



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MEXICO**

**Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa De Los
Reyes
Subdirección de Ginecología y Obstetricia**

**“PERFIL LONGITUDINAL DE LÍPIDOS SÉRICOS
EN EMBARAZOS QUE SE COMPLICAN CON
PREECLAMPSIA”**

T E S I S

**Que para obtener el Título de Especialista en:
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

PRESENTA

DR. ALEJANDRO ARELLANO BORJA

**DR. VALENTIN IBARRA CHAVARRIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO**

**DR. FELIPE VADILLO ORTEGA
DIRECOR TUTOR DE TESIS**



MÉXICO, D. F.

2008



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.

DEDICATORIA

A mi Padre Ramón Arellano García, por tu nobleza, rectitud, tu mente tranquila y tus enseñanzas en lo más importante que me has dado: La Vida.

A mi Madre Anita Borja Tovar, por su sinceridad, su forma de luchar ante la adversidad y salir siempre adelante. Te amo Mami, todos mis logros y hechos son tuyos.

A mi Hermanita Esperanza Arellano Borja, por su confianza y sus cuidados, por quererme tanto como Yo a ella y por los hijos que han llenado a nuestra familia de felicidad y orgullo.

A mi Hermano José Ramón Arellano Borja, por compartir tantos momentos juntos, por ser mi amigo y creer en Mi sin condición alguna, por su apoyo incondicional.

A mi Hermanito Héctor Antonio Arellano Borja, mi contacto directo con mi Dios, mi paz y mis ganas de ser mejor cada día, por la paz que me brinda en cada abrazo y el silencio más lleno de amor que guarda.

A mi Segundo Padre, mi Hermano mayor, mi guía, mi tutor, mi cuñado, mis ganas de ser exitoso en la vida y querer a los demás cómo tu lo hacías te las debo a Vos, Víctor Alejandro Jaral Fernández, cómo quisiera que estuvieras a mi lado en estos momentos, pero de sobra sabes que te dedico ésta tesis con todo mi ser y que gran parte de lo que soy lo debo a todos los momentos que compartimos mientras estuviste en este mundo.

A mis Abuelos, Don Gabino Borja Álvarez que me ha enseñado a responder con hombría y a trabajar en cualquier circunstancia, Te quiero mucho Abuelo. A mi Abuelo Francisco Arellano Mosqueda, a quien guardo en breves momentos de infancia que siempre llevaré en mi mente ya que compartimos algunos gustos. A mi Abuela Hermelinda Tovar Moreno la mujer más trabajadora de éste mundo y quien ama más que nadie sin esperar nada a cambio, gracias por todo tu amor. A mi Abuela Esperanza García Aguilera, por su paz y tranquilidad

que me da siempre que me siento a platicar con Usted, gracias a los cuatro por hacer una gran familia.

A Ximena y Diego, mis hijos mayores, les dedico esta tesis con mucho cariño y todo mi amor para Ustedes, siempre les cuidaré mientras viva.

AGRADECIMIENTO

A Dios por permitirme vivir estos breves momentos, por tener mi familia y el haberme puesto en éste camino.

Al INPer por ser mi segundo Hogar, dónde nacen y se hacen los verdaderos Ginecólogos y Obstetras de éste país, siempre llevaré puesta la camiseta y el orgullo de pertenecer a ésta Institución tan maravillosa.

Al Dr. Felipe Vadillo Ortega, por confiar en mi, por sus enseñanzas y ser todo un ejemplo Institucional y Humano, agradezco haber participado con un gran Investigador como Usted.

A mis Maestros: Mario Castillo, Carlos Neri, Tomas Herrerías, Jorge Beltrán Montoya, Carlos Ramírez, Raymundo Canals. Por sus enseñanzas, su amistad y paciencia por hacer de Mi alguien mejor cada día.

A mis compañeros y Amigos: Ivan Orozco, Aldo Fornelli, Carlos Valdez, Alejandro Porras, por tantos momentos juntos que nos hicieron mas "light" ésta residencia. A mis jefes de guardia: Alejandro Rosas, Christian Moreno, Eduardo Guzmán y Marta García, gracias por sus enseñanzas, su amistad y confianza. A los Amigos: Juan Carlos Guzmán, Fernando Durán, Hugo Sánchez, Joel Cervantes, Carlos Aguirre, Gabino Borja, y perdón si omito a uno que otro, pero saben que los llevo siempre conmigo a todos lados.

A mi Familia en general, gracias por creer en Mi y su apoyo en todo momento, soy gracias a Ustedes.

Y sobre todo un agradecimiento muy en especial a todas las Pacientes del INPer que son el conocimiento y en quienes pienso como si fueran parte de mi familia, mi más sincero reconocimiento, admiración y agradecimiento a toda Mujer.

INDICE

Dedicatoria

I

Agradecimiento

II

Capítulo No. 1

Introducción	7
Resumen	9
Abstract	11
Planteamiento del Problema	12
Marco Teórico	13

Capítulo No. 2

Objetivos	19
Hipótesis	20
Justificación	21
Materiales y Métodos	22

Capítulo No. 3

Resultados	27
------------	----

Capítulo No. 4

Discusión	33
Conclusiones	36

Capítulo No. 5

Referencias Bibliográficas	37
----------------------------	----

Capítulo No. 6

Currículum Vital del Tesista	44
------------------------------	----

INTRODUCCIÓN

La Preeclampsia (PE) es parte de un espectro de alteraciones conocidas como Enfermedad Hipertensiva del Embarazo, un desorden multisistémico usualmente asociado con Hipertensión y Proteinuria. La enfermedad hipertensiva en el embarazo ocurre en un 6 a 8% de todos los embarazo y es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materna, fetal y neonatal. La clasificación de la enfermedad hipertensiva en el embarazo incluye: Hipertensión Crónica, Preeclampsia-Eclampsia, Preeclampsia agregada e Hipertensión Gestacional. La Preeclampsia es definida como un síndrome específico el cual aparece usualmente posterior a las 20 semanas de gestación (o previamente en casos de enfermedad trofoblástica Gestacional) y es caracterizado por un incremento en la presión arterial de novo (Hipertensión Gestacional) acompañado de proteinuria. La hipertensión Gestacional es definida como una elevación de la tensión arterial mayor a 140/90 mmHg en una mujer normotensa previo a las 20 semanas de gestación. La proteinuria se define como un incremento en la excreción urinaria de proteínas significativa (en orina de 24 hrs mayor a 300 mg, en tira reactiva 30 mg o 1+), otros criterios diagnósticos incluyen síntomas de vasoespasmo (cefalea, visión borrosa, epigastralgia) y alteraciones en pruebas de laboratorio, específicamente trombocitopenia y alteraciones en los valores de enzimas hepáticas.¹

En la Preeclampsia (PE) existe un incremento a la sensibilidad endotelial a moléculas vasopresoras, y un incremento en la actividad del sistema de coagulación y fibrinolítico. La mayoría de las veces se asocia a proteinuria la cual puede explicarse por una disfunción endotelial. El suero de las pacientes con Preeclampsia contiene una cantidad de sustancias aun no bien conocidas que ocasionan cambios en la actividad metabólica y funcional de las células endoteliales. La disfunción endotelial puede resultar de la alteración del metabolismo de las lipoproteínas.² Los niveles séricos de lípidos tienen un efecto directo en la función endotelial y un perfil de lípidos anormal se asocia con disfunción endotelial. Los niveles séricos de Colesterol y Triglicéridos muestran un incremento normal al término del embarazo. Muchos autores han reportado que la concentración de Lipoproteínas de baja densidad (LDL) y

Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) se encuentran incrementadas de manera anormal en mujeres con Preeclampsia comparadas con pacientes con embarazo no complicado.³

RESUMEN

Antecedentes: Varios trabajos han estudiado la relación entre los niveles de TAG y el posterior desarrollo de Preeclampsia. La gran mayoría de estos trabajos coinciden en afirmar que existe una diferencia significativa en los niveles de TAG a favor de las mujeres preeclámpicas vs las gestantes normotensas.

