



Universidad de Concepción  
Dirección de Postgrado  
Facultad de Medicina -Programa de Magister en Salud Reproductiva

**PERFIL LIPÍDICO DURANTE LA GESTACIÓN Y SU  
ASOCIACIÓN CON FACTORES BIOMÉDICOS Y  
RESULTADOS PERINATALES.**

Tesis para optar al grado de Magister en Salud Reproductiva.

MARÍA CAROLINA RODRÍGUEZ DOMÍNGUEZ  
CONCEPCIÓN-CHILE  
2014

Profesor Guía: Ruth Pérez Villegas  
Dpto. de Obstetricia y Puericultura, Facultad de Medicina  
Universidad de Concepción





Universidad de Concepción  
Dirección de Postgrado  
Facultad de Medicina -Programa de Magister en Salud Reproductiva

**PERFIL LIPÍDICO DURANTE LA GESTACIÓN Y SU  
ASOCIACIÓN CON FACTORES BIOMÉDICOS Y  
RESULTADOS PERINATALES.**

Tesis para optar al grado de Magister en Salud Reproductiva.

MARÍA CAROLINA RODRÍGUEZ DOMÍNGUEZ  
CONCEPCIÓN-CHILE  
2014

Profesor Guía: Ruth Pérez Villegas  
Dpto. de Obstetricia y Puericultura, Facultad de Medicina  
Universidad de Concepción

## DEDICATORIA

A San Sebastián quien intercedió ante Dios y me dio las fuerzas para seguir adelante cada día y no me dejó caer frente a la adversidad.

A mi marido José Antonio y mi hija Paula de María que con amor cedieron tiempo importante de nuestra convivencia para invertir en este proyecto.



## **AGRADECIMIENTO**

Al Departamento de Salud de Cauquenes por permitir la investigación en sus centros de salud, a mis colegas Carolina Seguy y Morelia Venegas por su apoyo en el seguimiento de las usuarias. A Mauricio Fuentes por su asesoría estadística, a Juan Arellano y Marcelo Villegas por su orientación técnica.



## ÍNDICE

RESUMEN.....	1
ABSTRACT .....	3
INTRODUCCIÓN .....	5
MARCO TEÓRICO.....	7
<b>I. Generalidades:</b> .....	7
<b>II. Perfil Lipídico:</b> .....	8
<i>II.1. Conceptos y Generalidades.</i> .....	8
<i>II.2. Fisiología del Perfil Lipídico y Embarazo.</i> .....	10
<i>II.3. Perfil Lipídico Alterado y Embarazo.</i> .....	14
<i>II.4. Perfil Lipídico y Patologías Concomitantes en el Embarazo.</i> .....	15
<i>II.5. Manejo del Perfil Lipídico Alterado en el Embarazo.</i> .....	17
HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	20
OBJETIVOS .....	21
Objetivo General.....	21
Objetivos Específicos .....	21
METODOLOGÍA.....	22
• <b>Población en estudio</b> .....	22
• <b>Tamaño de la muestra</b> .....	22
Selección de la Muestra .....	23
• <b>Criterios de exclusión</b> .....	24
• <b>Metodología</b> .....	24
• <b>Obtención de Datos;</b> .....	27
1. <i>Tarjetón perinatal y Ficha clínica de la madre.</i> .....	27
3. <i>Sistema informático Laboratorio Clínico Cauquenes.</i> .....	28
4. <i>Sistema informático y/o Libro de partos (hospital de Cauquenes, Talca y Linares).</i> .....	29
• <b>Prueba piloto</b> .....	29
• <b>Variables</b> .....	29

• <b>Consideraciones éticas</b> .....	31
• <b>Ejecución</b> .....	32
• <b>Análisis Estadístico</b> .....	32
<b>RESULTADOS</b> .....	34
<b>1. Caracterización demográfica</b> .....	34
1.1 <i>Edad</i> .....	34
1.2 <i>Nivel Educativo</i> .....	36
1.3 <i>Estado Civil</i> .....	37
<b>2. Caracterización biomédica</b> .....	38
2.1 <i>Paridad</i> .....	38
2.2 <i>Estado Nutricional</i> .....	39
<i>Estado Nutricional según Edad</i> .....	40
<i>Estado Nutricional según Paridad</i> .....	42
<b>3. Variaciones del perfil lipídico durante el embarazo</b> .....	44
3.1 <i>Colesterol total</i> .....	44
3.2 <i>Colesterol HDL</i> .....	50
3.3 <i>Colesterol LDL</i> .....	56
3.3. <i>Triglicéridos</i> .....	62
<b>4. Caracterización de Resultados Perinatales</b> .....	68
4.1 <i>Sexo de los Recién Nacidos</i> .....	68
4.2. <i>Características Cuantitativas de los Recién Nacidos</i> .....	69
4.3 <i>Relación del Peso vs Edad Gestacional</i> .....	72
4.4. <i>Puntaje de APGAR al minuto y a los 5 minutos</i> .....	73
4.5. <i>Variables: tipo de parto, reanimación respiratoria, resultado del examen físico, hospitalización y morbilidad del recién nacido</i> .....	74
<b>5. Relación entre perfil lipídico y resultados perinatales:</b> .....	75
5.1 <i>Tipo de parto según la vía</i> .....	75
5.2 <i>Peso del recién nacido</i> .....	75
5.3 <i>Edad gestacional al nacer</i> .....	77
<b>DISCUSIÓN</b> .....	79

CONCLUSIÓN.....	84
PROYECCIONES SOBRE LA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN.....	86
BIBLIOGRAFÍA.....	87
ANEXOS.....	91



## INDICE DE TABLAS

	Página.
Tabla 1.1 Medidas de resumen para la edad (en años) de la muestra.	34
Tabla 2.1: Distribución de paridad en las mujeres de la muestra.	38
Tabla 2.2: Distribución del estado nutricional para cada trimestre de embarazo.	39
Tabla 2.3: Distribución del estado nutricional por grupo de edad para cada trimestre de embarazo.	40
Tabla 2.4: Estado nutricional según paridad para cada trimestre de embarazo.	42
Tabla 3.1: Medidas de resumen del colesterol total, en mg/dl.	44
Tabla 3.2: Estimaciones del ajuste de un modelo multinivel a los datos longitudinales de colesterol total.	48
Tabla 3.3: Medidas de resumen del colesterol HDL, en mg/dl.	50
Tabla 3.4: Estimaciones del ajuste de un modelo de regresión lineal a los datos de colesterol HDL.	54
Tabla 3.5: Medidas de resumen del colesterol LDL, en mg/dl.	56
Tabla 3.6: Estimaciones del ajuste de un modelo multinivel a los datos longitudinales de colesterol LDL.	60
Tabla 3.7: Medidas de resumen del nivel de triglicéridos, en mg/dl.	62
Tabla 3.8: Estimaciones del ajuste de un modelo multinivel a los datos longitudinales de triglicéridos.	66
Tabla 4.1: Medidas de resumen de variables perinatales (del recién nacido).	69
Tabla 4.2: Distribución de la relación del peso vs edad gestacional al nacer.	72
Tabla 4.3: Distribución del puntaje Apgar en los recién nacidos.	73
Tabla 4.4: Distribución de variables: tipo de parto, reanimación respiratoria, resultado del examen físico, hospitalización y morbilidad del recién nacido.	74

Tabla 5.1: Coeficientes de correlación lineal con el peso del recién nacido.	75
Tabla 5.2: Coeficientes de correlación lineal con la edad gestacional al nacer.	77



## ÍNDICE DE FIGURAS.

	Página.
Figura 1.1: Histograma y distribución acumulada de la edad de la muestra.	35
Figura 1.2: Gráfico de caja (boxplot) para la edad de la muestra.	35
Figura 1.3: Distribución por grupo de edad en la muestra.	36
Figura 1.4: Distribución del nivel educacional en la muestra.	36
Figura 1.5: Distribución del estado civil en la muestra.	37
Figura 2.1: Distribución del estado nutricional para cada trimestre de embarazo.	39
Figura 2.2: Distribución de estado nutricional por grupo de edad para cada trimestre de embarazo.	41
Figura 2.3: Distribución de estado nutricional por paridad para cada trimestre de embarazo.	43
Figura 3.1: Distribución del nivel de colesterol total para cada trimestre de embarazo.	44
Figura 3.2: Curvas de colesterol total durante el embarazo, por grupo de edad.	45
Figura 3.3: Curvas de colesterol total durante el embarazo, por estado nutricional.	46
Figura 3.4: Curvas de colesterol total durante el embarazo, por paridad.	47
Figura 3.5: Curvas estimadas de colesterol total durante el embarazo, para dos grupos de edad, junto a los límites del intervalo de confianza de 95% (líneas punteadas).	49
Figura 3.6: Distribución del colesterol HDL para cada trimestre de embarazo.	50
Figura 3.7: Curvas de colesterol HDL durante el embarazo, por grupo de edad.	51
Figura 3.8: Curvas de colesterol HDL durante el embarazo, por estado nutricional.	52
Figura 3.9: Curvas de colesterol HDL durante el embarazo, por paridad.	53

Figura 3.10: Estimación de colesterol HDL durante el embarazo, para dos grupos de edad, junto a los límites del intervalo de confianza de 95%.	55
Figura 3.11: Distribución del colesterol LDL para cada trimestre de embarazo.	56
Figura 3.12: Curvas de colesterol LDL durante el embarazo, por grupo de edad.	57
Figura 3.13: Curvas de colesterol LDL durante el embarazo, por estado nutricional.	58
Figura 3.14: Curvas de colesterol LDL durante el embarazo, por paridad.	59
Figura 3.15: Estimación de colesterol LDL durante el embarazo, según grupo de edad y paridad, junto a los límites del intervalo de confianza de 95% (líneas punteadas).	61
Figura 3.16: Distribución del nivel de triglicéridos para cada trimestre de embarazo.	62
Figura 3.17: Curvas de triglicéridos durante el embarazo, por grupo de edad.	63
Figura 3.18: Curvas de triglicéridos durante el embarazo, por estado nutricional.	64
Figura 3.19: Curvas de triglicéridos durante el embarazo, por paridad.	65
Figura 3.20: Estimación de triglicéridos durante el embarazo junto a los límites del intervalo de confianza de 95% (líneas punteadas).	67
Figura 4.1: Distribución de sexo de los recién nacidos.	68
Figura 4.2: Distribución del peso del recién nacido.	70
Figura 4.3: Distribución de la talla del recién nacido.	70
Figura 4.4: Distribución de la circunferencia craneana del recién nacido.	71
Figura 4.5: Distribución de la edad de gestación al nacer según examen físico.	71
Figura 4.6: Distribución de la relación peso vs edad gestacional al nacer.	72
Figura 5.1: Diagramas de dispersión del peso al nacer con mediciones de colesterol total.	76

Figura 5.2: Diagrama de dispersión de la edad gestacional al nacer con el colesterol total en el primer trimestre.

78



## RESUMEN

**Introducción:** La gestación es un período crucial para el desarrollo y programación del individuo futuro. La malnutrición atenta la salud mundial. Por lo tanto es importante mejorar nuestro entendimiento acerca de los cambios en los parámetros lipídicos durante la gestación. **Objetivo:** Analizar los cambios en los parámetros del perfil lipídico durante la gestación y su asociación con factores biomédicos y resultados perinatales. **Material y Método:** Estudio prospectivo, descriptivo y correlacional, realizado en una población de gestantes de la comuna de Cauquenes, Región del Maule, Chile. Se estudiaron 28 casos de ingresos prenatales durante Enero del 2011 a Enero del 2012, se determinó el perfil lipídico en cada trimestre de gestación, se recopilaron datos biodemográficos en cada trimestre y post-parto. Los datos fueron analizados por el software estadístico Stata 13. Se realizó un análisis descriptivo uni y bivariado, se ajustaron modelos de efectos mixtos y de regresión logística y lineal. Se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ . **Resultados:** El Colesterol total, C-LDL y triglicéridos aumentaron a lo largo de la gestación, el C- HDL presentó una disminución no significativa al tercer trimestre. El colesterol total promedio fue menor en las gestantes de 35 años y más. Los grupos "extremos" de edad presentaron un C-HDL promedio menor que las de 20-34 años (relación significativa). El C-LDL se correlacionó inversamente con el grupo de 35 años y más. Para los triglicéridos se observaron valores más bajos en el grupo de 35 años y más. No se encontró una asociación significativa entre estado nutricional o paridad vs colesterol total y C- HDL. En primíparas el C-LDL tiende a aumentar hasta el final de la gestación. Se observó valores más altos de triglicéridos en mujeres con sobrepeso, especialmente en obesas y multíparas. El colesterol total al inicio de la gestación tiene una relación positiva con el peso al nacer, al final de la gestación la relación es inversa con el peso al nacer. Entre los parámetros del perfil lipídico y la edad

gestacional al nacer sólo son significativos, con valores moderados y bajos, el colesterol total y el C-LDL en los tres trimestres, por su parte el C- HDL es significativo sólo en el primer trimestre. **Conclusión:** La gestación se ve influenciada por factores biomédicos presentes durante todo el proceso, estos afectan los parámetros del perfil lipídico y pueden tener consecuencias en los resultados perinatales.

**Palabras Claves:** Embarazo; perfil lipídico; resultado perinatal; peso al nacer; edad gestacional.



## ABSTRACT

**Introduction:** The gestation is a crucial period for the development and programming of the individual. The malnutrition affects the health of the world population. Therefore is important improve our understanding about changes in lipidic parameters during the pregnancy. **Objective:** We assess the changes in the lipid profile parameters during the pregnancy and its association with biomedical factors and perinatal results. **Material and methods:** A prospective, descriptive and correlational study was performed in a pregnant population from Cauquenes, VII Region, Chile. 28 cases of pregnant were studied between January 2011- January 2012 for which lipid profile and bio-demographic data were obtained quarterly as well as in the post-partum. The dates were analyzed using the Stata 13 statistical software. Univariate and bivariate descriptive analysis were analyzed, mixed effects models and linear and logistic regression were adjusted. Considering a value  $p < 0.05$  as significant. **Results.** Total cholesterol, C-LDL and triglycerides increased throughout gestation while C-HDL showed no significant decrease in the third quarter. The average total cholesterol was lower in pregnant women 35 years and over. The "extreme" age groups had a mean HDL-C lower than those of 20-34 years (significant relationship).The C-LDL was inversely correlated with pregnant of 35 year old and greater while triglycerides showed the lowest values in this age group. No significant association was found between nutritional status or parity versus total cholesterol and C-HDL. In primiparous LDL-C tends to increase at the end of gestation. The highest triglyceride levels were observed in the overweight women and especially in obese and multiparous. Total Cholesterol was positively related with the birth weight during the first three months. At the end of gestation, this relationship was inversed. Regression analysis among the lipid profile parameters and gestational age at birth showed that only total cholesterol and LDL-C were significant in the three quarters, with moderate and low values. In addition, C-

HDL was significant only during the first quarter. Biomedical factors affect during all pregnancy as well as in the perinatal results. **Conclusion:** The pregnancy is influenced by biomedical factors present throughout the process of pregnancy. This affects the lipidic parameters which may have adverse consequences in the perinatal results.

**Keywords:** Pregnancy; lipid profile; perinatal results; birth weight; gestational age.



## INTRODUCCIÓN

La malnutrición por exceso avanza en forma significativa, atentando la salud de la población mundial. La gestación es un momento crucial para el desarrollo y la programación del embrión, feto e individuo futuro, es por esto que la vigilancia durante la gestación debiera ser redoblada.

La malnutrición y nuestro errado estilo de vida, han provocado un aumento en la población que padece alteraciones lipídicas. En Chile los servicios de Atención Primaria en Salud, realizan el examen de medicina preventiva, el cual busca pesquisar a los/as usuarios/as que cursan con patologías cardiovasculares, para ser ingresados al programa de salud del mismo nombre. No obstante lo anterior, la medición del perfil lipídico no forma parte de los exámenes de screening realizados a un grupo tan vulnerable como lo son las gestantes. De mayor preocupación se vuelve la poca claridad en el manejo de las alteraciones en caso de hallazgo, esto no se encuentra claramente definido en ninguna norma ministerial chilena.

En la actualidad, se ha establecido que los rangos de colesterol total, triglicéridos y LDL en sangre materna tienden a aumentar para el correcto desarrollo del producto de la concepción, sin embargo las variaciones y su relación con el resultado perinatal ha sido escasamente analizada en nuestro país.

En general las investigaciones que han tratado de establecer si la hipercolesterolemia puede correlacionarse adversamente con resultados perinatales, son de tipo observacionales, de corte transversal o de tipo experimental en modelos animales. Aunque en los últimos años se han abierto caminos a la investigación a nivel internacional.

De los estudios que correlacionan las alteraciones del colesterol de la gestante con el resultado perinatal, se encuentran algunas patologías de origen multifactorial como restricción de crecimiento intrauterino (RCIU),

parto prematuro, preeclampsia materna y aterosclerosis futura del producto de la concepción. Es conocido además que la exposición a altos niveles de colesterol en la vida del feto es probablemente un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular en el adulto.

Las patologías antes expuestas generan variados y graves resultados de morbi-mortalidad materna y perinatal. Vinculadas directa o indirectamente a las alteraciones del colesterol. Las que afectan no sólo a los individuos, sino a la familia y a la sociedad, por los altos costos sociales y económicos que se deben asumir en su manejo.

En estos últimos años, algunas investigaciones han sugerido que controlar los niveles de triglicéridos durante la gestación, a través de mejorar los estilos de vida en mujeres en edad reproductiva, puede ayudar a prevenir complicaciones y resultados adversos de la gestación.



## MARCO TEÓRICO.

### I. Generalidades:

El balance energético durante la gestación, depende de la estrecha relación madre-placenta-feto la cual es mediada por hormonas, garantizando la conservación de energía y el adecuado aprovechamiento de nutrientes, siendo los lípidos como las demás biomoléculas de capital importancia en el proceso de formación del producto de la concepción. <sup>[16]</sup>

Se ha demostrado que alteraciones del perfil lipídico en la madre durante el periodo periconcepcional, influyen en procesos biológicos implicados en la embriogénesis del corazón fetal. <sup>[21]</sup>

Si bien existe consenso respecto de que la embarazada requiere un aporte nutricional mayor que el de una mujer no grávida, hasta ahora no ha sido posible cuantificar con exactitud los requerimientos adicionales del embarazo. Esto se debe a que, por razones éticas, las mujeres embarazadas no pueden ser sometidas a manipulaciones dietéticas que habitualmente se emplean para la determinación de los requerimientos nutricionales en animales de experimentación. <sup>[19]</sup>

Actualmente las evidencias de que el estado nutricional de la madre antes y durante el embarazo influyen significativamente en el peso del recién nacido y por lo tanto, en la morbilidad y mortalidad perinatal son concluyentes. <sup>[19]</sup> El bajo peso al nacer también se asocia con un mayor riesgo de ciertas enfermedades crónicas en el futuro, como diabetes tipo 2, hipertensión y otras enfermedades cardiovasculares. <sup>[2]</sup>

Barker propuso la hipótesis del “fenotipo ahorrador” estableciendo la vinculación del bajo peso al nacer con las enfermedades crónicas, ésta hipótesis postula que la falta de nutrientes adecuados en el ambiente intrauterino “programa” a los hijos para sobrevivir en un mundo pobre en nutrientes. De ello se desprende que si el medio ambiente postnatal no es pobre en nutrientes, las vías metabólicas se habrán “mal programado” lo que

conlleva a enfermedades del síndrome metabólico en la edad adulta, incluyendo aterosclerosis y diabetes. [2]

Factores ambientales tales como los ácidos grasos de la dieta, perturbaciones metabólicas como diabetes, obesidad, hipotiroidismo, exceso de alcohol y otras enfermedades como insuficiencia renal crónica, lupus eritematoso sistémico, entre otras, además de factores genéticos influyen claramente en el nivel de colesterol en la sangre de mujeres no gestantes hipercolesterolémicas. [5]

## **II. Perfil Lipídico:**

### *II.1. Conceptos y Generalidades.*

Los lípidos son biomoléculas donde predominan las cadenas hidrocarbonadas. Sus funciones generales son el almacenamiento y transporte de combustible metabólico, aislante en buena parte del organismo con fines de protección y componente estructural de membranas celulares y sub-celulares. [16]

Los ácidos grasos son compuestos insolubles en agua, con un grupo carboxilo al final de la cadena, saturados (sin dobles enlaces en la cadena) o insaturados (con dobles enlaces en la cadena), los cuales sirven al organismo como fuente de energía y como precursores para la síntesis de otras moléculas como los triglicéridos, siendo la forma preferida de almacenamiento de energía. [16]

Los esteroides son lípidos que contienen cuatro anillos de carbono fusionados conformando el núcleo esteroidal (ciclopentanoperhidrofenantreno), subdivididos en: esteroides, colesterol y ácidos biliares, los cuales actúan como componentes de membrana y moduladores de la actividad fisiológica. [16]

El colesterol es un esteroide importante en los mamíferos, en términos cuantitativos. Es una parte integral de la membrana plasmática y de las

membranas de los organelos, así como precursor de importantes moléculas como sales biliares y hormonas esteroidales. <sup>[18]</sup>

Las hormonas esteroidales se producen a partir de su precursor el colesterol, a través de modificaciones de los enlaces entre los átomos de carbono y por medio de modificaciones adicionales como oxidaciones y reducciones en las ubicaciones a lo largo de la columna vertebral de esteroides. Las hormonas esteroidales participan en procesos reproductivos esenciales, incluyendo el apropiado desarrollo y crecimiento del feto, la maduración del sistema endocrino fetal cercano a término; y del correcto momento del parto. <sup>[9]</sup>

El colesterol, se puede obtener a partir de lipoproteínas en el plasma humano, la síntesis de novo de colesterol en los tejidos androgénicos y las gotas de lípidos intracelulares que almacenan los ésteres de colesterol. <sup>[18]</sup>

Las lipoproteínas son complejos de proteína y lípidos, ensamblados juntos mediante enlaces no covalentes, las Lipoproteínas plasmáticas son partículas esféricas que contienen cantidades variables de colesterol, fosfolípidos y proteínas. Los fosfolípidos, el colesterol libre y las proteínas, constituyen la superficie exterior de la partícula lipoprotéica, en tanto el núcleo o interior de ésta, está constituido mayormente por el colesterol esterificado y triglicéridos. Estas partículas sirven para solubilizar y transportar el colesterol y los triglicéridos en el torrente sanguíneo.

