

**HOSPITAL REGIONAL “LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS”**

**ISSSTE**

**“Asociación de Hipertrigliceridemia en los Estados  
Hipertensivos Inducidos del Embarazo.”**

**DRA. MAYI MAYRET MESQUITI.**

**GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA.**

**Dr. Luis Felipe Montaña Estrada**

**Asesor de Tesis**

**Septiembre del 2006.**

**No de registro de protocolo: 178.2006.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

---

**DR. SERGIO B. BARRAGÁN PADILLA.**  
**COORDINADOR DE CAPACITACIÓN, DESARROLLO E INVESTIGACIÓN.**

---

**DR. CARLOS LENIN PLIEGO REYES.**  
**JEFE DE ENSEÑANZA**

---

**DR. CARLOS LENIN PLIEGO REYES.**  
**JEFE DE INVESTIGACIÓN**

---

**DR. OSCAR A. TREJO SOLÓRZANO.**  
**PROFESOR TITULAR .**

---

**DR. LUIS FELIPE MONTAÑO ESTRADA.**  
**ASESOR DE TESIS.**

---

**DR. NOE ALVARADO VASQUEZ**  
**CO - TUTOR**

---

**DR. OSCAR A. TREJO SOLÓRZANO.**

**VOCAL DE INVESTIGACIÓN.**

## ÍNDICE

RESUMEN .....	6.
ABSTRACT .....	7.
INTRODUCCIÓN .....	8.
MATERIAL Y MÉTODOS .....	18.
RESULTADOS .....	19.
DISCUSIÓN.....	22.
REFERENCIAS .....	26.

## RESUMEN

La preeclampsia es una patología que se presenta en cerca del 8% de los embarazos y produce cerca del 25% de las muertes perinatales. La fisiopatología del padecimiento aunque no bien establecido, indica que el endotelio vascular puede ser el responsable de la severa disfunción vascular. Una de las observaciones fundamentales establece una posible relación entre anomalías en el metabolismo de los lípidos y la preeclampsia. El objetivo de este estudio fue determinar si existe relación entre obesidad, frecuente en nuestras mujeres, con el metabolismo anormal de lípidos y preeclampsia. Se estudiaron 47 pacientes gestantes sin enfermedad hipertensiva inducida del embarazo (EHIE) y 20 mujeres con EHIE. Se les tomaron muestras de sangre en el servicio de urgencias tocoquirúrgicas del HR "Lic. Adolfo López Mateos" del ISSSTE. Después de fraccionar el suero y plasma se determinó colesterol total, LDLs, HDLs, HbA1, Triglicéridos, BH, QS, electrolitos séricos, nitritos séricos y pruebas de función hepática. Los resultados demostraron que ambos grupos fueron homogéneos en la mayoría de las determinaciones con excepción de la concentración de triglicéridos entre las pacientes de ambos grupos ( $263 \pm 80.71$  versus  $363 \pm 137$  mg/dl,  $p < 0.0008$ ). También encontramos diferencias significativas entre concentración de triglicéridos y antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 2 y de hipertensión arterial. Sobresale como resultado novedoso la significativa reducción en la concentración sérica de nitritos en las pacientes preeclámpicas, que ayudaría a explicar la vasoconstricción. Se discuten los resultados en relación a una hipótesis que integra la disfunción endotelial, la hipertrigliceridemia y su posible asociación con resistencia a la insulina, considerando que la EHIE podría considerarse como una manifestación temprana de diabetes mellitus y Síndrome metabólico.

## ABSTRACT

Preeclampsia is a common disorder complicating 8% of pregnancies; it remains as the leading cause of perinatal mortality in 25% of the cases. It is also considered a public health problem. The physiopathology of this disease remains unknown but de most common theories refer placental endothelium damage that generate a severe dysfunction in vascular homeostasis. Several factors have been described as risk factors, but there are three that are considered cardinal for the pathogenesis of preeclampsia. The first refers to an abnormal placentation, the second consists of a dysfunction in maternal endothelial cells that explain the vascular manifestations of this syndrome: vasospasm, urinary excretion of protein, edema, hypercoagulability and the abnormal production of prostaglandins. The third and most recent is maternal obesity associated with an abnormal lipid metabolism. The objective of this study was to determine if the latter is observed in Mexican women with preeclampsia, considering that obesity is a frequent status in our population and it has never been associated with the development of preeclampsia.

The experimental group of this study was conformed by 40 pregnant women in the third trimester without preeclampsia and 20 pregnant preeclamptic women in the same trimester. All the patients were admitted in the Maternal Urgency unit of the Hospital "Lic. Adolfo López Mateos" . Total cholesterol, HDLs, LDLs, HbA1s, triglycerides, BH, QS, electrolytes, and hepatic function tests were performed in sera and plasma samples obtained from all the patients. The results showed that both groups were similar in almost all the parameters studied; interestingly, the level of triglycerides was higher in the experimental group of preeclamptic women versus the control group ( $263 \pm 80.71$  versus  $363 \pm 137$  mg/dl,  $p < 0.0008$ ). A discussion of our results with a unified theory that involve endothelial dysfunction in association with hypertriglyceridemia considers that, the hypertension in pregnant women could be an early manifestation of diabetes mellitus and the metabolic syndrome.

## INTRODUCCION

La preeclampsia es un síndrome de etiología desconocida que se caracteriza por la presencia de hipertensión arterial y proteinuria, y que aparece por lo general después de la semana 20 de la gestación. Existen tres trastornos hipertensivos asociados al embarazo: la hipertensión gestacional, la preeclampsia-eclampsia, y la hipertensión arterial crónica con preeclampsia sobreagregada (15).

La incidencia de preeclampsia es del 6-8% y constituye una de las principales causas de morbi-mortalidad maternofetal a nivel mundial (1,13). Cerca del 20-25% de todas las muertes perinatales son debidas a la preeclampsia, además, esta última constituye una de las principales causas de restricción del crecimiento intrauterino en el recién nacido, y de morbi-mortalidad infantil por prematuridad (11).

