como la vitamina E, la vitamina C y los uratos y **otros reguladores** como la lipasa — que remueve ácidos grasos oxidados —, las enzimas de reparación del ADN, las proteasas — que degradan proteínas dañadas — y las proteínas quelantes del hierro como la ferritina y la ceruloplasmina (16). El equilibrio entre los prooxidantes y los antioxidantes garantiza el estrés oxidativo funcional, que en algunas circunstancias mantiene la homeostasis —mecanismos inmunológicos—. La ruptura del equilibrio desplaza los procesos hacia la persistencia del estrés oxidativo que da origen a la enfermedad y la muerte celulares.

Algunos de los procesos de la gestación que potencian los sistemas oxidativo y antioxidativo son:

1. La penetración del trofoblasto hacia la circulación endometriometrial, con endotelización del lecho vascular, garantiza la estabilidad de los endotelios en la unidad de intercambio materno fetal y en consecuencia su funcionalidad (*). Cuan-

* Brosens en 1972 (17) describió la invasión del sinciotrofoblasto, que comienza alrededor de la semana 8 y va hasta la semana 16-20, donde el endotelio y la íntima vascular de las arterias decíduales y aun de las espirales miometriales, son reemplazados por una rígida pared trofoblástica que baja la resistencia de perfusión. En las pacientes que desarrollan hipertensión, la invasión no ocurre adecuadamente, al parecer determinado por factores inmunes y por el componente genético del producto.

do este proceso se desarrolla parcialmente se presentan evidencias de disfunción endotelial (17).

2. La actividad aumentada de la cicloxigenasa aumenta la síntesis de las prostaglandinas PgI_2 , TxA_2 , PgG_2 y PgH_2 . Esta activación es por medio de peroxidación y genera EOR (18).

Aumento de triglicéridos y colesterol por disminución de la lipasa de lipoproteína hepática y del tejido graso; entre tanto aumenta la actividad de lipasa de lipoproteína placentaria para garantizar el transporte de ácidos grasos hacia el feto. Estas alteraciones funcionales elevan la hidroperoxidación de los lípidos y aumentan las EOR (19). Además, la placenta es una fuente inmensa de ácidos grasos y por tanto de EOR, con los cuales eleva la lipoxidación (18,20).

4. Aumento de los antioxidantes naturales: elevación de los niveles de vitamina E, aumento de las enzimas glutatión-peroxidasa y superóxido-dismutasa y de los quelantes de iones metálicos como la ferritina y la ceruloplasmina (20,21).

No se sabe aún cómo se inicia el proceso fisiopatológico de los trastornos hipertensivos en la gestación; sin embargo, se reconoce inicialmente la invasión incompleta del trofoblasto hacia el lecho vascular que, en consecuencia, altera la síntesis de sustancias vasoactivas como el óxido nítrico — regulador natural del potente vasoconstrictor, la endotelina 1— (22) y origina la disfunción endotelial por aumento de la actividad oxidativa de los lípidos y disminución de las enzimas antioxidantes (19,21).

De otra parte, hay una disminución de la transferrina sérica, encargada de reducir el poder oxidativo del Fe^{++} a Fe^{+++} , y de la ceruloplasmina, que es un reductor natural del Fe^{++} , y en consecuencia aumenta el hierro sérico libre, de por sí un potente oxidorreductor (21). Otras alteraciones reconocidas son la disminución de los antioxidantes

naturales como las enzimas superóxido-dismutasa y glutatión-reductasa, disminución de los niveles de vitamina E y aumento en la producción de EOR por el metabolismo lipídico. El desequilibrio final hacia el estrés oxidativo agrava las disfunciones endotelial y celular, principalmente en las plaquetas y en el sistema inmune (19-23). La disfunción plaquetaria causa aumento en la síntesis de tromboxano A_2 que junto con la disminución de la síntesis de PgI_2 por el endotelio, desvía el balance prostaglandínico hacia el efecto vasoconstrictor y agregante plaquetario (18, 20,24).

