

Respuesta lipídica y relación con VCAM-1 en el embarazo como modelo de activación endotelial

Oswaldo Obregón, Gestne Aure, Mary Lares, Jorge Castro y Alejandra Tamayo

Departamento de Endocrinología. Laboratorio de Investigaciones Endocrinológicas. Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo. San Martín. Caracas. Venezuela.

Objetivo. Evidenciar la presencia de moléculas solubles de adhesión vascular (VCAM-1) como marcador de activación endotelial en mujeres con riesgo de preeclampsia, cuando se comparan con mujeres sin riesgo en la semana 20 de gestación, indicando la presencia de un proceso inflamatorio consecuencia de una inadecuada implantación que puede inducir cambios lipídicos.

Método. Investigación orientada hacia el “presente”, corresponde al tipo de estudio “actual” con estrategia “experimental”, de grupo independiente, con un nivel de profundidad del conocimiento a investigar “explicativa”. Se estudiaron 2 grupos: control y experimental, con 16 mujeres con riesgo de preeclampsia y 9 sin riesgo, se estudiaron las concentraciones de VCAM-1 en la semana 20.

Procedimiento estadístico utilizado. Se determinó por el diseño de investigación puesto en práctica. La evaluación se efectuó mediante el estadístico de la t de Student, aplicado para encontrar si hay o no diferencias significativas entre los valores obtenidos a las 20 y 28 semanas de gestación y entre el grupo control y el experimental al mismo número de semanas.

Resultados. VCAM-1 aparece alto en la semana 20 de gestación en el grupo con riesgo. En el grupo con riesgo, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y VCAM-1 aumentaban y se observó disminución de lipoproteínas de alta densidad.

Conclusiones. VCAM-1 expresa activación en la semana 20 de gestación en mujeres con riesgo de preeclampsia. La inflamación puede explicar el aumento de VLDL y triglicéridos, ya que las citocinas pueden bloquear la beta oxidación induciendo mayor cantidad de ácidos grasos libres.

Palabras claves:

VCAM-1. Activación endotelial. Implantación. Preeclampsia.

LIPID RESPONSE AND VCAM-1 RELATIONSHIP IN PREGNANCY AS A MODEL OF ENDOTHELIAL ACTIVATION

Objective. To compare soluble VCAM-1 levels as a marker of endothelial activation in women with and without risk of preeclampsia at week 20 of gestation as an indication of the existence of an inflammatory process resulting from inadequate implantation that could induce lipid changes.

Method. We performed an explanatory, experimental study in 2 groups: an experimental group composed of 16 women at risk of preeclampsia and a control group, composed of 9 women without risk of preeclampsia. Levels of VCAM-1 at week 20 of gestation were determined.

Statistical analysis. The procedure used was determined by the study design. Student's t-test was used to determine whether there were statistically significant differences between VCAM-1 values obtained at 20 and 28 weeks' gestation and between the control and the experimental groups at the same time points.

Results. At 20 weeks of gestation, VCAM-1 levels were higher in the group at risk of preeclampsia. In this group, levels of very low-density lipoprotein (VLDL) and VCAM-1 increased and those of high-density lipoprotein decreased.

Correspondencia: Dr. O. Obregón
Departamento de Endocrinología.
Laboratorio de Investigaciones Endocrinológicas. 4º. piso.
Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo.
Avda. José Ángel Lamas. San Martín. Caracas. Venezuela.
Correo electrónico: oswaldobregon@hotmail.com

Recibido el 9 de mayo de 2007 y aceptado 25 de mayo de 2007.

Conclusions. VCAM-1 is a marker of endothelial activation at week 20 of gestation in women at risk of preeclampsia. Inflammation could explain the increase in VLDL and triglyceride levels, since cytokines can block beta oxidation, leading to higher free fatty acid levels.

Key words:

VCAM-1. Endothelial activation. Implantation. Preeclampsia.

En la preeclampsia se ha observado una inapropiada adaptación hemodinámica, en la cual factores constitucionales maternos, como la predisposición genética, una inadecuada adaptación inmunológica al embarazo y una enfermedad vascular preexistente se encuentran asociados a esta disfunción temprana¹. La evaluación de moléculas bioquímicas marcadoras de los eventos tempranos de la preeclampsia es importante para el diagnóstico temprano de este proceso.

La activación endotelial se ha propuesto como el primer evento patológico consecuencia de una invasión anormal de trofoblasto que conduce a isquemia y subsecuentemente a la liberación de un factor aún no conocido que conduce a daño endotelial², la magnitud de este defecto se correlaciona con la elevación de las concentraciones de VCAM-1 que se ha encontrado en biopsias de placenta de mujeres con preeclampsia y eclampsia³. Las concentraciones de VCAM-1 están aumentadas 3 a 15 semanas antes de iniciarse los síntomas de la enfermedad en mujeres con factores de riesgo para preeclampsia, lo que sugiere que estos valores pueden tener valor predictivo⁴.