Aunque la disfunción del endotelio es la causa más reconocida en la fisiopatología de la preeclampsia, su origen aún no ha sido establecido. Se han descrito algunos factores de riesgo asociados a la preeclampsia; sobresalen la nuliparidad, la edad mayor a 35 años, la obesidad, las enfermedades crónicas como la hipertensión arterial sistémica crónica, el lupus eritematoso sistémico, la diabetes mellitus, o el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, el embarazo múltiple, la enfermedad del trofoblasto, la raza negra y concentraciones séricas elevadas de homocisteína (11,13, 15). Existen diversas teorías que intentan explicar la preeclampsia; entre ellas se encuentra la isquemia placentaria, la citotoxicidad mediada por lipoproteínas de muy baja densidad, factores genéticos, y factores nutricionales. En todos ellos se puede establecer como lazo común la disfunción endotelial (17).

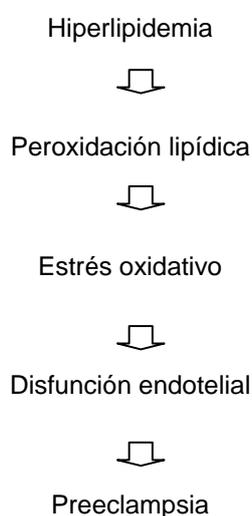
Una de las causas más frecuentes y bien reconocidas de daño endotelial es mediado por las especies reactivas de oxígeno o sea los radicales superóxidos que no solamente son producidos por células fagocíticas sino también por otras poblaciones celulares. En el embarazo se sabe que

la isquemia del trofoblasto genera radicales superóxido; el excedente de estos radicales produce toxicidad por conversión oxidativa de los ácidos grasos insaturados de la membrana celular, dando lugar a una peroxidación lipídica descontrolada, lo cual genera una lesión celular subletal de los trofoblastos y por ende del endotelio que lo contiene, generando además liberación de factor de necrosis tumoral alfa. Esta última induce activación de las células endoteliales y aumento en la expresión de moléculas de adhesión de neutrófilos y plaquetas con la consiguiente liberación de enzimas y metaloproteinasas; además, el TNF- $\alpha$  estimula la producción del factor crecimiento derivado de plaquetas, la actividad mitógena del endotelio y más liberación de citocinas, las cuales contribuyen a aumentar la lesión del endotelio y reduce la síntesis adecuada de Oxido nítrico (NO) (17, 18).

El interés por realizar estudios en el endotelio en las pacientes con preeclampsia-eclampsia inicia cuando deja de considerarse una estructura inerte entre la sangre y el músculo liso vascular debido al descubrimiento del factor relajante del endotelio (óxido nítrico) y de varias de sus funciones. El óxido nítrico es un gas libre inorgánico, el más potente modulador de la actividad celular que se conoce; inhibe la agregación plaquetaria, relaja el músculo liso perivascular y actúa como neurotransmisor (13,17). La consecuencia de la lesión endotelial es la disminución en la producción de prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), con el consiguiente predominio del tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), un agregante plaquetario y vasoconstrictor (13,17). Una vez que se detecta lesión endotelial, se desencadena una respuesta de activación endotelial que conlleva cambios en la expresión de moléculas de superficie que hacen a la superficie del endotelio más adherente a los leucocitos, además de estimular la liberación de sustancias con actividad mitógena. Otra de las respuestas del endotelio activado es la liberación de endotelina-1, el más potente vasoconstrictor que se conoce. En conjunto estas sustancias tienen como finalidad la reparación y modelación del vaso por medio de la vasoconstricción y proliferación del músculo liso vascular. Lamentablemente, estos cambios conllevan una disminución importante del flujo sanguíneo. Los neutrófilos activados han sido implicados en la patogénesis del daño vascular. La elastasa y otras proteasas contenidas en los gránulos de los neutrófilos pueden destruir la integridad de las células endoteliales, la membrana

basal vascular y la matriz subendotelial. Entre los ácidos grasos libres, el linoleico y el oleico reducen la liberación de prostaciclina, un vasodilatador y antiagregante plaquetario. Estos ácidos grasos libres ejercen una actividad citotóxica a nivel endotelial. Existen varios estudios que han descrito la relación entre los niveles elevados de triacilgliceroles y el posterior desarrollo de preeclampsia (11).

Algunas explicaciones fisiopatológicas planteadas para la elevación de los triacilgliceroles son similares a lo que sucede en la enfermedad aterosclerótica.



Se ha descrito en el embarazo no complicado un aumento de los niveles plasmáticos de triacilglicerol; este incremento puede ser de hasta un 200-400% en relación a los niveles pregestacionales. El embarazo se puede dividir en 2 etapas: 1) anabólica debida a una hiperfagia materna y lipogénesis en el tejido adiposo predominantes en los 2 primeros trimestres de la gestación en donde se obtienen las suficientes reservas necesarias para el crecimiento fetal acelerado que ocurrirá en el último trimestre y la 2) catabólica predominante en el tercer trimestre en donde el feto utiliza los depósitos grasos formados previamente. Esto se asocia a las mayores demandas del feto y tiene como posible consecuencia un posible incremento de peroxidación

lipídica. Se han reportado un aumento en la concentración de los ácidos grasos libres en el suero de pacientes embarazadas con preeclampsia. La peroxidación lipídica es una reacción en cadena iniciada por el peróxinitrito (ONOO), que mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de los ácidos grasos poliinsaturados, lleva a la formación de hidroxiperóxidos y provoca la reacción de radicales libres, causando daños en el endotelio (17).

Los radicales libres se definen como una sustancia química con un electrón no apareado. Este electrón tiene tendencia a buscar una pareja, lo cual lo convierte en una sustancia química muy inestable, reactiva y de vida corta, con una gran capacidad de combinarse inespecíficamente, alterando moléculas constitutivas tales como carbohidratos, lípidos, ácidos nucleicos y sus respectivos derivados, con una importante repercusión en la función celular. De estas sustancias el más asociado con daño endotelial son el peroxinitrito (ONOO) y el anión superóxido. La formación de ONOO es dependiente de la reacción con el oxígeno. Esta reacción es tres veces más rápida que la dismutación del ONOO por la superóxido dismutasa (SOD), lo que significa que si hay un aumento en la disponibilidad de O<sub>2</sub> a partir del endotelio o el músculo liso, aumentará a su vez la concentración de ONOO, un fuerte oxidante. A su vez, el O<sub>2</sub> es altamente reactivo y causa cambios en la composición química y ultraestructural de las células, así como en la estructura de las enzimas. Cualquier situación que genere un aumento en la cantidad de O<sub>2</sub>, aumentará también la cantidad de ONOO, como sucede en estados en los que se encuentran alteradas algunas de las variables del perfil lipídico.

