

## Lipoproteínas e hipertensión inducida por el embarazo

Drs. Rafael Rubio\*, Alirio Hamilton\*, Gitza Miranda\*\*\*, Belvian Giustiniano\*\*\*, Rosana González\*\*, Glensy's García\*\*\*

Hospital General del Oeste "Dr. José Gregorio Hernández". Los Magallanes. Caracas. Venezuela.

### RESUMEN

*La hipertensión inducida por el embarazo es una complicación presente en 5 % a 10 % de los embarazos y es causa importante de morbilidad materna y fetal.*

*En este trabajo se evalúa la relación de los niveles séricos de lipoproteínas (muy baja, baja y alta densidad), durante el segundo y tercer trimestre, con el desarrollo de la hipertensión inducida por el embarazo, en 55 embarazadas, menores de 25 años, que atendieron la consulta prenatal del Hospital General del Oeste "Dr. José Gregorio Hernández", en el lapso comprendido entre julio de 1999 y julio de 2000.*

*La hipertensión se presentó en 8 embarazadas con preeclampsia leve y 1 con preeclampsia severa. En este grupo de hipertensas, la media y la desviación estándar de los valores de lipoproteínas con muy baja densidad, expresados en mg/dL, fueron  $45 \pm 14$  contra  $33 \pm 10$  en las normotensas o controles. Los mismos valores en las de baja densidad fueron:  $158 \pm 46$ , contra  $137 \pm 37$  en los controles. Los valores de las de alta densidad fueron:  $56 \pm 14$  contra  $59 \pm 11$  en los controles.*

*Las concentraciones séricas elevadas de las lipoproteínas de muy baja o baja densidad, acompañadas de disminución de los niveles de alta densidad, se relacionan con el desarrollo de la hipertensión inducida por el embarazo.*

*Palabras clave: Lipoproteínas. Hipertensión inducida por el embarazo.*

### SUMMARY

*Pregnancy induced hypertension is a present complication in 5 % to 10 % of the pregnancies and it is an important cause of maternal and fetal morbimortality.*

*In this paper we evaluate the relationship of lipoproteins (very low, low and high density) serum levels, during the second and third trimesters, with the development of pregnancy induced hypertension, in 55 pregnant patients, under 25 years old, who received prenatal care at "Dr. José Gregorio Hernández" General Hospital, between July 1999 - July 2000.*

*Hypertension was present in 8 pregnant patients with mild preeclampsia and in 1 with severe preeclampsia. In this group of hypertensive pregnant, mean and standar deviation for the very low density lipoproteins, expressed in mg/dL, were:  $45 \pm 14$  against  $33 \pm 10$  in the normotensive (or control) pregnant. Same values for the low density lipoproteins were:  $158 \pm 46$  against  $137 \pm 37$  in the control group. For the high density lipoproteins were:  $56 \pm 14$  against  $59 \pm 11$  in the control group.*

*The high serum levels of the very and the low density lipoproteins in addition with the low serum levels of the high density lipoproteins, are related to the development of pregnancy induced hypertension.*

*Key words: Lipoproteins. Pregnancy induced hypertension.*

### INTRODUCCIÓN

La hipertensión es una de las complicaciones médicas más comunes del embarazo. Los trastornos hipertensivos que complican el embarazo son frecuentes y forman una tríada letal junto con las hemorragias y las infecciones, que produce un gran número de muertes maternas (1).

\*Médico Cirujano. Posgrado de Obstetricia y Ginecología. HGO. UCV.

\*\*Médico Cirujano. Residente de posgrado de Obstetricia y Ginecología. HGO. UCV.

\*\*\*Médico Cirujano. Posgrado de Obstetricia y Ginecología. HGO. UCV. Adjunto del Servicio de Fertilidad. MCP).

Se ha calculado que en todo el mundo, fallecen aproximadamente 50 000 mujeres cada año por eclampsia (2). Esta mortalidad no se observa en los países desarrollados, porque la asistencia prenatal tiene una mayor cobertura, es más precoz y la conducta se decide más temprano, aunado a una mejor condición socioeconómica. Sin embargo, la muerte materna es una amenaza aun en Estados Unidos, donde casi el 18 % de las 1 450 muertes maternas desde 1987 a 1990 se debieron a complicaciones de la hipertensión inducida por el embarazo (3). En el Hospital General del Oeste "Dr. José Gregorio Hernández" (HGO), para 1994, fue la segunda causa de mortalidad materna con un 17 % (4).