Los ácidos grasos libres pueden inducir la activación del endotelio e incrementar las concentraciones de VCAM-1 en un efecto sinérgico con el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), lo que altera los componentes lipídicos de las membranas, inhibe la óxido nítrico sintetasa, la liberación de prostaglandinas y la habilidad para evitar la agregación plaquetaria; todo esto puede estar reflejando un estado de estrés oxidativo^{5,6}. Un bajo radio de toxicidad y actividad preventiva para lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) podría resultar en citotoxicidad y acumulación de triglicéridos en las células endoteliales, pero en el embarazo aumentan las demandas energéticas, lo cual se refleja en un incremento en la concentración de VLDL⁷.

El presente trabajo se realizó con el objetivo de determinar los valores de VCAM-1 y de perfil lipídico (triglicéridos, colesterol total, VLDL, lipoproteí-

nas de baja densidad [LDL] y de alta densidad [HDL]), en las semanas 20 y 28 de gestación de mujeres con y sin riesgo de preeclampsia. Con ello se pretende evaluar el comportamiento de estas variables, y se busca minimizar los riesgos de preeclampsia. La importancia del estudio radica en entender los cambios que ocurren en el endotelio de la mujer embarazada y cómo repercuten en el riesgo de presentar preeclampsia.

Método

En el proceso de investigación se procedió según el modelo de una investigación orientada hacia el "presente", que corresponde al tipo de estudio "actual" con estrategia "experimental", de grupo independiente, con un nivel de profundidad del conocimiento a investigar "explicativa".

Se utilizaron 2 grupos, el control y el experimental, ambos con el mismo número de pacientes y demás características comparables. En el grupo control se estudió a 30 mujeres sin factores de riesgo para preeclampsia en las semanas 20 y 28 de gestación, y en el grupo experimental se estudió a 30 mujeres con factores de riesgo para preeclampsia en las semanas 20 y 28 de gestación.

La información generada permitirá: la descripción de lo qué sucede en ambos grupos a las 20 y 28 semanas de gestación, la comparación en los 2 momentos y la comparación entre los 2 grupos.

Población

La población estaba representada por mujeres embarazadas que asistieron a la consulta de prenatal en la Maternidad Concepción Palacios y en el hospital Dr. Carlos Arvelo con 20 semanas de gestación, que aceptaron entrar al estudio previo consentimiento de la institución en el período comprendido entre febrero y octubre de 2002.

Muestra

La muestra se calculó siguiendo las pautas de tipo muestreo aleatorio simple, donde se consideró un intervalo de confianza del 95%, un error muestral del 10%, y se generó una muestra de 60 pacientes a seleccionar. La representatividad obtenida para dicha muestra es del 90%.

Finalmente, la muestra que se logró reunir fue de 25 pacientes, que lograron terminar el período, lo que representaba una mortalidad de la información del 58,33%, lo que aumentó el error muestral al 19,6% y disminuyó la representatividad de los resultados del estudio al 80,4%.

El grupo de estudio (experimental) finalmente quedó representado por 16 mujeres embarazadas con 20 semanas de gestación, contribuyendo con una mortalidad de la información del 46,57%. Los criterios de inclusión del grupo fueron: presencia de antecedentes familiares o personales de preeclampsia; mujer nulípara con un primer embarazo; embarazo múltiple; mola hidatiforme; enfermedad vascular establecida; hipertensión arterial y diabetes, obesidad. Los criterios para la exclusión fueron: diagnóstico de enfermedad del colágeno; enfermedad renal, tratamiento con inmunosupresores o esteroides.

El grupo control (control), finalmente quedó constituido por 9 mujeres embarazadas sin factores de riesgo para preeclampsia, contribuyendo con una mortalidad de la información del 70%.

Se estudiaron las pacientes de los 2 grupos en la semana 20 de gestación, y de éstas las que regresaron en la semana 28. A

Tabla 1A. Embarazadas sin factores de riesgo para preeclampsia

	VCAM-1 (ng/ml)	
	Semana 20	Semana 28
Media	177,9	320,9
DE	155,1	175,6
Mediana	115,1	315,9

Tabla 1B. Embarazadas con factores de riesgo para preeclampsia

	VCAM-1 (ng/ml)	
	Semana 20	Semana 28
Media	473,6	752,3
DE	225,1	439,7
Mediana	467,1	588,1

Diferencia significativa entre los 2 grupos en la semana 20 de gestación $t = -3,49$ y $p < 0,5$
 DE desviación estándar; VCAM-1: moléculas solubles de adhesión vascular.

cada paciente, en el estudio se le realizó su historia clínica, exámenes paraclínicos: colesterol total, colesterol unido a HDL, colesterol unido a LDL, colesterol unido a VLDL, triglicéridos, antitrombina III y concentraciones de VCAM-1.

Procedimientos

Para colesterol total, HDL, LDL, VLDL y triglicéridos se tomaron 10 ml de sangre venosa, se centrifugaron a 100 g por 20 min, y en el suero que se obtuvo se empleó posteriormente el método enzimático colorimétrico (Roche Diagnostics) para determinar dichas variables.