La producción de radicales libres también generan una deficiencia de óxido nítrico (NO) por destrucción directa del mismo, así como por una alteración en los mecanismos de regulación de su producción a nivel endotelial (18). Es probable que todos los mecanismos previamente mencionados no sean mutuamente excluyentes, sino que es posible que interactúen.

Diversos autores han destacado las alteraciones en el balance de sustancias oxidantes y antioxidantes como factores determinantes en la patogenia de la preeclampsia. Estas alteraciones

podieran derivar de una inadecuada alimentación por exceso de consumo de proteínas o deficiente ingesta de antioxidantes, así como alteraciones metabólicas que traducen mayores niveles de lípidos circulantes en particular de triacilgliceroles precursores de la producción de sustancias oxidantes. Se han asociado un aumento de las sustancias antioxidantes durante el embarazo en forma probablemente compensatoria (18).

La producción del óxido nítrico in vivo se realiza a través de la medición de sus metabolitos, los nitritos y nitratos en plasma, suero u orina (17). Los niveles aumentados de nitritos y nitratos encontrados en las pacientes con preeclampsia se encuentran aumentados en forma directamente proporcional a la severidad de la enfermedad, el cual podría ser utilizado como un predictor de la severidad de la enfermedad. Existen evidencias de que en la preeclampsia existe una disfunción celular endotelial incluida la disminución de la producción de prostaciclina (efecto vasodilatador), así como un aumento de los niveles plasmáticos de endotelina-1 (17,18).

Los efectos del óxido nítrico que se produce en las células endoteliales producen dilatación e inhibe la agregación plaquetaria. La deficiencia de óxido nítrico podría en teoría explicar muchos signos de la preeclampsia, sin embargo, los estudios han resultado muy controversiales; el óxido nítrico se ha encontrado en diversos estudios elevado, normal o disminuido (17,18).

Otros autores han estudiado las concentraciones de las diferentes variables del perfil lipídico y niveles de malondialdehído (MDA) (un metabolito de la peroxidación lipídica) en mujeres nulíparas con preeclampsia y gestantes sanas, encontrando en las primeras un aumento significativo de los niveles de triacilgliceroles comparado con las segundas y una correlación positiva entre los niveles de triacilgliceroles y los de malondialdehído, planteando la hipótesis de que esta elevación de triacilgliceroles es potencialmente desencadenante de peroxidación lipídica. Estos hallazgos fueron posteriormente corroborados por otros autores quienes encontraron niveles significativamente mayores de malondialdehído, en preeclámpticas comparadas con controles.

Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) III son una fracción de las lipoproteínas de baja densidad ricas en triacilgliceroles que no son captadas fácilmente por los tejidos periféricos, razón por la que tienen una mayor susceptibilidad a la oxidación, a ser fagocitadas por los macrófagos, promoviendo la formación de LDL pequeñas y densas, tipo III. Esta fracción LDL favorece la síntesis de tromboxanos y aumenta el calcio intracelular en el músculo liso de las vasos sanguíneos, contribuyendo de esta manera al vasoespasmo y la disfunción endotelial (18).

Teniendo en cuenta todos estos planteamientos y de acuerdo a la evidencia actual, se puede afirmar que la peroxidación lipídica, que conduce a un estado de estrés oxidativo juega un papel importante en el desarrollo de la preeclampsia y que las alteraciones en el perfil lipídico están implicadas directamente en este proceso. Se sabe que las concentraciones plasmáticas elevadas de ácidos grasos incrementan la oxidación en las paredes de las células endoteliales lo cual induce la sobreproducción de superóxidos por la cadena de transporte de electrones mitocondrial con la consecuente activación de vías proinflamatorias e inactivación de prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) y de la óxido nítrico sintasa, del endotelio (ref , 17, 18, 22-26, ). Se cree que el aumento en la concentración de óxido nítrico observado en preeclampsia a partir de la L-arginina por la óxido nítrico sintasa, tiene como objetivo generar vasodilatación. Se ha sugerido que una significancia biológica del aumento en su producción podría ser debido a un mecanismo compensatorio a la vasoconstricción característica en la preeclampsia (17, 18).

## JUSTIFICACIÓN

Dada la relación que existe entre las concentraciones elevadas de lípidos en el embarazo normal con la producción de óxido nítrico, y debido a la importancia de encontrar marcadores simples que permitan identificar situaciones de riesgo, decidí evaluar si en las pacientes con trastornos hipertensivos inducidos del embarazo existe una mayor elevación en la concentración de lípidos que los valores observados en el embarazo no complicado (11).

## MARCO REFERENCIAL

Se reconocen actualmente 3 trastornos hipertensivos que pueden complicar un embarazo: la hipertensión gestacional, preeclampsia-eclampsia y la hipertensión arterial crónica con preeclampsia sobreagregada (15).

La preeclampsia se define como un síndrome de etiología desconocida que se caracteriza principalmente por la presencia de hipertensión arterial y proteinuria y que aparece por lo general después de la semana 20 de la gestación. Otros signos y síntomas asociados son acúfenos, fosfenos, edema de las extremidades, dolor epigástrico, cefalea, y edema pulmonar (16). Otro tipo de alteración asociada son las bioquímicas entre las cuales destacan: disminución en la cantidad de plaquetas, elevación de enzimas hepáticas (transaminasas) y la hemólisis; estas tres, constituyen en conjunto el síndrome de HELLP (15,16).

Los criterios de hipertensión son: tensión arterial sistólica igual o mayor de 140 mmHg y tensión arterial diastólica igual o mayor de 90 mmHg, por lo menos en 2 ocasiones separadas durante un periodo de al menos 6 horas, en una paciente con embarazo de 20 semanas o más sin antecedente de cifras tensionales elevadas. La presencia de proteinuria se define como la excreción de albúmina de más de 300mg en orina de 24 horas (15,16).