La proporción relativa de proteínas y lípidos determina la densidad de las lipoproteínas y constituye la base sobre la cual éstas se clasifican. Las clases son: Quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL de very low-density lipoproteins), lipoproteínas de baja densidad (LDL de low-density lipoprotein), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL de intermediate-density lipoprotein), y lipoproteínas de alta densidad (HDL de high-density lipoproteins). Numerosos estudios clínicos demuestran que las diferentes clases de lipoproteína poseen muy diferentes y variados efectos en el riesgo enfermedad coronaria. El rol principal del HDL en el metabolismo de los lípidos, es la captura y transporte del colesterol desde los tejidos periféricos

hasta el hígado a través de un proceso conocido como transporte reverso de colesterol. <sup>[16]</sup>

## *II.2. Fisiología del Perfil Lipídico y Embarazo.*

Las demandas adicionales de energía relacionadas con el embarazo se deben al volumen de proteína y grasa que debe ser acumulada por el feto y la madre, y la adición al metabolismo en el cual los nuevos tejidos incurren. <sup>[16]</sup>

La importancia del colesterol para el organismo es más evidente durante la ontogénesis, cuando el crecimiento del embrión y el feto requieren de grandes cantidades de colesterol para el rápido crecimiento de su masa de células. <sup>[18]</sup>

Los gastos de energía extra en los cuales incurre el sistema materno, tienen que ver con el esfuerzo en corazón, pulmones, y riñones para el mantenimiento de los nuevos tejidos. <sup>[16]</sup>

Los requerimientos específicos de energía son mayores durante los 2/4 medios de la gestación, cuando grandes cantidades de grasa materna están siendo acumuladas como banco de energía. Durante el 1/4 final, tal almacenamiento prácticamente se detiene y la mayor parte de la energía requerida para la formación de nuevos tejidos es debida al crecimiento del feto, el cual se acompaña de una considerable elevación en el consumo de oxígeno. El efecto final es la distribución de las adiciones a las necesidades de energía total en las últimas 3/4 partes de la gestación sin un incremento en la demanda en las últimas semanas ya que es cubierto por la reducción de la actividad, es decir el descanso materno. <sup>[16]</sup>

Las necesidades únicas de hormonas esteroidales en el embarazo serán cumplidas por una interacción compleja que involucra tejidos esteroideogénicos de la madre, la placenta y el feto en desarrollo. Productos esenciales de esas interacciones son abundantes cantidades de estrógenos

y progesterona placentaria que generan muchas de las adaptaciones fisiológicas de la madre y el feto. <sup>[9]</sup>

La principal fuente de colesterol para la síntesis de hormonas esteroidales placentarias es la lipoproteína de baja densidad (LDL) que se deriva de la circulación materna. <sup>[9]</sup> La capacidad del feto para obtener el colesterol de origen materno exógeno es complejo debido a que las circulaciones materna y fetal no entran en contacto directo la una con la otra. Dos tejidos, la placenta y el saco vitelino, separan estas dos circulaciones. <sup>[24]</sup> Los sustratos esteroidogénicos fluyen desde la madre al feto a través de la placenta y en reversa; a través de un complejo conjunto de vías metabólicas determinado por el medio hormonal de la placenta en el embarazo. <sup>[9]</sup>

El mínimo de esteroidogénesis esencial para un embarazo exitoso, el desarrollo fetal y el parto no han sido totalmente caracterizados y las funciones individuales de cada una de las hormonas esteroidales no se han determinado. <sup>[9]</sup>

Las tasas de síntesis de esteroides del feto son mayores que las de otros tejidos extrahepáticos, debido lo más probable, a la gran necesidad de colesterol durante éste período de rápido crecimiento. <sup>[24]</sup>

Los niveles plasmáticos de lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas aumentan progresivamente en el embarazo. El aumento de los lípidos plasmáticos es paralelo al incremento de los estrógenos, de la progesterona y del lactógeno placentario. <sup>[14]</sup> Se atribuye al aumento de los estrógenos la elevación de la síntesis hepática de triglicéridos y la disminución de la actividad de la lipoproteinlipasa, además del incremento de la concentración de lípidos séricos (colesterol, triglicéridos, LDL, VLDL). <sup>[14]</sup>

El proceso de adaptación del sistema materno al metabolismo lipídico en el embarazo consta de un incremento en el almacenamiento de lípidos en un período temprano, incremento en la absorción intestinal de nutrientes acompañado por aumento en la demanda de los mismos y un importante

flujo, particularmente de EFA (essential fatty acids) y LC-PUFA (long-chain polyunsaturated fatty acids) de la madre al feto. <sup>[16]</sup>

La grasa corporal materna acumulada durante el primer trimestre de la gestación, permanece estable durante todo el embarazo a expensas de un continuo e intenso aporte de glucosa, aminoácidos y otras sustancias a el feto, estando la lipólisis en el tejido adiposo mejorada en el último trimestre causando un incremento en la circulación de ácidos grasos libres (FFA de Free Fatty Acids) y glicerol. <sup>[16]</sup>

En la población, los niveles de colesterol materno y posteriormente el C-LDL, aumentan aproximadamente en un 30 a un 50% durante el embarazo como resultado de la mejoría de la síntesis del colesterol en el hígado, probablemente como consecuencia del incremento de los niveles de estrógeno como dijimos anteriormente. <sup>[12]</sup> Datos preliminares indican que este aumento es mucho mayor en las madres con hipercolesterolemia. <sup>[17]</sup>

El colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL) alcanza su valor máximo a las 36 semanas de la gestación. <sup>[14]</sup> Este aumento es especialmente notable durante el tercer trimestre, cuando las reservas de triglicéridos son necesarias para proporcionar una fuente de energía y de ácidos grasos al feto. <sup>[10]</sup> Las mujeres con cambios del LDL en 2do y 3er trimestre mostraron un aumento más marcado en triglicéridos séricos los cuales estaban ligeramente aumentados en las multíparas. <sup>[3]</sup>

El colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL) también se eleva desde el primer trimestre. <sup>[12]</sup> Alcanza una cantidad máxima a las 25 semanas, luego disminuye en forma progresiva hasta las 32 semanas, manteniéndose estable en ese nivel hasta el término. La progesterona, a su vez aumenta la actividad de la lipasa hepática lo que trae como consecuencia una elevación de la concentración de lipoproteínas de alta densidad. A medida que el embarazo progresa, se incrementan los requerimientos fetales por lo que los depósitos disminuyen. <sup>[14]</sup>

Los niveles de Triglicéridos pueden aumentar incluso 3 veces en comparación con los niveles preconcepcionales. <sup>[12]</sup> Los triglicéridos de la mitad del embarazo pueden ser considerados como predictores independientes del peso al nacer. <sup>[11]</sup>

En etapas avanzadas de la gestación, la mujer provee de substratos necesarios al feto aún en ayuno, mientras que su homeostasis metabólica se mantiene a expensas del metabolismo de los lípidos en sus propios tejidos. <sup>[16]</sup> Lo anterior debido a que en la mujer embarazada en ayunas, se encuentran elevadas las concentraciones plasmáticas de colesterol, triglicéridos y ácidos grasos libres, acelerando el cambio de fuente energética de la glucosa a los lípidos. <sup>[14]</sup>

Uno de los principales hallazgos durante el tercer trimestre del embarazo es la llamada hipertrigliceridemia del tercer trimestre, la cual tiene como función principal, la preparación de la madre para la futura lactancia post-parto, los principales eventos metabólicos implicados en el proceso son:

- 1.- Niveles de todas las lipoproteínas elevadas durante el segundo trimestre de la gestación.
- 2.- Lipoproteínas ricas en triglicéridos (quilomicrones y VLDL) se encuentran circulando en mayor cantidad.
- 3.- Incremento en la producción endógena de triglicéridos.
- 4.- Aumento en la transmisión de ácidos grasos libres al hígado proveniente de la lipólisis en tejido adiposo.
- 5.- Tendencia al apetito aumentado con reducción del tránsito gastrointestinal, y una absorción intestinal sin cambios lo que conlleva a un mayor aporte de triglicéridos de la dieta a la circulación materna.
- 6.- Disminución de la actividad de lipoproteína lipasa (LPL de lipoprotein lipase) en tejido adiposo. <sup>[16]</sup>

Los lípidos maternos llegan a la placenta en forma de triglicéridos (transportados por los quilomicrones y las VLDL), así como los ácidos grasos libres. La proporción de lípido que llega como quilomicrones y ácidos grasos

libres, deriva en gran parte de la lipólisis del tejido adiposo almacenado, dependiendo del estado de ayuno materno. <sup>[16]</sup>

Los triglicéridos no pueden cruzar la barrera placentaria, pero la superficie materna de la placenta contiene lipoproteína lipasa la cual cataliza la liberación de ácidos grasos libres de las lipoproteínas, especialmente de las VLDL, a si mismo, los ácidos grasos libres disociados de la albúmina sérica la cual transporta lípidos a los tejidos maternos, también proveen un importante componente del suplemento total de ácidos grasos libres a la placenta. <sup>[16]</sup>

### *II.3. Perfil Lipídico Alterado y Embarazo.*

En el feto se ha establecido que los niveles de colesterol están elevados entre las 15 y 26 semanas de gestación y van en declive constante hacia el nacimiento. Por lo tanto, se postula que el efecto patógeno de la hipercolesterolemia materna no es constante durante todo el embarazo, pero que una ventana de vulnerabilidad puede existir. <sup>[17]</sup> No obstante esta ventana no es cercana al momento del parto ya que se midió el perfil lipídico de la madre y del recién nacido en cordón y se demostró que la modulación de la concentración del colesterol materno no afecto el perfil lipídico fetal medido en la sangre venosa del cordón umbilical, lo cual sugiere un mecanismo de compensación en la placenta. <sup>[6]</sup>

Un estudio concluyo que los niveles de triglicéridos elevados entre las 12-14 semanas de gestación se asocian a complicaciones en la gestación y/o a resultados adversos de la misma. <sup>[23]</sup>

Se ha observado que la peroxidación lipídica aumenta significativamente en el primer trimestre de la gestación y en los casos de aborto espontáneo, es ligeramente mayor que en el embarazo normal. <sup>[4]</sup>

En la actualidad no hay informes que indiquen lipotoxicidad en el feto por altos niveles de colesterol materno, pero se ha sugerido que la hipercolesterolemia materna durante el embarazo podría inducir un mayor

riesgo cardiovascular para los hijos en el futuro. <sup>[12]</sup> Una ligera alteración del perfil lipídico se asocio con un mayor riesgo de enfermedad cardíaca congénita. <sup>[21]</sup>

Aunque no se conoce el papel de la hiperlipidemia materna en el crecimiento fetal, en ayunas los niveles de triglicéridos en el suero materno entre las 24 – 32 semanas demostró una asociación positiva con el peso al momento de nacer o al término, independiente de la diabetes gestacional, aumento de peso durante el embarazo u obesidad previa. <sup>[11]</sup> Por otra parte el menor peso al nacer fue asociado con la acumulación excesiva de grasa en la placenta, lo que sugiere una posible interferencia de transporte de nutrientes para el feto. <sup>[2]</sup>

Hay evidencias crecientes de que el estrés oxidativo o el desbalance en la actividad oxidante/antioxidante de la unidad feto placentaria, juegan un rol importante en las complicaciones del embarazo. <sup>[14]</sup> El embarazo es una condición que muestra una elevada susceptibilidad al estrés oxidativo, el cual se define como un disturbio en el balance pro-oxidante-antioxidante a favor del primero, determinando un riesgo potencial para aborto y preclampsia. <sup>[4]</sup> Además existe una asociación de la ganancia de peso materno durante el embarazo y el perfil lipídico alterado, elevado estrés oxidativo y capacidad antioxidante de la PON1 que en su conjunto indican un posible aumento del riesgo de desarrollo de enfermedad cardiovascular en la edad adulta si el aumento de peso durante la gestación fue excesivo. <sup>[1]</sup>

Todas las condiciones del perfil lipídico alterado se ven exacerbadas frente a la obesidad materna, ésta a su vez incrementa el riesgo de obesidad en la descendencia. <sup>[1]</sup>

#### *II.4. Perfil Lipídico y Patologías Concomitantes en el Embarazo.*

El estado nutricional materno y los niveles plasmáticos de colesterol contribuyen al riesgo de insuficiencia placentaria, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), bajo peso al nacer y parto pretérmino. <sup>[2]</sup> El fracaso de la

transformación fisiológica y la aterosclerosis de las arterias espirales útero-placentarias pueden contribuir al compromiso de la circulación útero-placentaria y a la insuficiencia placentaria a menudo encontrada en los casos de preeclampsia, restricción del crecimiento fetal y parto prematuro.<sup>[10]</sup> Algunas investigaciones han sugerido que el metabolismo del colesterol puede jugar un papel importante en el parto prematuro y/o en el peso al nacer.<sup>[22]</sup> En la investigación de Khoury J. et al (2005) se asocia el valor inicial del colesterol LDL con la probabilidad de parto prematuro.<sup>[10]</sup> De hecho investigaciones han observado que una dieta baja en colesterol en embarazos de bajo riesgo ha logrado reducir los partos prematuros y logro aumentar la edad gestacional en 3,9 días.<sup>[10]</sup> Lo anterior debiera alentar estudios más amplios en relación a la dieta y el riesgo del parto prematuro.<sup>[10]</sup>

Se ha demostrado que la hipercolesterolemia materna pronunciada induce cambios pro-aterogénicos en la aorta fetal, incluyendo mayor oxidación de LDL y la formación de estrías grasas.<sup>[10]</sup> El desarrollo de la aterosclerosis ya puede comenzar durante la vida fetal, por lo tanto, una regulación muy equilibrada del metabolismo del colesterol parece de vital importancia tanto para el desarrollo del feto y la salud de los adultos.<sup>[18]</sup>

El estrés oxidativo materno en un entorno de altos niveles de colesterol puede afectar negativamente a la placenta y puede directa o indirectamente aumentar las lesiones ateroscleróticas en los hijos.<sup>[2]</sup> La hipercolesterolemia materna es asociada con la mayor formación de estrías grasas en las arterias fetales humanas y con la progresión acelerada de la aterosclerosis en la infancia.<sup>[17]</sup> Kusters D.M, et al, (2010), mostró un estudio de las autopsias de los fetos abortados espontáneamente en el que los hijos de madres con hipercolesterolemia presentaban más lesiones pre-ateroescleróticas aórticas y de mayor tamaño que las resultantes de madres normo-colesterolémicas. Estos resultados han sido apoyados por estudios en modelos animales.<sup>[12]</sup>

Sobre la base de todos los estudios en seres humanos y los resultados obtenidos en modelos animales, está claro que la hipercolesterolemia materna y el estrés oxidativo sigue ejerciendo un papel aterogénico en el feto y en su vida futura. Sin embargo, aún no se ha establecido qué niveles de colesterol fetal son aterogénicos. <sup>[17]</sup> Sin embargo, no está claro a qué nivel de colesterol materno existe mayor formación de lesión fetal, si la relación es lineal o no, o en qué período del desarrollo el feto es más vulnerable. <sup>[17]</sup>

La preeclampsia es una causa importante de morbi-mortalidad materna y perinatal en todo el mundo. El trastorno se define comúnmente por la hipertensión y proteinuria, que surgen en la segunda mitad del embarazo en una mujer previamente normotensa. En la preeclampsia la invasión profunda de las arterias espirales por el trofoblasto, resulta en la placentación inadecuada. <sup>[15]</sup> La placenta contiene más depósitos de fibrina y trombosis en comparación con embarazos normales. Esto da lugar a una mala perfusión de la unidad feto placentaria. <sup>[15]</sup> Un estudio demostró asociación positiva entre los triglicéridos maternos elevados y el riesgo de preeclampsia. <sup>[7]</sup>

#### *II.5. Manejo del Perfil Lipídico Alterado en el Embarazo.*

A nivel nacional, la Guía Perinatal Chilena indica los siguientes valores como rangos normales; Mujer No gestante: Colesterol Total 120-180 mg/dl y Triglicéridos <160 mg/dl, Gestante: Colesterol Total 180-280 mg/dl y Triglicéridos <260 mg/dl. <sup>[8]</sup> No obstante lo anterior, no están diferenciados los valores por trimestre ni cuáles deberían ser los valores de HDL Y LDL, más aún en dicha guía no se especifica cual es el manejo de las gestantes que sobrepasen los rangos normales promedio.

Daniele S.M en la Argentina el 2007 consideró normo-lipidémicas a aquellas pacientes que presentaron valores de C. Total <200 mg/dl; C-HDL >40 mg/dl; C-LDL <130 mg/dl y Triglicéridos <150 mg/dl, en base a estos datos se

calculó el rango del perfil lipídico en la gestación considerando los siguientes: Colesterol total  $177 \pm 28$  mg/dl, C-HDL  $61 \pm 15$ , C-LDL  $94 \pm 21$ , Triglicéridos  $109 \pm 41$ .<sup>[4]</sup> Sin embargo, esa investigación fue de tipo transversal, por lo cual mostro rangos de diferentes mujeres en distintas etapas de gestación.

Las directrices para mujeres embarazadas recomiendan una ingesta adecuada de energía, proteínas, ácidos grasos esenciales y micronutrientes, pero no abordan la cuestión de si la ingesta de grasas saturadas y colesterol deban ser modificadas durante el embarazo.<sup>[10]</sup>

Sólo unos pocos ensayos han estudiado los efectos de modificar dietas ricas en grasas en el embarazo, la eficacia y seguridad de una dieta para bajar el colesterol en el embarazo normal no ha sido probada.<sup>[10]</sup>

Khoury J. et al (2005), establece que el parto prematuro es la principal causa de morbilidad y mortalidad neonatal. Adicionalmente, los prematuros pueden tener más riesgo de hiper-glicemia e hipertensión en la adultez.<sup>[10]</sup> Una dieta anti-aterogénica reduce la incidencia de partos prematuros entre las mujeres de bajo riesgo. Estos resultados indican que la intervención dietaría en la gestación puede modificar factores de riesgo cardiovascular en la gestación y puede tener resultados benéficos para la madre y el niño.<sup>[10]</sup>

Varios estudios han demostrado que la suplementación con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga n-3, puede reducir la incidencia de prematuro.<sup>[10]</sup>

El tratamiento de la hipercolesterolemia materna durante el embarazo puede reducir la aterosclerosis en la descendencia. Sin embargo, esta observación no se ha repetido en estudios en seres humanos.<sup>[12]</sup>

Es probable que el estrés oxidativo también desempeñe un papel en el postulado de eventos de programación intrauterina. Sorprendentemente, el tratamiento materno de vitamina E sola o en combinación con colestiramina redujo el tamaño de la lesión aterosclerótica o fue ligeramente inferior a la de hijos de madres normo-colesterolémicos.<sup>[17]</sup> La reducción del colesterol

reduce el estrés oxidativo. Los antioxidantes solos o en combinación con hipolipemiantes para bajar el colesterol también son prometedores. <sup>[17]</sup>

Debido a los resultados que surgen de los estudios en modelos animales, todas las estatinas se consideran contraindicadas durante el embarazo y por lo tanto, los datos sobre la administración de dosis terapéuticas de estatinas durante el embarazo en humanos son escasos. <sup>[12]</sup> De esta forma, los médicos se enfrentan a un dilema para el tratamiento de mujeres dislipidémicas que desean un embarazo o están embarazadas, ya que todos los hipolipemiantes de absorción sistémica están contraindicado durante el embarazo. <sup>[12]</sup>

Una mejor comprensión de los eventos patógenos de la programación en el útero puede llevar a la identificación de los genes que determinan la susceptibilidad a la arteriosclerosis y definir nuevos enfoques de prevención. <sup>[17]</sup>

Con el pasar de los años, nuevas investigaciones se han llevado a cabo y demuestran que medidas preventivas y compensatorias adecuadas se deben practicar para minimizar el efecto del estrés oxidativo durante la gestación. <sup>[20]</sup> Es más se sugieren programas que apunten a mejorar los estilos de vida saludables en las mujeres en edad reproductiva con enfoque en la reducción de los niveles de triglicéridos, como dieta y actividad física para reducir el peso y prevenir las complicaciones y los resultados adversos del embarazo. <sup>[23]</sup>

En base a la evidencia disponible, se hace imprescindible invertir más recursos y tiempo en investigaciones que permitan determinar los rangos normales del perfil lipídico durante la gestación y de esa forma establecer los lineamientos de un adecuado manejo para favorecer el desarrollo del individuo.