El VCAM-1 (*biosource*) se midió en suero por el método de ensayo enzimático inmunométrico (ELISA). Inmediatamente, la muestra de paciente se diluyó 1:100, y durante 2 h se realizó la incubación de los sueros. La cuantificación del VCAM-1 se realizó basándose en una curva de patrones conocidos⁸.

Análisis estadístico

Se determinaron los promedios (\bar{x}) y la desviación estándar (DE), y se empleó el método estadístico de la t de Student, para evaluar la presencia de diferencias significativas entre los valores obtenidos a las 20 y 28 semanas de gestación y entre el grupo control y el experimental al mismo número de semanas.

Resultados

En ambos grupos de estudio se evidenció la presencia de VCAM-1 en la semana 20 de gestación, los \bar{x} fueron: para el grupo de embarazadas sin factores de riesgo de preeclampsia, 177,9 ng/ml con una DE de 155,12 ng/ml, y para el grupo de embarazadas con factores de riesgo el \bar{x} de las concentraciones de VCAM-1 fue de 473,5 ng/ml con una DE de 225,13 ng/ml (tabla 1A y fig. 1). Se encontró que las concentraciones de VCAM-1 fueron mayores en las embarazadas con factores de

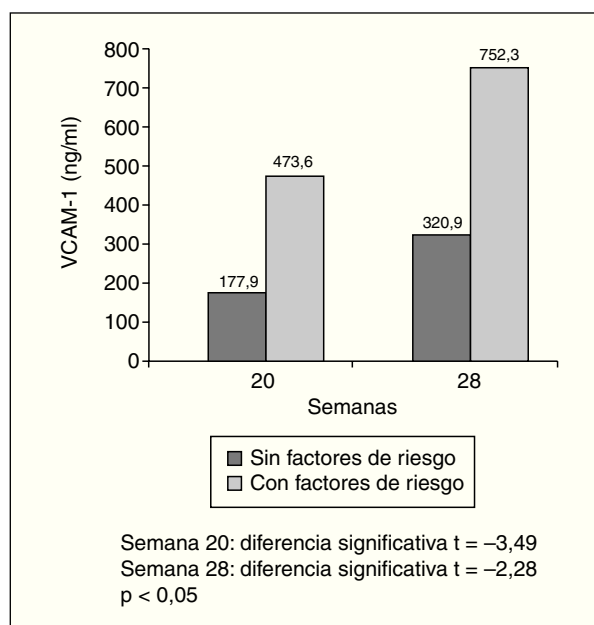


Figura 1. Comparación de VCAM-1 en ambos grupos según semana de gestación. VCAM-1: moléculas solubles de adhesión vascular.

riesgo, con una diferencia significativa de $t = -3,49$ para una $p < 0,05$ (tabla 1A), a pesar de que éstos se encuentran dentro del rango normal de las concentraciones determinadas para VCAM-1, que van de 394 a 812 ng/ml (tabla 1B). Las concentraciones de VCAM-1 entre los grupos en la semana 28 de gestación (último trimestre), se encontraron al igual que la semana 20 de gestación, con una diferencia significativa ($t = -2,28$; $p < 0,05$), pero menor a la observada en la semana 20 (fig. 1).

Las concentraciones de triglicéridos en el grupo sin factores de riesgo presentaron un valor \bar{x} a la semana 20 de 185,3 mg/dl (DE = 46,41 mg/dl), y a la semana 28 de 217,8 mg/dl (DE = 36,32 mg/dl) la diferencia de $t = -28,23$ no fue significativa. En el grupo con factores de riesgo, el promedio obtenido en la semana 20 fue de 186,3 mg/dl (DE = 59,30 mg/dl) y en la semana 28, de 223,5 mg/dl (DE = 70,39 mg/dl), y la diferencia no fue significativa ($t = -1,48$; $p < 0,5$). Al comparar el grupo de mujeres sin factores de riesgo en las semanas 20 y 28 se obtuvo una diferencia significativa, con $t = -23,83$ con una $p < 0,05$ (tabla 2 y fig. 2).

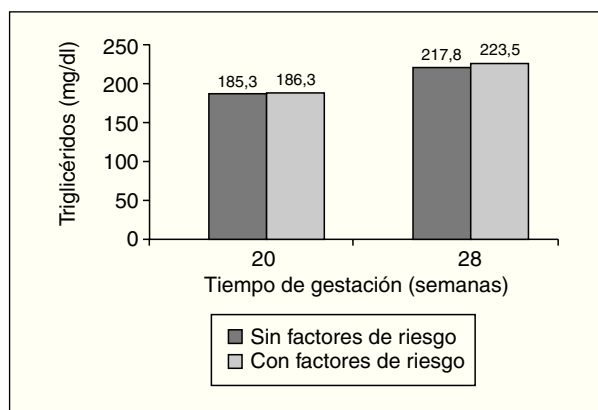
Se compararon las concentraciones de colesterol total en ambos grupos, y se observó que en el grupo de embarazadas sin riesgo de preeclampsia el \bar{x} a la semana 20 fue de 215 mg/dl (DE = 44,99) y para la semana 28 de 269,7 mg/dl (DE = 56,40), este aumento durante la evolución del embarazo fue signi-