Los criterios de preeclampsia leve son la tensión arterial de 140/90mmHg y albuminuria + (por examen general de orina) en 2 ocasiones, o más de 300mg en orina de 24 horas. Los criterios establecidos para preeclampsia severa son tensión arterial sistólica igual o mayor a 160mmHg o diastólica igual o mayor a 110 mmHg en 2 ocasiones durante un periodo de al menos 6 horas, proteinuria igual o mayor a 5g en orina de 24 horas o albuminuria +++ en 2 ocasiones en muestras al azar separadas por un mínimo de 4 horas y que pueden estar asociadas o no a las siguientes alteraciones: oliguria (menos de 500ml de orina en 24 horas), fosfenos, acúfenos, edema pulmonar, dolor epigástrico, alteración de la función hepática, trombocitopenia(15,16).

Se clasifica como hipertensa crónica a toda paciente con cifras tensionales elevadas antes del embarazo o antes de la semana 20 de la gestación. La hipertensión gestacional es aquella que se da en mujeres después de la semana 20 y que no se asocia con proteinuria(15,16).

La fisiopatología de la preeclampsia/eclampsia es más compleja que únicamente la elevación de las cifras tensionales. Una vez iniciada la implantación, continúa un periodo durante el cual el trofoblasto invade el útero, específicamente en las arterias espirales en donde se promueve la angiogénesis en presencia del factor de crecimiento endotelial vascular de la decidua. La invasión trofoblástica de la vasculatura uterina tiene por finalidad remodelar las arterias espirales removiendo las paredes musculares y por consiguiente disminuyendo la resistencia de los vasos al flujo sanguíneo (13).

Es muy importante mencionar que dentro de los múltiples factores asociados con la preeclampsia se debe considerar a los antecedentes familiares ya que se ha observado que 26% de las hijas de mujeres con preeclampsia desarrollan también esta enfermedad.

Diferentes hallazgos clínicos han sugerido que la homocisteína puede participar en la fisiopatología de la preeclampsia. El aumento de este aminoácido en el segundo trimestre del embarazo se asocia con aumento en el riesgo de desarrollar preeclampsia. Así mismo, las concentraciones

séricas de homocisteína durante el tercer trimestre de gestación son más elevadas en las mujeres con preeclampsia que en las normotensas. Durante la oxidación de los grupos sulfhidrilo de la homocisteína se generan moléculas de peróxido y superóxido de hidrógeno y posteriormente de radicales de hidroxilo, que se cree son los encargados de la citotoxicidad endotelial de la homocisteína.

En la elevación de los triacilgliceroles están involucrados los siguientes fenómenos: incremento de los niveles de todas las lipoproteínas durante el segundo trimestre de la gestación en especial las que se encuentran con gran cantidad de triacilglicerol como los quilomicrones y VLDL (12), incremento en la producción endógena de triacilgliceroles debido a un incremento de la lipasa hepática dependiente de niveles de estrógeno aumentados, aumento en la captación hepática de ácidos grasos libres provenientes de la lipólisis del tejido adiposo de reserva que posteriormente se conducen hacia la sangre, aumento del apetito con reducción del tránsito intestinal que conlleva a un mayor aporte de triacilglicerol provenientes de la dieta y por último la disminución de la actividad de la LPL especialmente del tejido adiposo que favorece la acumulación de triacilglicerol en sangre (11).

La hipertrigliceridemia beneficia al feto en su crecimiento y desarrollo: 1) son utilizados en la cetogénesis. Estos cuerpos cetónicos cruzan fácilmente la placenta y son utilizados por el feto, 2) la presencia de LPL en la placenta permite a los ácidos grasos esenciales sean transportados en la circulación materna en forma de triacilgliceroles. Adicionalmente juegan un papel de importancia en la lactancia postparto debido a que las LPL en la glándula mamaria digieren los triacilgliceroles circulantes a este órgano para la síntesis de la leche.

En cultivos de tejido placentario se ha visto que la modificación de los lípidos circulantes por reacciones como la oxidación, disminuye la secreción de progesterona, afectando el proceso de placentación, uno de los fenómenos relacionados con la fisiopatología de la preeclampsia.

Varios estudios han encontrado la relación entre los niveles de triacilgliceroles y el posterior desarrollo de preeclampsia. La mayoría de ellos coinciden en mencionar que existe una diferencia significativa en los niveles de triacilgliceroles a favor de las mujeres preeclámpicas VS las gestantes normotensas(11).

#### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿EXISTEN DIFERENCIAS EN EL MANEJO DE LOS LIPIDOS ENTRE LAS PACIENTES CON EMBARAZOS NO COMPLICADOS Y AQUELLAS CON ENFERMEDAD HIPERTENSIVA DEL EMBARAZO?

#### OBJETIVO

DETERMINAR LA CONCENTRACION PLASMATICA DE TRIACILGLICEROLES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD HIPERTENSIVA DEL EMBARAZO.

#### HIPOTESIS

EXISTE UNA DIFERENCIA EN LA CONCENTRACION PLASMATICA DE TRIGLICERIDOS EN LAS PACIENTES CON ENFERMEDADES HIPERTENSIVAS DEL EMBARAZO.

## MATERIAL Y METODOS

### **Pacientes**

Este estudio fue realizado en Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos en el servicio de urgencias tocoquirúrgicas durante el periodo de septiembre del 2005 a julio del 2006. Se formaron 2 grupos de pacientes para estudio previo consentimiento informado de las mismas. El grupo 1 se formó con 40 pacientes embarazadas del segundo y tercer trimestre con embarazo normal no complicado que acudieron al servicio para su valoración (grupo control), el grupo 2 se formó con 20 pacientes con embarazo del segundo y tercer trimestres con enfermedad hipertensiva del embarazo (preeclampsia leve [8] o severa [5], hipertensión arterial sistémica crónica con preeclampsia sobreagregada [2], hipertensión gestacional [5]) recibidas en el servicio.