Como lo sugiere su nombre la hipertensión inducida por el embarazo (HIE) es una patología de presentación exclusiva en la gestación, de carácter multisistémico, caracterizada por hipertensión arterial, proteinuria y edema. Se presenta luego de la vigésima semana de gestación, en forma variable, con ritmo de progresión inesperado (5), en primíparas, en extremos de la vida reproductiva, con tendencia familiar y en pacientes de estado socioeconómico bajo (1,6-8). Otros factores que han sido implicados son la hipertensión esencial, enfermedad renal subyacente, embarazo múltiple, enfermedad del trofoblasto, inhibidor lúpico, obesidad, diabetes y la hidropesía fetal (1).

Se han desarrollado varias teorías que tratan de explicar el origen de la HIE y se acepta hoy en día que sea multifactorial, donde factores vasoactivos celulares y séricos desempeñan un papel muy importante.

En el embarazo existe un equilibrio entre el aumento de la síntesis de tromboxano en las plaquetas y de la prostaglandina I<sub>2</sub> en las células endoteliales; el aumento de la resistencia vascular periférica y la elevación de la presión arterial pueden deberse a un desequilibrio en la síntesis de estas prostaglandinas de acción contrapuesta. En la HIE existe una caída de los metabolitos de tromboxano observándose acumulación de lípidos dentro de las células, de modo similar a los cambios observados en las células endoteliales, glomerulares y miocárdicas (8).

El óxido nítrico, es sintetizado por las células endoteliales y actúa como un potente vasodilatador, su ausencia o disminución podría desempeñar un papel en la etiología de la hipertensión inducida por el embarazo (9).

La deficiencia en la invasión de las arterias espiraladas del lecho placentario por parte del trofoblasto y mediada inmunológicamente, conduce a una mala perfusión de la unidad fetoplacentaria, lo que da como resultado la secreción de uno o varios factores a la circulación materna, lo que lleva a la activación del endotelio vascular (1,10).

El endotelio es uno de los sistemas más grandes que hay en el organismo, en la actualidad se conoce que la célula endotelial posee múltiples funciones y que la alteración de ésta es la responsable del desencadenamiento de varias patologías (11). Las principales funciones son: mantenimiento de los fluidos en su compartimento, prevención de la coagulación intravascular, mantenimiento de la respuesta inflamatoria e inmune y modificación de la respuesta contráctil del músculo liso de la pared. Estas funciones son alteradas cuando se produce lesión o daño de las células endoteliales y a la vez se produce liberación de gran cantidad de sustancias químicas con múltiples funciones a nivel local y periférico.

La lesión endotelial se produce en la preeclampsia por varios mecanismos, una vez instaurada esta lesión; se incrementa la permeabilidad de la membrana, aumenta la sensibilidad a la angiotensina II produciéndose vasoespasmo severo con compromiso de la perfusión tisular, se altera la producción de prostaciclina a nivel endotelial, se eleva el factor de Von Willebrand y los niveles de fibronectina, se activan los neutrófilos y se liberan de estos elastasas y proteasas (11). Estas sustancias son mediadoras de la lesión endotelial, que unidas a mayor producción de radicales libres, empeoran el daño y exacerban la vasoconstricción (10), la activación de factores procoagulantes y la liberación de otros factores humorales perpetuarán la alteración.

Existe un metabolismo lipídico anormal que actúa en la génesis de la preeclampsia; los productos de la peroxidación de los lípidos están aumentados en el suero de estas pacientes (8).

Las concentraciones séricas elevadas de lipoproteínas de muy baja y baja densidad (VLDL y LDL) acompañadas de concentraciones disminuidas de las de alta densidad (HDL), pueden ser factores que intervienen en el origen del daño endotelial y por tal razón han sido asociados con el desarrollo de HIE.