Ácidos grasos y prostaglandinas: la síntesis de prostaglandinas se considera un proceso constante y espontáneo de la membrana en respuesta a la agresión. La principal prostaglandina sintetizada en el endotelio normal es la PgE_2 y no la PgI_2 , como parecería ser por su función vasodilatadora, puesto que su síntesis aparece cuando hay lesión vascular con activación de las plaquetas (25). Se deduce entonces que las prostaglandinas contribuyen a la regulación de la resistencia vascular periférica sólo en situaciones anormales (26); teniendo en cuenta la intensa actividad endotelial de la unidad placentaria y el deterioro potencial de los vasos uterinos y deciduales invadidos por el trofoblasto, se concluye que la elevada síntesis de PgI_2 en la gestación refleja la respuesta adaptativa del lecho vascular. El balance entre la PgI_2 —efecto vasodilatador y antiagregante plaquetario— y el TxA_2 — vasoconstrictor, proagregante plaquetario y estimulante de trombina— se altera en las gestantes con trastornos hipertensivos, posiblemente por una disminución de la síntesis de PgI_2 , como resultado de la disfunción endotelial secundaria a la lipoxidación por el aumento de lípidos circulantes (19,20), mayor actividad de las sustancias reactivas de oxígeno, la disminución de la actividad antioxidante normal de la gestación — menor actividad de la glutatión-peroxidasa placentaria— (21), los efectos del desequilibrio del

calcio intracelular/extracelular (11) y la disminución de los ácidos grasos poliinsaturados (27). Otra manera de interpretar la alteración de la relación PgI_2/TxA_2 sería permaneciendo inalterada la síntesis de la prostaciclina con elevación del TxA_2 por las plaquetas y por las vellosidades placentarias, secundaria al aumento del proceso de lipoperoxidación y generación de especies oxígeno reactivas (18,20).

CONCLUSIÓN

El origen de los trastornos hipertensivos durante la gestación no se conoce, a pesar de las diversas hipótesis propuestas. En términos de cuál es el responsable final de la respuesta vasoespástica, parece ser que la disfunción endotelial puede explicar la mayoría de las alteraciones observadas en todas las formas clínicas de la enfermedad, como son el aumento de la reactividad vascular, la pérdida de la tolerancia al efecto presor de la angiotensina II, las alteraciones de la coagulación, el aumento de la lipoxidación y los estados de estrés oxidativo, disminución de la síntesis de óxido nítrico, alteración en la síntesis de prostaglandinas y alteración del metabolismo del calcio (18, 19, 21, 22-24).

ALTERNATIVAS NUTRICIONALES

La conducta más razonable para asumir este grave problema es la prevención, que se logra detectando a las pacientes con factores de riesgo (11,14) y adoptando medidas terapéuticas dirigidas a mejorar sus condiciones fisiopatológicas, tales como:

1. La modulación de la biosíntesis de prostaglandinas con bloqueo de la ciclooxigenasa por medio del ácido acetilsalicílico a bajas dosis. El efecto es dual, bloqueando la acción enzimática de la ciclooxigenasa y por lo tanto la síntesis del TxA_2 (24) y disminuyendo la formación de sustancias

reactivas de oxígeno y por tanto la acción de peroxidasa propia de esta vía (disminución de peróxidos lipídicos nocivos para el endotelio) (11,18,24).

2. La modulación de la vía enzimática de las prostaglandinas con el suministro de ácidos grasos poliinsaturados tipo omega 3 — ácido linolénico, aceite de pescado— los que ingresan como precursores de la ciclooxigenasa para constituir prostaglandinas de la serie n3, PgI_3 y tromboxano A_3 , de los cuales el TxA_3 pierde sus características vasoconstrictoras y su propiedad proagregante de plaquetas, en contraposición con la PgI_3 la cual no pierde sus propiedades vasodilatadoras (27-31). Otras funciones particulares y benéficas son la disminución de la viscosidad sanguínea, el descenso de la presión arterial en sujetos sanos y en hipertensos, la disminución de los triglicéridos y del colesterol, el aumento de la antitrombina III y finalmente la disminución de la aterogénesis (24,27,29,31,32).

RECOMENDACIONES

Deben tenerse en consideración los siguientes aspectos:

1. Dado que los trastornos hipertensivos son el problema médico más frecuente durante la gestación, con incidencias del 5% al 15% según el perfil poblacional, y que en consecuencia son la primera causa de morbilidad materna y de morbimortalidad fetal y neonatal, debe ser prioridad la exhaustiva búsqueda de la enfermedad en toda mujer en gestación.

2. El establecimiento de medidas terapéuticas preventivas tiene un sentido más fisiológico si se alcanza desde la perspectiva nutricional y es así más placentero y accesible a la paciente.