### **Muestras de sangre**

Las muestras fueron tomadas en ayuno y previa administración de cualquier sustancia farmacológica. Todas las pacientes dieron su consentimiento informado. Las muestras fueron tomadas en 2 tubos, uno con anticoagulante EDTA (ácido etilenediaminotetra acético) el otro sin anticoagulante, rotuladas y refrigeradas en forma inmediata a una temperatura de entre 2-4° C por un lapso no mayor a 48 hrs para posteriormente ser centrifugadas a 1600 rpm durante un periodo de 15 minutos, a 4°C. A todas las muestras se les determinó biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos, tiempos de coagulación, hemoglobina glucosilada, nitritos y nitratos (Oxido nítrico), y perfil de lípidos (triglicéridos, colesterol total con mediciones de HDL y LDL). Todas estas determinaciones se efectuaron por métodos calorimétricos utilizando kits comerciales. Reactivo de Griess para nitritos. También se efectuaron determinaciones de deshidrogenada láctica, bilirrubina directa e indirecta, y transaminasas glutamo oxalacética y glutamo pirúvica así como examen general de orina para determinación de proteinuria, a las 20 pacientes que presentaron hipertensión. La estimación de la producción de óxido nítrico se realizó mediante la medición de nitritos y nitratos en plasma.

Las determinaciones de oxido nítrico así como el perfil de lípidos fueron efectuadas por los Dres. Noe Hipolito Vasquez y Oscar Pérez, de los departamentos de Bioquímica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias y Fisiología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", de la Secretaría de Salud.

### **Análisis estadístico**

La evaluación de los resultados se efectuó utilizando la prueba T de Student's para muestras no pareadas, utilizando el SPSS versión 11.0. Un valor de  $p < 0.05$  fue considerado como estadísticamente significativo.

## RESULTADOS

La tabla 1 describe las características clínicas de las 30 pacientes utilizadas como grupo control y de las 20 pacientes con enfermedad hipertensiva del embarazo. La comparación entre ambos grupos demuestra la uniformidad de la muestra en estudio.

Llama la atención la tendencia en el grupo de pacientes con enfermedad hipertensiva a tener un índice de masa corporal más elevado que el grupo control. Esta diferencia aunque no alcanzó significancia estadística si nos indica que probablemente hay una cierta inclinación a que el grupo de pacientes con enfermedad hipertensiva pueda estar en una situación metabólica más cercana al llamado síndrome metabólico.

Bajo el mismo tenor anterior, observamos los resultados en cuanto a distribución por edades de ambos grupos ( $28.45 \pm 6.75$  años en el grupo control y  $32.14 \pm 5.83$  en el grupo en estudio).

Las diferencias entre los valores séricos de colesterol ( $232.85 \pm 66.93$  para el grupo control y  $225.25 \pm 64.24$  para el grupo en estudio) no alcanzó significancia estadística ( $p > 0.75$ ). Esta observación se hizo extensiva tanto para los valores de las lipoproteínas de alta densidad ( $46.12 \pm 28.56$  en el grupo control y  $42.85 \pm 23.16$  en el grupo en estudio,  $p > 0.79$ ) como en las lipoproteínas de baja densidad ( $135.63 \pm 59.37$  para el grupo control y  $143.14 \pm 64.69$  para el grupo en estudio,  $p > 0.78$ ).

Un resultado realmente interesante fue el que obtuvimos con las concentraciones plasmáticas de triglicéridos. El grupo control mostró un valor promedio de  $263.66 \pm 80.34$  versus  $363.53 \pm 137.39$  mg/dl en el grupo en estudio. La diferencia entre ambos alcanzó un valor de  $p < 0.0008$  (tabla 2). En un intento por tratar de determinar si el estadio de la enfermedad hipertensiva se correlacionaba con la concentración de triglicéridos hicimos una evaluación bajo estos parámetros y observamos que no hubo diferencias estadísticas entre los valores de triglicéridos y la severidad de la enfermedad ( $404 \pm 103$  en las pacientes con preeclampsia leve y  $347.4 \pm 175$  en las pacientes con preeclampsia severa).

Los niveles de triglicéridos en aquellas pacientes con hipertensión crónica que no desarrollaron preeclampsia fueron semejantes en comparación con el grupo control  $236.60 \pm 58.23$  versus  $263.66 \pm 80.34$  con un valor de  $p < 0.47$  (tabla 3).

Al intentar determinar algunos factores de riesgo asociados en estas pacientes se tomó en cuenta los antecedentes familiares de diabetes, hipertensión arterial o ambas asociadas, encontrándose los siguientes valores en relación al grupo control: el 65 % de las pacientes que desarrollaron enfermedades hipertensivas inducidas del embarazo tenían antecedentes de diabetes en familiares de primera línea mientras que en el grupo control únicamente el 25% tenían este antecedente ( $p < 0.005$ ) (tabla 4). Tomando en cuenta como factor de riesgo los antecedentes de hipertensión familiar en primera línea se encontró que el 27% de las pacientes del grupo control contaban con este antecedente comparadas el 42% en las que desarrollaron enfermedad hipertensiva inducida

del embarazo ( $p < 0.05$ ) (tabla 5). Posteriormente tratamos de evaluar el porcentaje de pacientes con enfermedad hipertensiva inducida del embarazo que tuvieran antecedentes familiares en primera línea de diabetes e hipertensión arterial; encontramos que el 38% de las mujeres con enfermedad hipertensiva tenían dicho historial contra solamente el 10.6% de las pacientes del grupo control ( $p < 0.05$ )(tabla 6)

Debido a que la elevación de triglicéridos es un componente importante en el síndrome metabólico asociado con la diabetes mellitus y dado que la tendencia en los valores observados en cuanto al índice de masa corporal, aunque no definitivos, si hacen sospechar una tendencia hacia este problema, decidimos evaluar la concentración sérica de triglicéridos y de hemoglobina glicosilada en todas las pacientes. La concentración de triglicéridos en las pacientes preeclámpticas con antecedentes de DM2 fue de  $361.60 \pm 89.47$  versus  $257.89 \pm 80.20$  del grupo control con antecedentes de DM2 ( $p < 0.0169$ )(tabla 7). Se sabe que las determinaciones de glucosa sanguínea están discretamente elevadas durante el embarazo por lo cual pensamos que una descompensación a mas largo plazo en el metabolismo de la glucosa lo podría expresar la HbA1 ( porcentaje). Los resultados que obtuvimos nos mostraron que no existe tal antecedente ya que el grupo control tuvo un valor promedio de  $5.216 \pm 0.609$  y el grupo con enfermedad hipertensiva del embarazo tuvo valores de  $5.125 \pm 0.519$  ( $p > 0.78$ ) (tabla 1). Al correlacionar los niveles de HbA1 entre el grupo control y las pacientes con antecedentes familiares de diabetes encontramos que no hubo diferencia significativa encontrándose valores de  $5.42 \pm 0.68$  del grupo control versus  $5.18 \pm 0.24$  en las pacientes con enfermedad hipertensiva del embarazo ( $p = 0.4422$ ). (Tabla 8).