A través de muchos estudios se demuestra la acumulación de lípidos en células endoteliales

cultivadas mediante la incorporación de glicerol marcado, se muestra una relación más alta de ácidos grasos libres / albúmina y actividad lipolítica aumentada en los sueros de mujeres preeclámpticas, lo que resulta en captación endotelial aumentada de ácidos grasos libres (12).

Las células endoteliales inducen modificaciones oxidativas de las lipoproteínas plasmáticas de baja densidad; esta lipoproteína oxidada es citotóxica para las células endoteliales y es captada rápidamente por los macrófagos, dando lugar a células espumosas. También, los remanentes de lipoproteínas son tóxicos para las células endoteliales cultivadas. Esto demuestra alteración en el metabolismo de los lípidos en las mujeres con preeclampsia y que los ácidos grasos libres, y posiblemente otros lípidos o componentes enzimáticos de los sueros de mujeres preeclámpticas pueden ser mediadores en la inducción de disfunción endotelial en este tipo de pacientes.

Las VLDL tienen como misión principal transportar los triglicéridos endógenos a los tejidos y almacenarlos en el tejido graso, así como ser precursoras de las LDL. Sus valores normales están por debajo de 30 mg/dL (13).

Las LDL se depositan con mucha facilidad en las capas internas y medias de las arterias formando placas ateromatosas que estrechan la luz arterial. Sus valores normales deben ser inferiores a 150 mg/dL (13).

Las HDL se deben mantener elevadas, ya que su mayor concentración, ejerce una acción benéfica a nivel de las arterias, contrarrestando la acción nociva de las LDL, y las eliminan de las capas arteriales en forma de ácidos biliares. Sus valores normales no deben ser inferiores a 57 mg/dL (13).

La concentración de todos estos componentes se determinan con una muestra de suero sanguíneo y es necesario el ayuno de 12 horas para su correcta dosificación.

Debido a la importancia de la HIE, ya que ocurre aproximadamente en 7 % a 10 % de todas las mujeres gestantes, sus complicaciones son las principales causas de morbilidad y mortalidad materno-fetal y en vista que en Venezuela esta morbimortalidad no es bien conocida, consideramos que es de vital importancia el estudio de mediciones de diversos parámetros tratando de buscar una alternativa diagnóstica precoz que ayude a prevenir estas complicaciones, lo que motiva la realización del

presente trabajo.

## POBLACIÓN Y MÉTODO

Se trató de un estudio prospectivo, donde se incluyeron 55 pacientes embarazadas, que acudieron al control prenatal del HGO en el lapso comprendido entre julio de 1999 y julio de 2000, las cuales cumplieron con los criterios de edad menor de 25 años, edad gestacional en el segundo trimestre y nuliparidad. Se excluyeron aquellas con antecedente de enfermedad sistémica tal como nefropatía, cardiopatía o hipertensión; embarazo múltiple y antecedente de enfermedad metabólica.

A cada paciente se le realizó una historia clínica, donde se recopilaron antecedentes personales, familiares y ginecoobstétricos pertinentes. La edad gestacional se estimó por fecha de última menstruación y se corroboró posteriormente por ultrasonografía. Se le practicó un examen físico integral, donde la tensión arterial fue determinada en posición sentada, utilizando un esfigmomanómetro de mercurio y por los mismos observadores.

A cada paciente en ayunas durante 12 horas, se le tomó la primera muestra de sangre venosa periférica del pliegue del codo en el segundo trimestre (14<sup>a</sup> a 26<sup>a</sup> semana) con una jeringa descartable de 10 cm<sup>3</sup>, la sangre se colocó en un tubo de ensayo seco y se envió al laboratorio de la misma institución para su procesamiento por el mismo bioanalista. Dichas muestras fueron centrifugadas con el objeto de separar los componentes celulares del plasma sanguíneo, desproteinizadas y precipitadas con sulfato de dextran y sulfato de magnesio, para luego ser analizadas por fotometría en un multicalibrador 550 *Express Plus Ciba-Corning* de datos tabulados con nivel 1 ó 2 según el caso, y se determinó la concentración sérica de VLDL, LDL y HDL.

Luego en el tercer trimestre ( $\geq 27$  semanas), se tomó una segunda muestra de sangre para su análisis siguiendo el procedimiento antes descrito.