Tabla 2. Concentraciones de triglicéridos (TG) en embarazadas con riesgo (C/R) y sin riesgo (S/R) según semana de gestación

TG (mg/dl)	Mujeres S/R	Mujeres C/R	Diferencia (t)
Semana 20	185,3	186,3	NS (-0,04)
Semana 28	217,8	223,5	NS (-0,18)
Diferencia (t)	S (-23,83)	NS (-1,48)	

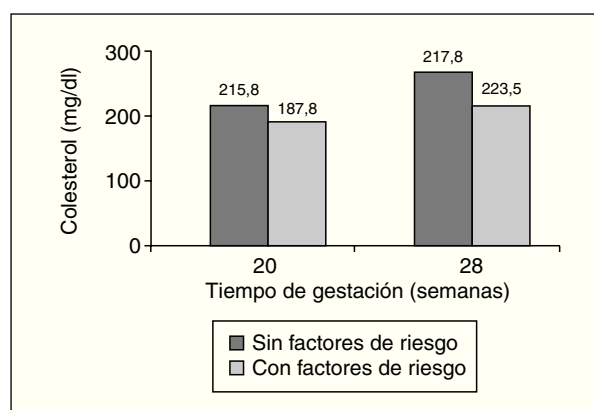
p < 0,5.

NS: no significativa; S: significativa.

**Figura 2.** Concentraciones de triglicéridos en embarazadas con riesgo y sin riesgo según semana de gestación.**Tabla 3. Concentraciones de colesterol total en embarazadas con riesgo (C/R) y sin riesgo (S/R) según semana de gestación**

Colesterol total (mg/dl)	Mujeres S/R	Mujeres C/R	Diferencia (t)
Semana 20	215,8	187,8	NS
Semana 28	269,7	218,0	NS
Diferencia (t)	S (-39,53)	NS (-1,91)	

NS: no significativa; S: significativa.

**Figura 3.** Concentraciones de colesterol total en embarazadas con riesgo y sin riesgo según semana de gestación.

ficativo para $t = -39,53$ y $p < 0,05$. Para el grupo de embarazadas con riesgo, el aumento de colesterol entre una semana y otra no fue significativo, y tampoco se encontró diferencia significativa entre los grupos según la semana de gestación (tabla 3 y fig. 3).

En cuanto a los cambios observados con VLDL, no se encontró diferencia significativa al comparar los 2 grupos en la semana 20 y tampoco en la semana 28, tampoco cuando se compararon las concentraciones obtenidas en un mismo grupo entre una semana y otra (tabla 4 y fig. 4).

Las concentraciones de LDL observadas en el grupo de mujeres sin factores de riesgo en la semana 20 fue en \bar{x} de 128,9 mg/dl (DE = 54,36) y en la semana 28 fue de 150,4 mg/dl (DE = 62,93), la diferencia del aumento de estos \bar{x} fue de $t = -15,78$ ($p < 0,05$), la cual fue significativa, y en el grupo de mujeres con factores de riesgo lo que se observó fue un descenso entre una semana y otra, el promedio para la semana 20 fue de 102,8 mg/dl (DE = 40,94 mg/dl) y en la semana 28 de 89,5 mg/dl (DE = 44,88 mg/dl), pero la diferencia no fue significativa (fig. 5). En la semana 20, cuando se compararon las concentraciones de LDL entre ambos grupos,

no se encontró que hubiera una diferencia significativa y en la semana 28 la diferencia fue de 2,33 tampoco significativa (tabla 5 y fig. 5).

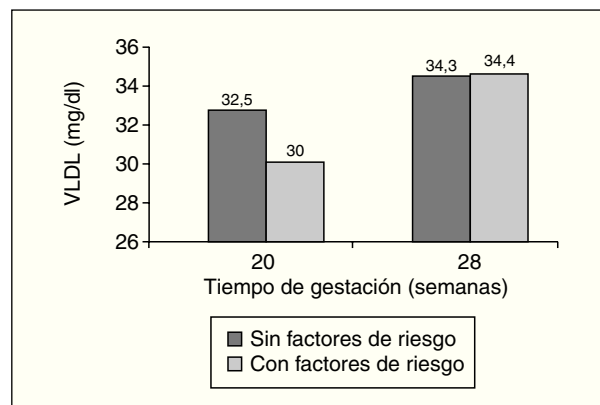
Se estudió el comportamiento de las concentraciones de HDL en ambos grupos y durante la evolución del embarazo; en el grupo de mujeres sin factores de riesgo el \bar{x} en la semana 20 fue de 62 mg/dl (DE = 13,94) y en la semana 28 de 65,4 mg/dl (DE = 10,06), se encontró una elevación de estas concentraciones en la medida en que progresa el embarazo, y esta diferencia fue significativa, con una $t = -2,49$ y una $p < 0,05$. En el grupo de mujeres con factores de riesgo se observó un ligero aumento entre los \bar{x} de una semana a otra, en la semana 20 el \bar{x} fue de 53,3 mg/dl (DE = 14,70) y en la semana 28, de 55,7 mg/dl (DE = 14,79), diferencia no significativa, $t = -0,41$; lo importante es observar que los \bar{x} de las concentraciones de HDL fueron más bajos en el grupo de mujeres con factores de riesgo, comparadas con las concentraciones que se encontraron en las mujeres sin factores de riesgo, aunque la diferencia no fue significativa ni en la semana 20 ni en la 28 (tabla 6 y fig. 6).