Uno de los factores mas importantes relacionados con la fisiología y homeostasis nítrico. En un intento por evaluar el estatus de dicha molécula, decidimos evaluar la concentración sérica de nitritos, como producto derivado de la acción de la oxido-sintasa, enzima responsable de la síntesis del óxido nítrico. Los resultados demostraron que las pacientes con enfermedad hipertensiva inducida del embarazo tuvieron una concentración de  $7.67 \pm 5.013$  mM contra  $9.81 \pm 5.264$  mM (tabla 9). Estos valores no alcanzaron una diferencia estadísticamente significativa pero si sugieren

una tendencia hacia una menor producción de óxido nítrico en las preeclámpticas, que bien pudiera explicar la hipertensión en estas pacientes. Era posible que dichos valores bajos se asociaran con la presencia de antecedentes familiares de diabetes, los resultados mostraron que las pacientes preeclámpticas con antecedentes familiares de diabetes tenían una concentración promedio de nitritos de  $5.84 \pm 3.16$  mM versus  $8.68 \pm 5.70$  mM en las pacientes sin antecedentes (tabla 10). Estos valores claramente refuerzan la hipótesis de que en la preeclampsia la presencia de historia familiar de DM2 tiene un fuerte peso específico.

## Discusión

Durante la última década se han efectuado tres observaciones cardinales relacionadas con la patogénesis de la preeclampsia. La primera se relaciona con una diferenciación placentaria anormal, invasión y vascularización. La segunda consiste en la disfunción de las células endotelial materna que explica las manifestaciones vasculares del síndrome incluido vasoespasmo, proteinuria, edema, hipercoagulabilidad y una producción anómala de prostaglandinas. La tercera y más reciente es la asociación de obesidad materna con un metabolismo lipídico anormal (1-3,22,23,24,25,26,27,28,29,30).

El objetivo de este trabajo fue tratar de corroborar si estas observaciones aplican también a las pacientes de la población mexicana ya que si bien las causas de obesidad materna son diferentes entre los diversos grupos étnicos, podría ser que existieran otras anomalías aun no contempladas. Nuestros resultados demostraron que efectivamente, los niveles de triglicéridos en las mujeres embarazadas son más elevados que en las mujeres no gestantes. Al evaluar a las mujeres gestantes encontramos que aquellas que presentaban enfermedad hipertensiva del embarazo tenían valores considerablemente más elevados que las que no presentaban esta patología; sin embargo, este incremento tan importante no parece tener relación con la severidad de la enfermedad (21).

Nuestro resultado confirma la hipótesis que dice que el daño endotelial secundario a obesidad puede deberse a un incremento en la concentración plasmática de triglicéridos ya que existe una vía metabólica bien descrita que dice que el aumento en lípidos induce un aumento en la síntesis de especies reactivas de oxígeno las cuales favorecen la lipoperoxidación de las membranas de las células endoteliales. Además, el aumento en ROS junto con la elevación en la síntesis de óxido nítrico, que deriva del daño de las células endoteliales y que está mediado por el factor de necrosis tumoral y que además se considera un mecanismo de compensación derivado del incremento en la síntesis de endotelina -1 por daño endotelial, genera un aumento en la concentración de peroxinitritos y nitratos aumentando así la disfunción del endotelio (17).

Es obvio que las explicaciones relacionadas con la disfunción endotelial, que parece ser el mecanismo de fondo, no son universalmente aceptadas en cuanto a los factores de riesgo relacionados con ellas. Chambers y cols (2) mencionan que si bien si existe disfunción endotelial esta no tiene relación alguna con la obesidad materna ni alteraciones metabólicas asociadas. Este último concepto podría ser fácilmente discutido.

El funcionamiento adecuado de la célula endotelial requiere como factor fundamental la presencia de glucosa como fuente energética; es bien sabido que en los pacientes diabéticos o bien con resistencia a la insulina, una de las consecuencias metabólicas observadas y que se definen con mayor claridad en el concepto "síndrome metabólico" es la acumulación en el suero de lípidos (1). Es también cierto que existe una fuerte predisposición familiar a desarrollar preeclampsia en mujeres cuyas madres han sufrido este padecimiento. La definición bioquímica de esta tendencia familiar aun no ha sido explicada sin embargo cada día aparecen más estudios que muestran un polimorfismo importante en la metileno-tetrahidrofolato reductasa que es una enzima que se relaciona con hiperhomocisteinemia, la cual es un factor bien reconocido de riesgo para preeclampsia (31) y curiosamente, para obesidad.

En un intento por tratar de correlacionar mis resultados con la literatura creo que una hipótesis factible sería que el daño endotelial es el resultado de una resistencia a la insulina, o sea, creo que la preeclampsia podría ser considerada como una manifestación temprana de diabetes mellitus. En la diabetes se sabe que en los estadios iniciales las determinaciones tanto de hemoglobina glucosilada como de daño vascular aun no reflejan la severidad de la descompensación metabólica; tradicionalmente se ha considerado que los valores ligeramente por arriba de la cifra máxima de 120 mg/dl no representan ninguna alteración en el metabolismo de la glucosa, sin embargo se sabe que estas discretas elevaciones de la concentración de glucosa induce modificaciones en la expresión de los transportadores constitutivos e inducibles de glucosa conocidos como Glut's (ref) los cuales se encargan de transportar la glucosa al interior de la célula. Cuando la concentración de glucosa sobrepasa una cifra de 15 mM estos transportadores se llegan a saturar y es entonces que el exceso de glucosa tiene que ser tomado por otras vías metabólicas induciendo la formación excesiva de lípidos (antecesor inmediato del síndrome metabólico). Este aumento de lípidos tiene que ser oxidado para poder ser eliminado por el sistema fagocítico, sin embargo los fagocitos activados secretan también citocinas pro-inflamatorias como el TNF- $\alpha$  que a su vez desregula la función de las células endotelial. El aumento de lípidos también dispara la cascada de lipoperoxidación, agravando así el daño al endotelio (32).

