11217

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZALEZ"

42

DIFERENCIAS EN LOS NIVELES DE COLESTEROL Y TRIGLICERIDOS ENTRE EMBARAZO NORMAL Y CON PREECLAMPSIA SEVERA

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE

MEDICO ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

PRESENTA

DRA. ERIKA IVONNE DOMINGUEZ SARMIENTO

ASESOR DE TESIS

DR. LUIS ALBERTO VILLANUEVA EGAN

MEXICO, D. F.

2001

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DIFERENCIAS EN LOS NIVELES DE COLESTEROL Y TRIGLICÉRIDOS ENTRE EMBARAZO NORMAL Y CON PREECLAMPSIA SEVERA

AUTORIZACIONES

HOSPITAL GENERAL
"DR. MANUEL GEA GONZALEZ"
DIRECCION DE ENSEÑANZA

DR. GERMAN FAJARDO DOLCI
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

Hospital General
"Dr. Manuel Gea Gonzalez"
Subdirección de Enseñanza

DR. MIGUEL ANGEL GARCÍA GARCÍA
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA

DRA. ANA FLISSER STEINBRUCH
ENCARGADA DE LA DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN

DR. LUIS ALBERTO VILLANUEVA EGAN
SUBDIRECTOR DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
ASESOR

COLABORADORES

DR. LUIS ALBERTO VILLANUEVA EGAN
ASESOR

INVESTIGADOR ASOCIADO

QFB. SILVIA VILLANUEVA RECILLAS
LABORATORIO

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por estar conmigo en todo momento.

A mis padres, Josefina y Marco Antonio, por su ejemplo de constancia y rectitud, a los que debo lo que soy.

A mis hermanos, Yulenny y Marco Antonio, por ser parte de mi vida.

A mi esposo, Roberto, por su apoyo incondicional, su amor y comprensión.

Al Dr. Luis Alberto Villanueva Egan, por su amistad y enseñanza.

Al mis compañeros y maestros que hicieron que ésta etapa de la vida sea inolvidable.

A la vida, que me permite seguir adelante...

ÍNDICE

pág

Resumen 1

Antecedentes 3

Metabolismo de lípidos 7

- Estado de no embarazo
- Embarazo normal
- Enfermedades hipertensivas

Objetivo 14

Material y métodos 14

- Consideraciones éticas
- Análisis estadístico

Resultados 17

Discusión 21

Conclusiones 23

Bibliografía 24

RESUMEN

OBJETIVO. Determinar las diferencias en las concentraciones séricas de colesterol y triglicéridos entre embarazadas clínicamente sanas y con Preeclampsia Severa.

MATERIAL Y MÉTODOS. En el período de enero de 2000 a 31 de julio de 2001 se evaluaron 29 pacientes cursando el puerperio inmediato, de ellas, 11 cumplían con los criterios diagnósticos de Preeclampsia Severa de acuerdo al Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG), y 18 cursaban con embarazo normoevolutivo. Se compararon características demográficas: edad, antecedentes heredofamiliares, escolaridad, ocupación, toxicomanías, fórmula obstétrica y semanas de gestación; resultados neonatales; determinaciones de biometría hemática, glucosa y perfil de lípidos. Procedimientos apegados a la Declaración de Helsinki y la Ley General de Salud. Se utilizó para el análisis de resultados la media, mediana y desviación estándar. Para la comparación entre grupos se utilizó la t de Student y cuando no se alcanzó una distribución normal se empleó la Prueba de Suma de Rangos de Mann-Whitney. Se determinó la significancia estadística con $p<0.05$.

RESULTADOS. No se observaron diferencias demográficas con significancia estadística. En resultados neonatales se encontró una diferencia estadísticamente significativa en relación a la talla del neonato ($p<0.001$). La diferencia de presión arterial de inicio y en puerperio inmediato fue estadísticamente significativa entre los grupos de estudio ($p<0.001$). La determinación de biometría hemática y glucosa no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

En relación al perfil de lípidos, solamente se observó una diferencia con significancia estadística al comparar la concentración de triglicéridos ($p<0.38$), sin encontrar diferencias en el resto de valores medidos (colesterol, lipoproteínas de alta densidad, lipoproteínas de baja densidad, apolipoproteína A y apolipoproteína B).

DISCUSIÓN. A pesar de que la Preeclampsia Severa tiene diferentes teorías que expliquen su fisiopatogenia, continúa siendo motivo de estudio. Se postula que el fin común de éstas es la lesión endotelial. Entre las causas de daño directo se han involucrado alteraciones de los lípidos, y de éstas la hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, que actúan estimulando la expresión de moléculas de adhesión y de inhibidor de plasminógeno. En mujeres embarazadas es esperado un aumento de ambos de forma fisiológica, sin embargo en mujeres que cursan con Preeclampsia, el aumento es aún mayor, sugiriendo un daño endotelial incrementado. No se han demostrado de forma consistente diferencias en los niveles de lipoproteínas totales entre embarazos normales y con Preeclampsia Severa, sin embargo sí de algunas partículas correspondientes a subfracciones de lipoproteínas que aún están sujetas a investigación.

En este estudio, se demuestra que en población mestiza, se encontró elevación estadísticamente significativa de los triglicéridos, no así del colesterol, ambos parámetros elevados en estudios previos, pero en población anglosajona y europea. Esta determinación es de gran importancia ya que los triglicéridos son el marcador más importante de lesión endotelial, mecanismo similar a lo ocurrido en la aterogénesis.

CONCLUSIONES. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las concentraciones séricas de triglicéridos en pacientes con embarazo normal y con Preeclampsia Severa, encontrándose en éste último una elevación mayor, hallazgo que va directamente en relación con el daño endotelial, una de las teoría de la fisiopatogenia del síndrome.