3. El conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos que dominan actualmente la comprensión de los trastornos hipertensivos durante la

gestación facilita la aplicación de medidas terapéuticas con enfoque preventivo.

4. La asesoría nutricional durante la gestación a la paciente con factores de riesgo para hipertensión debe dirigirse hacia el control de los aspectos metabólicos preexistentes tales como el sobrepeso, la intolerancia a los carbohidratos y las dislipidemias. Durante la gestación, la evaluación nutricional debe mantener la vigilancia estricta en el logro de los parámetros nutricionales ideales para cada trimestre.

5. El soporte nutricional que puede brindarse a una paciente con riesgo de presentar trastornos hipertensivos durante la gestación, debe iniciarse desde el comienzo de ésta y continuarse durante la misma, con supervisión estricta por el grupo interdisciplinario que debe evaluar a la gestante.

6. La combinación de antiagregantes plaquetarios tipo ácido acetilsalicílico en bajas dosis, ácidos grasos poliinsaturados— ácido eicosapentanoico, EPA o aceite de hígado de bacalao—, calcio y antioxidantes tipo vitamina E, debe aportar en conjunto efectos benéficos en la fisiopatología de la hipertensión, regulando los procesos de lipoxidación y equilibrando las vías biosintéticas necesarias para conservar la refractariedad vascular y disminuir el vasoespasmo.

SUMMARY

NUTRITIONAL ASPECTS THAT MAY INFLUENCE ARTERIAL HYPERTENSION DURING PREGNANCY

Since hypertensive disorders are the most important medical problem associated with pregnancy and the main factor of high maternal morbidity and perinatal morbidity and mortality, it is a priority to look for preventive alternatives that could be directed toward the

improvement of health indicators in the mother and the fetus.

Systemic adaptations during pregnancy lead to deep physiological modifications of the hemodynamic and vascular systems, that guarantee appropriate tissue perfusion with decrease of peripheral vascular resistance and, therefore, a fall of systemic pressures toward the middle of pregnancy. Risk factors and some particular conditions of maternal health could reduce the adaptative capacity of pregnant women and therefore favor the appearance of this illness.

From the nutritional perspective, the factors that can be modulated depend on social and cultural conditions (inadequate diets, obesity, metabolic dysfunctions and nutritional deficiencies), natural factors that can influence the autoregulation of the microcirculation (formation of reactive species of oxygen and production of enzymes for regulating the oxidative stress), capacity of local regulation in response to situations of tisular stress (prostaglandin formation and assimilation of acids fatty precursors). On the whole, all these factors are susceptible of preventive modulation by means of nutritional care.

BIBLIOGRAFÍA

1. AGUDELO JB. ¿Hipertensión inducida por el embarazo o hipertensión simplemente? Una señal de alarma*. *Rev Col Obstet Ginecol* 1995; 46: 85-93.
2. REPKE JT. Calcium, magnesium, and zinc supplementation and perinatal outcome. *Clin Obstet Gynecol* 1991; 34: 262-267.
3. STONE JL, LOCKWOOD CJ, BERKOWITZ GS, ÁLVAREZ M, LAPINSKI R, BERKOWITZ RL. Risk factors for severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 357-361.
4. ENDRESEN MJ, LORENTZEN B, HENRIKSEN T. Increased lipolytic activity and high ratio of free fatty acids to albumin in sera from women with preeclampsia leads to triglyceride accumulation in cultured endothelial cells. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 440-447.
5. SUHONEN L, TERAMO K. Hypertension and preeclampsia in women with gestational glucose intolerance. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72: 269-272.