Se evaluó la evolución del embarazo según el esquema de control prenatal establecido en el HGO, haciéndose énfasis en la aparición de signos y síntomas de HIE tales como elevación de las cifras tensionales, edema y proteinuria, inclusive durante el trabajo de parto y puerperio inmediato.

La población estudiada se distribuyó en dos

grupos en base al desarrollo de HIE: grupo control formado por 46 pacientes que no desarrollaron hipertensión y grupo de estudio constituido por 9 pacientes que desarrollaron la patología.

Una vez recopilados los datos se procedió a su análisis estadístico utilizando un *software* SPSS versión 7,5, para comparar las medias de los niveles séricos de las lipoproteínas de ambos grupos. En la estadística descriptiva para las variables métricas (medidas en escala de intervalo y razón) se calcularon media y desviación estándar (DE).

### RESULTADOS

Todas las pacientes que participaron en el estudio fueron primigestas, de las cuales 46 (84 %) no desarrollaron HIE y 9 (16 %) sí la desarrollaron; y de éstas, 8 fueron preeclampsia leve y 1 preeclampsia severa.

En cuanto a la edad materna en años, para el grupo control mostró una media de 19 años con una desviación estándar (DE) de  $\pm 2,6$  años y en el grupo de estudio se observó una media de 19 años con una DE  $\pm 2,5$  años.

En relación con la edad gestacional, en el grupo control la media fue de 39,2 semanas con una DE  $\pm 1,6$  y sólo se presentó 1 parto pretérmino, en el grupo de estudio se observó una media de 38,7 semanas con una DE  $\pm 1,3$ .

Respecto a la vía del parto, en el total 78 % fue por vía vaginal y el resto por cesárea, observándose su distribución por grupos en la Figura 1. La primera causa de cesárea fue la desproporción fetopélvica.

En relación al valor sérico de las lipoproteínas en mg/dL durante el segundo trimestre los resultados se resumen en el Cuadro 1. Los del tercer trimestre se presentan en el Cuadro 2. Mientras en el segundo trimestre, los niveles de VLDL, LDL y HDL son similares entre los dos grupos de embarazadas, en el tercer trimestre se observan diferencias importantes, algunas significativas, entre las medias de las hipertensas y las normotensas.

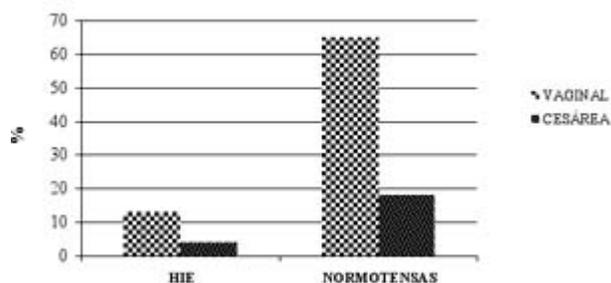


Figura 1. Distribución según vía del parto.

Cuadro 1

Media y desviación típica de las lipoproteínas en mg/dL durante el segundo trimestre del embarazo en normotensas e hipertensas

	Normotensas	Hipertensas
VLDL	30 $\pm$ 9	34 $\pm$ 16
LDL	123 $\pm$ 36	136 $\pm$ 45
HDL	61 $\pm$ 13	69 $\pm$ 9
n	46	9

Cuadro 2

Media y desviación típica de las lipoproteínas en mg/dL durante el tercer trimestre del embarazo en normotensas e hipertensas

	Normotensas	HIE
VLDL	33 $\pm$ 10	45 $\pm$ 14
LDL	137 $\pm$ 37	158 $\pm$ 46
HDL	59 $\pm$ 11	56 $\pm$ 14
n	46	9

### DISCUSIÓN

La gestación normal se asocia a un estado de hiperlipidemia, con un incremento moderado de las lipoproteínas (14-16) al igual que nuestros resultados donde las VLDL y LDL aumentaron moderadamente en una proporción similar, excepto las HDL que mostraron un descenso entre el segundo y el tercer trimestres.

Durante las últimas décadas se ha evidenciado de manera directa e indirecta que los lípidos producen daño endotelial y tratan de explicar la patogenia de la disfunción del endotelio y el desarrollo de hipertensión inducida por el embarazo (17).