Es primordial conocer su existencia en nuestra población, para que estudios ulteriores vayan encaminados a realizar identificación temprana de marcadores bioquímicos, que preceden en su mayoría, a las manifestaciones clínicas, y de ésta forma emplear medidas preventivas con el fin de disminuir ésta patología, que ocupa los primeros lugares de morbilidad y mortalidad de éste país.

ANTECEDENTES

Ha sido ampliamente reconocida la existencia de estados de hiperlipoproteinemias durante el embarazo. Ya en la década de los treintas se reconoció la presencia de un incremento en los niveles de triglicéridos, fosfolípidos y colesterol de manera concurrente con la gestación humana. Con el refinamiento de las técnicas de electroforesis a comienzos de los años sesentas, las hiperlipoproteinemias fueron divididas en cinco tipos y se definió al embarazo como una hiperlipoproteinemia del tipo IV , esto es un aumento de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y triglicéridos (TG). Tabla 1.

Tabla1. Elevación plasmática de las lipoproteínas y los lípidos.

Tipo	Lipoproteínas Elevadas	Lípidos elevados (a)
1	Quilomicrones	TG
2[a]	LDL	CO
2b	LDL + VLDL	CO + TG
3	Residuos	CO + TG
4	VLDL	TG
5	VLDL +quilomicrones	CO + TG

a.TG-triglicéridos; CO-colesterol

El advenimiento de la ultracentrifugación mejoró aún más el entendimiento del transporte de los lípidos en el embarazo. El contenido en triglicéridos está aumentado en las VLDL, lipoproteína de baja densidad (LDL) y lipoproteína de alta densidad (HDL), con concentraciones máximas en las partículas de LDL. En las VLDL y LDL se observan incrementos correspondientes en el contenido de colesterol, pero no en HDL.

La mayoría de los cambios que se mencionan se producen en el segundo trimestre y se vuelven máximos a las 31-36 semanas de gestación. Las lipoproteínas permanecen altas hasta el parto. A mediados del embarazo, el contenido en triglicéridos de las VLDL se incrementa. La apolipoproteína A y B (APO A Y APO B) plasmáticas aumentan al máximo en el tercer trimestre.

En la población general, el aumento de algunos lípidos se ha involucrado directamente con la fisiopatogenia de la aterogénesis (1). Esta patología resulta de una proliferación anormal de fibroblastos y el depósito de lípidos en la pared vascular. La lesión base se denomina placa, y sus componentes se esquematizan en la Fig. 1, e incluyen:

1. Fibroblastos de la íntima, los cuales proliferan, problablemente como resultado de un daño endotelial
2. Lípidos (ésteres de colesterol y cristales), los cuales son depositados en el centro de la placa y también acumulan fibroblastos
3. Capa fibrosa, compuesta por tejido conectivo

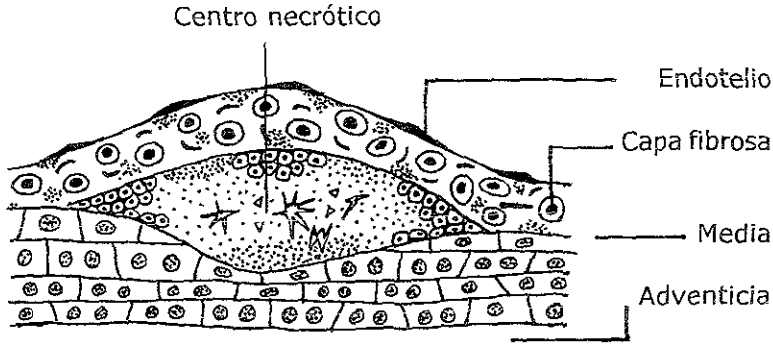


Fig. 1 Representación esquemática de placa aterosclerótica. La capa fibrosa de la placa está ligada a eventos que tienden a fractura y ulceración. El centro necrótico de la placa tiene consecuencias clínicas como resultado de su tamaño, consistencia y componentes ateroscleróticos.

Dentro de los factores de riesgo para Aterosclerosis se encuentran: (2)

- Edad. Riesgo de muerte 1.5 en 1000 individuos > 50 años. Aumenta de forma progresiva en relación directa con la edad.
- Niveles séricos de colesterol. El colesterol total es transportado por LDL en relación a HDL. Pacientes con una relación LDL:HDL 4:1 se encuentra particularmente en riesgo de presentar aterosclerosis. Y a mayor aumento de HDL, se observa un factor de protección. EL colesterol total debe encontrarse menor a 200 mg/dL, y el LDL colesterol menor a 130 mg/dL. El valor de HDL colesterol podría superar los 40 mg/dL. Algunos tipos de hiperlipidemias incrementan la enfermedad coronaria
- Cigarro. Se presenta en más del 60% de pacientes con aterosclerosis
- Diabetes Mellitus. Incrementa el riesgo 50% para hombres y 100% para mujeres, explicado en parte por el incremento en la adhesión plaquetaria y en los niveles de colesterol asociados a ésta enfermedad.
- Historia familiar. El riesgo de enfermedad coronaria existe probablemente en relación a la predisposición de otros factores de riesgo
- Anticonceptivos orales. La incidencia de Infarto Agudo al Miocardio (IAM) va de 0.01% a 0.04% en mujeres no fumadoras entre los 30 y 40 años, y es de 0.06% a 0.25% en mujeres de características similares pero fumadoras
- Otros factores. Gota, personalidad tipo A, obesidad, hipertrigliceridemia

La patogénesis sugiere que por algún estímulo dañino (hipertensión o hipercolesterolemia) se ocasiona lesión endotelial. La disfunción del endotelio vascular y una anormal interacción con los monocitos y plaquetas de la sangre conduce a la acumulación, bajo la íntima , de grasa, células y desechos anormales que desarrollan irregularmente placas ateroscleróticas que producen reducciones segmentarias en los vasos sanguíneos.