## HIPÓTESIS DE TRABAJO.

- Los cambios en los parámetros del perfil lipídico durante la gestación están relacionados con factores biomédicos presentes durante éste período.
- Los cambios en los parámetros del perfil lipídico durante la gestación están asociados a los resultados perinatales.



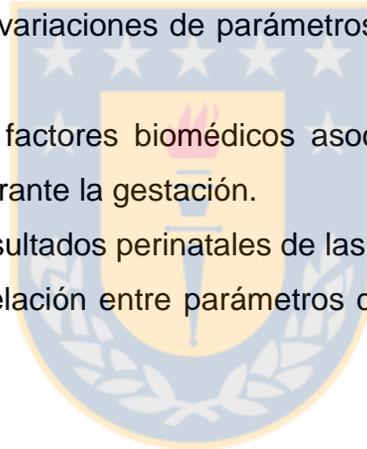
## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General**

- Analizar los parámetros del perfil lipídico durante la gestación y su asociación con factores biomédicos y resultados perinatales.

### **Objetivos Específicos**

- Identificar las características biomédicas y demográficas de las gestantes en estudio.
- Determinar las variaciones de parámetros del perfil lipídico durante la gestación.
- Determinar los factores biomédicos asociados a las variaciones del perfil lipídico durante la gestación.
- Describir los resultados perinatales de las gestantes en estudio.
- Establecer la relación entre parámetros del perfil lipídico y resultados perinatales.



## METODOLOGÍA.

- **Tipo de estudio**

El presente estudio corresponde a una investigación prospectiva, descriptiva y correlacional, realizada en una población de gestantes de la comuna de Cauquenes, Región del Maule, Chile. El proceso de recolección de datos se realizó en el período comprendido entre Enero del año 2011 a Enero del 2012.

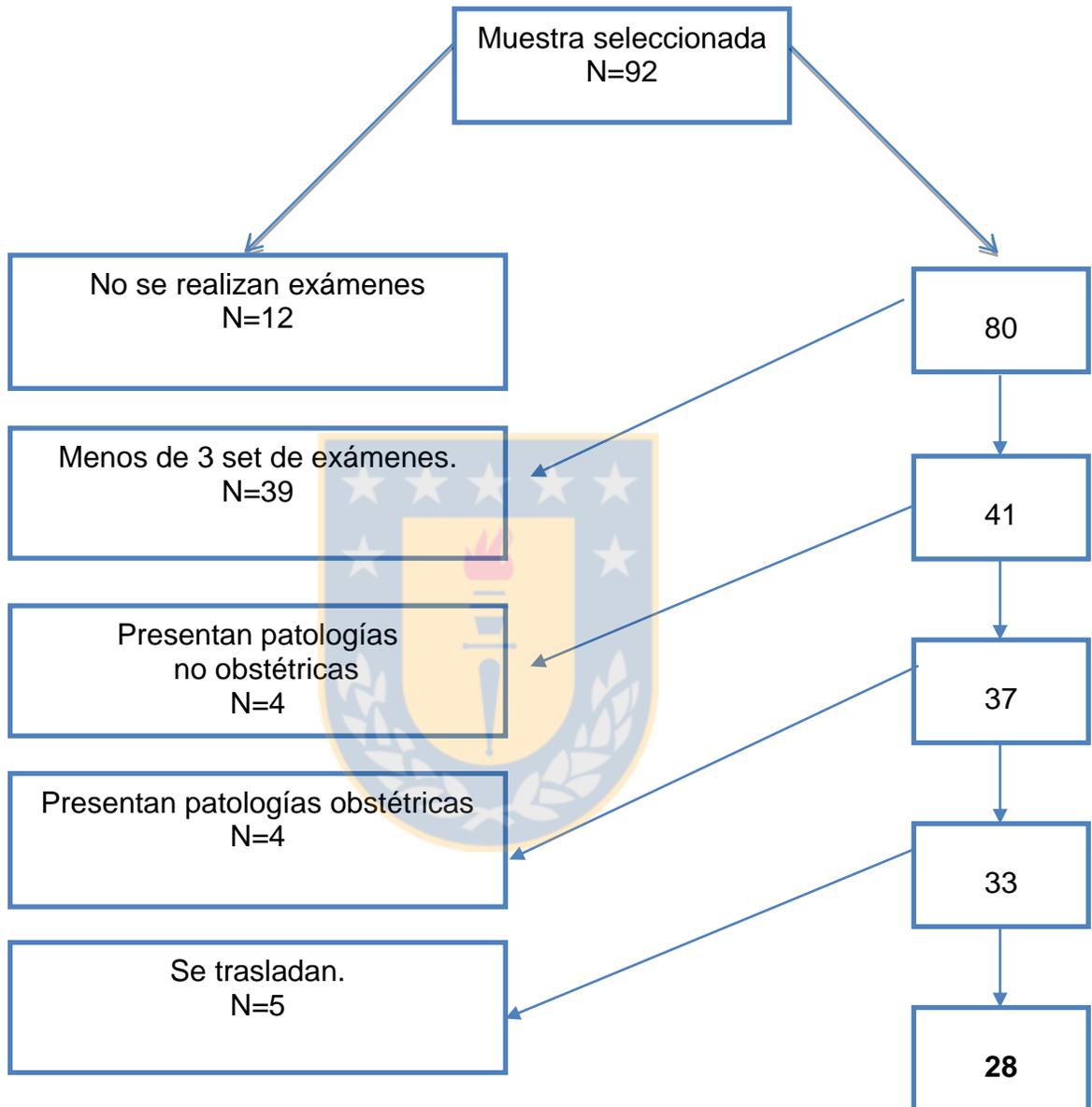
- **Población en estudio**

La población objetivo fueron gestantes que realizaron su ingreso prenatal en los centros de salud CESFAM Ricardo Valdés y CECOSF Rosita O'Higgins, pertenecientes a la Comuna de Cauquenes, Región del Maule.

- **Tamaño de la muestra**

Como antecedente para elección de muestra se consideró la estadística del año 2010, durante ese período hubo un total de 217 mujeres que ingresaron a control prenatal. Considerando un nivel de confianza del 95%, un margen de error máximo aceptable del 5%. Considerando una pérdida de un 20% y la variabilidad de los parámetros del perfil lipídico, el tamaño de muestra mínimo requerido fue de 23 gestantes. A pesar de ello se contó con una muestra total de 28 gestantes.

## Selección de la Muestra



- **Criterios de inclusión**

Todas las gestantes que acepten participar del estudio previo consentimiento informado, en una entrevista realizada por la profesional matrona, independiente de la edad o antecedentes mórbidos familiares.

- **Criterios de exclusión**

Se excluyeron del estudio gestantes que presentaron alguna morbilidad o patología médica general u obstétrica al ingreso prenatal o durante controles prenatales, que iniciaron tardíamente el control prenatal (mayor a 20 semanas de gestación), en las que se confirmó embarazo múltiple, que sufrieron aborto espontáneo o mortinato durante el estudio, que no registren tres tomas de exámenes durante el transcurso de la gestación, que se negaron a participar, continuar con el estudio o se perdió el contacto con ellas.

- **Metodología**

Se realizó un seguimiento a cada embarazada que participó en el estudio, desde su ingreso prenatal, solicitando un examen de perfil lipídico simultáneamente a la toma del examen de VDRL:

- 1er Examen posterior al ingreso prenatal (< 13 semanas).
- 2do Examen (24 – 28 semanas).
- 3er Examen (32 - 34 semanas).

*Preparación para la toma de muestra:* A las gestantes se les solicita 9 a 12 hrs ayuno.

*Toma de muestra:* Se realiza en la mañana, la cantidad de sangre venosa extraída es de 3 ml, esta se deposita en tubos de tapa roja y/o amarillas sin anticoagulante y con precaución de no provocar hemólisis, la toma se realiza en el centro de salud que corresponde a cada usuaria.

*Traslado de la muestra:* Tomadas las muestras en el centro de salud son colocadas en el cooler, el cual debe llevar unidades refrigerantes recién sacadas del freezer que NO deben estar en contacto directo con las muestras, se cierra el cooler. Entrega de Cooler en área de recepción del Laboratorio Clínico Cauquenes (LCC).

*Preparación de muestras:* Una vez derivadas las muestras del área de recepción, revisión y distribución de muestras (RD), se procede a su centrifugación para el equipo de química BS-300: 3500 rpm por diez minutos, se inicia la actividad con los tubos tapa roja y/o amarillas, luego se destapa y se colocan en el capacho para su posterior ingreso a la centrifuga; una vez terminada la centrifugación se extraen los tubos con una breve revisión observando el suero limpio y son colocados en la gradilla para su procesamiento, si el suero no está limpio se homogeniza con una varilla y se vuelve a centrifugar.

*Reactivos VALTEK y fundamentos del método:*

Colesterol Total – LS: Reactivo líquido para la determinación enzimática de colesterol total en suero o plasma. (Para uso en el diagnóstico *in Vitro*).  
Fundamentos del método: El colesterol se determina por acción de las enzimas Colesterol ester hidrolasa y Colesterol oxidasa. La primera libera el colesterol de los ésteres de colesterol, y la segunda oxida el colesterol libre produciéndose peróxido de hidrógeno, el cual en presencia de la enzima

peroxidasa reacciona con el sistema cromogénico dando origen a un compuesto coloreado que absorbe a 505 nm.

Colesterol HDL (Método Directo): Reactivo para la determinación cuantitativa de Colesterol HDL en suero o plasma. (Para uso en diagnóstico *in Vitro*). Fundamentos del método: El Colesterol HDL Directo VALTEK es un método homogéneo para la determinación directa de los niveles de HDL-C en suero o plasma, sin necesidad de etapas de pretratamiento o centrifugaciones previas. Este método compuesto por dos reactivos, depende de la propiedad de un detergente específico y se basa en la aceleración de la velocidad de reacción de la enzima colesterol oxidasa (CO) con el colesterol no-esterificado, y la disolución selectiva de la HDL utilizando un detergente específico. En el primer reactivo, el colesterol no-esterificado no HDL es sometido a una reacción enzimática tras la cual el peróxido producido es consumido por la enzima peroxidasa con DSBm T, obteniéndose un producto incoloro. El segundo reactivo consiste en un detergente capaz de solubilizar el HDL específicamente, reaccionando con la enzima colesterol esterasa (CE) y el complejo cromogénico de la etapa anterior, formándose un compuesto coloreado, en forma directamente proporcional a la concentración de colesterol HDL en la muestra. Suero: Obtener la muestra dejando coagular y remover el suero antes de 3 horas. Plasma: Obtener la muestra utilizando EDTA o Heparina (sodio o Litio) removiendo el plasma antes de 3 horas.

Triglicéridos- LS: Reactivo líquido para la determinación enzimática de triglicéridos en suero o plasma. (para uso en diagnóstico *in Vitro*). Fundamentos del método: Los triglicéridos son hidrolizados por una lipasa específica liberando ácidos grasos y glicerol. El glicerol es fosforilado por la enzima gliceroquinasa y posteriormente, el glicerol-1-fosfato es oxidado a dihidroxiacetona fosfato por la enzima glicerol-fosfato oxidasa, generándose

peróxido de hidrogeno. Posteriormente, en una reacción del tipo Trinder, el peróxido de hidrógeno reacciona con 4-Aminoantipirina y el ácido 3,5-Dicloro-2-Hidroxi-bencensulfónico para producir por medio de la enzima peroxidasa un compuesto coloreado en cantidad proporcional a la concentración de triglicéridos presente en la muestra, midiéndose la absorbancia a 520 nm. Mezclar e incubar a 37°C o temperatura ambiente (20° a 25°). Leer las absorbancias llevando a cero el espectrofotómetro con el blanco de reactivo. El color resultante es estable por a lo menos 30 minutos.

El Laboratorio Clínico de Cauquenes, donde se realizaron los análisis de las muestras de sangre de las gestantes en estudio, entrega los siguientes valores de referencia en relación al Perfil lipídico de una mujer No gestante; Colesterol total 70-200 mg/dl, C-HDL 30-60 mg/dl, C-LDL hasta 160 mg/dl, Triglicéridos 50-150 mg/dl.

- **Obtención de Datos;**

Los instrumentos utilizados fueron los siguientes:

1. Tarjetón perinatal y Ficha clínica de la madre.
2. Carnet de control del recién nacido y Ficha clínica del recién nacido.
3. Sistema informático Laboratorio Clínico Cauquenes.
4. Libro de partos y sistema informático (hospital de Cauquenes, Talca y Linares).

1. *Tarjetón perinatal y Ficha clínica de la madre.*

Instrumento utilizado en atención primaria para registrar todos los datos recopilados a lo largo de la gestación; Identificación de la madre, edad, escolaridad, estad civil, estado nutricional previo a la gestación, antecedentes mórbidos familiares y personales, antecedentes obstétricos, peso previo a la gestación, talla materna. Posteriormente se registra control a control la evolución de la gestación incluida el estado nutricional y los exámenes

realizados. Una vez concluida la gestación al momento del control de puérpera y recién nacido se registra además la información básica en relación al parto; fecha, tipo. Además de los datos del recién nacido como; muerte intrauterina, sexo, peso, talla circunferencia craneana, APGAR, reanimación, edad gestacional por examen físico, examen físico, hospitalizado, morbilidad del recién nacido.

La ficha clínica de la madre complementa algunos antecedentes que pueden no encontrarse registrados en el tarjetón, por no corresponder a él o por olvido del prestador de servicio. Además en algunas ocasiones suelen adjuntar el resultado de los exámenes a la misma.

### *2. Carnet de control del recién nacido y ficha del recién nacido.*

La ficha del recién nacido es un Instrumento utilizado en atención primaria para registrar cada una de las atenciones prestadas al recién nacido, en algunas ocasiones, como la hospitalización de la madre, suele contarse en la primera atención del recién nacido sólo con el carné de control del recién nacido, instrumento del cual se vacían los datos registrados en el carnet del recién nacido a la ficha clínica del mismo, motivo por el cual se considero este instrumento como posible de utilizar para la recopilación de datos en el caso de no contar con el tarjetón de control perinatal.

### *3. Sistema informático Laboratorio Clínico Cauquenes.*

Sistema informático que permite el acceso a los resultados de exámenes gracias al convenio existente entre la I. Municipalidad de Cauquenes y dicho laboratorio. Utilizando clave y usuario autorizado se realiza la extracción de datos en relación a los resultados de exámenes de perfil lipídico de las gestantes en estudio.

#### 4. Sistema informático y/o Libro de partos (hospital de Cauquenes, Talca y Linares).

Tanto el sistema informático como los libros de partos permiten recolectar los datos faltantes o incompletos en el tarjetón perinatal y/o en el carnet y ficha del recién nacido. Es necesario contar con los tres hospitales, debido a que los partos prematuros son referidos desde Cauquenes a los hospitales de Talca y Linares.

- **Prueba piloto**

Se tomaron exámenes de perfil lipídico a una muestra de diez embarazadas representativa de la muestra final para realizar los ajustes correspondientes.

- **Variables**

- Edad materna:* Se analizó como una variable continua. Asociada según rango etáreo. ( $\leq 19$  años, 20-34 años y  $> 35$  años)
- Estado civil:* Se clasificó en: Casada, soltera, convive u otro.
- Nivel educación:* Se Clasifico según rango como; ninguna, básico incompleto, básico completo, media incompleta, media completa, superior incompleta, superior completa.
- Antecedentes mórbidos familiares:* Sólo se considero relevante el antecedente de familiar de 1er grado afectado por dislipidemia, se considero para tal efecto; sí o no.
- Paridad:* Se clasificó en: primípara o múltipara.
- Consumo de alcohol y/o tabaco:* Según encuesta de Evaluación Psicosocial Abreviada (EPSA), se obtendrá información si consume tabaco y/o alcohol. Se indica según 1er o 3er trimestre, sí o no. Si la respuesta es positiva se indica número de cigarrillos.
- Estado nutricional:* Se clasificó el estado nutricional según índice de masa corporal. Considerándose, según gráfica de índice de masa corporal por edad gestacional de MINSAL en: bajo peso ( $IMC < 18,4$  Kg/ m<sup>2</sup>), normal

(IMC: 18,5-24,9 Kg/m<sup>2</sup>), sobrepeso (IMC: 25-29,9 Kg/m<sup>2</sup>) y obesidad (IMC:  $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup>). Esta variable fue evaluada por trimestre.

- h) *Colesterol Total*: Se analizó como una variable continua. Medida 3 veces durante la gestación.
- i) *Colesterol HDL*: Se analizó como una variable continua. Medida 3 veces durante la gestación.
- j) *Colesterol LDL*: Se analizó como una variable continua. Medida 3 veces durante la gestación.
- k) *Triglicéridos*: Se analizó como una variable continua. Medida 3 veces durante la gestación.
- l) *Tipo de parto según vía*: Se clasifico en normal, cesárea o parto instrumentalizado (fórceps).
- m) *Tipo de parto según edad gestacional*: Se clasifico en de término o pre-término.
- n) *Mortinato*: Se indica si se produjo o no.
- o) *Sexo del recién nacido*: Se clasifica como femenino o masculino según corresponda.
- p) *Peso del recién nacido*: Se analizó como una variable continua.
- q) *Talla del recién nacido*: Se analizó como una variable continua.
- r) *Circunferencia craneana del recién nacido*: Se analizó como una variable continua.
- s) *Edad del recién nacido de acuerdo al examen físico*: Se analizó como una variable continua, en semanas, ej: 36 semanas y 5 días corresponde a 36,71 semanas ya que  $5/7 = 0,71$ . Luego se realiza la reconversión.
- t) *Evaluación del crecimiento intrauterino*: Se basa en la curva de la Dra. Juez categorizando al recién nacido (RN) como pequeño (PEG), adecuado (AEG) o grande (GEG) para su edad gestacional, según se ubique bajo el percentil 10, entre los percentiles 10 y 90 o sobre el percentil 90 de una gráfica de crecimiento.

- u) *Test de APGAR*: Permite la evaluación macroscópica y clínica del recién nacido post-parto, se consideró el test de APGAR al minuto y a los cinco minutos. Parámetros del 1 al 10.
- v) *Reanimación neonatal*: La reanimación o resucitación cardiopulmonar al nacer es una emergencia mayor en Pediatría. No hay otro período de la vida en que la probabilidad de requerir reanimación sea mayor: Alrededor de un 5 a 10% de los recién nacidos requiere algún grado de reanimación. Se indica si requirió o no reanimación al nacer.
- w) *Examen físico del recién nacido*: Es realizado en forma sistemática al recién nacido, la supervisión del proceso de adaptación implica detectar alteraciones que salen de rango normal. Se categorizó como normal o anormal.
- x) *Morbilidad del recién nacido*: Se categorizó como sí o no. Se indica en observaciones características de la morbilidad que se pueda correlacionar con los parámetros del perfil lipídico durante la gestación.
- y) *Hospitalización del recién nacido*: Se categorizó como sí o no.

- **Consideraciones éticas**

Se solicitó la autorización de la Directora de Salud comunal, la Directora del Centro de Salud Familiar y de la coordinadora de Centros de Salud Comunitarios, a quienes se les explicó los objetivos del estudio. Debido a que estos establecimientos no cuentan con un comité de ética, este grupo de alta dirección analizó la investigación y autorizó su realización previa revisión y aprobación del documento de consentimiento informado.

Se informó a las gestantes el objetivo y metodología de la investigación obteniendo su consentimiento informado para participar del estudio. Es importante considerar que se garantizó la confidencialidad a las gestantes de los temas conversados y de los resultados de sus exámenes.

- **Ejecución**

Las/los profesionales matronas/es pertenecientes a los establecimientos dependientes del CESFAM Ricardo Valdés, solicitaron el consentimiento informado a las gestantes que cumplieran con los requisitos de inclusión y que desearon participar de la investigación. Con posterioridad, cada matrona/on solicitó el perfil lipídico junto a los exámenes de rutina durante el control de la gestante. Los datos post-parto fueron recolectados por la investigadora.

- **Análisis Estadístico**

Los datos obtenidos fueron procesados en base de datos Excel 2007, diseñada especialmente para esta investigación y analizados posteriormente por el software estadístico Stata 13.

Se realizó una descripción de las variables sociodemográficas y biomédicas mediante tablas y gráficos de distribución de frecuencias. Para las variables cuantitativas se calcularon estadígrafos de posición y dispersión como medidas de resumen, con el apoyo gráfico de histogramas y diagramas de cajas (boxplot). A modo de análisis descriptivo, se realizó un cruce entre algunas de estas variables, como grupo de edad, paridad y estado nutricional. Se analizó las variaciones del perfil lipídico durante el embarazo a través de los niveles de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos, medidos al inicio, en el segundo y tercer trimestre de gestación, en cada mujer participante en el estudio. Para cada uno de los parámetros del perfil lipídico, primero se hizo un análisis exploratorio-descriptivo mediante las principales medidas de resumen, y luego se graficaron las curvas de variación en el tiempo tanto para la muestra completa como separada por grupo de edad, estado nutricional y paridad, con el fin de visualizar posibles diferencias. Se estudió la relación entre dichas variables biomédicas y las curvas temporales de perfil lipídico (datos “longitudinales” o “de panel”) mediante el ajuste de modelos de efectos mixtos (también

llamados “multinivel” o “jerárquicos”). Se realizó una descripción de los resultados perinatales mediante distribución de frecuencias, estadígrafos de posición y dispersión, con el apoyo visual de histogramas, diagramas de cajas (boxplot) y gráficos de distribución. Se estudió la relación entre los parámetros del perfil lipídico durante el embarazo y los resultados perinatales, mediante el ajuste de modelos de regresión logística en el caso del tipo de parto según la vía (normal, instrumentalizado o cesárea), y de modelos de regresión lineal para el peso y la edad gestacional al nacer.