Nosotros observamos que además de que existe un aumento muy importante en la concentración de triglicéridos también hubo una tendencia a tender un índice de masa corporal mas elevado en las pacientes preeclámpicas.

Recientemente se publicó un artículo que demuestra que la elevación de los valores de triglicéridos en ayunas (cifras mayores a 150 mg/dl), marcador de la resistencia a la insulina (Pediatric diabetes 7:205, 2006) pueden ser utilizados como predictores de una prueba de tolerancia a la glucosa anormal, con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 68%. La prueba de tolerancia a la glucosa alterada se suele asociar con el desarrollo de diabetes tipo 2. La resistencia a la insulina

se asocia con un incremento en el daño endotelial y enfermedad cardiovascular (J Clin Invest 116: 1071-1080, 2006).

Esta claro que seria muy interesante evaluar datos de resistencia a la insulina especialmente en el tercer trimestre del embarazo en aquellas pacientes que presenten hipertrigliceridemia, aunque todavía no hayan desarrollado preeclampsia. Rutinariamente se hacen estas evaluaciones en forma temprana de la gestación en pacientes con factores de riesgo para desarrollar diabetes gestacional. No existe literatura que relacione anomalías en estas evaluaciones con el desarrollo de preeclampsia, sin embargo, si consideramos que la enfermedad hipertensiva del embarazo se suele iniciar en el tercer trimestre del embarazo, cuando el feto y la madre tienen mayores requerimientos energéticos, no extrañaría que una alteración en el metabolismo de la glucosa por resistencia a la insulina (12), pudiera ser la causa de las hipertrigliceridemias que observamos en este estudio, y que fueran estas, además de otros factores, los desencadenantes mas importantes y tempranos de la lesión endotelial que caracteriza a la preeclampsia.

## BIBLIOGRAFÍA:

- 1.- James T. Murai, Eugene M. Maternal and Fetal modulators of lipid metabolism correlate with the development of preeclampsia. *Metabolism*, Vol. 46, No.8, August, 1997. pp963-967.
- 2.- John C. Chambers. Association of Maternal endothelial dysfunction with preeclampsia. *JAMA* march 28, 2001, vol 285. No.12.
- 3.- Martin N. Montoro. Insulin resistance and preeclampsia in gestacional diabetes. *Diabetes care*, vol. 28, number 8, agosto 2005.
- 4.- Amundsen AI. Marked Changes en plasma lipids and lipoproteins during pregnancy in women with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2006 Feb 6.
- 5.- María Paula, hipertrigliceridemia y preeclampsia: papel fisiopatológico y evidencia actual, *Med UNAB*, vol.8 No. 2 agosto del 2005.
- 6.- Esperanza Martínez-Abundis Relación leptina-insulina en preeclampsia. Estudio en población mestiza. *REv. Méd. Chile* V. 129 N.2 Santiago Feb. 2001.
- 7.- Kirsten J Ward. Genetic variants in apolipoprotein AV alter triglyceride concentrations in pregnancy. *Lipids in Health and Disease* 2003, 2:9.
- 8.- Qureshi IA, Xi XR, Limbu YR, Chen MI: hyperlipidaemia during normal pregnancy, parturition and lactation. *Ann Acad Med Singapore* 1999, 28 (2) 217-21.
- 9.- Schaefer EJ, Mc Namara JR, Genest J Jr Ordovas JM: Clinical Significance of Hipertriglyceridemia. *Semin Thromb Hemost* 1988 14, (2): 143-8.
- 10.- Hubel CA, Mc Laughlin. 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. Mar; 174 (3): 975-82.
- 11.- Elisa Llurbaa, Elena Casalsc. Atherogenic lipoprotein subfraction profile in preeclamptic women with and without high triglycerides: different pathophysiologic subsets in preeclampsia. *Metabolism* vol. 54 Issue 11, November 2005. pp: 1504-1509.

- 12.- Drs. Eduardo Reyna- Villasmil. Alteración en el metabolismo de los carbohidratos y lípidos en mujeres que han sufrido preeclampsia. Rev obstet Ginecol Venez V. 62, n.2 Caracas Jun 2002.
- 13.- Drs. Rafael Rubio .Lipoproteínas e hipertensión inducida por el embarazo. Gac Méd. Caracas vol. 111 no.3 caracas july 2003.
- 14.- Sherman RC, Burdge GC. Effect of pregnancy on plasma lipid concentration in Trinidadian women. Result of a pilot study. West Indian Med J. 2001.
- 15.- Mark A. Azmorski MD. Pre-eclampsia and the hypertensive disorders of pregnancy. Clinics in Family practice. Vol. 3 no.2 june 2001.
- 16.- Stacie E. Geller. International classification of diseases-9th revision coding for preeclampsia : how accurate is it?. Am J of Obstetrics and Gynecology Vol. 190, no.6 june 2004.
- 17.- A. H. Shaamash. Maternal and fetal serum nitric oxide (NO) concentrations in normal pregnancy, pre-eclampsia and eclampsia. International journal of Gynecology and obstetrics 68 (2000) 2207-214.
- 18.- Varpu Ranta, MD, Lasse V. Nitric Oxide production with preeclampsia. Obstetrics and Gynecology. Vol 23, No.3 march 1999.
- 19.- N. Cester, E. Salvolini. Gestational hypertension plasma and human umbilical vein endothelial cells: an in vitro Study.European journal of clinical investigation (1998) 28, 989-993.
- 20.- Henry Nisell. Is carbohydrate metabolism altered among women who have undergone a preeclampsia pregnancy?. Gynecologic and Obstetric investigation;1999, 48, 4.
- 21.- Kim E. Innes. Altered metabolic profiles among older mothers with a history of preeclampsia. Gynecol Obstet Invest 2005; 59:192-201.
- 22.- Jiang Z.Y., et al. Characterization of selective resistance to insulin signaling in the vasculature of obese Zucker (fa/fa) rats. J. Clin. Invest. 1999;**104**:447–457. [[PubMed](#)]
- 23.-Moule S.K., Denton R.M. Multiple signaling pathways involved in the metabolic effects of insulin. Am. J. Cardiol. 1997;**80**:41A–49A.