En mujeres gestantes que cursan con Enfermedades Hipertensivas del Embarazo (EHE), el incremento de colesterol y triglicéridos, es aún mayor que el esperado por el estado grávido, lo que podría apoyar la teoría del daño endotelial como parte de la fisiopatogenia de la Preeclampsia.

Dentro de las hipótesis relacionadas con la aparición de la Preeclampsia se encuentran (4):

- Isquemia placentaria. Debido al incremento de tejido trofoblástico, como consecuencia de isquemia, puede ocasionarse una disfunción en la célula endotelial.
- Actividad toxica-preventiva de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL). En compensación por una demanda incrementada de energía durante el embarazo, ácidos grasos no esterificados del tejido adiposo se movilizan a hígado resultando de una reducción de la actividad antitóxica de la albúmina hasta un punto en el cual la toxicidad VLDL se expresa
- Maladaptación inmunológica. Interacciones entre leucocitos de decidua y células citotrofoblásticas invasoras de las arterias espirales, promueven liberación de citoquinas, enzimas proteolíticas y radicales libres
- Impronta genómica. El desarrollo de Preeclampsia-Eclampsia podría basarse en un gen recesivo único o un gen dominante con penetrancia incompleta.

Las teorías que conllevan a la aparición de la Preeclampsia, llevan implícito de algún modo el daño endotelial.

La alteración del perfil de lípidos asociado a la hipertensión en población general está bien demostrada, sin embargo en mujeres embarazadas con Preeclampsia se han realizado estudios que apoyan y otros que no han demostrado diferencias estadísticamente significativas al comparar los niveles de triglicéridos y colesterol en comparación con el embarazo normal.

Debido a las diferencias poblacionales en el metabolismo corporal, resulta de peculiar importancia determinar las características del perfil de lípidos en población mestiza, debido a que la literatura actualmente disponible proviene exclusivamente de poblaciones anglosajonas y europeas. Así mismo, el estudio del metabolismo de lípidos en la paciente preeclámptica arrojará nuevas luces al conocimiento de la etiopatogenia de ésta enfermedad tan frecuente en México.

METABOLISMO DE LÍPIDOS

ESTADO DE NO EMBARAZO

Los triglicéridos insolubles no polares y los ésteres de colesterol son transportados en el suero por partículas globulares, que tienen un centro no polar y una superficie polar. El centro hidrófobo forma una gota de lípido y comprende la mayor parte del volúmen de las partículas. El revestimiento de superficie se compone de fosfolípidos polares, que solubilizan las partículas. También hay pequeñas cantidades de colesterol y apoproteínas, que se unen a las enzimas, proteínas de transporte y membranas celulares.

Las principales lipoproteínas en el plasma humano, se clasifican de acuerdo a su densidad, composición y motilidad electroforética. Tabla 2.

Tabla 2. Lipoproteínas plasmáticas humanas y sus características

Lipoproteínas	Contenido central	Apoproteínas principales	Movilidad electroforética
Quilomicrones	Triglicéridos de la dieta	AI-II, B, C-III	No móvil
Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)	Triglicéridos endógenos LDL + VLDL	B, CI-III,E	Prebeta
Residuos	Ésteres de colesterol, triglicéridos	B,CIII, E	Prebeta lenta
Lipoproteínas de baja densidad (LDL)	Ésteres de colesterol	B	Beta
Lipoproteínas de alta densidad (HDL)	Ésteres de colesterol	AI-II	Alfa

Un promedio de 100 g de triglicéridos y 1 g de colesterol de la dieta son transportados diariamente por las lipoproteínas en el estado de no embarazo. Son incorporados a las células epiteliales intestinales en grandes quilomicrones y, a través de los linfáticos intestinales, son llevados por la sangre a los capilares de los diferentes tejidos, como el tejido adiposo y el músculo esquelético. La lipoproteinlipasa hidroliza los triglicéridos de los quilomicrones, liberando ácidos grasos libres y monoglicéridos. Los ácidos grasos libres pasan a través de las células endoteliales y son reesterificados a triglicéridos u oxidados en los adipocitos y miocitos. (5)

Los quilomicrones intercambian algunas de las apoproteínas con otras lipoproteínas plasmáticas, pierden la mayor parte de los triglicéridos centrales y reingresan a la circulación como partículas remanentes enriquecidas en ésteres de colesterol. Estas partículas son transportadas al hígado y degradadas, y parte del contenido en colesterol es transformado en ácidos biliares.

Los triglicéridos endógenos son sintetizados en el hígado y secretados en el torrente sanguíneo, en el centro de las VLDL. Estas partículas son grandes y sus características y contenidos en apoproteínas son similares a los quilomicrones. La hidrólisis de triglicéridos es similar a las de las descritas precedentemente. Sin embargo, los residuos de VLDL sufren una transformación apoproteica y los triglicéridos son reemplazados con ésteres de colesterol. La nueva partícula es una LDL, enriquecida en colesterol, y es la principal fuente de colesterol en diferentes tejidos.

La LDL es hidrolizada por los lisosomas de las células por la colesterol estearasa. El colesterol liberado es empleado para la esteroidogénesis, construcción de membranas, etc. Siempre que la LDL alcanza importantes niveles en sangre, las células fagocíticas en el Sistema Reticuloendotelial remueven algunas de las partículas. Estas células eventualmente mueren y el colesterol liberado se une a las partículas HDL en suero. El colesterol se esterifica con ácidos grasos por la lecitina-colesterol-aciltransferasa (LCAT). Con posterioridad, los ésteres de colesterol son transferidos a la VLDL y luego a la LDL. Este ciclo envía colesterol a las células extrahepáticas y el colesterol es reciclado a través de la HDL.

EMBARAZO NORMAL

La demanda de glucosa y aminoácidos del feto en crecimiento y las crecientes necesidades calóricas de la mujer embarazada, necesitan cambios importantes en el metabolismo de tres nutrientes principales: proteínas, lípidos y carbohidratos.