## RESULTADOS

### 1. Caracterización demográfica

1.1 *Edad.* La muestra estuvo conformada por un total de 28 gestantes. La edad promedio de la muestra es de 26.1 años con una desviación estándar de 7.21, en un rango que va desde 16 hasta 41 años de edad. En la Tabla 1.1 se muestran las principales medidas de resumen para esta variable, donde se observa que el 50% tiene edades entre 21.5 y 30.5 años. Además, las edades se concentran mayoritariamente en valores más bajos, tal como se observa en las Figuras 1.1 y 1.2. Por su parte, en la Figura 1.3 se muestra la distribución por grupos de edad, donde se aprecia que el intervalo más frecuente es el de 20 a 34 años, con 18 mujeres (64.3%).

Tabla 1.1 Medidas de resumen para la edad (en años) de la muestra.

<b>Media</b>	<b>Mediana</b>	<b>Desviación estándar</b>	<b>Coef. de variación</b>	<b>Percentil 25</b>	<b>Percentil 75</b>	<b>Mín</b>	<b>Máx</b>
26.1	26.0	7.21	27.6%	21.5	30.5	16	41

Figura 1.1: Histograma y distribución acumulada de la edad de la muestra.

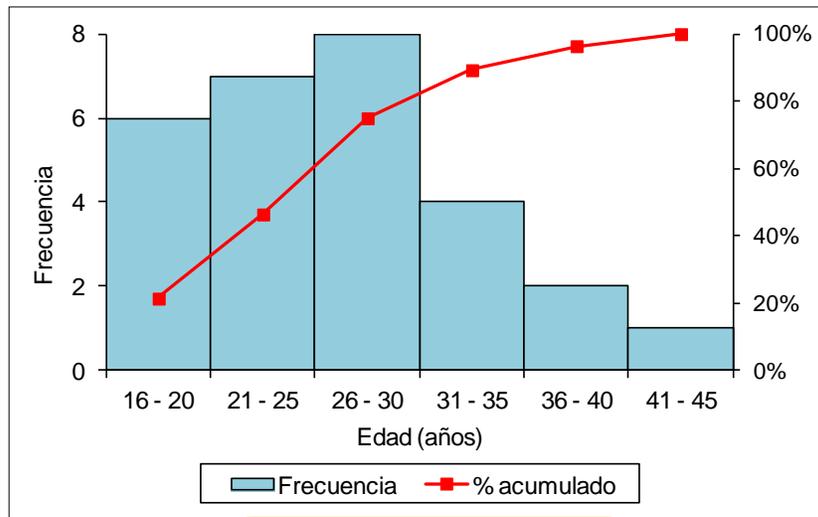


Figura 1.2: Gráfico de caja (boxplot) para la edad de la muestra.

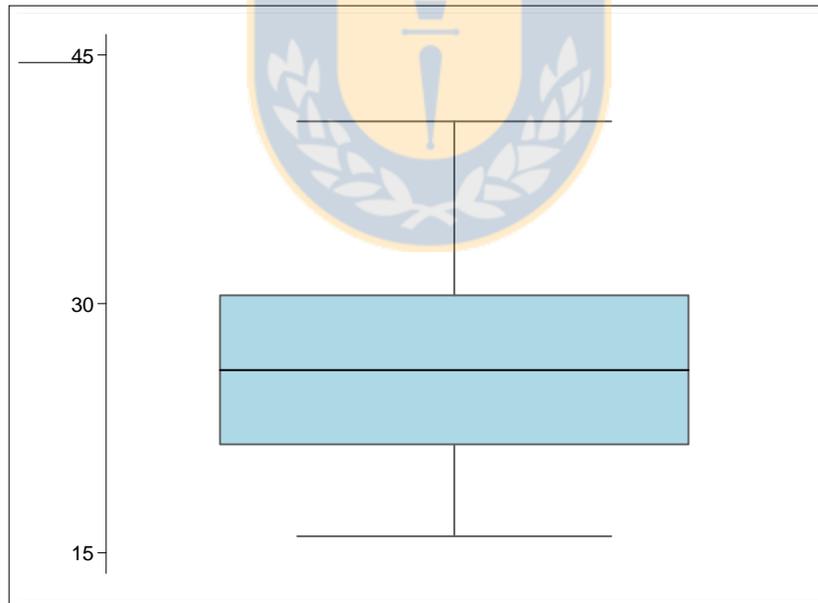
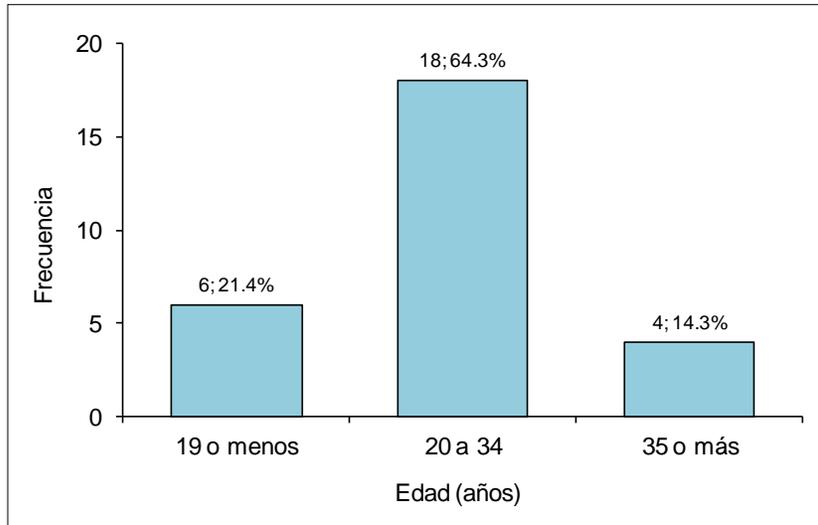
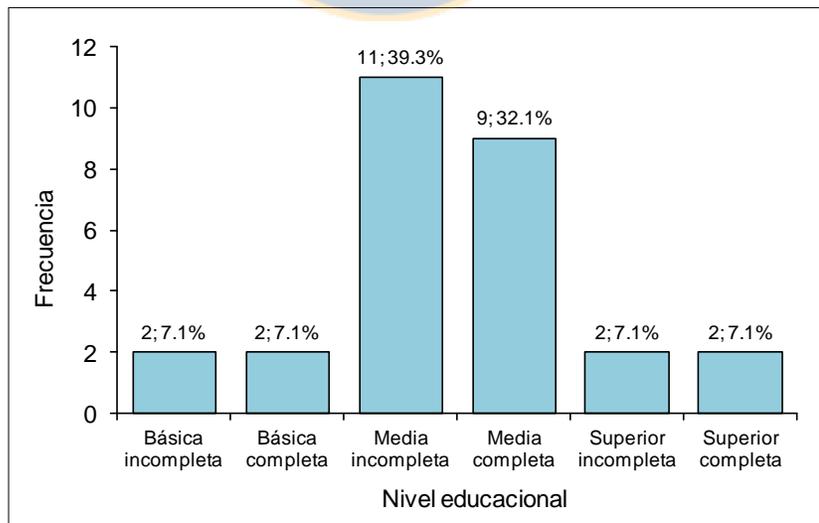


Figura 1.3: Distribución por grupo de edad en la muestra.



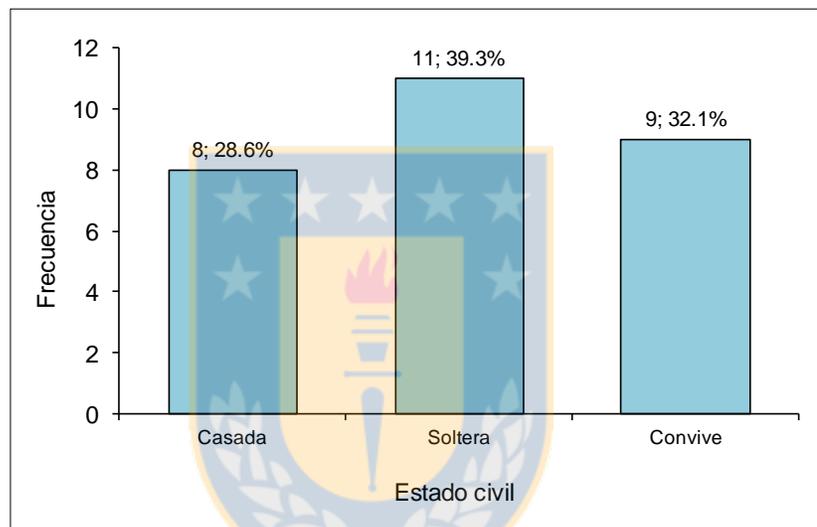
*1.2. Nivel Educativo.* La distribución del nivel educacional de las mujeres del estudio se muestra en la Figura 1.4, donde se observa que la mayoría de ellas (20 mujeres, 71.4%) cursó la educación media incompleta o completa, y más de la mitad (15 mujeres, 53.5%) no completó la educación media. En contraste, sólo 2 mujeres (7.1%) posee educación superior completa.

Figura 1.4: Distribución del nivel educacional en la muestra.



1.3. *Estado Civil.* De acuerdo a lo mostrado en la Figura 1.5, las mujeres del estudio se distribuyen de manera similar según su estado civil, siendo la mayoría solteras (11 mujeres, 39.3%) y el menor grupo corresponde a las casadas (8 mujeres, 28.6%). En total, 17 mujeres viven con su parejas, lo que representa un 60.7% de la muestra.

Figura 1.5: Distribución del estado civil en la muestra.



## 2. Caracterización biomédica

En la muestra analizada no hay gestantes con antecedentes familiares de dislipidemia. Asimismo, ninguna mujer declaró fumar ni beber alcohol ni al ingreso a control ni en el tercer trimestre de embarazo.

2.1. *Paridad.* De las 28 mujeres, 13 (46.4%) son primíparas y 15 (53.6%) multíparas, tal como se muestra en la Tabla 2.1.

Tabla 2.1: Distribución de paridad en las mujeres de la muestra.

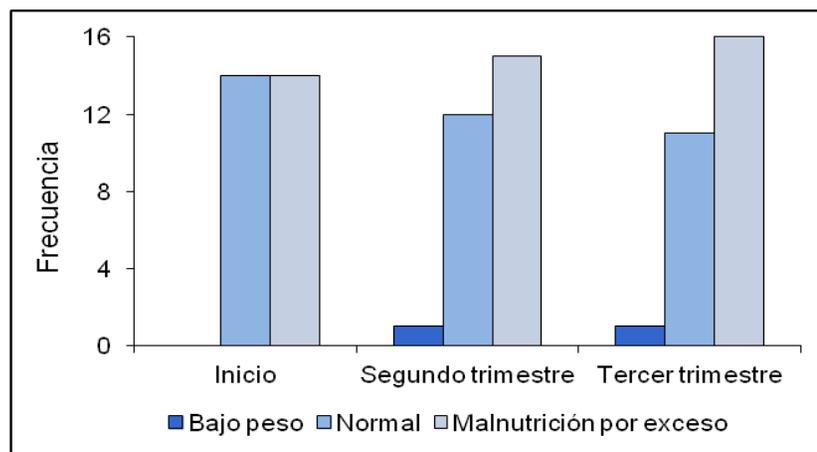
Paridad	Frecuencia	Porcentaje (%)
Primíparas	13	46.4
Multíparas	15	53.6

2.2. *Estado Nutricional.* Al inicio del control del embarazo 14 mujeres (50%) presentaba un estado nutricional normal, y la otra mitad de la muestra se distribuía en 8 mujeres (28.6%) con sobrepeso y 6 (21.4%) obesas. En el segundo trimestre disminuyen a 12 (42.9%) las mujeres normales y aumentan las con sobrepeso y las con bajo peso, y en el tercer trimestre vuelven a disminuir las normales a 11 (39.3%) y aumentan las obesas, manteniéndose las demás categorías iguales. Estos resultados se muestran en la Tabla 2.2 y en la Figura 2.1.

Tabla 2.2: Distribución del estado nutricional para cada trimestre de embarazo.

Estado nutricional	Inicio		2º trimestre		3º trimestre	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
<b>Bajo peso</b>	0	0.0	1	3.6	1	3.6
<b>Normal</b>	14	50.0	12	42.9	11	39.3
<b>Malnutrición por exceso</b>	14	50.0	15	53.6	16	57.1

Figura 2.1: Distribución del estado nutricional para cada trimestre de embarazo.

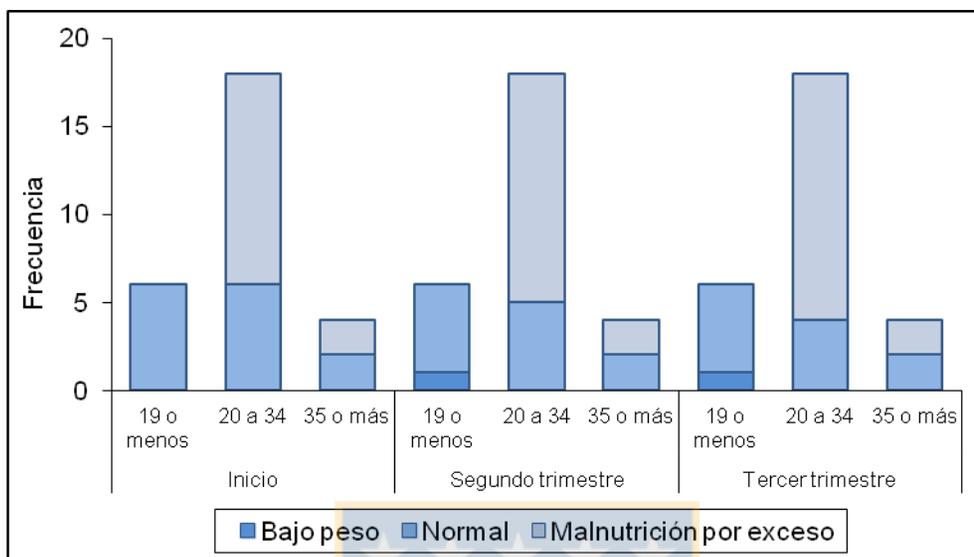


*Estado Nutricional según Edad.* La distribución del estado nutricional es distinta para cada grupo de edad, como se muestra en la Tabla 2.3 y en la Figura 2.2. En efecto, en el grupo más joven no hay mujeres con sobrepeso ni obesidad en ningún trimestre de embarazo, así como en el grupo de mayor edad el 50% tiene un estado nutricional normal y el otro 50% presenta sobrepeso u obesidad. En contraste, las mujeres del grupo de 20 a 34 años se distribuye 1/3 en normales y 2/3 con malnutrición por exceso, aproximadamente.

Tabla 2.3: Distribución del estado nutricional por grupo de edad para cada trimestre de embarazo.

Período	Edad (años)	Estado Nutricional		
		Bajo Peso	Normal	Malnutrición por exceso
Inicio	19 o menos	0	6	0
	20 a 34	0	6	12
	35 o más	0	2	2
2° Trimestre	19 o menos	1	5	0
	20 a 34	0	5	13
	35 o más	0	2	2
3° Trimestre	19 o menos	1	5	0
	20 a 34	0	4	14
	35 o más	0	2	2

**Figura 2.2: Distribución de estado nutricional por grupo de edad para cada trimestre de embarazo.**

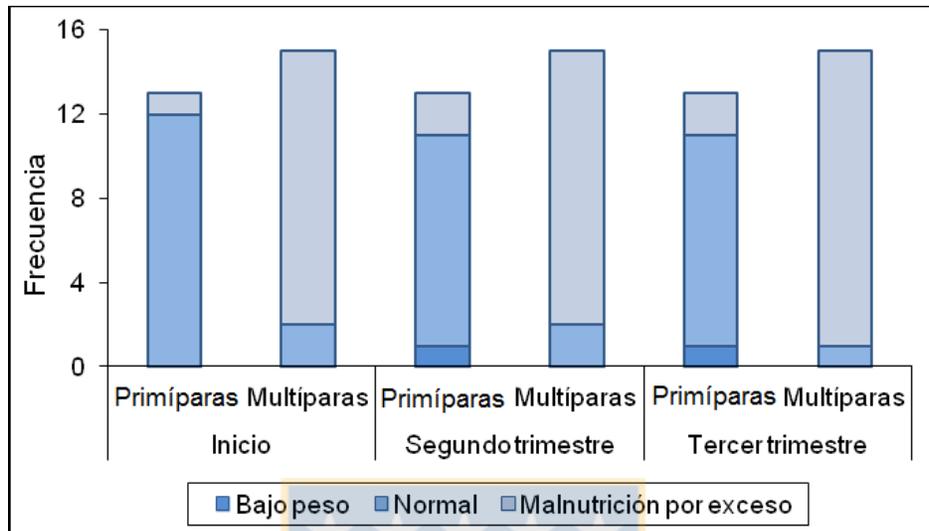


*Estado Nutricional según Paridad.* Las Primíparas del estudio presentan mayoritariamente un estado nutricional normal, siendo al inicio 12 y disminuyendo a 10 en el tercer trimestre. En cambio, en el caso de las multíparas, la mayor cantidad de ellas tienen sobrepeso u obesidad, situación que ocurre tanto al inicio, 13 (86.6%) en estas condiciones, como en el tercer trimestre, 14 (93.3%). En la Tabla 2.4 y en la Figura 2.3 se muestra esta distribución.

Tabla 2.4: Estado nutricional según paridad para cada trimestre de embarazo.

Período	Edad (años)	Estado Nutricional		
		Bajo Peso	Normal	Malnutrición por exceso
Inicio	Primíparas	0	12	1
	Multíparas	0	2	13
2° Trimestre	Primíparas	1	10	2
	Multíparas	0	2	13
3° Trimestre	Primíparas	1	10	2
	Multíparas	0	1	14

Figura 2.3: Distribución de estado nutricional por paridad para cada trimestre de embarazo.



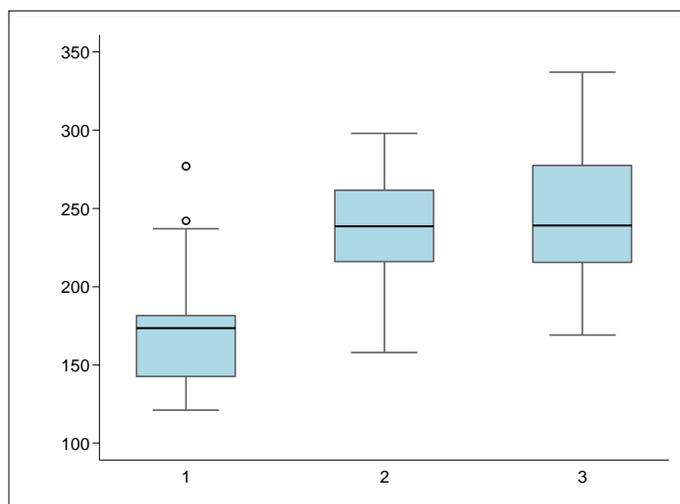
### 3. Variaciones del perfil lipídico durante el embarazo.

3.1 *Colesterol total.* La Tabla 3.1 muestra las principales medidas de resumen del nivel de colesterol total para la muestra. Se observa que los valores globales de esta variable tienden a aumentar con el avance del embarazo, tal como lo ratifica el diagrama de caja de la Figura 3.1. Si bien en la Tabla 3.1 se aprecia una mayor dispersión en el primer trimestre, indicada por un mayor coeficiente de variación y por un rango intercuartílico más amplio, la Figura 3.1 permite visualizar que esta mayor dispersión estaría producida por dos valores “outliers” en el primer trimestre.

Tabla 3.1: Medidas de resumen del colesterol total, en mg/dl.

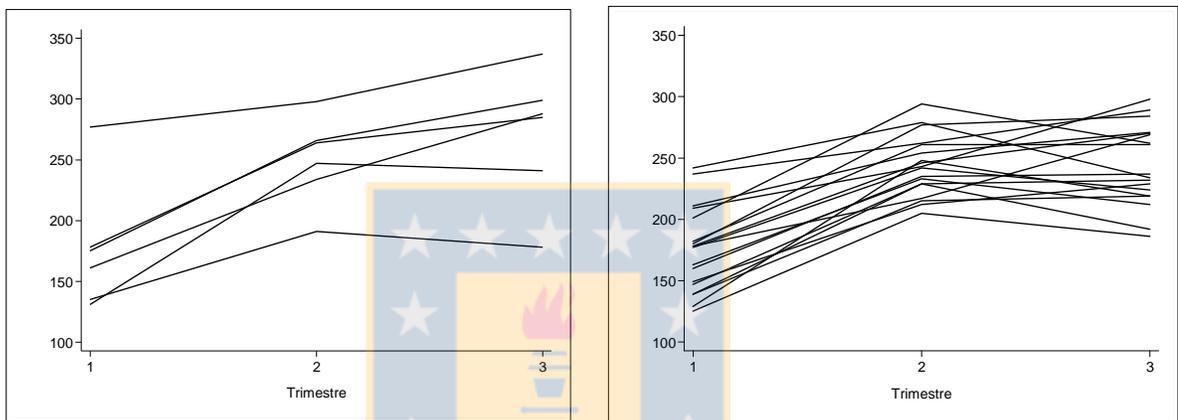
Trimestre	Media	Mediana	Desv. estándar	Coef. de variación	Percentil 25	Percentil 75	Mín.	Máx.
1	172.25	173.5	37.68	21.9%	144.25	181.25	121	277
2	236.68	238.5	33.91	14.3%	216.50	261.25	158	298
3	243.25	239.0	42.80	17.6%	217.25	274.25	169	337

Figura 3.1: Distribución del nivel de colesterol total para cada trimestre de embarazo.