Se analizó la correlación de triglicéridos con VCAM-1, no se encontró correlación significativa

Tabla 4. Concentraciones de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) en embarazadas con riesgo (C/R) y sin riesgo (S/R) según semana de gestación

VLDL (mg/dl)	Mujeres S/R	Mujeres C/R	Diferencia (t)
Semana 20	32,6	30	NS
Semana 28	34,3	34,4	NS
Diferencia	NS	NS	

NS: no significativa.

**Figura 4.** Comparación de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) entre ambos grupos según semana de gestación.

de estas concentraciones en el grupo de embarazadas sin factores de riesgo en la semana 20 (coeficiente de correlación $[r] = -0,5928$ y $t = -1,95$) y en la semana 28 ($r = -0,2738$ y $t = -0,57$). En ambos casos no se encontró diferencia significativa. En el grupo de mujeres con factores de riesgo sí se encontró una correlación significativa, tanto en la semana 20 ($r = 0,7671$ y $t = 4,47$; $p < 0,05$) como en la semana 28 ($r = 0,7548$ y $t = 3,45$; $p < 0,05$). Al pasar estos resultados a una gráfica, se encontró que al aumentar las concentraciones de triglicéridos aumentan las de VCAM-1 (fig. 7).

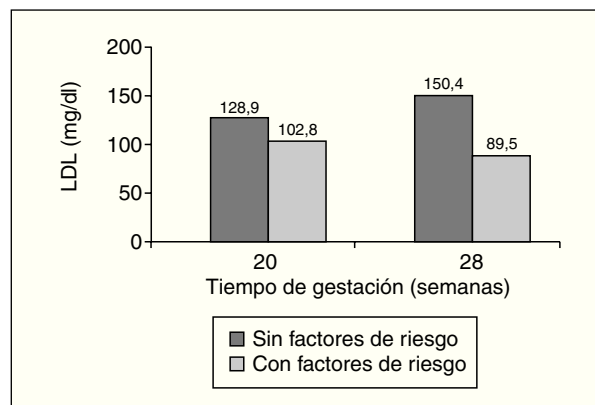
Se estableció una r también entre las concentraciones de VLDL y VCAM-1, y se encontró que en la semana 20 ésta no fue significativa para el grupo de mujeres sin factores de riesgo ($r = -0,1989$ y $t = -0,54$), lo contrario sucedió en la misma semana para el grupo de mujeres con factores de riesgo, donde $r = 0,6781$ y $t = 3,45$, es decir que en la medida que aumentan las VLDL, aumenta VCAM-1. En la semana 28 la correlación de estas concentraciones fue significativa para el grupo de mujeres sin factores de riesgo ($r = -0,8753$ y $t = -3,62$) expresando que en la medida que aumenta VLDL disminuye VCAM-1, y para el grupo con factores de riesgo esta vez la correlación no fue significativa ($r = 0,3737$ y $t = 1,21$). Probablemente los datos encon-

Tabla 5. Concentraciones de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en embarazadas con riesgo (C/R) y sin riesgo (S/R) según semana de gestación

LDL (mg/dl)	Mujeres S/R	Mujeres C/R	Diferencia (t)
Semana 20	128,9	102,8	NS
Semana 28	150,4	89,5	NS
Diferencia (t)	S (-15,78)	NS	

 $p < 0,5$.

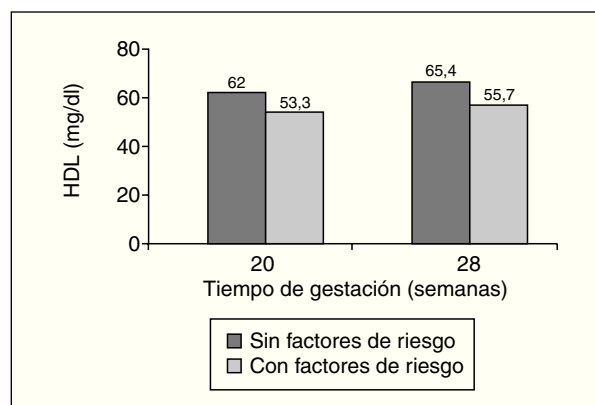
NS: no significativa; S: significativa.