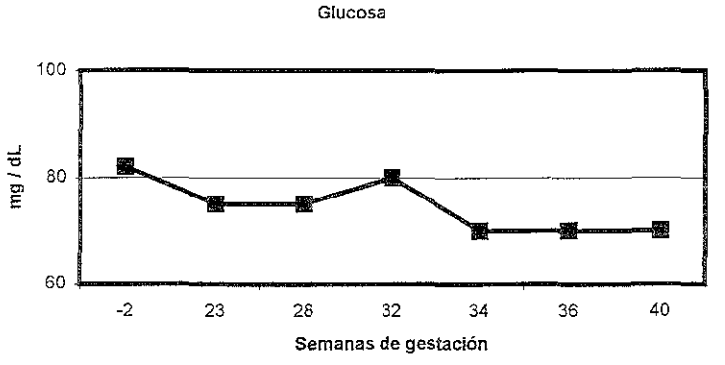
Los cambios hormonales, particularmente el aumento en las hormonas esteroides y en la insulina con antagonistas de la insulina, representan la base de éstas alteraciones metabólicas. El lactógeno placentario (LPH), también llamado *somatotrofina coriónica humana*, hormona producida por la placenta y liberada fundamentalmente en la circulación materna, es probablemente la hormona más importante, responsable del aumento de los requerimientos de lípidos para las necesidades calóricas maternas. Su presunto propósito es ahorrar la glucosa y los aminoácidos disponibles en su mayor parte para el uso fetal.

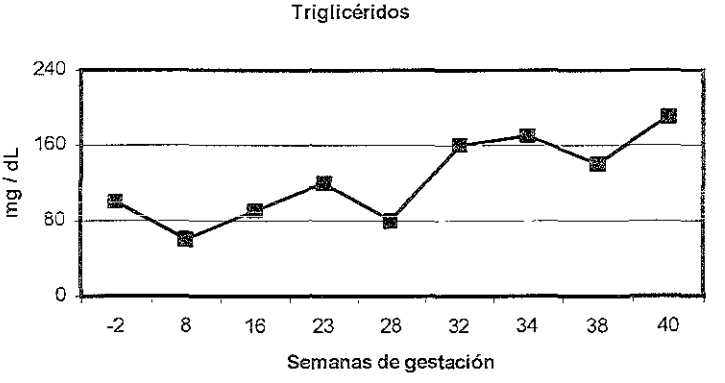
La inanición acelerada del embarazo aumenta el uso de lípidos para satisfacer los requerimientos energéticos del periodo de gestación.

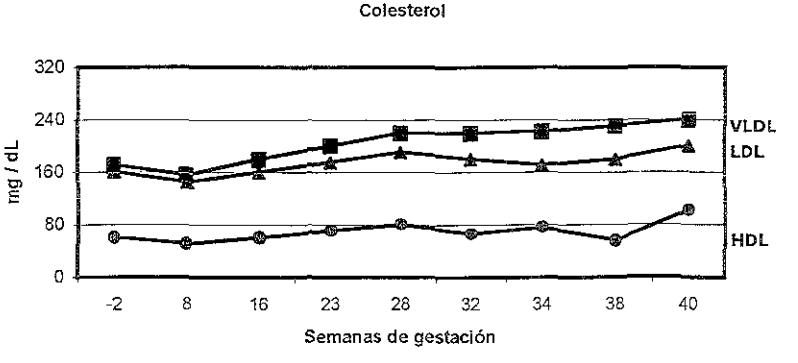
A medida que el embarazo progresa, aumentan los triglicéridos (TG), en todas sus fracciones proteicas y el colesterol, acentuándose el incremento al término del mismo.

Sin embargo en el primer trimestre puede existir una reducción leve en la concentración sérica total de lípidos, pero a partir del final de éste se produce un aumento progresivo en el nivel sérico y hacia el término, los valores séricos maternos se encuentran casi un 50% por encima de los niveles del estado de no embarazo. Los triglicéridos y el colesterol muestran el mayor incremento, pero todos los lípidos séricos registran cierto aumento. Fig 2.

Figura 2. Cambios seriados en Glucosa y Lípidos durante el embarazo







La mayor parte del aumento del colesterol, LDL y VLDL que se produce durante el embarazo, ocurre en el último trimestre. La fracción HDL muestra un cambio muy leve en comparación con el estado no grávido. El aumento de TG resulta principalmente del incremento en la síntesis estimulada por estrógenos. El mecanismo que produce el aumento del colesterol es, no obstante, poco claro. Los niveles de ácidos grasos libres (AGL) resultan difíciles de medir y son influidos por muchos factores. Sin embargo, el curso descrito es una caída hacia mediados del embarazo y un aumento en el último trimestre.

La primera mitad del embarazo se caracteriza por el almacenamiento de lípidos. La insulina es aún efectiva y convierte la glucosa en TG, disminuyendo la liberación de AGL. Durante el último trimestre del embarazo y debido a su acción lipolítica y a su antagonismo con la insulina, el LPH aumenta los niveles de AGL. Este es el momento de la gestación en que se produce la mayor parte del aumento de lípidos. Los AGL son empleados por los tejidos maternos para generar energía. Sin embargo, también cierta cantidad puede ser transferida al feto, especialmente ácidos grasos esenciales.

Durante el último trimestre, la abundancia de AGL disminuye el uso de glucosa y aminoácidos para las elevadas necesidades energéticas maternas, reservándolas para el uso del feto. La principal hormona que produce un efecto sobre este cambio es el lactógeno placentario humano.

Las concentraciones plasmáticas de colesterol y TG caen rápidamente en las primeras 24 hrs posteriores al parto. Las de triglicéridos lo hacen con mayor lentitud, en comparación con las de colesterol. El nivel de colesterol LDL plasmático puede manifestar un rebote al quinto día puerperal, probablemente debido al rápido metabolismo de la VLDL y la conversión a la LDL. La elevación de todos los transportadores plasmáticos de lípidos durante el embarazo se correlaciona con el incremento en las demandas calóricas fetales.