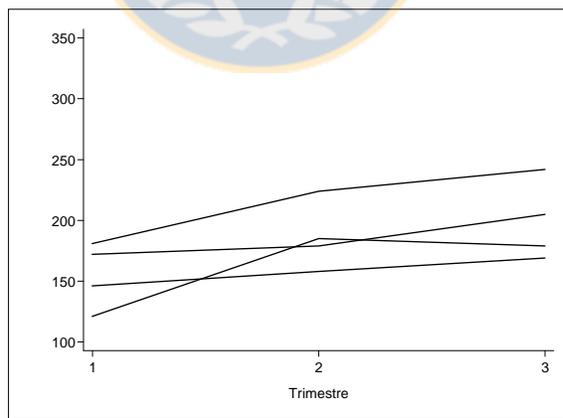
Al separar por grupos de edad se observan diferencias, ya que en los grupos de mujeres más jóvenes (< 34 años) los niveles de colesterol total son más altos, tanto al inicio como al final del embarazo. Esto se observa en la Figura 3.2.

**Figura 3.2: Curvas de colesterol total durante el embarazo, por grupo de edad.**



a) 19 años o menos.

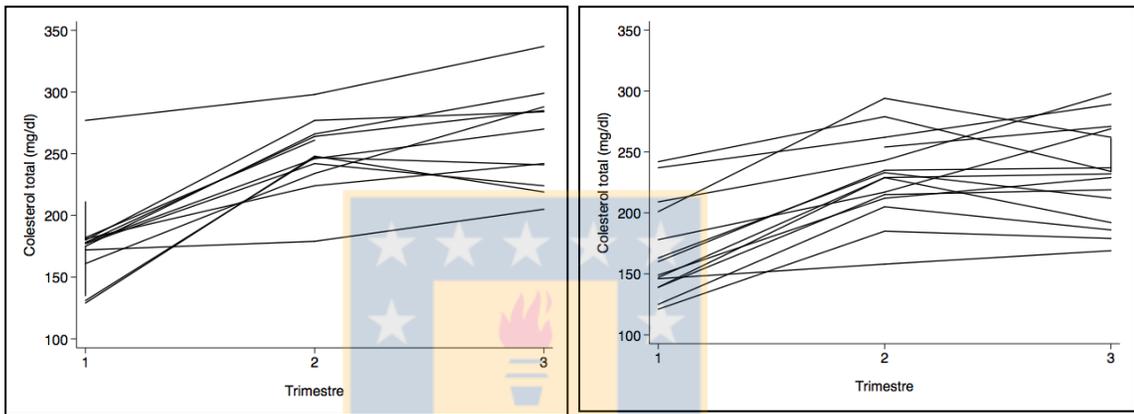
b) 20 a 34 años.



c) 35 años o más.

Al separar por estado nutricional no se aprecia gráficamente que existan diferencias, ya que los niveles de colesterol total al inicio y en el tercer trimestre parecen distribuidos de manera similar, tal como se observa en la Figura 3.3.

Figura 3.3: Curvas de colesterol total durante el embarazo, por estado nutricional.

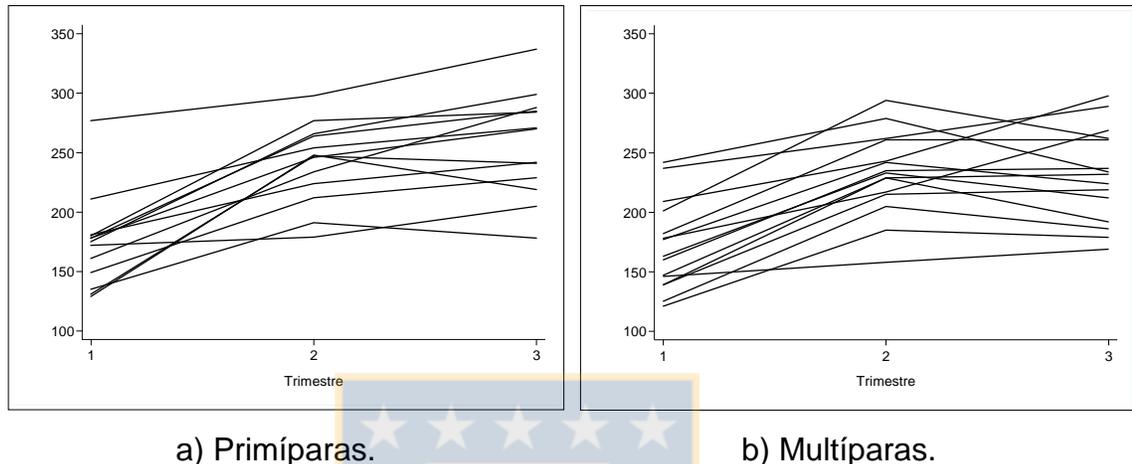


a) Normales.

b) Malnutrición por exceso.

En la Figura 3.4 se muestran las curvas separadas para mujeres primíparas y multíparas, donde en general tampoco se aprecian diferencias.

Figura 3.4: Curvas de colesterol total durante el embarazo, por paridad.



Para estudiar de manera analítica la variación del colesterol total durante el embarazo, se ajustó un modelo multinivel o de efectos mixtos, donde las mediciones trimestrales son el primer nivel y las mujeres son el segundo nivel. La variable respuesta es el nivel de colesterol total, la variable temporal corresponde a la ocasión de medición (inicio, segundo y tercer trimestre), y las variables explicativas iniciales son el grupo de edad y el estado nutricional y la paridad (primípara o multípara). Tanto el estado nutricional como la paridad, dado que sus coeficientes no resultaron significativos ( $p > 0.05$ ) no se mantuvieron en el modelo. En el caso del grupo de edad, el único que presentó una significación fue el grupo de 35 años y más, por lo que fue dicotomizada para representar el hecho de pertenecer o no a ese grupo de edad.

Las estimaciones del modelo obtenido son las indicadas en la Tabla 3.2<sup>1</sup>. El valor del intercepto indica el nivel de colesterol promedio, ajustado por edad, al ingreso a control es de 178.47 mg/dl. El coeficiente de *trim2* indica que en el segundo trimestre el nivel de colesterol aumenta en promedio 64.43 mg/dl respecto al primer trimestre, y el coeficiente de *trim3* indica que en el tercer trimestre aumenta en 71 mg/dl respecto también al primer trimestre. Entre el segundo y tercer trimestre el aumento promedio estimado es de 6.57 mg/dl ( $\hat{\beta}_2 - \hat{\beta}_1 = 71 - 64.43 = 6.57$ ). Por su parte, el coeficiente de edad 35 años, indica que el colesterol total en las mujeres de 35 años o más es en promedio 43.53 mg/dl menor que en las de menos de 35 años.

Tabla 3.2: Estimaciones del ajuste de un modelo multinivel a los datos longitudinales de colesterol total.

Componente	Variable	Parámetro	Estimación	Error estándar	p
Parte fija	Intercepto**	$\beta_0$	178.47	6.90	0.000
	<i>trim2</i>	$\beta_1$	64.43	5.42	0.000
	<i>trim3</i>	$\beta_2$	71.00	5.42	0.000
	<i>edad35</i>	$\beta_3$	-43.53	16.27	0.007
Parte aleatoria	Intercepto	$\sigma_0$	27.76	4.40	0.000*
	Error	$\sigma_\epsilon$	20.29	1.92	-

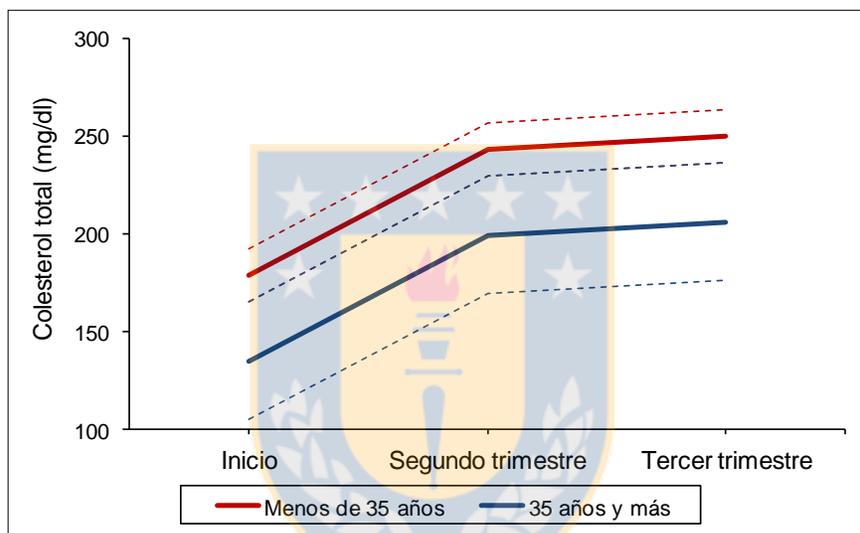
\* Prueba LR regresión multinivel vs regresión de un nivel

<sup>1</sup> El histograma y el gráfico Q-Normal indican que los residuos presentan una distribución aproximadamente normal (prueba Shapiro-Wilk  $p=0.623$ ), con una media aproximadamente 0 ( $2.09 \times 10^{-8}$ ) y desviación estándar 17.29.

\*\*Intercepto: al hacer la regresión lineal se obtiene la ecuación de la recta. Si uno quisiera graficar esa recta, el intercepto o beta0 es donde dicha recta cruza al eje vertical. La interpretación para efectos de estimación es que el intercepto es el valor promedio de la variable respuesta cuando todas las variables independientes o explicativas tienen valor cero.

Finalmente, es posible estimar las curvas promedio de variación de colesterol total para las mujeres del estudio. Estas curvas estimadas se muestran en la Figura 3.5, separadamente para las mujeres menores de 35 años y las de 35 años y más, junto a sus intervalos de confianza de 95%.

Figura 3.5: Curvas estimadas de colesterol total durante el embarazo, para dos grupos de edad, junto a los límites del intervalo de confianza de 95% (líneas punteadas).



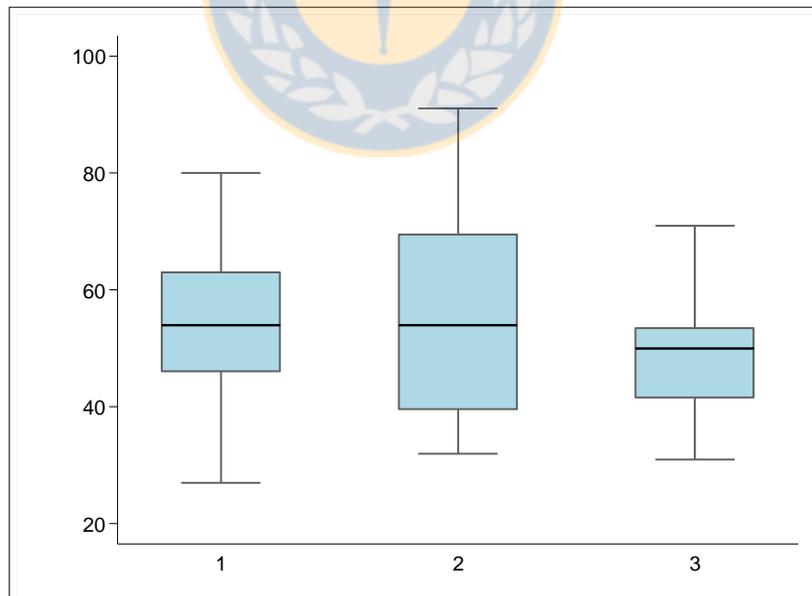
### 3.2 Colesterol HDL.

De acuerdo a lo mostrado en la Tabla 3.3, el colesterol HDL no muestra una clara tendencia durante el embarazo, sólo se aprecia una aparente disminución en el último trimestre, además de una menor variabilidad, dada por el coeficiente de variación y el rango intercuartílico. Esto se ratifica visualmente en el diagrama de cajas de la Figura 3.6.

Tabla 3.3: Medidas de resumen del colesterol HDL, en mg/dl.

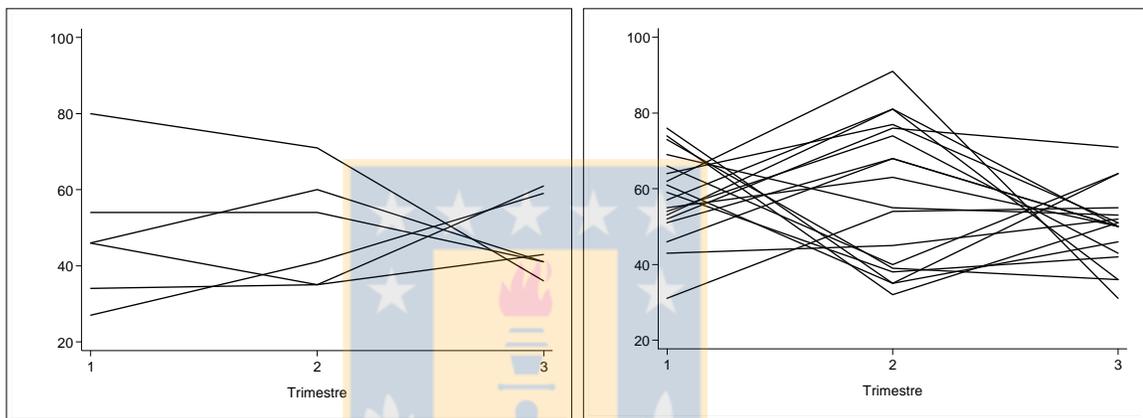
Trim.	Media	Mediana	Desv. estándar	Coef. de variación	Percentil 25	Percentil 75	Mín.	Máx.
1	54.36	54.0	13.59	25.0%	46.00	62.50	27	80
2	55.32	54.0	17.23	31.1%	39.75	68.75	32	91
3	48.57	50.0	9.62	19.8%	41.75	53.25	31	71

Figura 3.6: Distribución del colesterol HDL para cada trimestre de embarazo.



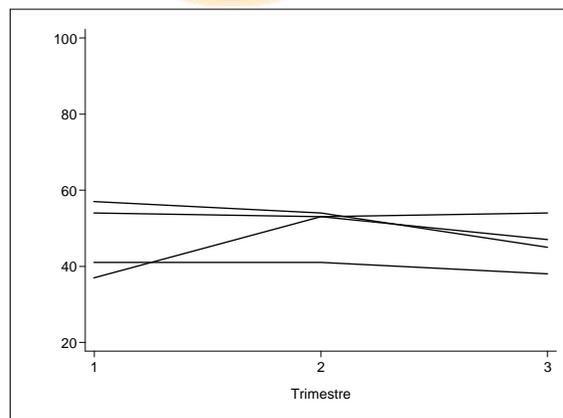
Al separar por grupos de edad, tal como se muestra en la Figura 3.7, se sigue apreciando que no habría una tendencia en la evolución temporal. Sin embargo, y especialmente en el grupo de menor edad, se observa una disminución considerable en la dispersión de los datos.

**Figura 3.7: Curvas de colesterol HDL durante el embarazo, por grupo de edad.**



a) 19 años o menos.

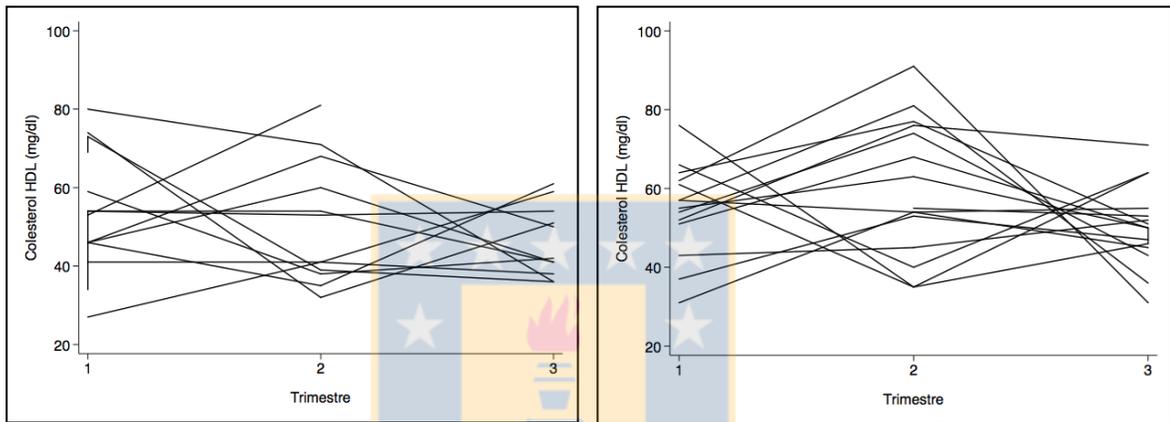
b) 20 a 34 años.



c) 35 años o más.

Al separar por estado nutricional, en la Figura 3.8 no se aprecia gráficamente que existan grandes diferencias ni tendencia, sólo la disminución de variabilidad ya mencionada antes, en especial en el grupo de las mujeres con estado nutricional normal.

**Figura 3.8: Curvas de colesterol HDL durante el embarazo, por estado nutricional.**

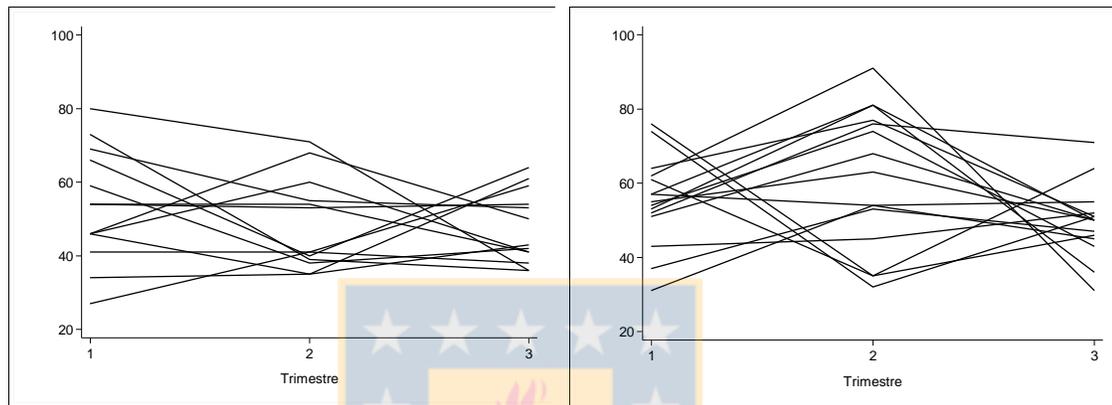


a) Normales.

b) Malnutrición por exceso.

De acuerdo a lo observado en la Figura 3.9, las curvas de colesterol HDL no presentan diferencias según la paridad de las mujeres, sólo una menor dispersión al final del período de gestación en el caso de las primíparas.

Figura 3.9: Curvas de colesterol HDL durante el embarazo, por paridad.



a) Primíparas.

b) Multíparas.

Los datos no muestran una estructura jerárquica en los niveles intra-individuo e inter-individuo. Sin embargo, la variable grupo de edad muestra un resultado significativo en la regresión, pero sólo para la categoría de 20 a 34 años respecto a las otras. Por lo tanto, se creó una variable dicotómica que indica si la mujer tiene entre 20 y 34 años o si pertenece a otro grupo de edad, y se aplicó una regresión lineal simple con dicha variable explicativa.

Las estimaciones del modelo obtenido son las indicadas en la Tabla 3.4<sup>2</sup>

<sup>2</sup> El histograma y el gráfico Q-Normal indican que los residuos presentan una distribución aproximadamente normal (prueba Shapiro-Wilk  $p=0.288$ ), con una media aproximadamente 0 ( $-1 \times 10^{-7}$ ) y desviación estándar 13.52.

\*\* Intercepto: al hacer la regresión lineal se obtiene la ecuación de la recta. Si uno quisiera graficar esa recta, el intercepto o beta0 es donde dicha recta cruza al eje vertical. La interpretación para efectos de estimación es que el intercepto es el valor promedio de la variable respuesta cuando todas las variables independientes o explicativas tienen valor cero.

El valor del intercepto indica que el nivel de colesterol HDL promedio durante todo el embarazo es de 47.93 mg/dl, mientras que el coeficiente de *edad20\_34* indica que las mujeres entre 20 y 34 años presentan en promedio un nivel de colesterol HDL 7.49 mg/dl mayor a las de los otros grupos de edad.