Objetivos: Describir de manera longitudinal durante el embarazo el perfil de lípidos séricos en condiciones normales y en embarazos que se complican con Preeclampsia en pacientes y correlacionar los cambios en el perfil de lípidos con los cambios en la presión arterial en embarazos normales y en los que desarrollan Preeclampsia.

Materiales y Métodos: Se estudió una cohorte de 123 pacientes, que se distribuyeron en mujeres que desarrollaron preeclampsia (Grupo 1; n= 40) y pacientes cuyo embarazo tuvo desarrollo normal (Grupo 2; n= 83) consideradas como el grupo control. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: Mujeres embarazadas de 19 a 32 años de edad, con 14-32 semanas de gestación, con embarazo de producto único, que presentaron preeclampsia en embarazo previo, que fueron atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología y que aceptaron participar voluntariamente en el estudio. Se evaluó en cada visita al INPer el estado de nutrición de cada paciente, que incluyó evaluación antropométrica y dietética. También se tomó una muestra de sangre venosa en ayuno para determinar las concentraciones plasmáticas o séricas de todos los marcadores señalados (Triglicéridos, Colesterol total, LDL

y HDL) y se determinaron los valores de presión arterial sistólica y diastólica. Las pacientes fueron citadas cada cuatro semanas para seguimiento prenatal y en cada visita se repitió la evaluación descrita arriba. La variable primaria en estudio fue el desarrollo de Preeclampsia.

Resultados: Se observó diferencia significativa en el incremento sérico de TAG conforme avanza la gestación en el grupo de pacientes que desarrollaron Preeclampsia, siendo este incremento mayor a partir del segundo trimestre con una concentración sérica promedio de 400 mg/ml a las 20 semanas de gestación. Las concentraciones séricas de Colesterol total y LDL en embarazos normales mostraron un incremento significativo en comparación a las personas no embarazadas. Sin embargo la concentración de HDL no sufre cambios conforme avanza la gestación en los dos grupos, sin encontrarse cambios significativos en estas variables (LDL, HDL, Colesterol total) en pacientes que presentaron Preeclampsia. En el aspecto clínico, la Presión arterial sufre cambios significativos a partir de las 20 semanas de gestación en el grupo de casos, correlacionándose con los cambios en el perfil lipídico antes mencionados.

Conclusiones: El análisis de los resultados demuestra que la principal alteración en el perfil de lípidos de las pacientes que presentaron Preeclampsia es la concentración de TAG, los cuales muestran una concentración elevada desde etapas tempranas de la gestación en comparación al grupo control, aunado a la elevación temprana de cifras de presión arterial sistólica y diastólica en el grupo de los casos. Sin embargo las concentraciones de Colesterol total, HDL, y LDL no se observaron cambios significativos. Lo cual puede estar asociado a los fenómenos fisiopatológicos planteados en la Preeclampsia, principalmente la peroxidación lipídica como fenómeno que refleja daño endotelial.

ABSTRACT

Several studies have tried to demonstrate the relationship that exists between seric tryglicerides and preeclampsia on pregnant women.

The objective of this longitudinal study is to describe the difference between seric triglycerides on normal pregnancy and those with preeclampsia. Furthermor to establish the relationship of this changes on seric lipids with the changes on blood preassure.

Materials and Methods: A cohort of 123 pregnant women who were distributed in two groups, pregnant women with preeclampsia (Group 1 n=40) and the control group of pregnant women with a normal pregnancy (Group 2 n= 83). The inclusion criteria were: pregnant women between 19-32 years old , gestational age between 14-32 weeks, single pregnancy, with preeclampsia on previous pregnancy. All of them were seen on Instituto Nacional de Perinatologia amd signed for approval for the present study. On each perinatal visit was evaluated the nutritional and antopometric aspects. From each one it was taken a sample of blood on fast to determine the plasmatic concentrations of tryglicerides, total cholesterol, LDL and HDL. Also on each was registered the blood pressure. The perinatal visits were every 4 weeks. The principal outcome that was evaluated was the development of preeclampsia.

Results: On this study we demonstrate that seric concentrations of tryglicerides are elevated on pregnant women with preeclampsia progressively since the second trimester with an average of 400mg/ml at twenty weeks of gestation. The concentration of HDL, LDL and total cholesterol did not show differences between the two groups. The incremental of blood pressure levels shows the relationship on the case group and lipid concentrations.

Conclusions: The previous study demonstrates that pregnant women who develop preeclampsia show an increase of the seric concentrations of tryglicerides and no

changes on concentrations of HDL, LDL and total cholesterol. These changes shown on pregnant women who develop preeclampsia could be related with the peroxidation of lipids and endothelial damage.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la Preeclampsia (PE) existe un incremento a la sensibilidad endotelial a moléculas vasopresoras, y un incremento en la actividad del sistema de coagulación y fibrinolítico. La mayoría de las veces se asocia a proteinuria la cual puede explicarse por una disfunción endotelial. El suero de las pacientes con Preeclampsia contiene una cantidad de sustancias aun no bien conocidas que ocasionan cambios en la actividad metabólica y funcional de las células endoteliales. La disfunción endotelial puede resultar de la alteración del metabolismo de las lipoproteínas². Los niveles séricos de lípidos tienen un efecto directo en la función endotelial y un perfil de lípidos anormal se asocia con disfunción endotelial. Los niveles séricos de Colesterol y Triglicéridos muestran un incremento normal al término del embarazo³.

MARCO TEORICO

Panorama Nacional de la Preeclampsia

En México, en 1997 en el Sistema Nacional de Salud se registraron 415 defunciones por preeclampsia-eclampsia, con una tasa de 15.3 por 100 000 nacidos vivos registrados, de acuerdo con estos datos se puede señalar que este padecimiento es la primera causa de muerte materna. Al 2005 existen en el país 39.3 millones de mujeres de 12 años y más; de ellas, 25.4 millones han tenido al menos un hijo. En promedio, las mujeres mexicanas tienen 2.5 hijos. Para el 2008 se estima que México tendrá una tasa global de fecundidad de 2.1 hijos por mujer; Guerrero, Chiapas y Aguascalientes registran las tasas más altas. En el 2006, se registraron en el país alrededor de 2.5 millones de nacimientos, 53 de cada 100 fueron de madres de 20 a 29 años de edad. En el mismo año, 43 de cada 100 nacimientos fueron de mujeres que declararon que era su primer parto, 27 el segundo, 16 el tercero y 14 el cuarto o mayor. En Chiapas 61 de cada 100 madres, durante el parto, fueron asistidas en su domicilio; a nivel nacional sólo 12 de cada 100 dan a luz en su domicilio.