El mecanismo de control básico probablemente es hormonal. Algunos datos indirectos avalan la idea de la regulación hormonal de las lipoproteínas. La distribución de lipoproteínas, TG y colesterol en las mujeres que emplean píldoras anticonceptivas es comparable con los niveles del tercer trimestre.

ENFERMEDADES HIPERTENSIVAS

Hiperinsulinemia y resistencia a la insulina son hallazgos comunes en individuos con hipertensión. Pacientes con éstas características frecuentemente tienen elevación de triglicéridos séricos y disminución de lipoproteína de alta densidad (HDL). Se ha sugerido que la resistencia a la insulina podría ser un factor etiológico común de hiperinsulinemia, hipertensión, hipertrigliceridemia y disminución de HDL, factores de riesgo para enfermedades coronarias, también conocido "Síndrome X" o "Síndrome de resistencia a la insulina".(6)

Aunque el concepto de éste síndrome se ha desarrollado en hombres y mujeres no embarazadas, hay una analogía interesante descrita en mujeres con hipertensión inducida por el embarazo. Esta condición generalmente ocurre en mujeres con intolerancia la glucosa y niveles altos de triglicéridos.

Algunos estudios han indicado un decremento en la depuración urinaria de metabolitos de prostaciclina (PGI2) en mujeres con Enfermedades Hipertensivas del Embarazo (EHE), lo cual sugiere un desequilibrio en su producción, también considerado factor etiológico. (7)

Dentro de la fisiopatología de la Preeclampsia se cuenta con la hipótesis del daño endotelial, con alteración en la perfusión placentaria que origina factores humorales que afectan directa o indirectamente las células endoteliales resultando en un daño vascular.

La lesión característica del lecho útero placentario en pacientes con Preeclampsia es la arteriopatía necrotizante, que consiste en necrosis fibrinoide, acumulación de células plasmáticas o macrófagos llenos de lípidos, proliferación de fibroblastos e infiltrado perivascular. Esta lesión ha sido descrita como "aterosis aguda".(8)

Se ha desmostrado que alteraciones en los lípidos va directamente relacionada con el daño en la función endotelial, de ésta forma, las alteraciones en lípidos como génesis o expresión de la Preeclampsia está sujeta a estudios de interés mundial. Las concentraciones de triglicéridos y colesterol se incrementan aproximadamente de 300% a

50% respectivamente. En mujeres con Preeclampsia, los AGL y la concentración de TG generalmente sobrepasan los niveles mostrados en un embarazo normal, siendo éstas observadas antes de que se presenten las manifestaciones clínicas.

En estudios previos se han realizado determinaciones de triglicéridos y colesterol en pacientes normales y con Preeclampsia, encontrando los siguientes valores: (9)

EMBARAZO NORMAL: triglicéridos: 217.2 ± 49.3 mg/dL
colesterol: 280.2 ± 59.7 mg/dl

PREECLAMPSIA: triglicéridos: 311.6 ± 85.9 mg/dL
colesterol: 305.3 ± 55.7 mg/dl

Siendo sólo la diferencia entre las concentraciones de triglicéridos estadísticamente significativa.

Por otro lado existen estudios que han demostrado que la presencia de anticuerpos contra un epítope de LDL oxidada (10), se ve incrementada en pacientes preeclámpticas, sugiriendo que la oxidación puede contribuir a la aparición de células lipídicas en la decidua, mecanismo análogo a lo observado en la ateroesclerosis.

Recientemente se ha estipulado que las concentraciones de colesterol medidas en el primer trimestre podrían ser un importante factor de riesgo para Preeclampsia, hallazgo que permitiría la intervención oportuna para su valoración y tratamiento.(11)

Los tipos de lipoproteínas no son homogéneos, incluyen subclases que tienen diferente función y potencial metabólico. Al momento no hay información sobre VLDL y LDL en Preeclampsia. Es particularmente importante investigarlo, debido a que la subfracción corta de LDL es más aterogénica que la subfracción larga, siendo la subfracción corta de LDL más propensa a la oxidación, conteniendo menor proporción de antioxidante.

La modificación oxidativa de LDL incrementa su fagocitosis por macrófagos, que acumulan gran cantidad de colesterol favoreciendo lesiones aterogénicas, así mismo estimulan moléculas de adhesión, inhiben prostaciclina endotelial y síntesis de oxido nítrico, y elevan la producción de endotelina; todos éstos cambios con un fin común: lesión endotelial.(12)

OBJETIVO

Determinar las diferencias en las concentraciones séricas de colesterol y triglicéridos entre embarazadas clínicamente sanas y con Preeclampsia Severa.

MATERIAL Y MÉTODO

En el período comprendido de enero de 2000 al 31 de julio de 2001 se evaluaron 29 pacientes cursando el puerperio inmediato, de ellas 11 cumplían con los criterios diagnósticos de Preeclampsia Severa y 18 habían presentado embarazos normales, por lo que se les designó como grupo control. Todas las pacientes acudieron para su atención al servicio de Urgencias de Ginecología del Hospital Dr. Manuel Gea González.

Para el diagnóstico de Preeclampsia Severa se siguió la definición postulada por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG), que incluye una presión arterial sistólica (TAS) >160 mmHg o presión arterial diastólica (TAD) >110 mmHg después de las 20 semanas de gestación. Con proteinuria de => 30 mg/dL.

La modificación oxidativa de LDL incrementa su fagocitosis por macrófagos, que acumulan gran cantidad de colesterol favoreciendo lesiones aterogénicas, así mismo estimulan moléculas de adhesión, inhiben prostaciclina endotelial y síntesis de oxido nítrico, y elevan la producción de endotelina; todos éstos cambios con un fin común: lesión endotelial.(12)

OBJETIVO

Determinar las diferencias en las concentraciones séricas de colesterol y triglicéridos entre embarazadas clínicamente sanas y con Preeclampsia Severa.