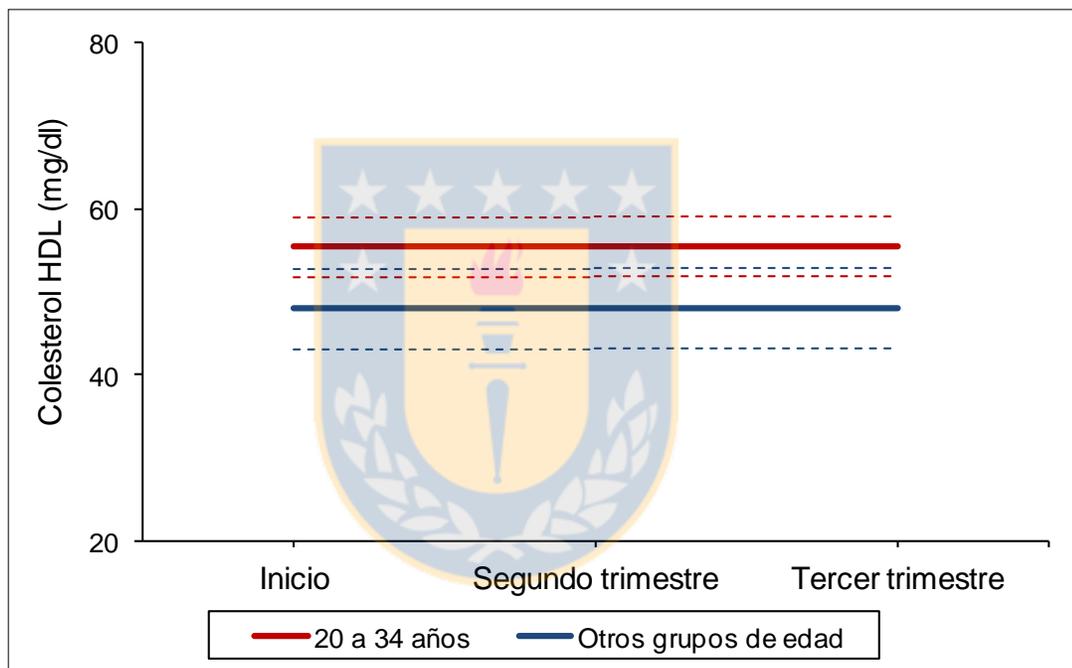
Tabla 3.4: Estimaciones del ajuste de un modelo de regresión lineal a los datos de colesterol HDL.

<b>Variable</b>	<b>Parámetro</b>	<b>Estimación</b>	<b>Error estándar</b>	<b>P</b>
Intercepto**	$\beta_0$	47.93	2.48	0.000
<i>edad20_34</i>	$\beta_1$	7.49	3.10	0.018



Finalmente, es posible estimar los niveles de colesterol HDL para las mujeres del estudio, el que no varía con el tiempo. Estas curvas estimadas se muestran en la Figura 3.10, separadamente para las mujeres entre 20 y 34 años y las de otras edades, junto a sus intervalos de confianza de 95%.

Figura 3.10: Estimación de colesterol HDL durante el embarazo, para dos grupos de edad, junto a los límites del intervalo de confianza de 95% (líneas punteadas).



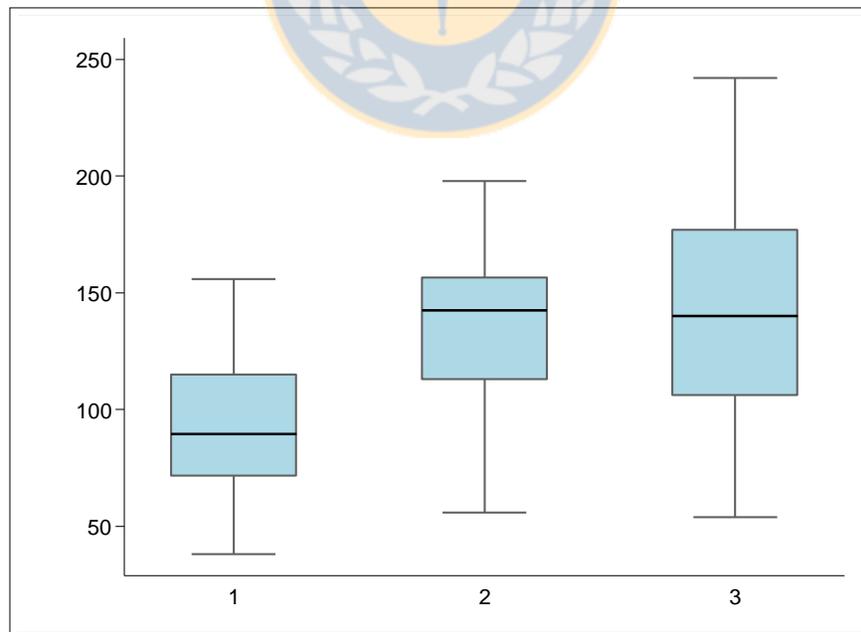
### 3.3 Colesterol LDL.

En la Tabla 3.5 se muestran las medidas de resumen del colesterol LDL, donde se observa que los valores globales tienden a aumentar en el segundo trimestre y luego a estabilizarse. Esto se ratifica visualmente en el diagrama de cajas de la Figura 3.11, donde también se observa una mayor dispersión en el último trimestre, coincidente con lo mostrado en la Tabla 3.5.

Tabla 3.5: Medidas de resumen del colesterol LDL, en mg/dl.

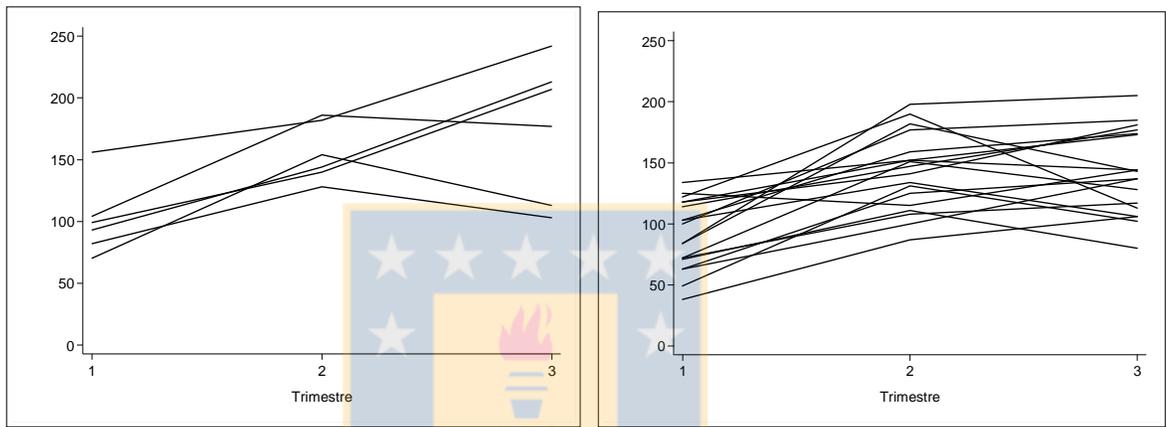
Trim.	Media	Mediana	Desv. estándar	Coef. de variación	Percentil 25	Percentil 75	Mín.	Máx.
1	91.71	89.5	28.01	30.5%	71.75	114.50	38	156
2	139.14	142.5	34.36	24.7%	114.00	155.25	56	198
3	143.11	140	45.39	31.7%	106.00	177.00	54	242

Figura 3.11: Distribución del colesterol LDL para cada trimestre de embarazo.



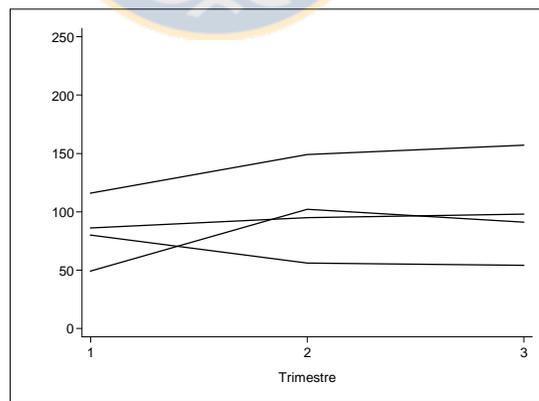
La Figura 3.12 muestra las curvas de colesterol LDL por grupos de edad, donde se observa que habría una tendencia a aumentar, con excepción del grupo de 35 y más, donde parece mantenerse constante. Además, pareciera que en el grupo más joven hay valores más altos que en los otros grupos.

**Figura 3.12: Curvas de colesterol LDL durante el embarazo, por grupo de edad.**



a) 19 años o menos.

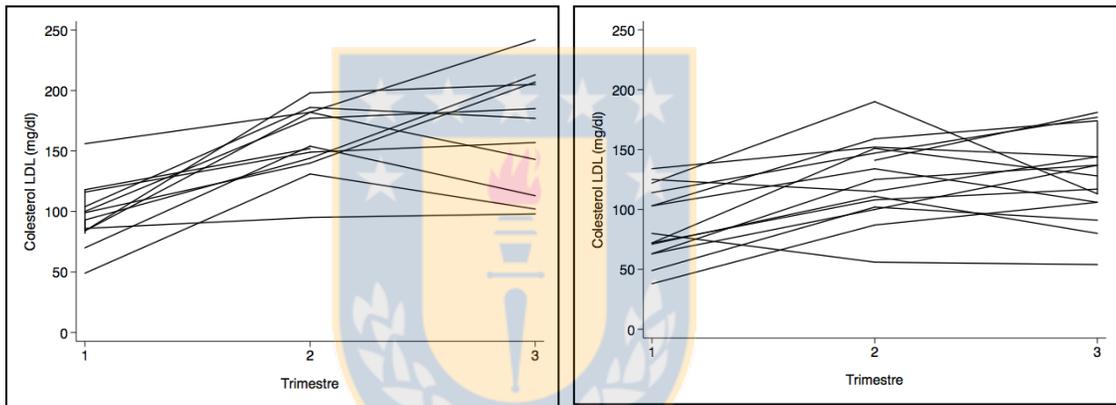
b) 20 a 34 años.



c) 35 años o más.

Al separar por estado nutricional, en la Figura 3.13 se observa que en los tres grupos considerados las curvas tienden a crecer con el progreso del embarazo, pero no se aprecian diferencias mayores entre los niveles de LDL.

Figura 3.13: Curvas de colesterol LDL durante el embarazo, por estado nutricional.

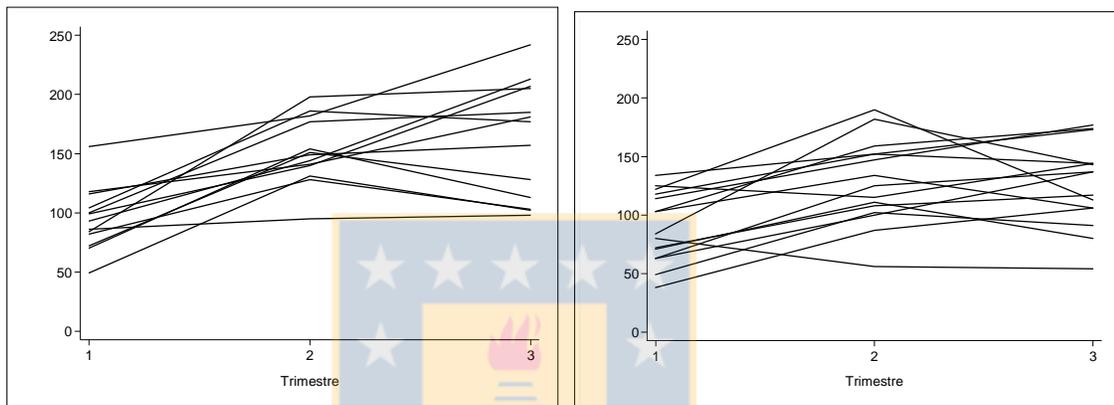


a) Normales.

b) Malnutrición por exceso.

En la Figura 3.14 se observa que el colesterol LDL en las mujeres primíparas tiende a aumentar más durante el embarazo y, en consecuencia, llegar a niveles más altos al final del período de gestación.

Figura 3.14: Curvas de colesterol LDL durante el embarazo, por paridad.



a) Primíparas.

b) Multíparas.

Se ajustó un modelo de efectos mixtos y se obtuvieron variaciones significativas para los controles trimestrales (*trim2* y *trim3*), y se determinó que el grupo de edad de 35 y más y la paridad explican significativamente las variaciones del colesterol LDL. Ninguna categoría del estado nutricional resultó significativa en el modelo.

Las estimaciones del modelo se muestran en la Tabla 3.6<sup>3</sup>. El valor del intercepto indica que el nivel promedio de colesterol LDL al inicio del embarazo es de 108.94 mg/dl. El coeficiente de *trim2* indica que en el segundo trimestre el colesterol LDL aumenta en promedio 47.43 mg/dl. Por su parte, el aumento promedio entre el inicio y el tercer trimestre es de 51.39 mg/dl, y el aumento del segundo al tercer trimestre es de 3.96 mg/dl en promedio. Las mujeres con 35 años o más presentan en promedio un nivel de colesterol LDL 36.22 mg/dl menor a las demás, ajustando por paridad. Las mujeres multíparas presentan en promedio un nivel de colesterol LDL 22.5 mg/dl menor a las primíparas, ajustando por grupo de edad.

Tabla 3.6: Estimaciones del ajuste de un modelo multinivel a los datos longitudinales de colesterol LDL.

Componente	Variable	Parámetro	Estimación	Error estándar	P
Parte fija	Intercepto**	$\beta_0$	108.94	8.19	0.000
	<i>trim2</i>	$\beta_1$	47.43	6.35	0.000
	<i>trim3</i>	$\beta_2$	51.39	6.35	0.000
	<i>edad35</i>	$\beta_3$	-36.22	13.66	0.008
	<i>Multípara</i>	$\beta_4$	-22.50	9.58	0.019
Parte aleatoria	Intercepto	$\sigma_0$	21.23	4.11	0.000*
	Error	$\sigma_\epsilon$	23.78	2.25	-

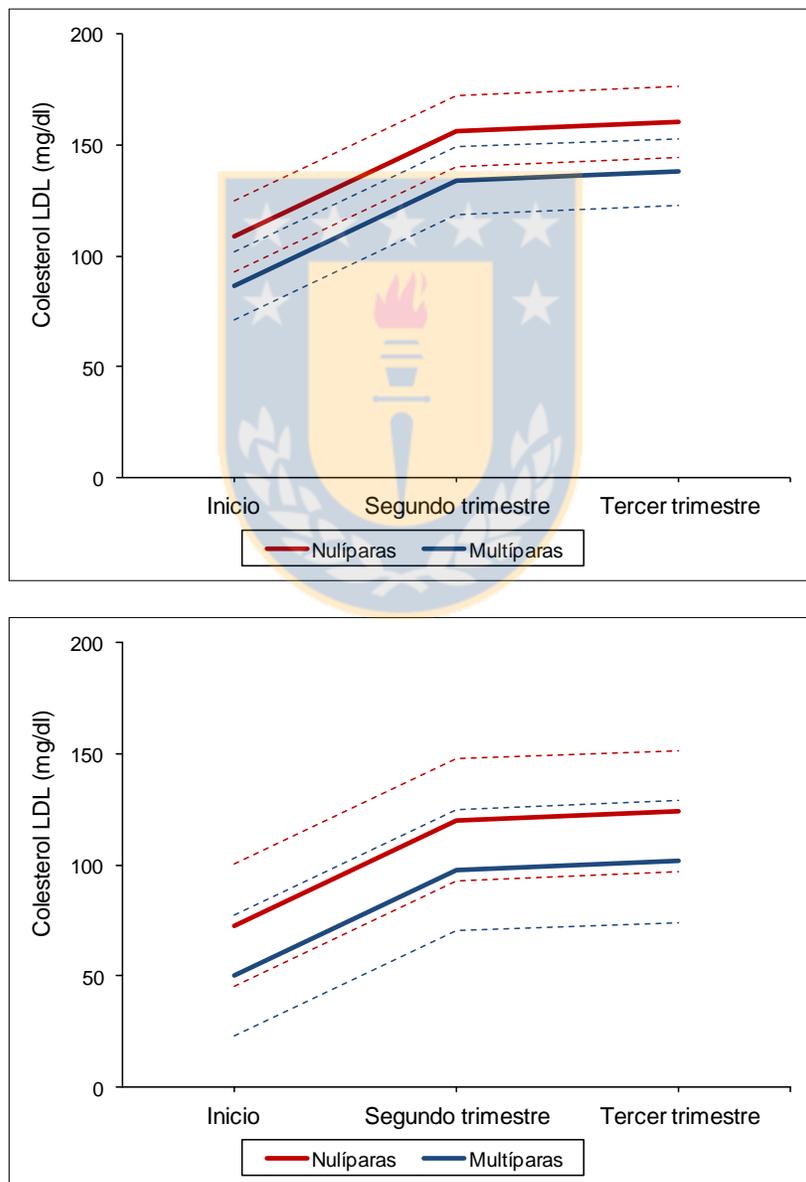
\* Prueba LR regresión multinivel vs regresión de un nivel

<sup>3</sup> El histograma y el gráfico Q-Normal indican que los residuos presentan una distribución aproximadamente normal (prueba Shapiro-Wilk:  $p=0.204$ ), con una media aproximadamente 0 ( $-3.78 \times 10^{-8}$ ) y desviación estándar 20.92.

\*\*Intercepto: al hacer la regresión lineal se obtiene la ecuación de la recta. Si uno quisiera graficar esa recta, el intercepto o beta0 es donde dicha recta cruza al eje vertical. La interpretación para efectos de estimación es que el intercepto es el valor promedio de la variable respuesta cuando todas las variables independientes o explicativas tienen valor cero

Finalmente, es posible estimar los niveles de colesterol LDL durante el embarazo para las mujeres del estudio. Estas curvas estimadas se muestran en la Figura 3.15, separadamente según grupo de edad y paridad, junto a sus intervalos de confianza de 95%.

**Figura 3.15: Estimación de colesterol LDL durante el embarazo, según grupo de edad y paridad, junto a los límites del intervalo de confianza de 95% (líneas punteadas).**



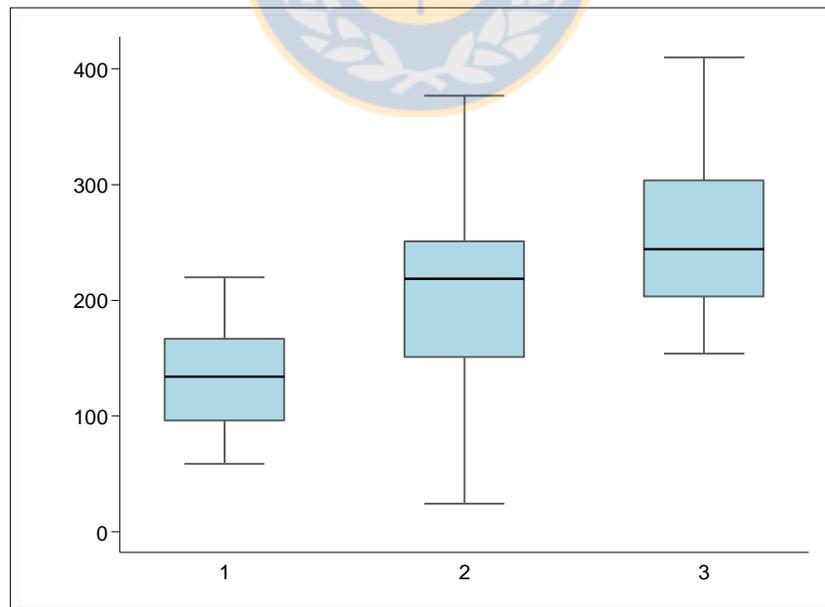
### 3.3. Triglicéridos.

La Tabla 3.7 muestra las medidas de resumen del nivel de triglicéridos para la muestra de mujeres. Se observa que los valores globales tienden a aumentar sostenidamente durante el embarazo, con la mayor dispersión en el segundo trimestre. En la Figura 3.16 se muestra un diagrama de cajas por trimestre, donde se comprueba visualmente lo señalado.

Tabla 3.7: Medidas de resumen del nivel de triglicéridos, en mg/dl.

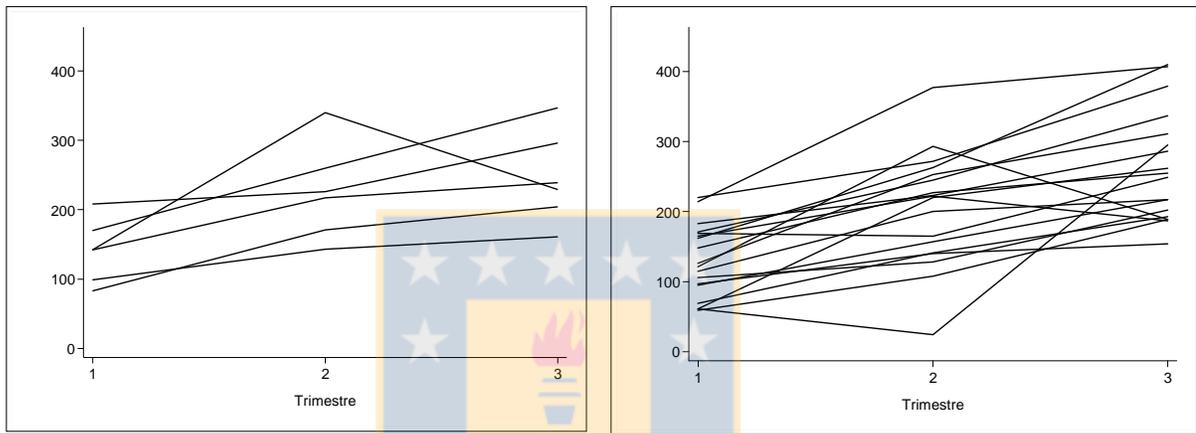
Trim.	Media	Mediana	Desv. estándar	Coef. de variación	Percentil 25	Percentil 75	Mín.	Máx.
1	132.00	134.0	47.43	35.9%	96.5	166.00	59	220
2	204.98	218.5	73.61	35.9%	154.0	250.00	24	377
3	259.82	244.0	71.80	27.6%	203.5	299.75	154	410

Figura 3.16: Distribución del nivel de triglicéridos para cada trimestre de embarazo.