La dislipidemia induce efectos deletéreos sobre las células endoteliales pudiendo producir disfunción a este nivel con una reducción de la prostaciclina, lo que es característico de esta patología (17).

En concordancia con los hallazgos antes descritos nuestro estudio demostró que las VLDL y LDL estaban aumentadas durante el segundo y tercer trimestre de la gestación en el grupo que desarrolló hipertensión inducida por el embarazo, lo que coincide con estudios realizados por Gratacós E y col. (18).

En un estudio realizado por Tonolo G y col. (19) no consiguieron variación significativa a lo largo de todo el embarazo en la concentración de las HDL, mientras que en nuestros resultados se observa un descenso discreto de esta lipoproteína durante toda la gestación en las pacientes normotensas y más notorio en las que desarrollaron hipertensión inducida por el embarazo.

En nuestro estudio observamos que hubo una elevación de los niveles séricos de las LDL en las gestantes que desarrollaron hipertensión inducida por el embarazo, dato que es semejante al reportado por Brizzi P y col. (19) donde observaron que durante la gestación hay un incremento de la concentración de estas lipoproteínas en el segundo y tercer trimestre de la gestación en las pacientes con preeclampsia.

Según este estudio, la prevalencia de preeclampsia fue de 16,4 %, la concentración sérica de colesterol >239 y triglicéridos >168 mg/dL tanto en el segundo como en el tercer trimestre de la gestación tienen relación con el desarrollo de preeclampsia.

Por todo esto, se deben definir los niveles séricos de las lipoproteínas para la población gestante en Venezuela, y así establecer patrones guía para la evaluación y seguimiento de dichos valores como predictores de preeclampsia; de igual manera seguir en la búsqueda de otras pruebas de despistaje, rápidas y económicas, que permitan detectar precozmente las pacientes de alto riesgo que desarrollan la complicación al avanzar su gestación, para implementar diversas medidas que disminuyan la severidad de la patología, y de tal modo contribuir a reducir la alta morbimortalidad materno-fetal y perinatal atribuida a esta enfermedad.

## REFERENCIAS

1. Cunningham F, MacDonald P, Gant N, Leveno K, Gilstrap L, Hankins G, Clark S. Williams Obstetricia. 20ª edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1998.
2. Duley L. Maternal mortality associated with hypertensive disorders of pregnancy in Africa, Asia, Latin America and the Caribbean. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:547-550.
3. Berg C, Astrash H, Kooning L, Tucker M. Pregnancy related mortality in the United States 1987-1990. *Obstet Gynecol* 1996;88:161-164.
4. Uzcátegui O, Centanni L, Armas R. Mortalidad materna 1981-1994. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1995;55:89-92.
5. Mushambi M, Halligan W. Recent developments in the pathophysiology and management of preeclampsia. *Br J Anaesth* 1996;76:133-148.
6. Cheek T, Samuels P. In anesthetic and obstetric management of high risk pregnancy. 2ª edición. St Louis: Editorial Datta; 1996.
7. Jones M, Joyce T. Anesthesia for the patient with pregnancy induced hypertension and the pregnant cardiac patient. *Critic Care Obstet* 1994;37:256-258.
8. Ferreis T. Hipertensión y preeclampsia. En: Burrow G, Ferreis T, editores. Complicaciones médicas durante el embarazo. 4ª edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1996.p.1-28.
9. Palmer R, Ashton D, Moncada S. Vascular endothelial cells synthetize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1998;333:664-666.
10. De Groot C, Davidg S, Friedman S, Mc Laughlin M, Robert J, Taylor R. Plasma from preeclamptic women increase human endothelial cell prostacyclin production without changes in cellular enzyme activity or mass. *Am J Obstet Ginecol* 1995;172:976-979.
11. Beilin Y, Zahn J, Comeford M. Safe epidural analgesia in thirty parturients with platelet counts between 69 000 and 98 000. *Anesth Analg* 1997;85:385-388.
12. Endresen M. Increased lipolytic activity and high ratio of free fatty acids to albumin in sera from women with preeclampsia leads to triglyceride accumulation in cultured endothelial cells. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:315-319.
13. Angel G. Diccionario del Laboratorio Clínico. Bogotá: Editorial Médica Panamericana; 1997.
14. Knopp R, Wath M, Carrol C. Lipid metabolism in pregnancy. Changes in lipoprotein triglyceride and cholesterol in normal pregnancy and the effects of diabetes mellitus. *J Reprod Med* 1973;10:95-106.