**Figura 5.** Lipoproteínas de baja densidad (LDL) (mg/dl) de embarazadas con y sin factores de riesgo según semana de gestación.**Tabla 6. Concentraciones de lipoproteínas de alta densidad (HDL) en embarazadas con riesgo (C/R) y sin riesgo (S/R) según semana de gestación**

HDL (mg/dl)	Mujeres S/R	Mujeres C/R	Diferencia (t)
Semana 20	62,0	53,3	NS
Semana 28	65,4	55,7	NS
Diferencia (t)	S (-2,49)	NS (-0,41)	

 $p < 0,5$.

NS: no significativa; S: significativa.

**Figura 6.** Concentraciones de lipoproteínas de alta densidad (HDL) en embarazadas con y sin factores de riesgo según tiempo de gestación.

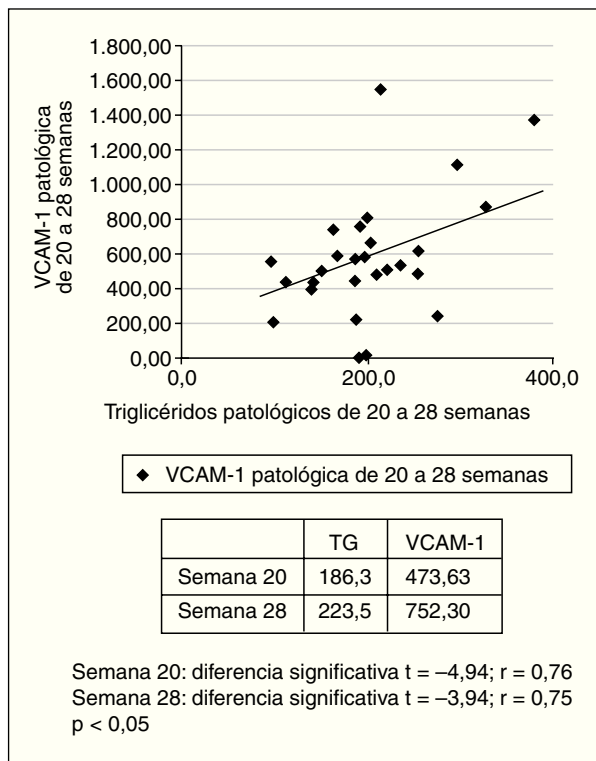


Figura 7. Correlación VCAM-1 (ng/dl) en embarazadas con factores de riesgo para preeclampsia en las semanas 20 y 28 de gestación. VCAM-1: moléculas solubles de adhesión vascular. TG: triglicéridos.

trados en esta semana fueron controvertidos por el tamaño insuficiente de la muestra (figs. 8 y 9).

El promedio en el grupo con factores de riesgo de aumento de peso fue 11,3 kg y en el grupo sin factores de riesgo fue de 9,8 kg, y no se observó diferencia significativa. El promedio de aparición de los síntomas de preeclampsia fue a las 33 semanas.

Discusión

Basados en la hipótesis de que la implantación culmina en la semana 20 de gestación y que ésta es inadecuada en mujeres con riesgo de preeclampsia, que produce un aumento en la respuesta inflamatoria del embarazo y activa el endotelio materno, se midió VCAM-1 como expresión de activación endotelial y se evidenció la presencia de concentraciones elevadas de esta molécula en forma significativa en embarazadas con factores de riesgo de preeclampsia con respecto a las concentraciones que se encontraron en el grupo de las mujeres embarazadas sin factores de riesgo en la semana 20 de gestación; aclarando que en el grupo de las mujeres sin factores de riesgo para la enfermedad tam-

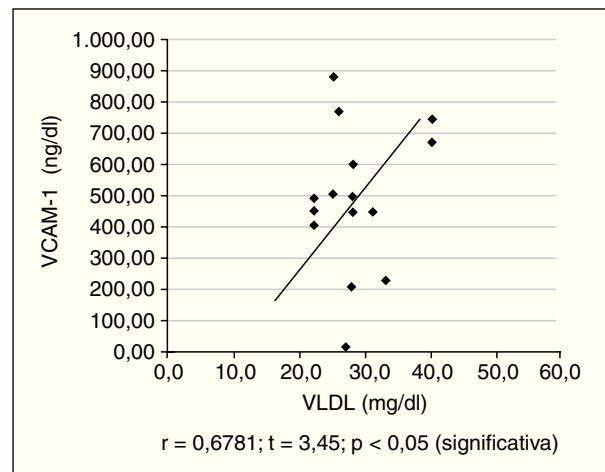


Figura 8. Correlación VLDL/VCAM-1 en embarazadas con factores de riesgo en la semana 20 de gestación. VCAM-1: moléculas solubles de adhesión vascular; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

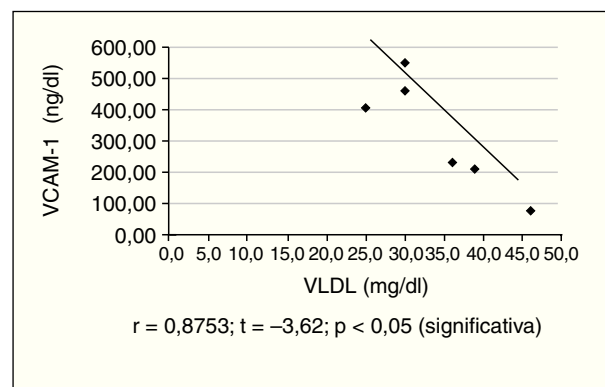


Figura 9. Correlación VLDL/VCAM-1 en embarazadas sin factores de riesgo en la semana 28. VCAM-1: moléculas de adhesión vascular; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

bién se evidenció la presencia de VCAM-1, pero con valores significativamente menores a los que se encontraron en el grupo de embarazadas con factores de riesgo.