En el 2006, en México fallecieron 1 189 mujeres durante el embarazo, el parto o en los 42 días después de concluirse el embarazo. En el año, la tasa de mortalidad materna es de 6 muertes por cada 10 mil nacimientos. Para el mismo año, más de la cuarta parte de las muertes maternas se debe a edema, proteinuria y trastornos hipertensivos en el embarazo, parto y puerperio (28.9%); seguida de las hemorragias durante el embarazo, parto y puerperio (21.3%), causas obstétricas indirectas (18.3%), aborto y complicaciones del puerperio. Las causas relacionadas con las muertes maternas en México varían dependiendo del contexto. En las áreas urbanas predominan las causas asociadas al embarazo, en particular la enfermedad hipertensiva del embarazo, mientras que en el medio rural son más frecuentes las asociadas a hemorragia obstétrica. Las mujeres que residen en zonas marginadas presentan una mayor probabilidad de morir por problemas relacionados con el embarazo o el parto. Oaxaca, Chiapas y Guerrero suelen ubicarse todos los años dentro de las cinco entidades con mayor mortalidad materna. Sin embargo, por el volumen de

nacimientos, el Estado de México es la entidad donde más defunciones maternas ocurren. Las mujeres adolescentes que se embarazan presentan un alto riesgo de morir por problemas relacionados con la maternidad superior al de las mujeres de 20 a 35 años. De hecho, 13% de las muertes maternas que se presentaron en 2005 ocurrieron en adolescentes. ⁴

Panorama Institucional (INPer) de la Preeclampsia

En una revisión del anuario estadístico del Instituto Nacional de Perinatología del 2000 al 2007 se registraron un total de 36,991 ingresos de pacientes obstétricas de primera vez, en las cuales se observa una prevalencia de periodo de 9.17 de enfermedad hipertensiva asociada al embarazo, manteniendo una prevalencia anual similar a la de la población mundial en países desarrollados y en otras instituciones de alta especialidad del país. ⁵

Tabla 1. Anuario estadístico INPer 2000-2007 (Enfermedad hipertensiva del embarazo e Ingreso de pacientes obstétricas de primera vez)

Diagnóstico	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	Totales
Preeclampsia agregada	0	2	1	4	4	26	22	12	71
Hipertensión Gestacional	279	193	189	165	165	271	208	181	1651
Preeclampsia	189	169	218	228	309	404	355	352	2224
Eclampsia	15	13	13	15	5	6	11	8	86
Total anual	483	377	421	412	483	707	596	553	403
Total de pacientes obstétricas de 1a vez	4554	4326	5338	4676	4821	4629	4255	4392	36991

Fuente: Anuario Estadístico INPer.

Alteración de Lípidos y Preeclampsia

Triglicéridos en el embarazo normal

El embarazo es una condición que implica una adaptación metabólica para suplir los requerimientos del feto en desarrollo. Entre los diversos cambios

asociados a la gestación se encuentra el aumento de los lípidos circulantes que a su vez conlleva a algún grado de peroxidación lipídica. En condiciones normales, este fenómeno se ve compensado por una elevación paralela en los sistemas antioxidantes,⁶ Evitando así las posibles consecuencias que pudieran derivarse de esta situación. Durante el embarazo normal hay un incremento significativo en el nivel de TAG circulantes que obedece a necesidades específicas del feto y que se consigue mediante diversos procesos de adaptación metabólica a estos requerimientos. Se calcula que este incremento puede ser entre un 200%-400% de los valores pregestacionales de TAG.^{7,8}

El embarazo se puede dividir en dos etapas: una anabólica que ocurre básicamente a expensas de la hiperfagia materna y la lipogénesis en el tejido adiposo. En esta primera etapa, que comprende los dos primeros trimestres de la gestación, se almacenan las reservas necesarias para el crecimiento fetal acelerado que ocurre en el último trimestre. La etapa catabólica se presenta en el último trimestre y es en ella en la que ocurre la utilización de los depósitos grasos por parte del feto.⁹ En el primer trimestre los TAG aumentan progresivamente en el torrente sanguíneo, fenómeno secundario a la elevada ingesta y absorción de alimentos ricos en lípidos; al parecer la progesterona es responsable de este cambio fisiológico en la regulación del apetito a través del hipotálamo.¹⁰ Adicionalmente se presenta un aumento en la actividad de la lipoproteinlipasa (LPL), enzima encargada de la hidrólisis de los TAG.^{10, 11} Estos fenómenos son los responsables de la formación de la reserva de TAG en el tejido adiposo en el primer trimestre de gestación. Durante el segundo trimestre, la acumulación de lípidos en el tejido adiposo sigue constante y en aumento. Sin embargo, hacia el final de este periodo se presenta un aumento sustancial de lipoproteínas ricas en TAG como los quilomicrones y las VLDL. En el tercer trimestre de gestación, el crecimiento fetal es más rápido que en los trimestres pasados y aunque la demanda fetal de nutrientes es mayor, los requerimientos maternos disminuyen considerablemente.¹⁰ Este fenómeno se explica por la hipertrigliceridemia del tercer trimestre, dada por la movilización acelerada de las reservas grasas acumuladas durante el primer y segundo trimestres.¹² En esta elevación de TAG están involucrados los siguientes fenómenos: el incremento de los niveles de todas las lipoproteínas durante el

segundo trimestre de la gestación, en especial las ricas en TAG (quilomicrones y VLDL), el incremento en la producción endógena de TAG que se presenta por la mayor actividad de la lipasa hepática estimulada por los estrógenos, el aumento en la captación hepática de ácidos grasos libres provenientes de la lipólisis del tejido adiposo de reserva que posteriormente se transportan hacia la sangre, el aumento del apetito con reducción del tránsito gastrointestinal que conlleva a un mayor aporte de TAG provenientes de la dieta¹⁰ y, por último, la disminución de la actividad de la LPL, especialmente del tejido adiposo, que favorece la acumulación de TAG en sangre.

La hipertrigliceridemia del tercer trimestre es un proceso fundamental, ya que a través de diversos mecanismos los TAG pueden ser utilizados para el crecimiento y desarrollo del feto: 1) los TAG son utilizados en la cetogénesis. Los cuerpos cetónicos cruzan fácilmente la placenta y son utilizados por el feto; 2) la presencia LPL en la placenta permite que los ácidos grasos esenciales que son transportados en la circulación materna en forma de TAG.⁹ Adicionalmente juegan un papel importante en la futura lactancia post-parto,¹⁰ ya que la inducción de LPL en glándula mamaria alrededor del parto dirige los TAG circulantes a este órgano para la síntesis de leche.⁹ A pesar que estos procesos se consideran normales en la gestación humana, diversos estudios han mostrado que podría existir una correlación positiva entre los niveles aumentados de TAG en sangre y el posterior desarrollo de PE; sin embargo, las bases fisiopatológicas no son muy claras. Al parecer un simple aumento de sustrato oxidante (lípidos circulantes) que logre superar la capacidad amortiguadora antioxidante propia del embarazo, podría ser responsable de la liberación de productos derivados de la oxidación que pueden afectar la integridad de la membrana celular y generar una cascada de eventos que culminan en disfunción endotelial,¹²

Papel fisiopatológico de la hiperlipidemia en la preeclampsia

Se han planteado diversas hipótesis para explicar la fisiopatología de la Preeclampsia, entre las que se destacan: placentación anormal, polimorfismos genéticos,¹³⁻¹⁸ infecciones¹⁹ y factores nutricionales.²⁰⁻²⁴ Aún cuando se

encuentra una gran diversidad de elementos asociados con el desarrollo de PE, la interacción de todos ellos confluye en disfunción endotelial.

Disfunción endotelial. La disfunción endotelial es una alteración en las funciones básicas de la pared vascular tales como: regulación del flujo sanguíneo, agregación y adhesión plaquetaria, migración de monocitos al interior de la pared vascular, crecimiento de músculo liso, entre otros.²⁵ Lo anterior es consecuencia del desbalance entre agentes oxidantes (radicales libres) y antioxidantes a favor de los primeros que, en exceso, pueden causar innumerables daños tisulares en un proceso que se conoce como estrés oxidativo.^{26,27} Es así como este proceso, está implicado en alteraciones tales como: disminución en la síntesis de prostaciclina, disminución en la disponibilidad de óxido nítrico (NO) y una elevada expresión de moléculas de adhesión celular y factores protrombóticos,¹² eventos todos asociados con la PE.

Radicales libres. Los radicales libres se definen como una sustancia química con un electrón no apareado. Este electrón tiene la tendencia a buscar pareja, lo cual lo convierte en una sustancia química muy inestable, reactiva y de vida corta, que cuenta con 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.^{6, 28, 29} De éstos, los más asociados con daño endotelial son el peroxinitrito (ONOO-) y el anión superóxido (O₂⁻).³⁰ Considerando que una excesiva cantidad de radicales libres resulta perjudicial para la integridad tisular del organismo, es importante señalar uno de los procesos que garantiza un suministro continuo de RL: la peroxidación lipídica.