- 24.-Schmidt A.M., et al. Advanced glycation endproducts interacting with their endothelial receptor induce expression of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in cultured human endothelial cells and in mice. A potential mechanism for the accelerated vasculopathy of diabetes. *J. Clin. Invest.* 1995;**96**:1395–1403. [[PubMed](#)]
- 25.-Zou M.H., Shi C., Cohen R.A. High glucose via peroxynitrite causes tyrosine nitration and inactivation of prostacyclin synthase that is associated with thromboxane/prostaglandin H(2) receptor-mediated apoptosis and adhesion molecule expression in cultured human aortic endothelial cells. . *Diabetes.* 2002;**51**:198–203. [[PubMed](#)]
- 26.- de Leval X., et al. New developments on thromboxane and prostacyclin modulators part II: prostacyclin modulators. *Curr. Med. Chem.* 2004;**11**:1243–1252. [[PubMed](#)]
- 27.- Kuboki K., et al. Regulation of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene expression in endothelial cells and in vivo: a specific vascular action of insulin. *Circulation.* 2000;**101**:676–681. [[PubMed](#)]
- 28.- Du X.L., et al. Hyperglycemia inhibits endothelial nitric oxide synthase activity by posttranslational modification at the Akt site. *J. Clin. Invest.* 2001;**108**:1341–1348. doi: 10.1172/JCI200111235. [[PubMed](#)]
- 29.- Zou M.H., Shi C., Cohen R.A. Oxidation of the zinc-thiolate complex and uncoupling of endothelial nitric oxide synthase by peroxynitrite. . *J. Clin. Invest.* 2002;**109**:817–826. doi: 10.1172/JCI200214442. [[PubMed](#)]
- 30.- de Nigris F., et al. Beneficial effects of antioxidants and L-arginine on oxidation-sensitive gene expression and endothelial NO synthase activity at sites of disturbed shear stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2003;**100**:1420–1425.
- 31.- [Ann Clin Biochem.](#) 2006 May;43(Pt 3):200-6).
- 32.- Kilt Falk, Etiology of insulin resistance. *The American Journal of Medicine* 2006 Vol 119 10S-16.

**Tabla 1.- Valores determinados en los dos grupos en estudio.**

	<b>Pacientes Control (n =30)</b>	<b>Pacientes con enfermedad hipertensiva del embarazo (n =20)*</b>
<b>Edad (años)</b>	<b>28.45</b>	<b>32.14</b>
<b>Índice masa corporal</b>	<b>28.30</b>	<b>30.46</b>
<b>Colesterol total (mg/dl)</b>	<b>232</b>	<b>225</b>
<b>HDL (mg/dl)</b>	<b>46.12</b>	<b>42.85</b>
<b>LDL (mg/dl)</b>	<b>135</b>	<b>143</b>
<b>Triglicéridos (mg/dl)</b>	<b>263</b>	<b>363</b>
<b>HbA1**porcentaje)</b>	<b>5.21</b>	<b>5.12</b>

\* El desglose de esta población es la siguiente: 8 con preeclampsia leve, 5 con preeclampsia severa, 2 con hipertensión crónica con preeclampsia sobreagregada, 5 con hipertensión gestacional. \*\*HbA1 = hemoglobina glicosilada. Las diferencias entre los valores de ambos grupos se explican en el texto.

**Tabla 2.- Concentraciones séricas de Triglicéridos**

<b>Embarazadas con enfermedad hipertensiva inducida del embarazo N=20</b>	<b>Embarazadas grupo control N=41</b>
<b>363.53 +/- 137.39 mg/dl</b>	<b>263.66 +/- 80.34 mg/dl</b>

**P:<0.0008**

**Tabla 3.- Concentraciones séricas de Triglicéridos**

<b>Diabéticas e hipertensas crónicas</b> <b>N=5</b>	<b>Embarazadas grupo control</b> <b>N=41</b>
<b>236.60 +/- 58.23 mg/dl</b>	<b>263.66 +/- 80.34 mg/dl</b>

**P:< 0.047**

**Tabla 4.- Antecedentes Familiares Diabetes**

<b>Embarazadas grupo control</b> <b>N=47</b>	<b>Embarazadas con enfermedad hipertensiva inducida del embarazo</b> <b>N=20</b>
<b>N: 12 (25%)</b>	<b>N: 13 (65%)</b>

**Valor de P: < 0.05**

**Tabla.- 5 Antecedentes de Hipertensión Familiar**

<b>Grupo control</b> <b>N:47</b>	<b>Embarazadas con enfermedad hipertensiva del embarazo</b> <b>N: 20</b>
<b>N: 13 (27%)</b>	<b>N: 8 (42%)</b>

**Valor de P: <0.05**

**Tabla.- 6 Antecedentes Familiares de Hipertensión y Diabetes**

<b>Grupo control</b> <b>N:47</b>	<b>Embarazadas con enfermedad hipertensiva del embarazo</b> <b>N: 20</b>
<b>N: 5 (10.6%)</b>	<b>N: 5 (25%)</b>

**Valor de P: <0.05**

**Tabla 7.- Concentraciones séricas de Triglicéridos**

<b>Embarazadas grupo control N=47</b>	<b>Embarazadas con Antecedente de Diabetes Familiar N:13</b>
<b>257.89 +/- 80.20 mg/dl</b>	<b>361.60 +/- 89.47 mg/dl</b>

**Valor de P: < 0.0169**

**Tabla.- 8 Determinación de Hb glucosilada con antecedentes familiares de diabetes.**

<b>Embarazadas grupo control N=47</b>	<b>Embarazadas con enfermedad hipertensiva inducida del embarazo N:20</b>
<b>5.42 +/- 0.68 (%)</b>	<b>5.18 +/- 0.24 (%)</b>

**Valor de P:< 0.4422**

**Tabla.- 9 Determinación Metabolitos derivados del óxido nítrico (nitritos)**

<b>Embarazadas grupo control N=21</b>	<b>Embarazadas con enfermedad hipertensiva inducida del embarazo N:14</b>
<b>9.81 +/- 5.264 mM</b>	<b>7.671 +/- 5.013 mM</b>

**Valor de P: <0.1960**

**Tabla.- 10 Determinación de nitritos en Embarazadas con EHIE**

<b>Sin antecedentes de diabetes N:7</b>	<b>Con antecedentes de diabetes N: 13</b>
<b>8.68 +/- 5.70 mM</b>	<b>5.84 +/- 3.16 mM</b>

**Valor de P: 0.1646**