6. VAN-ASSCHE FA, SPITZ B, HANSENS M, VAN-GEET C, ARNOU J, VERMYLEN J. Increased thromboxane formation in diabetic pregnancy as a possible contributor to preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 83-87.
7. STANDLEY CA, COTTON DB. Brain ionized magnesium and calcium levels during magnesium supplementation and deficiency in female Long-Evans rats. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 184-188.
8. MASON BA, STANDLEY CA, WHITTY JE, COTTON DB. Fetal ionized magnesium levels parallel maternal levels during magnesium sulfate therapy for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 213-217.
9. TAMURA T, JOHANNING GL, GOLDENBERG RL, JOHNSTON KE, DUBARD MB. Effect of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism on pregnancy outcome, enzyme activity, and zinc concentration. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 497-502.
10. SÁNCHEZ-RAMOS L, SANDRONI S, ANDRÉS FJ, KAUNITZ AW. Calcium excretion in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 510-513.
11. SÁNCHEZ-RAMOS L, ADAIR CD, KAUNITZ AM, BRIONES DK, DEL VALLE GO, DELKE I. Calcium supplementation in mild preeclampsia remote from term: A randomized double-blind trial. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 915-918.
12. REPKE JT, VILLAR J. Pregnancy induced hypertension and low birth weight: the role of calcium. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 237s-241s.
13. KAWASAKI N, MATSUI K, ITO M, NAKAMURA T, YOSHIMURA T, USHIJIMA H, MAEYAMA M. Effect of calcium supplementation on the vascular sensitivity to angiotensin II in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153: 576-582.
14. O'BRIEN WF. Predicting preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 445-452.
15. BELIZAN JM, VILLAR J, GONZÁLEZ L, CAMPODONICO L, BERGEL E. Calcium supplementation to prevent disorders of pregnancy. *N Engl J Med* 1991; 325: 1.399-1.405.
16. KEHRER JP. Free radicals as mediators of tissue injury and disease. *Critical Rev Toxicol* 1993; 23: 21-48.
17. BROSENS I, ROBERTSON W, DIXON H. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Annual*. New York: Appleton; 1972, 177p.
18. WALSH SW, WANG Y, KAY HH, M^oCOY MC. Low dose aspirin inhibits lipid peroxides and thromboxane but not prostacyclin in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 926-930.
19. HUBEL CA, MCLAUGHLIN MK, EVANS RW, HAUTH BA, SIMS CJ, ROBERTS JM. Fasting serum triglycerides, free fatty acids, and malondialdehyde are increased in preeclampsia, are positively correlated, and decrease within 48 hours postpartum. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 975-982.
20. WALSH SW, WANG Y. Trophoblast and placental villous core production of lipid peroxides, thromboxane, and prostacyclin in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1.888-1.893.
21. HUBEL CA, KOZLOV AV, KAGAN VE, EVANS RW, DAVIDGE ST, MCLAUGHLIN MK, ROBERTS JM. Decreased transferrin and increased transferrin saturation in sera of women with preeclampsia: implications for oxidative stress. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 692-700.
22. EDWARDS DL, ARORA CP, BUI DT, CASTRO LC. Long-term nitric oxide blockade in the pregnant rat: effects on blood pressure and plasma levels of endothelin-1. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 484-488.
23. LEES C, LANGFORD E, BROWN AS, BELDER A, PICKLES A, MARTIN JF, CAMPBELL S. The effects of S-nitrosoglutathione on platelet activation, hypertension, and uterine and fetal doppler in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 14-19.
24. ADAIR CD, SANCHEZ-RAMOS L, BRIONES DL, OGBURN P. The effect of high dietary n-3 fatty acid supplementation on angiotensin II pressor response in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 688-691.
25. OATES JA, FITZGERALD GA, BRANCH RA, JACKSON EK, ROBERTS LJ. Clinical implications of prostaglandins and thromboxane A₂ formation (part one). *N Engl J Med* 1988; 319: 689-698.
26. OATES JA, FITZGERALD GA, BRANCH RA, JACKSON EK, KNAPP HR, ROBERTS LJ. Clinical implications of prostaglandins and thromboxane A₂ formation (part two). *N Engl J Med* 1988; 319: 761-767.
27. WANG Y, KAY HH, KILLAM AP. Decreased levels of polyunsaturated fatty acids in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 812-818.
28. HAREL Z, BIRO FM, KOTTENHALM RK, ROSENTHAL SL. Supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids in the management of dysmenorrhea in adolescents. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1.335-1.338.
29. KAPPA P, UHARI M, NIKKARI T, VIINIKKA L, YILIKORKALA O. Dietary fatty acids and platelet thromboxane production in puerperal women and their offspring. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 146-149.
30. HERRERA JA. Nutritional factors and rest reduce pregnancy induced hypertension and preeclampsia in positive roll-over test primigravidas. *Int J Gynecol Obstet* 1993; 41: 31-35.
31. KNAPP HR, FITZGERALD GA. The antihypertensive effects of fish oil. *N Engl J Med* 1989; 320: 1.037-1.043.
32. BONNA KH, BJERVE KS, STAUME B, GRAM IT, THELLE D. Effect of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on blood pressure in hypertension. *N Engl J Med* 1990; 322: 795-801.