Peroxidación lipídica. La peroxidación lipídica es una reacción en cadena iniciada por el ONOO-, que mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de los ácidos grasos poliinsaturados, lleva a la formación de hidroperóxidos y provoca la reacción de radicales libres, causando daños en el endotelio.³¹

La formación de ONOO⁻ es dependiente de la reacción del NO con el O₂⁻. 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 O₂⁻ a partir del endotelio o el músculo liso, aumentará a su vez la concentración de ONOO⁻, un fuerte oxidante.³² A su vez, el O₂⁻ es altamente reactivo y causa cambios en la composición química y ultraestructural de las células, así como en la estructura de las enzimas.³³ Cualquier situación que genere un aumento en la cantidad de O₂⁻ aumentará también la cantidad de ONOO⁻, como sucede en estados en los que se encuentran alteradas algunas de las variables del perfil lipídico.³⁴⁻³⁷

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 fisiopatológicos asociados a la PE.¹² Teniendo en cuenta estos planteamientos y de acuerdo a la evidencia actual, se puede afirmar que la peroxidación lipídica, que conduce a un estado de estrés oxidativo^{6, 38-40}.

OBJETIVO GENERAL.

Describir alteraciones metabólicas durante el embarazo en la mujer que desarrolla preeclampsia y correlacionarlo con cambios en la presión arterial.

OBJETIVOS PARTICULARES

1. Describir de manera longitudinal durante el embarazo el perfil de lípidos séricos en condiciones normales y en embarazos que se complican con preeclampsia.
2. Describir de manera longitudinal durante el embarazo la presión arterial en condiciones normales y en embarazos que se complican con preeclampsia.
3. Correlacionar los cambios en el perfil de lípidos con los cambios en la presión arterial en embarazos normales y en los que desarrollan preeclampsia.

HIPÓTESIS

En la Preeclampsia existen alteraciones metabólicas, a nivel endotelial y sistémico, la alteración en el perfil de lípidos se observa tanto en embarazos normales como en embarazos complicados con Preeclampsia, sin embargo es mas acentuado en estas últimas, lo cual puede asociarse al desarrollo fisiopatológico del síndrome metabólico y estado hipertensivo en la Preeclampsia.

HIPÓTESIS NULA

No existen diferencias significativas entre las pacientes con Preeclampsia vs pacientes con embarazo normoevolutivo en cuanto a su perfil lipídico a lo largo de su embarazo.

JUSTIFICACIÓN

La Preeclampsia es considerada la principal causa de morbi-mortalidad a nivel mundial, su etiología y fisiopatología aun no son claras, sin embargo existen novedosas investigaciones para esclarecer estos aspectos y poder anticipar las complicaciones que se asocian a ésta patología como son el nacimiento pretérmino, restricción del crecimiento intrauterino, bajo peso al nacimiento y complicaciones maternas como la eclampsia, y daño a diversos órganos blanco. Últimamente se han realizado investigaciones en cuanto a las alteraciones metabólicas que se presentan durante esta enfermedad, incluyéndose las probables bases fisiopatológicas de la Preeclampsia como el estrés oxidativo y la Peroxidación lipídica. Un aspecto clínico elemental en la Preeclampsia es la Hipertensión y las demás manifestaciones de daño endotelial. En el presente trabajo se intenta determinar la asociación entre el perfil lipídico a lo largo del embarazo y la Preeclampsia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Estudio de casos y controles anidados en una cohorte.

Estudio longitudinal, prospectivo, analítico y observacional.

Universo de trabajo

Pacientes embarazadas del INPer que acuden a consulta de control prenatal.

Especificación de variables.

Concentración plasmática de triacilglicéridos, colesterol total, colesterol HDL y colesterol-LDL.

Valores de presión arterial sistólica y diastólica

Definición operacional de las variables.

- Concentración plasmática de triacilglicéridos, colesterol total, colesterol-HDL y colesterol-LDL: es la cantidad de lípidos presentes en el plasma medida mediante método colorimétrico.
- Valores de presión arterial: son las cifras que se obtienen en mm de mercurio al medir la fuerza con que la sangre golpea las paredes de los vasos sanguíneos, utilizando como instrumentos el baumanómetro de columna de mercurio y un estetoscopio.
- Preeclampsia: desarrollo de valores de presión arterial sistólica ≥ 140 mm Hg y/o presión diastólica ≥ 90 mm Hg, acompañados de proteinuria de más de 300 mg en orina de 24 h.

Criterios de inclusión

Mujeres embarazadas de 19 a 32 años de edad, con 14-32 semanas de gestación, con embarazo de producto único, que presentaron preeclampsia en embarazo previo, que fueron atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología y que aceptaron participar voluntariamente en el estudio.

Criterios de no inclusión

Mujeres embarazadas, con Diabetes Mellitus o diabetes gestacional, que presentaron enfermedad autoinmune o cáncer, con producto con malformaciones o síndrome genético, ó que no aceptaron colaborar voluntariamente en el estudio.

Determinación del tamaño de la muestra

La estimación del tamaño de la muestra se realizó utilizando la información disponible de las concentraciones de lípidos plasmáticos en embarazos normales y complicados con preeclampsia. Dado que el único dato existente es de naturaleza transversal, el tamaño de muestra fue corregido al inspeccionar los resultados de los primeros casos. Estimamos una diferencia significativa entre medias de triacilglicéridos en plasma, con nivel de confianza del 95% y potencia de 80%. De esta manera, el resultado fue de 36 pacientes en cada brazo.

Metodología y recolección de datos.

La cohorte de pacientes se integró con todas las pacientes secuenciales que cubrieron los criterios de inclusión. Todas las pacientes fueron seguidas durante todo su embarazo y las variables cuantificadas en cada visita al INPer.

El diseño del estudio fue de casos y controles anidados en una cohorte. Los casos se definen como aquellas mujeres que desarrollaron preeclampsia y los controles, mujeres que terminaron el embarazo de manera normal.

Para captación de la información se diseñó una ficha de identificación, que permitió la documentación secuencial en cada visita de las variables en seguimiento.

Las embarazadas que llegaron a consulta externa y cumplieron con los criterios de inclusión fueron referidas al consultorio de Nutrición Clínica del INPer, lugar donde se siguieron a todas las pacientes. Primero se explicó a la paciente la naturaleza del estudio y se obtuvo su consentimiento por escrito para participar (Anexo 3).

La Nutrióloga evaluó en cada visita al INPer el estado de nutrición de cada paciente, que incluyó evaluación antropométrica y dietética. También se tomó una muestra de sangre venosa en ayuno para determinar las concentraciones plasmáticas o séricas de todos los marcadores señalados. Todas las muestras de sangre fueron tomadas en ayuno, en el mismo horario, para corregir para posibles ritmos circadianos. Durante la consulta se determinaron los valores de presión arterial sistólica y diastólica, que fue medida en la arteria braquial del brazo derecho utilizando un baumanómetro de escala de mercurio y un estetoscopio, la medición la realizó un operador prestandarizado.

Las pacientes fueron citadas cada cuatro semanas para seguimiento prenatal y en cada visita se repitió la evaluación descrita arriba.

La variable primaria en estudio fue el desarrollo de preeclampsia (presión arterial sistólica >140 mm Hg, diastólica > 90 mm Hg y proteinuria > 300 mg de proteína en orina de 24h).

Para cuantificar la concentración de proteína en orina se utilizó tira reactiva, utilizando orina de media micción, que fue seguido por determinación cuantitativa en orina de 24h).

Variables confusoras.

A continuación se describen aquellas variables que constituyen elementos confusores en el momento de analizar las variables en estudio y que fueron consideradas para el análisis de regresión.