La presencia de VCAM-1 en las mujeres embarazadas sin factores de riesgo explicaría por qué la activación endotelial es un cambio en el fenotipo o en la función de las células endoteliales que aparece en respuesta a estímulos inflamatorios y regula cambios fisiológicos homeostáticos de una respuesta vascular; esto si se considera que en el embarazo hay un proceso inflamatorio y por eso cursa con aumento en la velocidad de sedimentación globular, así como también con la presencia de proteína C reactiva elevada, esta respuesta vascular entonces podría estar sobre regulada o en mayor expresión en mujeres con riesgo de preeclampsia.

La activación endotelial es parte intrínseca del proceso inflamatorio, y en un embarazo normal hay una respuesta inflamatoria caracterizada por aumento de fibrinógeno, factor VIII y algunos miembros del sistema del complemento; considerando esto, la preeclampsia se entendería como una respuesta inflamatoria exagerada y el síndrome de Hellp como el extremo de esta respuesta que se caracteriza por coagulación intravascular diseminada⁹.

A mayor presión arterial (PA) o peso pregestacional, mayor riesgo de preeclampsia. La obesidad y la PA crónica son estados de resistencia a la insulina. Se ha sugerido que el aumento de la resistencia periférica en la hipertensión puede señalar una falta de acción insulínica eficaz. La falta de acción de la insulina permitiría que otros vasoconstrictores produzcan su efecto sin oposición.

No se conoce por completo el mecanismo exacto por el cual la obesidad, la resistencia a la insulina, o ambas, se vinculan con una mayor posibilidad de preeclampsia. Los conceptos más actuales hacen referencia a un adipocito capaz de secretar citocinas inflamatorias asociadas con resistencia a la insulina y estrés oxidativo, por lo que la obesidad entonces no sólo se caracteriza por una pérdida de sensibilidad a la insulina, consecuencia de mayor masa corporal, sino también por un proceso inflamatorio que aumenta con el embarazo¹⁰.

Se observó aumento del colesterol total, de LDL y HDL en las mujeres sin factores de riesgo durante la evolución del embarazo, mientras que en las mujeres con factores de riesgo las concentraciones de HDL fueron más bajas, aunque la diferencia no fue significativa. En estudios previos se ha encontrado que las concentraciones de HDL son más bajas en las mujeres con preeclampsia que en las embarazadas que no han desarrollado la enfermedad¹¹.

Los ácidos grasos libres también afectan la función de las células endoteliales, inhiben a la óxido nítrico sintetasa, reducen la liberación de prostaciclina vasodilatadora y reducen la habilidad de las células endoteliales para inhibir la agregación plaquetaria, y se ha visto que modulan la expresión de VCAM-1 en cultivo de células endoteliales^{12,13}.

Se incrementa una mayor liberación de ácidos grasos por las necesidades metabólicas de la mujer embarazada y el feto durante el embarazo. Recientemente se ha sugerido que la patogenia de la preeclampsia depende de un desequilibrio entre el incremento en la producción y la inhibición de la betaoxidación de los ácidos grasos¹³. Cuando las concentraciones de VLDL se compararon entre el grupo

de mujeres con y sin factores de riesgo, no se encontró diferencia significativa entre un grupo y otro, y entre una semana y otra, pero cuando se relacionaron las concentraciones de VLDL con las de VCAM-1 se observó que al aumentar VLDL aumentaba VCAM-1 y lo mismo ocurrió con los triglicéridos.

Por lo que medir VLDL u otras lipoproteínas en el embarazo no nos indica que aisladamente podría estar involucrada en la patogenia de la preeclampsia, pero cuando se decidió establecer una relación con VCAM-1 se encontró que en la medida que aumenta VLDL y aumentan los triglicéridos aumenta VCAM-1 en el grupo con factores de riesgo, por lo que se entendería que el proceso de inflamación o activación endotelial sí podría estar en relación con VLDL o con el contenido de ácidos grasos transportados por ella. Las alteraciones en el metabolismo de los lípidos en la preeclampsia podría estar causado por estrés oxidativo o citocinas (TFN α , IL-1, IL-6) que son lipolíticas para los adipocitos, por promoción de novo en la síntesis hepática de ácidos grasos y deterioro en la betaoxidación y en la cetogénesis, por lo que esta alteración podría constituir una consecuencia y no una causa de la inflamación¹¹.