MATERIAL Y MÉTODO

En el período comprendido de enero de 2000 al 31 de julio de 2001 se evaluaron 29 pacientes cursando el puerperio inmediato, de ellas 11 cumplían con los criterios diagnósticos de Preeclampsia Severa y 18 habían presentado embarazos normales, por lo que se les designó como grupo control. Todas las pacientes acudieron para su atención al servicio de Urgencias de Ginecología del Hospital Dr. Manuel Gea González.

Para el diagnóstico de Preeclampsia Severa se siguió la definición postulada por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG), que incluye una presión arterial sistólica (TAS) >160 mmHg o presión arterial diastólica (TAD) >110 mmHg después de las 20 semanas de gestación. Con proteinuria de => 30 mg/dL.

La modificación oxidativa de LDL incrementa su fagocitosis por macrófagos, que acumulan gran cantidad de colesterol favoreciendo lesiones aterogénicas, así mismo estimulan moléculas de adhesión, inhiben prostaciclina endotelial y síntesis de oxido nítrico, y elevan la producción de endotelina; todos éstos cambios con un fin común: lesión endotelial.(12)

OBJETIVO

Determinar las diferencias en las concentraciones séricas de colesterol y triglicéridos entre embarazadas clínicamente sanas y con Preeclampsia Severa.

MATERIAL Y MÉTODO

En el período comprendido de enero de 2000 al 31 de julio de 2001 se evaluaron 29 pacientes cursando el puerperio inmediato, de ellas 11 cumplían con los criterios diagnósticos de Preeclampsia Severa y 18 habían presentado embarazos normales, por lo que se les designó como grupo control. Todas las pacientes acudieron para su atención al servicio de Urgencias de Ginecología del Hospital Dr. Manuel Gea González.

Para el diagnóstico de Preeclampsia Severa se siguió la definición postulada por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG), que incluye una presión arterial sistólica (TAS) >160 mmHg o presión arterial diastólica (TAD) >110 mmHg después de las 20 semanas de gestación. Con proteinuria de => 30 mg/dL.

Como criterios de inclusión se necesitaba que tuvieran entre 17-35 años, primigestas o secundigestas con parto previo, embarazo de término, embarazo único y terminación del embarazo por vía abdominal. Ninguna paciente presentaba Síndrome de HELLP, hipertensión crónica, intolerancia a los carbohidratos o Diabetes Mellitus Gestacional, sin ingesta de medicamentos, embarazo pretérmino o embarazo múltiple, y no se incluyeron si no cumplían con 8 horas de ayuno, toma de muestra de catéter central y terminación del embarazo por vía vaginal.

En el grupo control estuvieron 18 pacientes puerperas, todos los embarazos se terminaron por vía abdominal con diferentes indicaciones sin estar relacionadas a Enfermedades Hipertensivas del Embarazo. Tabla 3.

TABLA 3. Indicaciones de cesárea en el grupo control

Controles	n
Oligohidramnios severo	6
Presentación pélvica	3
Taquicardia fetal sostenida	1
Compromiso funicular	3
Baja reserva cardiaca fetal	1
Occipitotransversa persistente	1
Sufrimiento fetal agudo	2
Desprendimiento prematuro de placenta	1
TOTAL	18

Las muestras se obtuvieron por venopunción en las primeras 24 horas del puerperio, estando las pacientes en ayuno. Las muestras fueron colocadas en 2 tubos, uno contenía 1 mg/mL de ácido etilenediaminotetra-acético (EDTA) con objeto de determinar la biometría hemática y el otro tubo sin anticoagulante, fue centrifugado inmediatamente a 1500 g durante 10 minutos.

Para el procesamiento de las muestras con objeto de analizar las concentraciones de los lípidos y el resultado de los parámetros de la química sanguínea se empleó un equipo Synchron CX7 Clinical System. Para la cuantificación de las apolipoproteínas se empleó un equipo Beckman Array 360 System. Los datos demográficos y neonatales se revisaron en el expediente clínico.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se realizó el estudio en pacientes en quienes se tomaron los valores del perfil de lípidos, de la misma muestra que normalmente se solicita en pacientes preeclámpticas para química sanguínea y pruebas de funcionamiento hepático en el puerperio inmediato, sin necesidad de dos punciones. En el caso de pacientes controles, se informó el motivo de la muestra y su fin.

Todos los procedimientos estuvieron de acuerdo con lo estipulado en la Declaración de Helsinki y en la Ley General de Salud en su reglamento en Material de Investigación para la Salud.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis de los resultados se calcularon la media, mediana y desviación estándar. Para la comparación entre grupos se utilizó la prueba de t de Student y cuando no se alcanzó una distribución normal se empleó la Prueba de la Suma de Rangos de Mann-Whitney.

Para determinar una diferencia como estadísticamente significativa se consideró un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Dentro de las variables demográficas, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en edad (p=0.875), antecedentes heredofamiliares (p=0.558), escolaridad (p=0.5), ocupación (p=0.541), toxicomanías (p=768), fórmula obstétrica (p=0.750) y semanas de gestación (p=0.122). Tabla 4

Tabla 4. Características demográficas

	Control	PS	p	Análisis Estadístico
Edad	20	20	0.875	mediana
AHF	0	1	0.558	mediana
Escolaridad	2	2	0.500	mediana
Ocupación	0	0	0.541	mediana
Toxicomanías	0	0	0.768	mediana
Gesta	1	1	0.750	mediana
Semanas de Gestación	39.82± 1.439	38.94± 1.456	0.122	t de Student

No así en los resultados del neonato, en donde encontramos una diferencia estadísticamente significativa en relación a la talla del neonato, más no en el peso, que apoya la literatura mundial, en donde está bien establecida la alteración que ejerce la Preeclampsia severa en relación al crecimiento lineal del producto, resultando en neonatos bajos de peso y talla para la edad gestacional secundaria a un retardo en el crecimiento intrauterino tipo III . Así mismo los valores de Apgar al minuto y a los 5 minutos no mostraron diferencias estadísticamente significativas. Tabla 5.