Edad

Los desordenes hipertensivos del embarazo son más comunes en mujeres añosas. El riesgo para desarrollar preeclampsia se incrementa 3 a 4 veces por arriba en mujeres embarazadas de más de 35 años de edad ⁽⁶²⁾. Para los objetivos de este estudio no se puso límite de edad en las pacientes.

Estado de nutrición

La dieta y el uso pregestacional de suplementos vitamínicos podría influenciar el desarrollo del embarazo y modificar las variables en estudio. Al momento de ingreso de la paciente al estudio, se realizó encuesta alimentaria.

Índice de masa corporal

El índice de masa corporal también fue obtenido en la evaluación del estado de nutrición al ingreso de la paciente al estudio. El índice de masa corporal aumentado constituye un factor de riesgo para el desarrollo de preeclampsia.

Historia familiar de preeclampsia

Se interrogó de manera dirigida a las pacientes para identificar casos en los que exista antecedente familiar en rama directa de preeclampsia. Es bien sabido que la preeclampsia es más común en familiares directos de un caso que desarrolló hipertensión asociada al embarazo. La incidencia de preeclampsia entre hermanas de mujeres que desarrollaron la enfermedad en el primer embarazo se ha reportado de hasta 4 veces más grande que en poblaciones comparables. La incidencia de preeclampsia es mayor en hermanas, hijas y nietas de mujeres que desarrollaron eclampsia, en comparación con las sobrinas

Historia de abortos previos

Se interrogó de manera dirigida la presencia de abortos previos. Esto obedece a que se ha identificado que aquellas mujeres que han experimentado un aborto inducido, tienen un riesgo menor para desarrollar preeclampsia.

Tabaquismo

El tabaquismo también fue considerado, dado que algunos estudios han mostrado que esta práctica confiere protección para el desarrollo de preeclampsia por un mecanismo desconocido. El tabaquismo no será utilizado para incluir o excluir a las pacientes en este estudio.

Análisis estadístico de la información

Las diferencias longitudinales en las concentraciones de todos los marcadores se calcularon mediante análisis de varianza de medidas repetidas. El análisis de correlación se realizó mediante prueba de Pearson.

RESULTADOS

La muestra analizada consistió de 123 pacientes, que se distribuyeron en mujeres que desarrollaron preeclampsia (Grupo 1; n= 40) y pacientes cuyo embarazo tuvo desarrollo normal (Grupo 2; n= 83) consideradas como el grupo control.

La información de antecedentes ginecoobstétricos de cada grupo se presenta a continuación:

Tabla 2. Datos descriptivos de la población

	Grupo que desarrolló preeclampsia	Grupo con embarazo normal
<i>Edad en años</i>	27.5 + 6.2	27.94 + 6.4
<i>Gestas</i>	2.7 + 1.6	1.94 + 1.7
<i>Partos</i>	1.35 + 1.5	0.76 + 3
<i>Cesáreas</i>	1 + 0.7	0.88 + 0.4
<i>Abortos</i>	0.27 + 0.4	0.25 + 0.4

Las variables demográficas de los controles y casos son similares en ambos grupos con una edad promedio de 27 años y antecedentes obstétricos similares (Tabla 2).

Otras características de las pacientes al momento de ingreso se presentan en las Figuras 1, 2.

En base al análisis de los resultados, se observó diferencia significativa en el incremento sérico de TAG conforme avanza la gestación en el grupo de pacientes que desarrollaron Preeclampsia, siendo este incremento mayor a partir del segundo trimestre con una concentración sérica promedio de 400 mg/ml a las 20 semanas de gestación (Tabla 3). El ANOVA de medidas repetidas mostró que los efectos principales fueron significativos. El efecto entre grupos $F(2,52) = 31.46; p=0.0001$), lo que significa que encontramos diferencia significativa alta en la concentración de triacilglicéridos entre los grupos comparados. Por otro lado, la tendencia de concentración adentro de

cada grupo también mostró diferencia significativa para ambos grupos. El ANOVA mostró $F(4,22) = 94.3$ $p=0.0001$ para estas comparaciones intragrupos. Las concentraciones séricas de colesterol total y LDL en embarazos normales mostraron incremento progresivo que no se observó en mujeres no embarazadas, pudiéndose atribuir esto una respuesta fisiológica en demanda al estado anabólico en que se encuentra la mujer gestante. Sin embargo la concentración de HDL no sufre cambios conforme avanza la gestación en los dos grupos (tabla 4), sin encontrarse cambios significativos en éstas variables (LDL, HDL, Colesterol total) en pacientes que presentaron Preeclampsia (Tabla 5). En el aspecto clínico, la Presión arterial sufre cambios significativos a partir de las 20 semanas de gestación en el grupo de casos (Tablas 6 y 7), correlacionándose con los cambios en el perfil lipídico antes mencionados. El ANOVA de medidas repetidas de las curvas de presión arterial mostraron diferencias significativas entre grupos ($p=0.001$) y también los cambios observados de forma secuencial intragrupos mostraron diferencias significativas ($p=0.001$),

El análisis de correlación simple de Pearson no mostró asociación significativa entre las concentraciones de triacilglicéridos y los cambios de presión arterial. Con objeto de controlar el efecto de los triacilglicéridos en los valores de presión arterial sistólica y diastólica, tomando en consideración variables confusoras que incluyeron edad de la paciente, índice de masa corporal pregestacional, ganancia de peso durante el embarazo y tabaquismo, se utilizó en un modelo de regresión de Cox, que no mostró asociaciones significativas.

Figura 1. Peso Pregestacional.

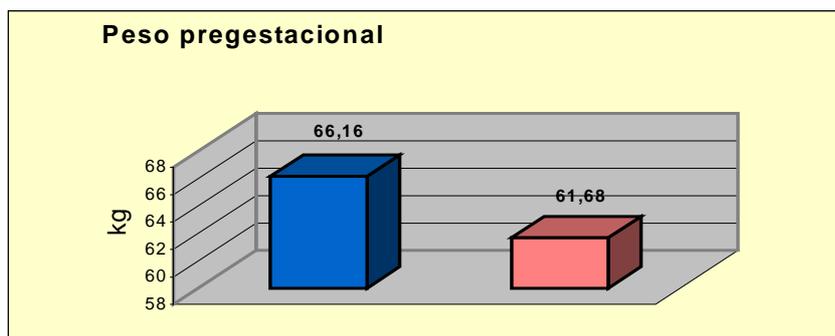


Figura 2. Índice de Masa Corporal Pregestacional

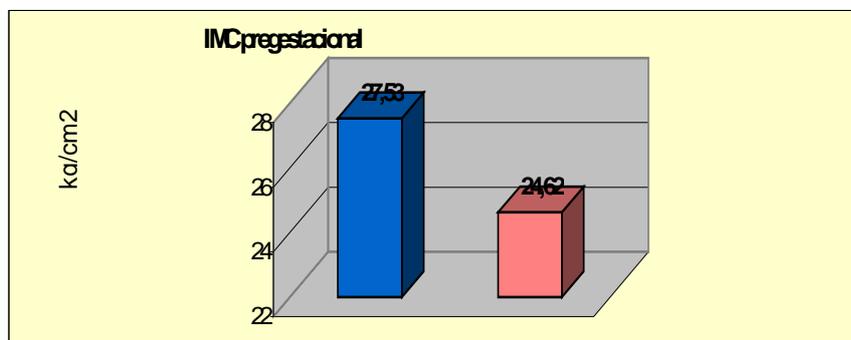


Tabla 3. Concentraciones séricas de Triacilglicéridos

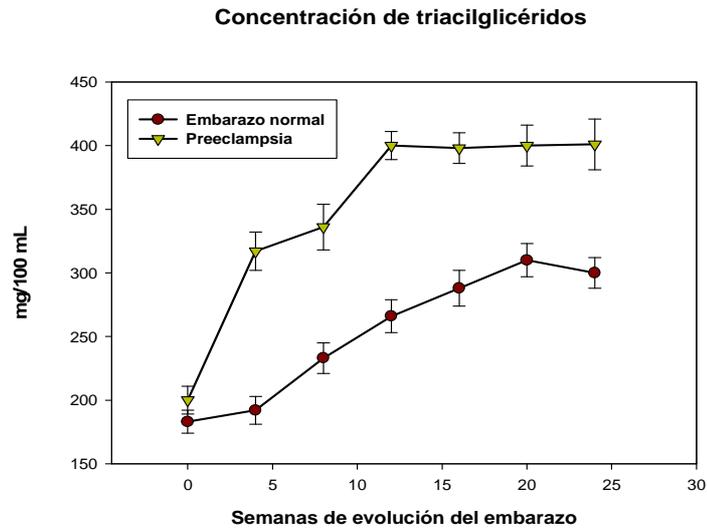


Tabla 4. Concentración sérica de Colesterol en embarazo normales.