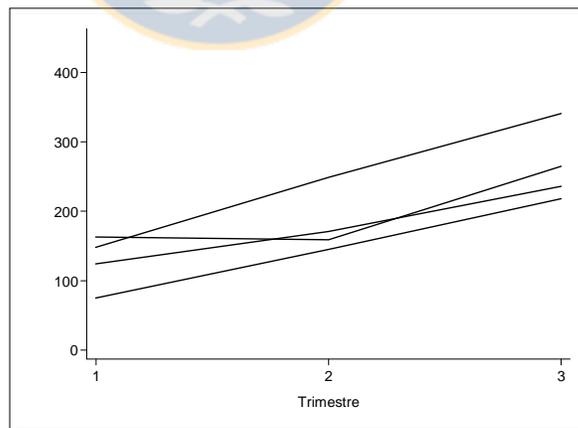
La Figura 3.17 muestra las curvas de triglicéridos por grupos de edad, donde se observa que la tendencia a aumentar se presenta en los tres grupos, con diferencias en la dispersión y en general con valores más bajos en el grupo de mujeres de 35 años y más.

Figura 3.17: Curvas de triglicéridos durante el embarazo, por grupo de edad.



a) 19 años o menos.

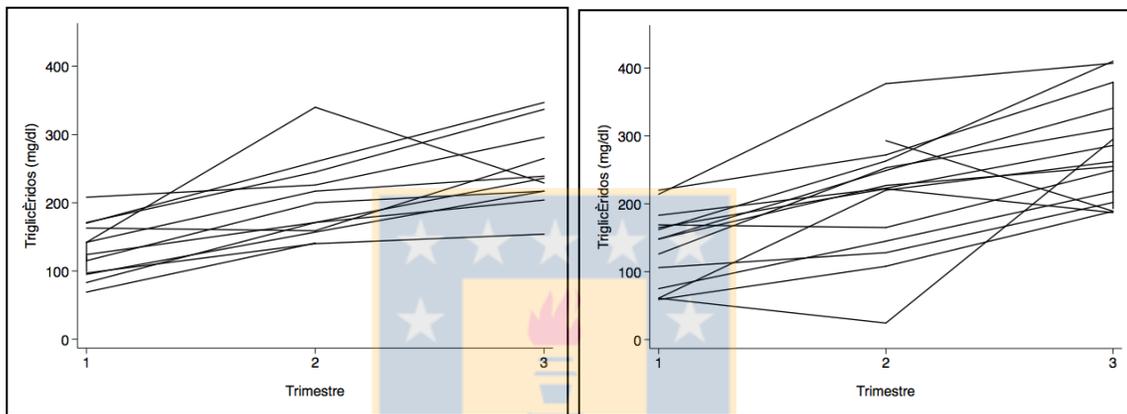
b) 20 a 34 años.



c) 35 años o más.

En la Figura 3.18 se muestran las curvas de triglicéridos para cada grupo según el estado nutricional. Se observa la tendencia a aumentar en los tres grupos, y se aprecia que en general tiende a haber valores más altos en las mujeres con sobrepeso y obesas, especialmente en estas últimas.

**Figura 3.18: Curvas de triglicéridos durante el embarazo, por estado nutricional.**

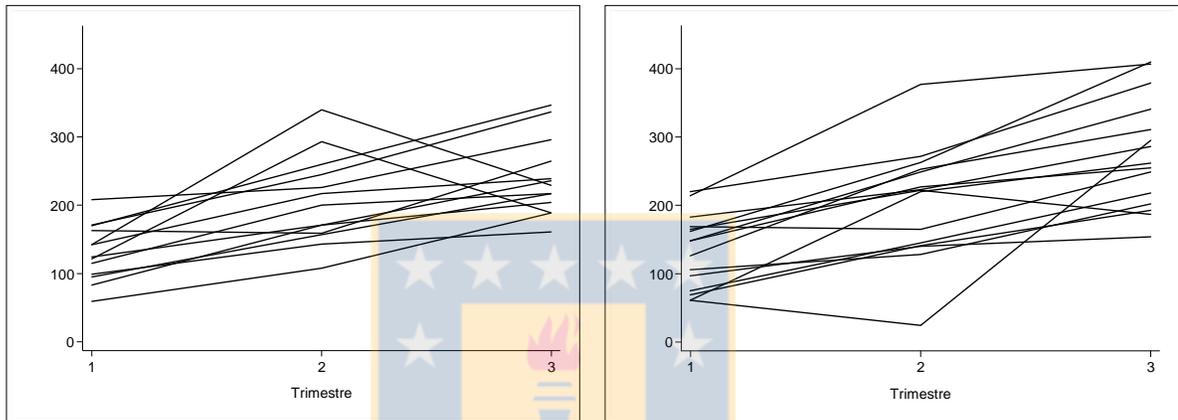


a) Normales.

b) Malnutrición por exceso.

Separando por paridad, en la Figura 3.19 se observa que las mujeres multíparas muestran un aumento más pronunciado, llegando a valores más altos de triglicéridos al final del embarazo.

Figura 3.19: Curvas de triglicéridos durante el embarazo, por paridad.



a) Primíparas.

b) Multíparas.

Las estimaciones del modelo se muestran en la Tabla 3.8<sup>4</sup>. El valor del intercepto indica que el nivel promedio de triglicéridos al inicio del embarazo es de 132 mg/dl. El coeficiente de *trim2* indica que en el segundo trimestre los triglicéridos aumentan en promedio 72.98 mg/dl, mientras que el aumento promedio entre el inicio y el tercer trimestre, dado por el coeficiente de *trim3*, es de 127.82 mg/dl. El aumento promedio del segundo al tercer trimestre es de 54.84 mg/dl.

Tabla 3.8: Estimaciones del ajuste de un modelo multinivel a los datos longitudinales de triglicéridos.

Componente	Variable	Parámetro	Estimación	Error estándar	P
Parte fija	Intercepto**	$\beta_0$	132.00	12.13	0.000
	<i>trim2</i>	$\beta_1$	72.98	11.26	0.000
	<i>trim3</i>	$\beta_2$	127.82	11.26	0.000
Parte aleatoria	Intercepto	$\sigma_0$	48.45	8.19	0.000*
	Error	$\sigma_\varepsilon$	42.12	3.98	-

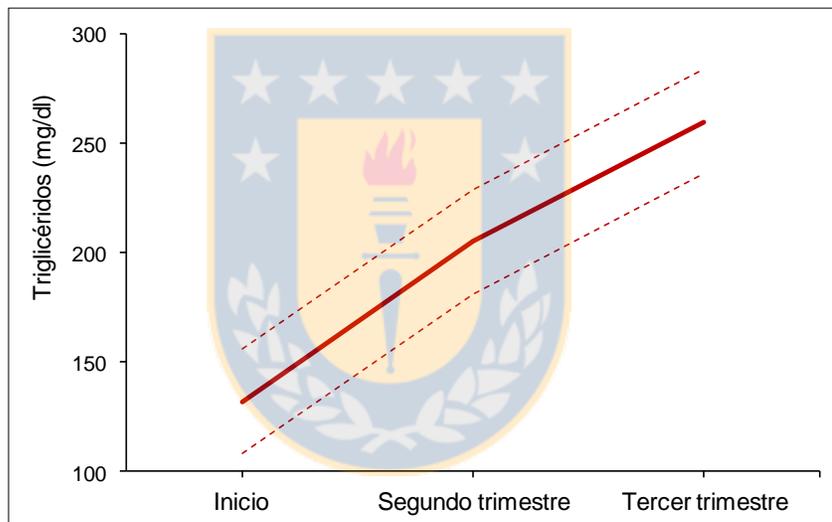
\* Prueba LR regresión multinivel vs regresión de un nivel

<sup>4</sup> El histograma y el gráfico Q-Normal indican que los residuos presentan una distribución que se aleja de la normal (prueba Shapiro-Wilk:  $p=0.007$ ), con una media aproximadamente 0 ( $1.15 \times 10^{-7}$ ) y desviación estándar 36.29. Sin embargo, la distribución condicional es normal para los trimestres 1 y 3 (prueba Shapiro-Wilk:  $p=0.642$  y  $p=0.403$ , respectivamente), rechazando la normalidad sólo para el trimestre 2 (prueba Shapiro Wilk:  $p=0.010$ ). Se aplica de todos modos el modelo teniendo en cuenta este incumplimiento parcial del supuesto de normalidad.

\*\*Intercepto: al hacer la regresión lineal se obtiene la ecuación de la recta. Si uno quisiera graficar esa recta, el intercepto o beta0 es donde dicha recta cruza al eje vertical. La interpretación para efectos de estimación es que el intercepto es el valor promedio de la variable respuesta cuando todas las variables independientes o explicativas tienen valor cero

La estimación del nivel de triglicéridos durante el embarazo, con un intervalo de confianza de 95%, para las mujeres del estudio se muestra en la Figura 3.20. En la figura antes citada se aprecia claramente la el aumento de los triglicéridos que tiene como función principal la preparación de la madre para la futura lactancia.

Figura 3.20: Estimación de triglicéridos durante el embarazo junto a los límites del intervalo de confianza de 95% (líneas punteadas).

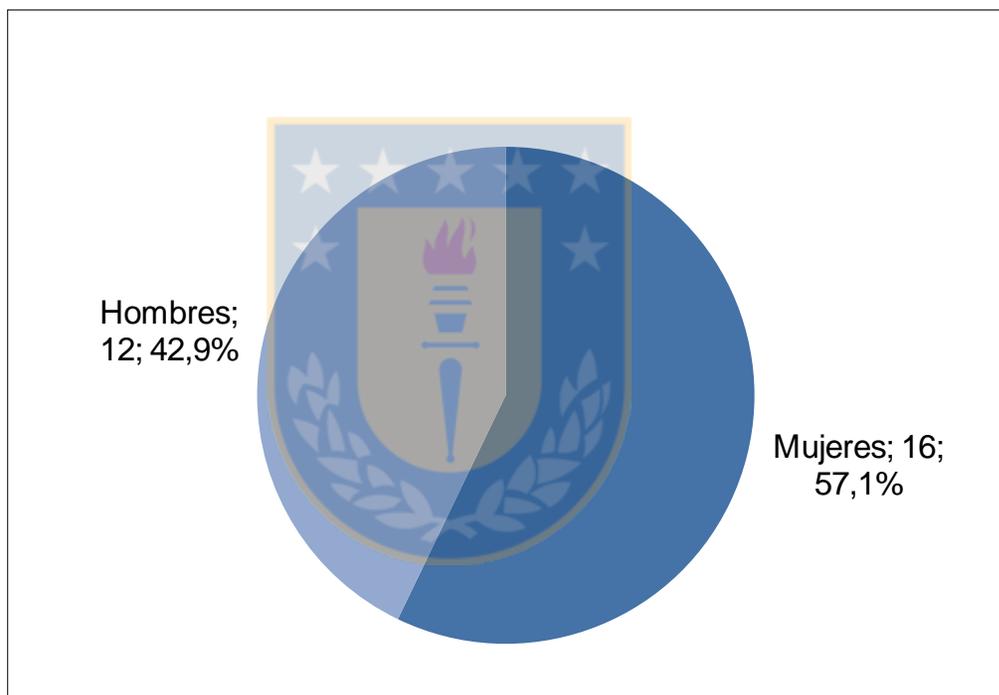


#### 4. Caracterización de Resultados Perinatales

Para las mujeres incluidas en el estudio no se registró ningún caso de muerte intrauterina.

4.1 Sexo de los Recién Nacidos: El 16 (57.1%) fueron mujeres y 12 (42.9%) fueron hombres, tal como se muestra en la Figura 4.1.

Figura 4.1: Distribución de sexo de los recién nacidos.



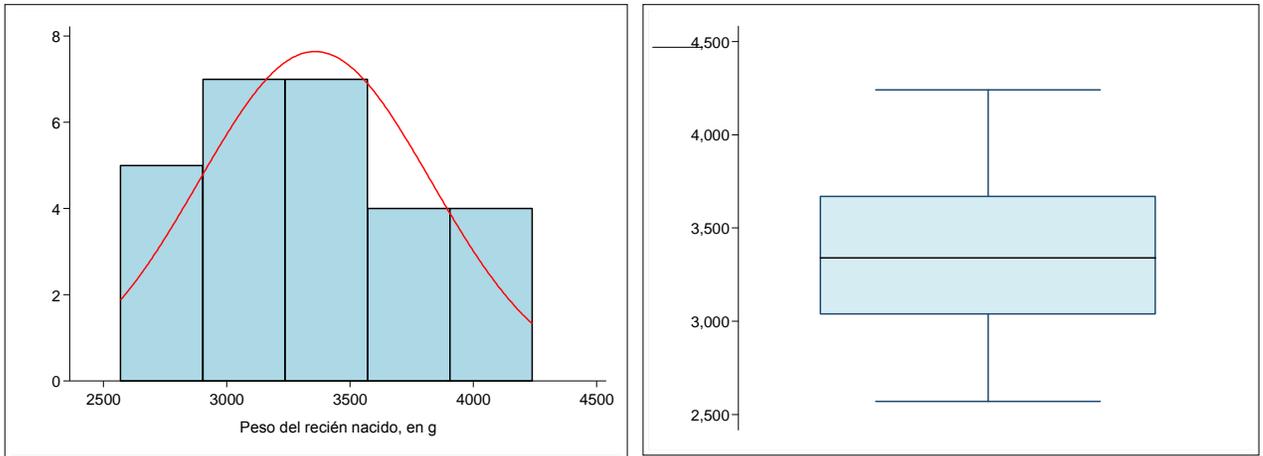
4.2. *Características Cuantitativas de los Recién Nacidos*: En la Tabla 4.1 se muestran las medidas de resumen de las características cuantitativas del recién nacido: peso, talla, circunferencia craneana y semanas de gestación al nacer según examen físico. De acuerdo a estos resultados y a los gráficos de distribución de las Figuras 4.2 a 4.5, se observa que en general los datos de estas variables son simétricos respecto a la media, con excepción de la circunferencia craneana. Es importante destacar que no hubo recién nacidos con bajo peso (menos de 2500 g), con talla menor a 44 cm ni con menos de 37 semanas de gestación<sup>5</sup>.

Tabla 4.1: Medidas de resumen de variables perinatales (del recién nacido).

Medida de resumen	Variable			
	Peso (g)	Talla (cm)	Circunferencia craneana (cm)	Semanas de gestación al nacer según examen físico
<b>Media</b>	3358.9	48.2	33.9	38.6
<b>Mediana</b>	3340.0	48.0	33.5	39.0
<b>Desviación estándar</b>	470.71	2.15	1.52	1.25
<b>Coefficiente de variación</b>	14.0%	4.5%	4.5%	3.2%
<b>Percentil 25</b>	3040.0	47.0	33.0	38.0
<b>Percentil 75</b>	3670.0	50.0	34.75	40.0
<b>Mínimo</b>	2570.0	44.0	31.0	37.0
<b>Máximo</b>	4240.0	52.0	37.0	41.1

<sup>5</sup> Si bien hay un caso que aparece con parto de pretérmino (ver Tabla 4.1), éste no tiene registradas las semanas de gestación al nacer.

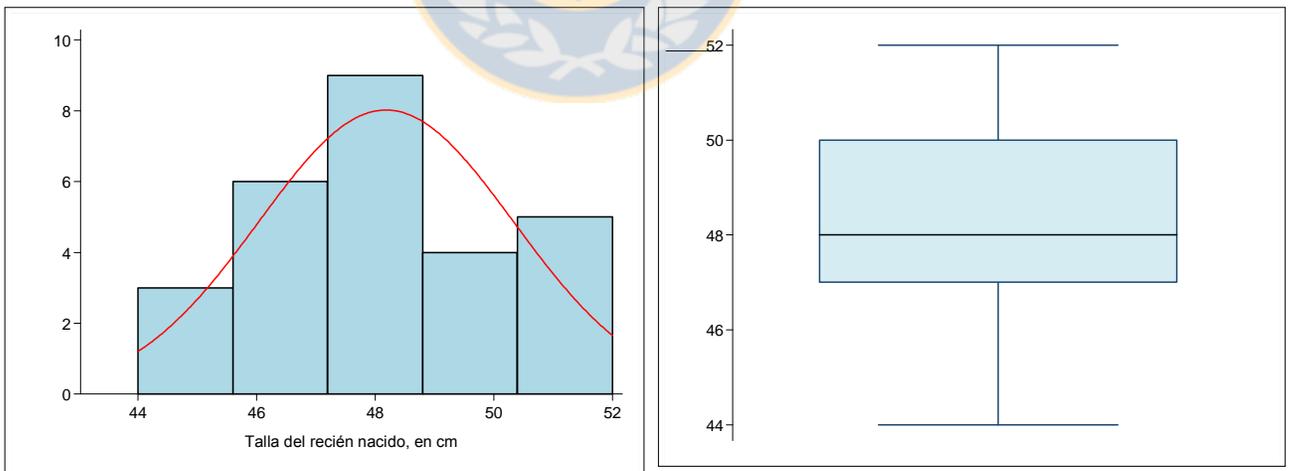
**Figura 4.2: Distribución del peso del recién nacido.**



a) Histograma (curva normal en rojo).

b) Diagrama de caja.

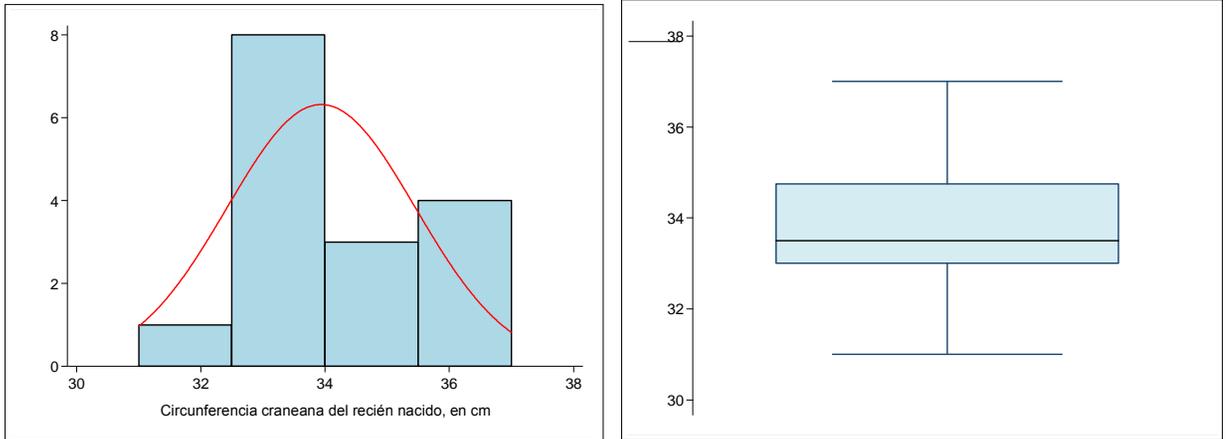
**Figura 4.3: Distribución de la talla del recién nacido.**



a) Histograma (curva normal en rojo).

b) Diagrama de caja.

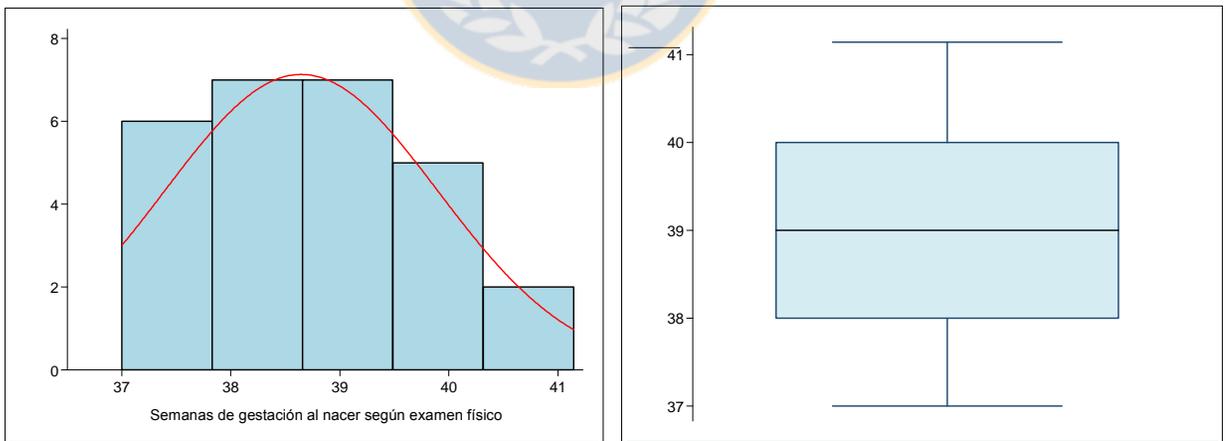
**Figura 4.4: Distribución de la circunferencia craneana del recién nacido.**



a) Histograma (curva normal en rojo).

b) Diagrama de caja.

**Figura 4.5: Distribución de la edad de gestación al nacer según examen físico.**



a) Histograma (curva normal en rojo).