Se ha postulado que en la preeclampsia hay un incremento en el flujo de los ácidos grasos por deterioro de la betaoxidación que promueve la excesiva síntesis de triglicéridos y VLDL¹⁴. Los triglicéridos y la VLDL constituyen la mayor fuente de combustible del embarazo, lo que explica el aumento de éstos a través del embarazo, pero un embarazo en el cual hay un aumento en la respuesta inflamatoria y pérdida de los mecanismos antioxidantes, el estrés oxidativo o citocinas inflamatorias podría bloquear el metabolismo normal de los ácidos grasos involucrados en el metabolismo lipídico característico de la mujer embarazada, esto llevaría a una acumulación de triglicéridos en el endotelio, y también daño endotelial.

En este trabajo se demuestra que, además de observarse una disfunción endotelial en forma precoz en las embarazadas que sólo presentan riesgo para presentar la enfermedad, la activación endotelial representada por la elevación de VCAM-1 es mayor en las mujeres que sólo presentan riesgo de presentar preeclampsia, lo que significa que sin tener la enfermedad ya hay cambios en la función endotelial y cambios maternos preexistentes pueden influir haciendo que el endotelio pierda su integridad llegando al daño de éste, momento en el cual se expresa la enfermedad y donde la activación es mayor. Los triglicéridos y las VLDL constituyen la mayor fuente de combustible del embarazo, expli-

cando el aumento de éstos a través del embarazo, pero un embarazo en el cual hay un aumento en la respuesta inflamatoria y pérdida de los mecanismos antioxidantes, el estrés oxidativo o citocinas inflamatorias podría bloquear el metabolismo normal de los ácidos grasos involucrados en el metabolismo lipídico característico de la mujer embarazada, esto llevaría a una acumulación de triglicéridos en el endotelio y también daño endotelial.

El VCAM-1 se puede emplear para la determinación de la activación endotelial en pacientes con riesgo de preeclampsia, donde se observan valores alterados de esta molécula. El aumento de esta molécula está relacionado con el aumento de triglicéridos, ampliamente observado en las pacientes con preeclampsia. Es por ello que el VCAM-1 es una herramienta útil que se puede emplear para determinar la activación del endotelio y el riesgo a preeclampsia desde la 20 semana del embarazo.

Bibliografía

1. Clausen T, Djurovic S, Brosstad FR, Berg K, Henriksen T. Altered circulating levels of adhesion molecules at 18 week's gestation among women with eventual preeclampsia: Indicators of disturbed placentation in absence of evidence of endothelial dysfunction? *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:321-5.
2. Higgins J, Papayianni A, Brady H, Darling M, Walshe J. Circulating vascular cell adhesion molecule 1 homeostasis in pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179:464-9.
3. Redman CW, Sargent IL. Placental debris, oxidative stress and preeclampsia. *Placenta.* 2000;21:597-602.
4. Madazli R, Budak E, Calay Z, Aksu M. Correlation between placental bed biopsy findings vascular cell adhesion molecule and fibronectin levels in pre-eclampsia. *BJOG.* 2000;107:514-8.
5. Huber C, Roberts J. Metabolismo de lípidos y estrés oxidativo. En: Chesley L, editor. *Hipertensión en el embarazo.* México: McGraw-Hill Interamericana; 1999. p. 421-52.
6. Endresen M, Morris J, Nobrega A, Buckey D, Linton E, Redman C. Serum from preeclamptic women induces vascular cell adhesion molecule-1 expression on human endothelial cells in vitro: A possible role of increased circulating of free fatty acids. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179:665-70.
7. Gustaaf A, Baha M, Sibai BM. Etiology and Pathogenesis of preeclampsia: Current concepts. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179:1359-75.
8. Mason, JC, Kapahi P, Haskard DO. Detection of increased levels of circulating intercellular adhesion molecule 1 in some patients with rheumatoid arthritis but not in patients with systemic lupus erythematosus. Lack of correlation with levels of circulating vascular cell adhesion molecule. *Arthritis and Rheumatism.* 1993;36:519-27.
9. Pousti T, Tominaga G, Scannell G. Help for the Hellp syndrome. *Intensive Care World.* 1994;2:62-4.
10. Ramsay J, Ferrell W, Crawford L, Wallace AM, Greer I, Sattar N. Maternal obesity is associated with dysregulation of metabolic, vascular, and inflammatory pathways. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4231-7.
11. Belo L, Caslake M, Saffney D, Santa-Silva A, Leite P, Quintanilha A, et al. Changes in LDL size and HDL concentration in normal and preeclamptic pregnancies. *Atherosclerosis.* 2002;162:423-32.
12. Endresen M, Morris J, Nobrega A, Buckey D, Linton E, Redman C. Serum from preeclamptic women induces vascular cell adhesion molecule-1 expression on human endothelial cells in vitro: A possible role of increased circulating of free fatty acids. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179:665-70.
13. Hubel C, Roberts J, Taylor R. Lipid peroxidation in pregnancy: New perspectives on preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1981;161:1025-34.
14. Sattar N. Reviews: Potential pathogenic roles of aberrant lipoprotein and fatty acid metabolism in pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996;103:614-20.