Concentración de colesterol en embarazos normales

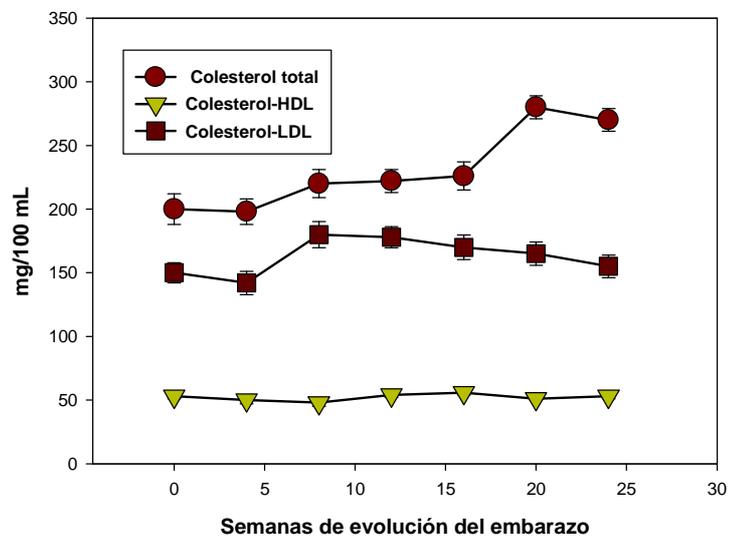


Tabla 5. Concentración sérica de Colesterol en embarazos con Preeclampsia

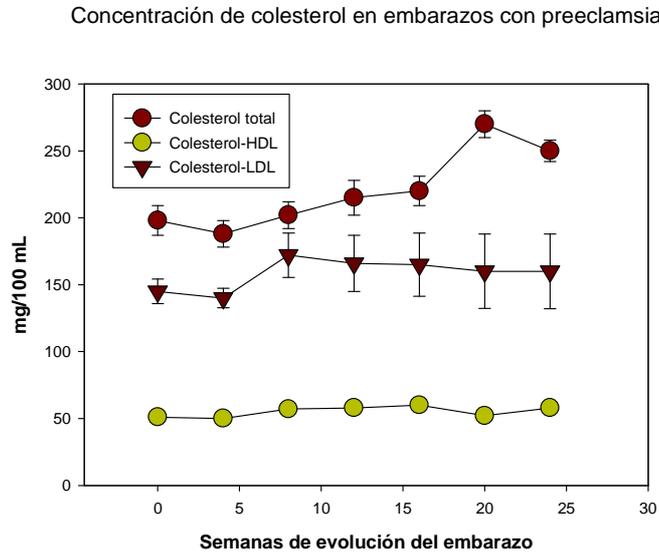


Tabla 6. Presión arterial sistólica.

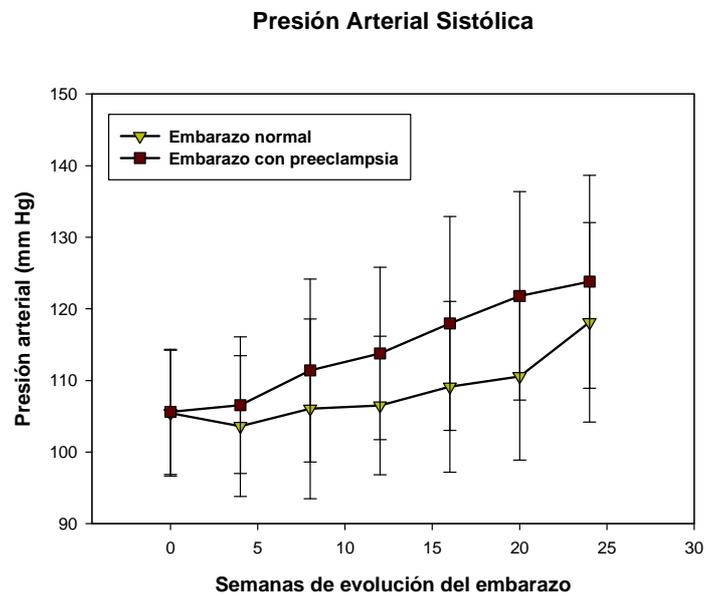
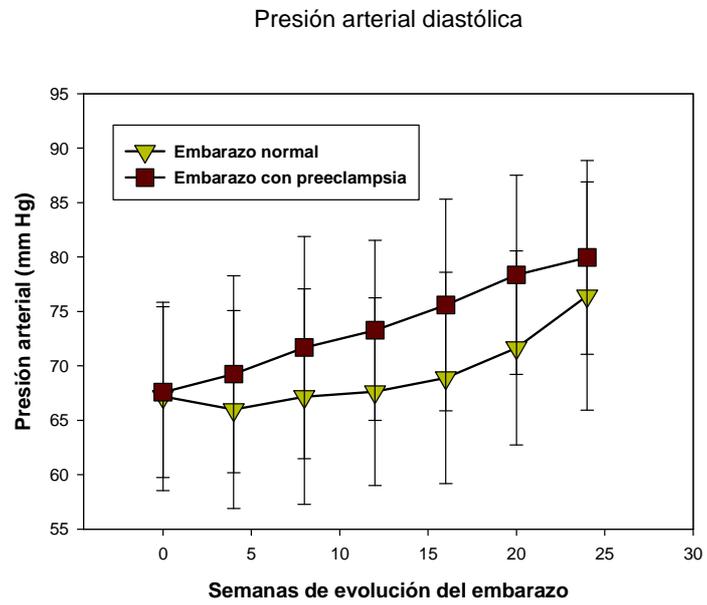


Tabla 7. Presión arterial diastólica



DISCUSIÓN

Varios trabajos han estudiado la relación entre los niveles de TAG y el posterior desarrollo de Preeclampsia. La gran mayoría de estos trabajos coinciden en afirmar que existe una diferencia significativa en los niveles de TAG a favor de las mujeres preeclámplicas Vs. las gestantes normotensas. En la tabla 8 se muestran algunos ejemplos de estas investigaciones y sus hallazgos. Algunos de estos autores han ido más allá en la búsqueda de una explicación fisiopatológica del papel de esta elevación de TAG, existiendo una tendencia elevada a implicar a los TAG como responsables de un proceso similar al que se observa en la enfermedad aterosclerótica. Asimismo, han comparado las acciones de esta fracción lipídica con las observadas en la diabetes mellitus y la enfermedad coronaria.⁵³

Tabla 8. Estudios que asocian niveles elevados de triglicéridos con la preeclampsia