Tabla 5. Características neonatales

RN	Control	Preeclampsia Severa	p	Análisis Estadístico
Sexo	0	1	0.857	mediana
Peso (gms)	3090.278 ± 382.82	2914.54± 629.86	0.356	t de Student
Apgar 1´	8	8	0.199	mediana
Apgar 5´	9	9	0.585	mediana
Talla (cm)	50.94±1.83	47.45±3.50	0.001*	t de Student

**Estadísticamente significativo*

Al comparar la presión arterial sistólica y diastólica inicial (TASi y TADi), contra la presión arterial sistólica y diastólica en el puerperio inmediato (TASp y TADp); se encontraron diferencias estadísticamente significativas, siendo para la TASi $p<0.001$, TADi <0.001, TASp $p<0.003$, TADp $p<0.001$. Estas diferencias son esperadas debido a la misma definición del diagnóstico de Preeclampsia Severa por la ACOG. Tabla 6.

Tabla 6. Determinaciones de TA inicial y en puerperio inmediato

**	Control	Preeclampsia Severa	p	Análisis Estadístico
TASi	110	140	<0.001*	mediana
TADi	70	110	<0.001*	mediana
TASp	110	140	0.003*	mediana
TADp	75	90	0.001*	mediana

*Estadísticamente significativo

**TASi=presión arterial sistólica inicial, TADi=presión arterial diastólica inicial, TASp=presión arterial sistólica en puerperio inmediato, TADp=presión arterial diastólica en puerperio inmediato

La determinación de hemoglobina (Hb), hematócrito (Hto) y plaquetas (plaq) entre ambos grupos no mostró diferencias estadísticamente significativas: Hb p=0.479, Hto p=0.341, plaq p=0.855.

Al comparar las concentraciones de glucosa no se evidenciaron diferencias entre los grupos (p=0.619). Tabla 7

Tabla 7. Determinaciones de biometría hemática y glucosa

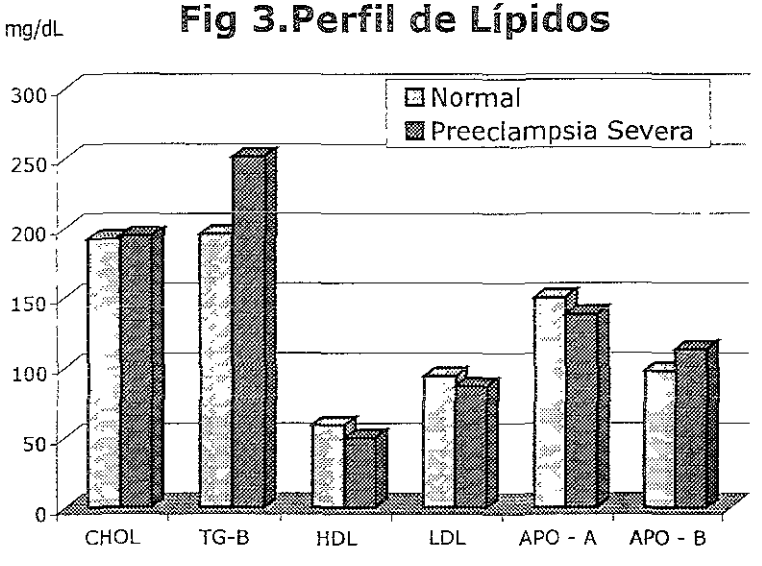
	Control	Preeclampsia Severa	p	Análisis Estadístico
Hgb	12.267± 1.61	11.83± 1.47	0.479	t de Student
Hcto	36.91± 3.63	35.52± 3.88	0.341	t de Student
Plaq	261.94± 75.08	211.818± 68.47	0.855	t de Student
Glucosa	91.05± 14.309	93.909± 15.70	0.619	t de Student

En relación a los lípidos estudiados, solamente se observó una diferencia estadísticamente significativa al comparar la concentración de triglicéridos entre pacientes normales y con Preeclampsia Severa. Tabla 8. Figura 3.

Tabla 8. Determinación de perfil de lípidos

mg/dL	Control	Preeclampsia Severa	p	Análisis Estadístico
Colesterol	191.778± 42.98	194.09± 60.85	0.905	t de Student
TG-B	195.61± 72.22	251± 55.292	0.038*	t de Student
HDL	58.88± 17.99	49.09± 15.38	0.145	t de Student
LDL	93.76± 31.47	82.85± 41.309	0.428	t de Student
Apo-A	135.50± 123	132± 112.50	0.381	t de Student
Apo-B	92.50	116	0.252	mediana

*Estadísticamente significativo



DISCUSIÓN

La Preeclampsia Severa es la complicación médica más grave y frecuente del embarazo. No obstante su etiopatogenia continúa siendo desconocida.

Independientemente de su origen, se considera al endotelio vascular como el órgano blanco de éste síndrome, encontrándose de manera característica una lesión denominada aterosis aguda. La trombosis asociada es la causa de los infartos placentarios frecuentemente encontrados en los casos de preeclampsia.

Entre las causas de lesión endotelial se ha invocado que las alteraciones en el metabolismo de los lípidos y de las lipoproteínas tienen un efecto directo negativo.

Wakatsuki y cols demostraron que los niveles de triglicéridos y la concentración de LDL fueron significativamente mayores en las pacientes con Preeclampsia Severa, sin diferencia en otros lípidos o partículas de lipopoteínas. (13) En otro estudio, Sattar y cols observaron que las pacientes con Preeclampsia Severa presentan una concentración más alta de triglicéridos y VLDL, así como una menor de HDL, al compararlas con embarazadas sanas.