15. Potter M, Nester P. The hyperlipidemia of pregnancy in normal and complicated pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1979;133:165-170.
16. Kaaja R, Tikkanen M, Viinika L, Ylikorkala O. Serum lipoproteins, insulin, and urinary prostanoid metabolites in normal and hypertensive pregnant women. *Obstet Gynecol* 1995;85:353-356.
17. Walsh S. Lipid peroxidation in pregnancy. *Hypertens pregnancy*. 1994;13:1-32.
18. Gratacós E, Casals E, Sanllehy C, Cararach B, Alonso PL, Fortuny A. Variation in lipid levels during pregnancy in women with different types of hypertension. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996;75:896-901.
19. Brizzi P, Tonolo G, Esposito F, Puddu L, Dessole S, Maioli A, et al. Lipoprotein metabolism during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:430-434.

---

## Ricardo Cifuentes Labastida (1888-1964)

Dr. Leopoldo Briceño-Iragorry

Individuo de Número

Profesional de la medicina, abnegado y con mística. Nació en Valera, Estado Trujillo hijo de Don Abel Cifuentes y Doña María Antonia Labastida y se gradúa en la Universidad Central de Venezuela en 1914. Durante 24 años presta servicio médico en Valera y desde 1959 en el Oriente del país.

Hombre de letras, de muchos escritos, regidos la mayoría por un estilo sobrio, fuerte a veces cuando expone asunto de interés regional o privado, y fluido y aún lírico en torno a determinadas situaciones, personales y ambientes. Artículos útiles de difusión científica los relacionados a la higiene alimenticia, modelos de claridad didáctica, sin adornos literarios, comprensibles hasta para individuos de las clases sociales menos favorecidas por la educación. En ese sentido desarrolló el médico trujillano una encomiable labor. Fue la suya a través de la prensa, una cátedra permanente de orientación médica y sanitaria, tanto más valiosa y oportuna, cuanto que para su tiempo los establecimientos asistenciales eran pocos y los diarios y revistas nacionales carecían de secciones fijas dedicadas a la dietética y el tratamiento racional de las enfermedades.

Secretario de la Junta administradora del Hospital de Valera, combatió la epidemia de la gripe del año 18 y durante la cual murió su hijo mayor Abel. Esta situación le acarreó serios problemas psicológicos, además de públicos y privados; ruidosa fue la querrela contra el Dr. Eugenio De Bellard, cuando fue nombrado Director del Hospital "Nuestra Señora de la Paz" durante una corta ausencia de Cifuentes a

Caracas, ya que este había luchado por su creación y estaba al frente desde su fundación; en ese Hospital había realizado la primera intervención quirúrgica en 1923, una amputación de miembro.

Fustigaba el uso de las mantecas en las dietas como dañino para el hígado, durante décadas único aceite de la cocina criolla. Con parecido énfasis y el mismo propósito de salud pública explicaba como proceder para mejorar las instalaciones de los sanitarios, entonces muy deficientes. Entre las numerosas publicaciones periodísticas y conferencias radicales que abonan el apostolado del Dr. Cifuentes, hemos de citar aquí el trabajo titulado "La profesión de médico", aparecido en el bisemanario "Occidente" de Maracaibo en 1928.

Divulgador de la ciencia y diligente observador de las necesidades colectivas, el escritor, periodista y médico de escueta dicción, también alcanzaba el clima de la poesía cuando tocaba a sus sentimientos más íntimos.

Apóstol en su forma de ser, asistía al Seminario en Caracas durante sus últimos años; ilustre benefactor social dejó de existir en Caracas a los 77 años.

Basado en:

[http://www.diarioeltiempo.com.ve\\_especial/ricardolabastida.php/](http://www.diarioeltiempo.com.ve_especial/ricardolabastida.php/)

Carrillo PE. Médicos Trujillanos, Valera 1974.