Autor (año)	País	Sujetos	TAG en PE Vs controles	p
Ware-Jauregui ⁴³ (1999)	Perú	125 preeclámplicas 179 controles (pareadas por edad y edad gestacional)	300,9 ± 9,42 Vs 249,2 ± 6,35 mg/dL. Se aprecia aumento progresivo del riesgo de PE con sucesivos cuartiles superiores (OR 1, 1,62, 2,21, 5 con el cuartil inferior como referente)	<0.01
Saltar ⁴² (1997)	Reino Unido	8 preeclámplicas 8 controles (pareadas por edad, edad gestacional y peso pregestacional)	3,68 Vs 1,93 mmol/L	0.004
Huke ⁴⁴ (1996)		8 preeclámplicas 9 controles	370 Vs 162 mg/dL	<0.02
Wakatsuki ⁴⁵ (2000)	Japón	12 preeclámplicas 12 controles (pareadas por edad y edad gestacional)	311,6 ± 85,9 Vs 217,2 ± 49,3 mg/dL	<0.01
Winkler ⁴⁶ (2003)	Alemania	15 preeclámplicas 23 controles	340 ± 100 Vs 235 ± 66 mg/dL	<0.05
Williams ⁴⁷ (2003)	Zimbabue	173 preeclámplicas 186 controles	152,4 ± 63 Vs 116,8 ± 35,4 mg/dL. Aumento progresivo del riesgo de PE con sucesivos cuartiles superiores (OR 1, 1,7, 2, 5,6 con el cuartil inferior como referente)	<0.01
Enquobahrie ⁴⁸ (2004)	Estados Unidos	57 preeclámplicas 510 controles	13,6% mayor concentración de TAG; OR 4.1 con niveles >133 mg/dL	<0.05
Ramsay ⁴⁹ (2004)	Escocia	15 preeclámplicas 30 controles (pareadas por índice de masa corporal del primer trimestre de embarazo)	3,2 (2,75-4,75) Vs 2,33 (2,05-2,95) mmol/L	<0.01
Manten ⁵⁴ (2005)	Países Bajos	30 preeclámplicas 20 controles	3 (1,72-5,19) Vs 2,1 (1,1-5,17) mmol/L	<0.05

TAG (triglicéridos); PE (preeclampsia)

Barden A, Ritchie J, Walters B, Michael C, Rivera J, Mori T, et al. Study of plasma factors associated with neutrophil activation and lipid peroxidation in preeclampsia. *Hypertension* 2001;38: 803-8

Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) ricas en TAG (LDL III) 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.^{7,8} Esta fracción de LDL favorece la síntesis de tromboxanos y aumenta el calcio intracelular en el músculo liso de los vasos sanguíneos, contribuyendo así al vasoespasmo y a la disfunción endotelial.⁴⁹ Los TAG son los mayores determinantes en la formación de las LDL III aportando el 40-60% de la variabilidad del diámetro de las LDL.⁷ En un estudio longitudinal de Sattar y cols en mujeres embarazadas sanas, encontraron que aquellas mujeres que al principio de la gestación presentaron mayores concentraciones de TAG circulantes, tuvieron una conversión mayor de LDL a LDL III.⁸ Por su parte, Ogura y cols realizaron un estudio comparando mujeres preeclámpticas Vs. embarazadas normotensas a término encontrando que, en la semana 37, el grupo de las preeclámpticas presentaba un diámetro pico de LDL significativamente menor que el grupo control ($p < 0.05$) asociado a mayores niveles de TAG que el grupo sano, y que la concentración de estas lipoproteínas disminuía significativamente cuatro semanas postparto.⁴⁹ Belo y cols, encontraron que las mujeres preeclámpticas presentan un diámetro menor de LDL comparadas con el grupo control, y que existe una correlación inversa entre los niveles de TAG y el diámetro de las LDL.⁵⁰ Un estudio realizado en 1991 por Lorentzen y cols, encontró que las concentraciones de TAG en suero de mujeres preeclámpticas eran mayores que en el suero de controles sanas. Ellos demostraron su papel en la disfunción endotelial al observar en células endoteliales cultivadas, sometidas al suero de mujeres preeclámpticas, una menor liberación de prostaciclina, conocido vasodilatador.¹¹ Por otro lado, Hubel y cols, estudiaron 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 TAG comparado con las segundas y una correlación positiva entre los niveles de TAG y los de malondialdehído, formulando la hipótesis de que esta elevación de TAG es potencial desencadenante de peroxidación lipídica.⁴² Estos hallazgos fueron corroborados por Var y cols, y por Cekmen y cols, quienes encontraron niveles significativamente mayores de MDA en preeclámpticas comparadas con controles ($p = 0.0003$ y $p < 0.001$, respectivamente).^{51, 52}

En el presente estudio se analizaron las alteraciones en el perfil de lípidos de manera longitudinal durante la gestación en pacientes con embarazo complicado con Preeclampsia, comparado con un grupo control con embarazo normoevolutivo, la muestra fue homogénea en sus variables demográficas y es representativa de nuestro medio, los resultados obtenidos nos permiten cumplir con los objetivos del estudio ya que se determinan las mismas variables en ambos grupos, demostrándose que existe una alteración principalmente en el incremento en la concentración sérica de TAG, presentando concomitantemente una elevación de las cifras de presión arterial en las pacientes que presentaron Preeclampsia.

CONCLUSIONES

El análisis de los resultados demuestra que la principal alteración en el perfil de lípidos de las pacientes que presentaron Preeclampsia es la concentración de TAG, los cuales muestran una concentración elevada desde etapas tempranas de la gestación en comparación al grupo control, aunado a la elevación temprana de cifras de presión arterial sistólica y diastólica en el grupo de los casos. Sin embargo las concentraciones de Colesterol total, HDL, y LDL no se observaron cambios significativos, como se refiere en los estudios antes mencionados. Lo cual puede estar asociado a los fenómenos fisiopatológicos planteados en la Preeclampsia, principalmente la peroxidación lipídica como fenómeno que refleja daño endotelial.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* (2000);183: S1-22
2. Dekker GA, van Geijn HP 1996 Endothelial dysfunction in preeclampsia. Part I: Primary prevention. Therapeutic perspectives. *J Perinat Med* 24:99–117
3. Hubel CA, Lyall F, Weissfeld L, Gandley RE, Roberts JM. Small low-density lipoproteins and vascular cell adhesion molecule-1 are increased in association with hyperlipidemia in preeclampsia. *Metabolism* 1998;47:1281-8.
4. Estadísticas Vitales, INEGI,SSA/DGEI2008
5. Anuario estadístico INPer
6. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: Current concepts. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1359- 75.
7. Sattar N, Bedomir A, Berry C, Shepherd J, Greer IA, Packard CJ. Lipoprotein subfraction concentrations in preeclampsia: pathogenic parallels to atherosclerosis. *Obstet Gynecol* 1997; 89:403-8.
8. Sattar N, Greer IA, Loudon J, Lindsay G, McConnell M, Shepherd J, et al. Lipoprotein subfraction changes in normal pregnancy: threshold effect of plasma trygliceride on appearance of small, dense low density lipoprotein. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2483-91.
9. Herrera E. Metabolismo lipídico durante la gestación. *Aliment Nutr Salud* 1997; 4:43-9. 123
10. Brizzi P, Tonolo G, Esposito F, Puddu L, Dessole S, Maioli M, et al. Lipoprotein metabolism during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:430-4.