En una investigación realizada en mujeres peruanas, Ware-Jauregui y cols identificaron un incremento del 6% y 21% en las concentraciones de colesterol total y de triglicéridos, respectivamente. Además refieren que un nivel alto de triglicéridos y uno bajo de HDL representan factores de riesgo para el desarrollo de Preeclampsia (14)

En nuestro trabajo demostramos que en mujeres mexicanas con Preeclampsia Severa se observan altas concentraciones de triglicéridos, sin demostrar diferencias en los niveles de colesterol total ó en los niveles de lipoproteínas totales. En los estados que cursan con elevación de triglicéridos como son la obesidad y el síndrome de resistencia a la insulina, se ha descrito una reducción en la dilatación vascular dependiente del endotelio.

Esta reducción puede estar relacionada a la presencia de lípidos aterogénicos asociados con disfunción de la lipasa de lipoproteína.

Se ha sugerido que las partículas de triglicéridos pueden dañar directamente el endotelio al estimular la expresión de moléculas de adhesión y de inhibidor del activador de plasminógeno. Si bien en el embarazo normal se caracteriza por una elevación fisiológica en la concentración plasmática de LDL, VLDL, colesterol total y triglicéridos, éstos incrementos han sido descritos como marcadamente superiores en el caso de la Preeclampsia.

La inconsistencia en los hallazgos publicados pueden ser el resultado de diferencias raciales, entre los distintos grupos de estudio; sin embargo, un hallazgo que ha sido consistente en todas las poblaciones estudiadas, incluyendo la población mestiza estudiada por nosotros, es la elevación de triglicéridos.

Aun cuando no se observaron diferencias en los niveles de lipoproteínas totales, existen autores que han identificado diferencias significativas al momento de estudiar las partículas correspondientes a las subfracciones de lipoproteínas . (15)

Este estudio es la base de otros ulteriores, que podrían enfocarse de forma más específica a determinar qué subfracciones de las diferentes subclases de lipoproteínas se encuentran con mayor elevación; al seguimiento prenatal de niveles de colesterol, triglicéridos y lipoproteínas, desde el primer trimestre, que en el caso del colesterol se ha identificado ya como un marcador de riesgo que se eleva previamente a la aparición de la hipertensión, y de ésta forma lograr medidas preventivas que disminuyan la incidencia de ésta enfermedad a corto plazo.

CONCLUSIONES

- En población mexicana se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comprar las concentraciones de triglicéridos en pacientes con embarazo normal y con Preeclampsia Severa

- Los niveles de triglicéridos son superiores en las pacientes con Preeclampsia Severa

- Las concentraciones de colesterol y de lipoproteínas totales no fueron estadísticamente diferentes

- A semejanza del Síndrome X , en la Preeclampsia se observa la asociación de hipertensión e hipertrigliceridemia.

- Es importante realizar más estudios que permitan la identificación temprana de las alteraciones en el metabolismo de lípidos y su posible utilización como predictores de la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, *et al*, Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction, JAMA 1988; 260: 1917-21

2. Myers A, Medicine, National Medical Series for Independet Study, Williams and Wilkins, 3a edición, 1997, 752 p.

3. Arbogast BW, Leeper SC, Merrick RD, *et al*, Which plasma factors bring about disturbance in endothelial function in preeclampsia? Lancet 1994: 343: 340-1

4. Dekker G, Sibai B, Etiology and patogénesis of preeclampsia: Current concepts, Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 1359-75

5. Gleicher N, Medicina clínica en Obstetricia, Editorial Médica Panamericana, 1998, 1450 p

6. Pierucci F, Piazze G, Cosmi E, Anceschi M, Oxidability of low density lipoproteins in pregnancy induced hypertension, Br J Obstet Gynaecol, 1996; 103: 1159-20

7. Kaaja R, Tikkanen M, Viinikka L, *et al*, Serum lipoproteins, Insulin and Urinary Prostanoid Metabolites in Normal and Hypertensive Pregnant Women,Obstet Gynecol 1995; 85: 353-6

8. Wang J, Mimuro S, Lahoud R, *et al*, Elevated levels of lipoprotein (a) in women with preeclampsia, Am J Obstet Gynecol 1998: 178:146-9

9. Sattar N, Gaw A, Packard CJ, Greer IA, Potential pathogenic roles of aberrant lipoprotein and fatty acid metabolism in preeclampsia, Br J Obstet Gynaecol 1996; 103: 614-20

10. Branch DW, Mitchel MD, Miller E, *et al*, Preeclampsia and serum antibodies to oxidized low-density lipoprotein, Lancet 1994; 343: 645-6

11. Roberts JM, Redman CWG, Preeclampsia: More than pregnancy induced Hypertension. Lancet, 1993; 341: 1447-51

12. Garzetti G, Tranquilli A, Cugini A, *et al*, Altered Lipid Composition, Incresed Lipid Peroxidation, and Altered Fluidity of the Membrane as Evidence of Platelet Damage in Preeclampsia, Obstet Gynecol 1993; 81: 337-40

13. Wakatsuki A, Ikenoue N, Okatani Y *et al*, Lipoprotein Subfraction Concentrations in Preeclampsia: Patogenic Parallels to Atherosclerosis, Obstet Gynecol, 1997: 89: 403-812

14. Ware-Jauregui S, Sánchez SE, Zhang C, *et al*, Plasma lipid concentrations in pre-eclamptic and normotensive Peruvian women, Int J Gynaecol Obstet 1999 Dec; 67 (3): 147-55

15. Adams M, Kinlay LS, Blake G, *et al*, Atherogenic Lipids and Endothelial Dysfunction: Mechanisms in the Genesis of Ischemic Syndromes, Annu Rev Mod, 2000, 51:149-167