11. Lorentzen B, Endresen MJ, Hovig T, Haug E, Henriksen T. Sera from preeclamptic women increases the content of triglycerides and reduce the release of prostacyclin in cultured endothelial cells. *Thromb Res* 1991; 63:363-72.
12. Clapés S. Diabetes Mellitus, estrés oxidativo y embarazo. *Rev Cub Invest Biomed* 2000; 19:191-5.
13. Sohda S, Arinami T, Hamada H, Yamada N, Hamaguchi H, Kubo T. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and preeclampsia. *J Med Genet* 1997; 34:525-6.
14. Spina V, Aleandri V, Morini F. The impact of the factor V Leiden mutation on pregnancy. *Hum Reprod Update* 2000; 6:301-6.
15. Kim YJ, Williamson RA, Chen K, Smith JL, Murray JC, Merrill DC. Lipoprotein lipase gene mutations and the genetic susceptibility of preeclampsia. *Hypertension* 2001; 38:992-6.
16. Williams MA, Farrand A, Mittendorf R, Sorensen TK, Zingheim RW, O'Reilly GC, et al. Maternal second trimester serum tumor necrosis factor-alpha-soluble receptor p55 (sTNFp55) and subsequent risk of preeclampsia. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 323-9
17. O'Brien M, McCarthy T, Jenkins D, Paul P, Dausset J, Carosella ED, et al. Altered HLA-G transcription in pre-eclampsia is associated with allele specific inheritance: possible role of the HLA-G gene in susceptibility to the disease. *Cell Mol Life Sci* 2001; 58: 1943-9.
18. Serrano NC, Páez MC, Martínez MP, Casas JP, Gil L, Navarro AA. Bases genéticas y moleculares de la preeclampsia. *MedUNAB* 2002; 5:185-94.
19. Abi – Said D, Annegers JF, Combs-Cantrell D, Frankowski RF, Willmore LJ. Case-Control study of the risk factors. *Am J Epidemiol* 1995; 142:437-41.

20. Chappell LC, Seed PT, Briley AL, Kelly FJ, Lee R, Hunt BJ, et al. Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk, a randomized trial. *Lancet* 1999; 354: 810-6.
21. May JM, Qu ZC, Whitesell RR, Cobb CE. Ascorbate recycling in human erythrocytes: role of GSH in reducing dehydroascorbate. *Free Radic Biol Med* 1996; 20:543-51.
22. Nishikimi M. Oxidation of ascorbic acid with superoxide anion generated by the xanthine-xanthine oxidase system. *Biochem Biophys Res Commun* 1975; 63:463-8.
23. Jialal I, Grundy SM. Effect of dietary supplementation with alpha-tocopherol on the oxidative modification of low density lipoprotein. *J Lipid Res* 1992; 33:899-906.
24. Atallah AN, Hofmeyr GJ, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD001059.
25. López-Jaramillo P. Bioquímica del endotelio vascular: implicaciones biológicas y clínicas. Bogotá D.C. Horizonte impresores Ltda, 5 ed, 2001.
26. Harrison DG. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction. *J Clin Invest* 1997; 100:2153-57.
27. Alexander RW. Hypertension and the pathogenesis of atherosclerosis: oxidative stress and the mediation of arterial inflammatory response. A new perspective. *Hypertension* 1995;25:155-61.
28. Darley-Husmar V, Wiseman H, Halliwell B. Nitric Oxide and oxygen radicals: a question of balance. *FEBS Lett* 1995; 369: 131-5.
29. Huberman A. La importancia médica de los radicales libres de oxígeno. *Gac Méd Méx* 1996; 132:186-95.
30. Biology of nitric oxide signaling. *Crit Care Med* 2000; 28:N37- 52.

31. Beckman JS, Crow JP. Pathological implications of nitric oxide, superoxide and peroxynitrite formation. *Biochem Soc Trans* 1993; 21:330-4.
32. Munzel T, Harrison DG. Increased superoxide in heart failure a biochemical baroreflex gone awry. *Circulation* 1999; 100:216- 8.
33. Rajagopalan S, Kurz S, Munzel T, Tarpey M, Freeman BA, Griending KK, et al. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *J Clin Invest* 1996; 97:1916-23.
34. Ohara Y, Peterson TE, Harrison DJ. Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. *J Clin Invest* 1993; 91:2546-51.
35. White CR, Darley-Usmar V, Berrington WR, McAdams M, Gore JZ, Thompson JA, et al. Circulating plasma xanthine oxidase contributes to vascular dysfunction in hypercholesterolemic rabbits. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:8745-9.
36. Cardillo C, Kilcoyne CM, Cannon RO, Quyyumi AA, Panza JA. Xanthine oxidase inhibition improves endothelium dependent vasodilatation in hipercholesterolemia but not in hypertensive patient. *Hypertension* 1997; 30:57-63.
37. Kuman CA. Lipid peroxides, antioxidants and nitric oxide in patients with preeclampsia and essential hypertension. *Med Sci Monit* 2000; 6:901-7.
38. Yanik FF. Preeclampsia associated with increased lipid peroxidation and decreased serum vitamin E levels. *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 64:27-33.
39. Roggensack AM, Zhang Y, Davidge ST. Evidence for peroxynitrite formation in the vasculature of women with preeclampsia. *Hypertension* 1999; 33:83-9.
40. Sattar N, Greer IA, Loudon J, Lindsay G, McConnell M, Shepherd J, Packard CJ. Lipoprotein subfraction changes in normal pregnancy: Threshold effect of plasma triglyceride on appearance of small, dense low density lipoprotein. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2483-91.

41. Ware-Jauregui S, Sanchez SE, Zhang C, Laraburre G, King IB, Williams MA. Plasma lipid concentrations in preeclamptic and normotensive Peruvian women. *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 67: 147-55.
42. Hubel CA, McLaughlin MK, Evans RW, Hauth BA, Sims CJ, Roberts JM. Fasting serum triglycerides, free fatty acids, and malondialdehyde are increased in preeclampsia, are positively correlated, and decrease within 48 hours post partum. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:975-82.
43. Wakatsuki A, Ikenoue N, Okatani Y, Shinohara K, Fukaya T. Lipoprotein particles in preeclampsia: susceptibility to oxidative modification. *Obstet Gynecol* 2000; 96:55-9.
44. Winkler K, Wetzka B, Hoffmann MM, Friedrich I, Kinner M, Baumstark MW, et al. Triglyceride-rich lipoproteins are associated with hypertension in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1162-6.
45. Williams MA, Woelk GB, King IB, Jenkins L, Mahomed K. Plasma carotenoids, retinol, tocopherols, and lipoproteins in preeclamptic and normotensive pregnant Zimbabwean women. *Am J Hypertens* 2003;16:665-72.
46. Enquobahrie DA, Williams MA, Butler CL, Frederick IO, Miller RS, Luthy DA. Maternal plasma lipid concentrations in early pregnancy and risk of Preeclampsia. *Am J Hypertens* 2004; 17: 574-81.
47. Ramsay JE, Ferrell WR, Crawford L, Wallace AM, Greer IA, Sattar N. Divergent metabolic and vascular phenotypes in pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: relevance of adiposity. *J Hypertens* 2004; 22:2177-83.
48. Manten GTR, van der Hoek YY, Sikkema JM, Voorbij HAM, Hameeteman TM, Visser GHA, et al. The role of lipoprotein (a) in pregnancies complicated by pre-eclampsia. *Med Hypoth* 2005; 64:162-9.
49. Ogura K, Miyatake T, Fukui O, Nakamura T, Kameda T, Yoshino G. Low-density lipoprotein particle diameter in normal pregnancy and preeclampsia. *J Atheroscler Thromb* 2002; 9:42-7.

50. Belo L, Caslake M, Gaffney D, Santos-Silva A, Pereira-Leite L, Quintanilha A, et al. Changes in LDL size and HDL concentration in normal and preeclamptic pregnancies. *Atherosclerosis* 2002; 162:425-32.

51. Var A, Kuscu NK, Koyuncu F, Uyanik BS, Onur E, Yildirim Y, et al. Atherogenic profile in Preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 268:45-7.

52. Cekmen MB, Erbagci AB, Balat A, Duman C, Maral H, Ergen K, et al. Plasma lipid and lipoprotein concentrations in pregnancy induced hypertension. *Clin Biochem* 2003; 36:575-8.

53. Barden A, Ritchie J, Walters B, Michael C, Rivera J, Mori T, et al. Study of plasma factors associated with neutrophil activation and lipid peroxidation in preeclampsia. *Hypertension* 2001;38: 803-8