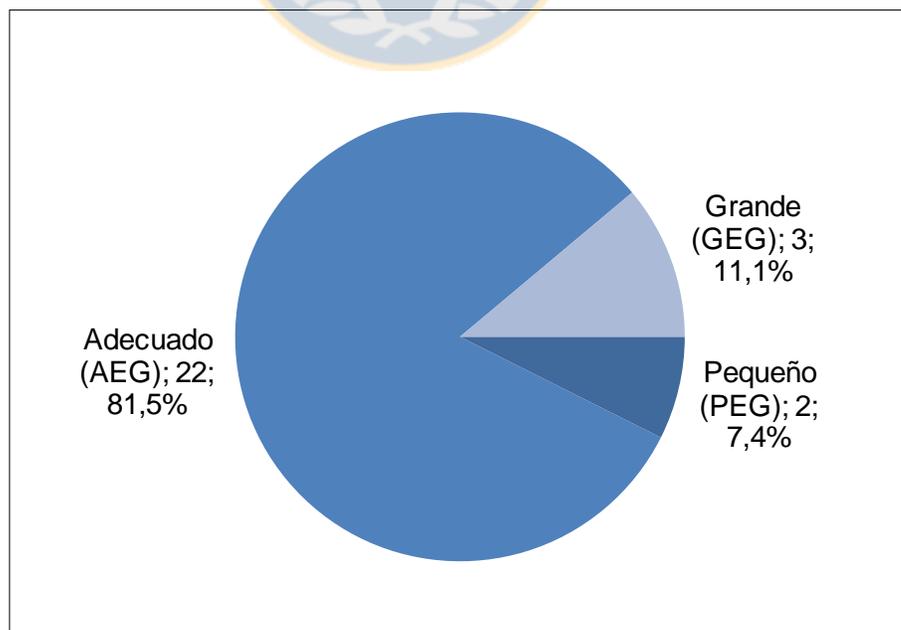
b) Diagrama de caja.

4.3 *Relación del Peso vs Edad Gestacional*: Respecto a la relación del peso vs edad gestacional al nacer, 22 (81.5%) recién nacidos tuvieron un peso adecuado a la edad gestacional, tal como se muestra en la Tabla 4.2 y en la Figura 4.6.

Tabla 4.2: Distribución de la relación del peso vs edad gestacional al nacer.

Categoría	Frecuencia	Porcentaje (%)
<b>Pequeño para la edad gestacional (PEG)</b>	2	7.4
<b>Adecuado para la edad gestacional (AEG)</b>	22	81.5
<b>Grande para la edad gestacional (GEG)</b>	3	11.1

Figura 4.6: Distribución de la relación peso vs edad gestacional al nacer.



4.4. *Puntaje de APGAR al minuto y a los 5 minutos:* Al minuto de vida 26 recién nacidos (92.8%) tuvieron un puntaje Apgar de 7, 9 o 10, sólo un recién nacido (3,6%) se mostro moderadamente deprimido con un Apgar 6. A los 5 minutos todos los recién nacidos tuvieron 9 o 10 puntos, donde prácticamente el 90% (24 recién nacidos) obtuvieron puntaje 10. La distribución del puntaje Apgar se muestra en la Tabla 4.3.

Tabla 4.3: Distribución del puntaje Apgar en los recién nacidos.

Puntaje	1 minuto		5 minutos	
	Frecuencia	Porcentaje (%)	Frecuencia	Porcentaje (%)
Normal (7-10)	26	96.3	27	100
Moderadamente Deprimido (4-6)	1	3.7	0	0

4.5. Variables: tipo de parto, reanimación respiratoria, resultado del examen físico, hospitalización y morbilidad del recién nacido.

Tabla 4.4: Distribución de variables: tipo de parto, reanimación respiratoria, resultado del examen físico, hospitalización y morbilidad del recién nacido.

Variable	Categorías	Frecuencia	Porcentaje (%)
<b>Tipo de parto según edad gestacional (28 casos)</b>	Pre-término	1	3.6
	Término	27	96.4
<b>Tipo de parto según Vía (19 casos)</b>	Normal	11	39.2
	Cesárea	8	28.6
	Fórceps	0	0.0
	Sin Información	9	32.1
<b>Reanimación respiratoria (12 casos)</b>	Sin reanimación	10	35.7
	Máscara	1	3.6
	Tubo	0	0.0
	O2 flujo libre (oxígeno)	1	3.6
	Sin Información	16	57.1
<b>Resultado del examen físico del recién nacido (15 casos)</b>	Normal	13	46.4
	Anormal	2	7.1
	Sin Información	13	46.4
<b>Hospitalización (12 casos)</b>	Hospitalizado	3	10.7
	No hospitalizado	9	32.1
	Sin Información	16	57.1
<b>Morbilidad (12 casos)</b>	No	9	32.1
	Sí	3	10.7
	Sin Información	16	57.1

## 5. Relación entre perfil lipídico y resultados perinatales:

5.1 *Tipo de parto según la vía:* De acuerdo al análisis descriptivo del apartado 4 (Tabla 4.4), el tipo de parto según la vía fue registrado sólo en 19 de los 28 nacimientos del estudio, por lo que no resultaría adecuado analizar si esta variable perinatal está explicada por el perfil lipídico, ya que no se podría afirmar que el resultado es representativo de la muestra analizada<sup>6</sup>. No obstante, teniendo presente la consideración anterior, se probó el ajuste de un modelo de regresión logística para la ocurrencia de cesárea (la codificación de la variable es 0 = Parto normal y 1 = Cesárea). Se consideraron como variables posiblemente explicativas las medidas del perfil lipídico, no resultando ninguna de ellas significativas en el modelo.

5.2 *Peso del recién nacido:* La Tabla 5.1 muestra los coeficientes de correlación lineal entre el peso del recién nacido y los parámetros del perfil lipídico durante el embarazo. Sólo son estadísticamente significativos los de colesterol total, HDL y LDL iniciales (con cursiva en la tabla), pero con valores moderados.

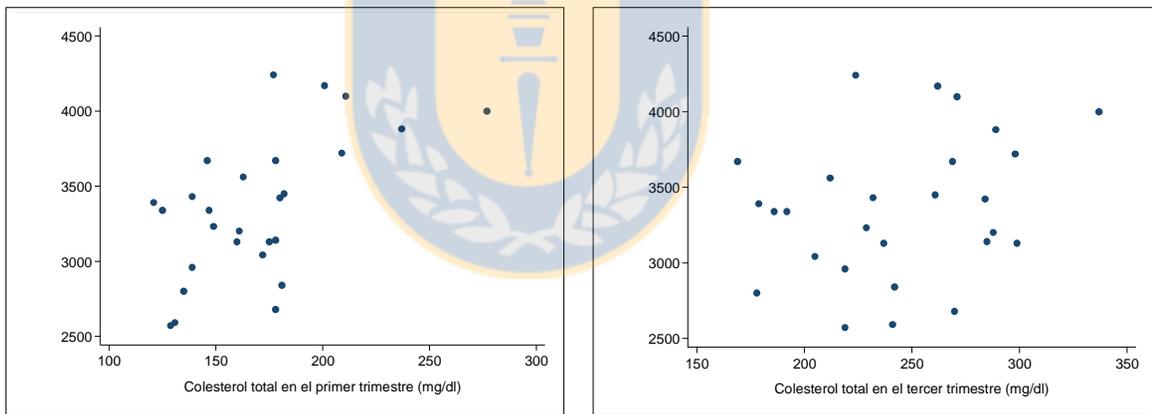
Tabla 5.1: Coeficientes de correlación lineal con el peso del recién nacido.

Colesterol total			Colesterol HDL			Colesterol LDL			Triglicéridos		
Trimestre			Trimestre			Trimestre			Trimestre		
1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
<i>0.59</i>	<i>0.28</i>	<i>0.26</i>	<i>0.51</i>	<i>0.20</i>	-	<i>0.45</i>	<i>0.11</i>	<i>0.24</i>	<i>0.18</i>	<i>0.14</i>	<i>0.03</i>
0	8	3	7	9	0.01	4	2	2	3	6	2
					0						

<sup>6</sup> Lo mismo ocurre con el tipo de parto según edad gestacional. Además, sólo hubo un nacimiento de pretérmino vs 28 de término, por lo que es insuficiente para analizar adecuadamente la existencia de asociación y menos aplicar algún modelo.

Se probaron modelos de regresión lineal con todas las medidas de perfil lipídico y también con las diferencias entre mediciones de distintos trimestres, utilizando el método automatizado para seleccionar variables explicativas *stepwise*, y el mejor modelo encontrado fue el que considera como variables explicativas los niveles de colesterol total al inicio y final del embarazo. La relación del peso al nacer es positiva con el colesterol total al inicio e inversa con el colesterol total al final de la gestación. Sin embargo, el coeficiente de determinación  $R^2$  es 0.449, es decir, el modelo explica menos del 50% de la varianza de la respuesta, lo que se considera pobre. Para visualizar esta situación se muestran la Figura 5.2, donde se observa que no hay una relación marcada entre las variables.

Figura 5.1: Diagramas de dispersión del peso al nacer con mediciones de colesterol total.



a) Colesterol total 1er Trimestre.

b) Colesterol total 3er Trimestre.

En conclusión, los datos no entregan evidencia de una relación estadística fuerte entre parámetros del perfil lipídico y el peso del recién nacido.

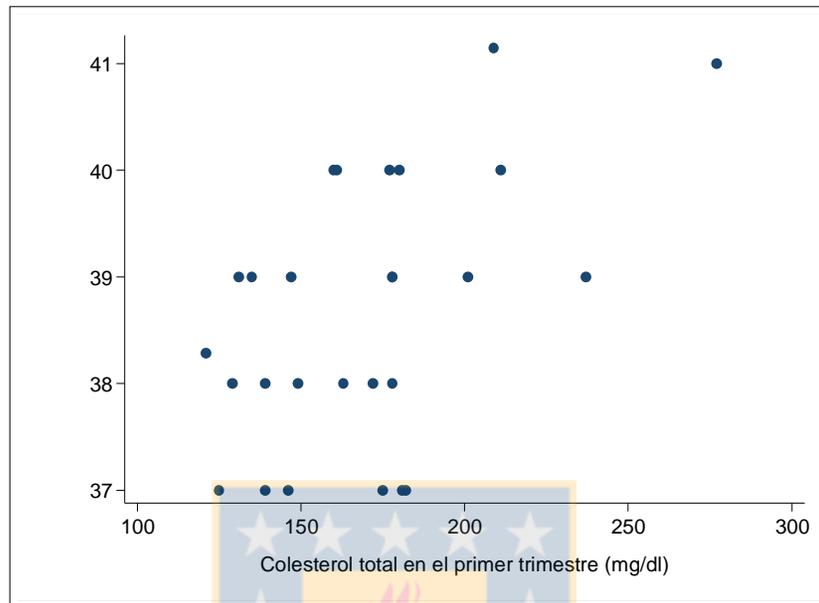
5.3 *Edad gestacional al nacer.* Los coeficientes de correlación lineal entre la edad gestacional al nacer y los parámetros del perfil lipídico durante el embarazo se muestran en la Tabla 5.2. Sólo son estadísticamente significativos los de colesterol total y LDL en los tres trimestres y el de colesterol HDL en el primer trimestre (con cursiva en la tabla), pero con valores moderados y bajos.

Tabla 5.2: Coeficientes de correlación lineal con la edad gestacional al nacer.

Colesterol total			Colesterol HDL			Colesterol LDL			Triglicéridos		
Trimestre			Trimestre			Trimestre			Trimestre		
1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
<i>0.51</i>	<i>0.41</i>	<i>0.48</i>	<i>0.42</i>	0.00	0.10	0.38	0.41	0.39	0.24	0.06	0.13
8	7	4	4	5	0	5	1	7	9	4	2

Al igual que para el peso al nacer, se probaron modelos de regresión lineal con todas las medidas de perfil lipídico y con las diferencias entre mediciones de distintos trimestres, utilizando el método automatizado para seleccionar variables explicativas *stepwise*, y el mejor modelo encontrado fue el que considera como variable explicativa el nivel de colesterol total al inicio del embarazo. La relación es positiva pero pequeña en magnitud, dado que el coeficiente de la regresión (pendiente) es significativo pero cercano a cero. El coeficiente de determinación  $R^2$  es 0.268, es decir, el modelo explica menos del 30% de la varianza de la respuesta, lo que se considera malo. La Figura 5.2 muestra que si bien hay una relación positiva, ésta no es importante.

Figura 5.2: Diagrama de dispersión de la edad gestacional al nacer con el colesterol total en el primer trimestre.



En conclusión, el colesterol total <200 mg/dl tiene una tendencia a concentrarse en el embarazo antes o a las 40 semanas de gestación. Estadísticamente no se muestra relación importante entre los parámetros del perfil lipídico y la edad gestacional al nacer.

## DISCUSIÓN

El principal objetivo de este estudio fue analizar los parámetros del perfil lipídico durante la gestación, su asociación con factores biomédicos y su relación con resultados perinatales. Los principales resultados indican que el colesterol total, el LDL y los triglicéridos, aumentan a lo largo de la gestación. Lapidus A.M., Orpi J. (2011), atribuyen al aumento de los estrógenos la elevación de la síntesis hepática de triglicéridos y la disminución de la actividad de la lipoproteinlipasa, el incremento de la concentración de lípidos séricos (colesterol, triglicéridos, LDL, VLDL), además señala que el aumento de los lípidos plasmáticos es paralelo al incremento de los estrógenos, progesterona y lactógeno placentario.

Estos resultados sugieren la necesidad de establecer rangos de variación normativa según trimestre que incluyan el indicador LDL.

Kuster (2010) señaló que la progesterona, aumenta la actividad de la lipasa hepática lo que trae como consecuencia una elevación de la concentración de lipoproteínas de alta densidad, lo cual no se replicó en nuestra investigación donde el HDL no presentó una variación significativa según trimestre de embarazo.

Es relevante señalar que el grupo de edad de 35 y más años, fue el único que presentó una diferencia significativa, siendo el colesterol total promedio de 43.53 mg/dl menos que las gestantes menores de 35 años. Esto puede sugerir que las mujeres de 35 años y más se encontraban en condiciones de salud favorables que posibilitaron la concepción y favorecieron la gestación.

Al igual que en otros estudios, el HDL tuvo una aparente disminución en el tercer trimestre, que se explica según Lapidus A.M., Orpi J. (2011) por una depleción de las reservas al final de la gestación.

El HDL presentó una menor variabilidad sobre todo en las mujeres con estado nutricional normal, esto puede sugerir que la alimentación y ganancia de peso influyen en el HDL.

Lapidus A.M., Orpi J. (2011) señala que el valor máximo de LDL es alcanzado a las 36 semanas de gestación, momento en el cual se observó en nuestra investigación que los valores globales de LDL tienden a estabilizarse. Kusters (2010), determinó que los niveles de colesterol materno y posteriormente el C-LDL, aumentan aproximadamente en un 30 a un 50% durante el embarazo, como resultado de la mejoría de la síntesis del colesterol en el hígado, probablemente como consecuencia del incremento de los niveles de estrógeno como dijimos anteriormente. Esos resultados son consistentes con los encontrados en nuestra investigación.

Se observó que los valores globales de los Triglicéridos tienden a aumentar sostenidamente durante la gestación en los distintos grupos etarios, Kusters (2010) señala que los niveles de triglicéridos pueden aumentar incluso 3 veces en comparación a niveles pre-concepcionales y Osorio (2003) explica que la función principal del aumento de los triglicéridos al tercer trimestre es la preparación para la futura lactancia.

Altan O., Günay C., Hasan K., Gülay H (2010) señalan que todas las condiciones del perfil lipídico alterado se ven exacerbadas frente a la obesidad materna, sin embargo, en nuestra investigación este aumento sólo fue significativo para los triglicéridos, encontrándose valores más elevados en mujeres con sobrepeso y con obesidad.

Según paridad, las multíparas mostraron un aumento más pronunciado de triglicéridos, alcanzando los valores más altos al final del embarazo, esto hallazgo concuerda con lo encontrado por Brizzi en 1999.

El colesterol inicial tiene un valor positivo de 13 (p-value= 0.000), por lo que la relación con el peso al nacer es positiva. El coeficiente del colesterol total al final del embarazo es de -5.51 (p-value=0.047), lo que indica que la relación es negativa con el peso al nacer. Cabe destacar que el modelo obtenido es pobre y no tiene capacidad explicativa (o predictiva) para el peso del recién nacido. Kushtagi P., Arvapally S. por su parte consideraron predictor a los triglicéridos de la mitad del embarazo considerándolos incluso como predictores independientes del peso al nacer.

La relación entre la edad gestacional al nacer considera como variable explicativa el nivel de colesterol total al inicio del embarazo es decir que conociendo el valor del colesterol total al inicio del embarazo se podría estimar el valor promedio del peso al nacer, no obstante la relación es positiva pero pequeña en magnitud (sólo explicaría el 26.8%), es decir los datos no mostraron una relación estadística importante entre los parámetros del perfil lipídico y la edad gestacional al nacer, Por otra parte Steffen et al. (2007) comenta que se han sugerido que el metabolismo del colesterol puede jugar un papel importante en el parto prematuro y/o en el peso al nacer.

Ekhaton C.N. and Ebomoyi M.I. (2012) demostró asociación positiva entre los triglicéridos maternos elevados y el riesgo de preeclampsia. No obstante este estudio reconoce algunas limitaciones como el tamaño muestral, que inicialmente contaba con 92 mujeres y se redujo a 28, esto conlleva a considerar como criterio de exclusión a cualquier gestante que cursara con alguna patología obstétrica, es debido a lo anterior que la asociación de perfil lipídico y riesgo de preeclampsia o de restricción de crecimiento intrauterino (RCIU) no pudo ser estudiado.

En la investigación de Khoury J. et al (2005) se asoció el valor inicial del colesterol LDL con la probabilidad de parto prematuro. La incidencia de parto prematuro a nivel mundial es del 10% y en Chile la tasa se encuentra en un 5-6 %, en nuestra investigación de 28 gestantes sólo 1 presentó parto prematuro, al ser tan pequeña la muestra se hace insuficiente analizar adecuadamente la existencia de asociación entre parto prematuro y perfil lipídico y menos aplicar algún modelo.

Bhasin K.K. et al. (2009) afirma que el estado nutricional materno y los niveles plasmáticos de colesterol contribuyen al riesgo de insuficiencia placentaria, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), bajo peso al nacer y parto pretérmino. Por nuestra parte, para el modelo de efectos mixtos el estado nutricional no resultó significativo como respuesta a los parámetros del perfil lipídico, sólo se observó un aumento de triglicéridos en las mujeres con sobrepeso y valores aún mayores en las obesas. Por lo explicado anteriormente, no fue posible considerar la restricción de crecimiento o el parto prematuro para los modelos.

En cuanto a las limitaciones del estudio, el tamaño de la muestra es reducido, lo que disminuye la capacidad de generalizar estos resultados a otras poblaciones u otros contextos. Los resultados son representativos para la comuna de Cauquenes y no son extrapolables para otras comunas de Chile. Es recomendable para próximos estudios, considerar un muestreo estratificado a lo largo del país que considere un número mayor de mujeres.

Cabe destacar que este estudio es de tipo longitudinal, con seguimiento de las gestantes desde el ingreso a control prenatal hasta el término de la gestación, un estudio similar a este no fue posible encontrar al revisar investigaciones de este tema, tanto a nivel nacional como internacional.

La Guía Perinatal del Ministerio de Salud (2003), indica los siguientes valores como rangos normales en gestantes: Colesterol Total 180-280 mg/dl y Triglicéridos <260 mg/dl, estos valores no están distribuido según trimestre de gestación, ni se indica cuales deberían ser los valores de HDL Y LDL. Lo anterior demuestra la importancia de replicar este estudio con las consideraciones muestrales antes mencionadas, iniciando así una línea de investigación, que no solo permita conocer los rangos normales del perfil lipídico en los diferentes trimestres, sino investigar cual debiera ser el manejo de las gestantes que sobrepasen los rangos normales.



## CONCLUSIÓN

A través de este estudio fue posible analizar los parámetros del perfil lipídico durante la gestación y su asociación con factores biomédicos y resultados perinatales.

El Colesterol total, Colesterol LDL y los Triglicéridos presentaron un aumento a lo largo de la gestación. Por su parte, el Colesterol HDL no presentó una variación significativa según trimestre, sólo tuvo una aparente disminución al tercer trimestre.

Analizando los factores biomédicos del grupo control, se concluye que en relación a la edad el colesterol total promedio es 43.53 mg/dl menos en las gestantes mayores de 35 años. Las mujeres en los grupos "extremos" de edad presentan un nivel de HDL en promedio 7.49 mg/dl menor que las del grupo de edad intermedio (20-34 años). La relación entre el grupo de edad y el HDL es significativa de acuerdo al modelo ajustado. Respecto al LDL, se encontró una relación significativa de acuerdo a los resultados del modelo ajustado, las edades "extremas superiores" se correlacionarían inversamente con el nivel de LDL. Por último en relación a los triglicéridos por grupos de edad, se observa en general valores más bajos en el grupo de mujeres de 35 años y más.

No se muestra evidencia que indique que el estado nutricional o la paridad expliquen la variación del colesterol total ni del colesterol HDL durante la gestación, (no se encontró una asociación estadística entre ambas variables). La variación de LDL tampoco se asoció al estado nutricional, no obstante en las primíparas tiende a aumentar el LDL, llegando a niveles más elevados al final de la gestación. En tanto, en los triglicéridos se aprecia que en general tiende a haber valores más altos en las mujeres con sobrepeso y obesas, especialmente en estas últimas lo mismo ocurre con las múltíparas.

Analizando la relación entre los parámetros del perfil lipídico y resultados perinatales, se encontró que el colesterol total al inicio de la

gestación tiene una relación positiva con el peso al nacer, no obstante el colesterol total al final de la gestación tiene una relación inversa con el peso al nacer. Entre los parámetros del perfil lipídico y la edad gestacional al nacer sólo son significativos, con valores moderados y bajos, el colesterol total y el C-LDL en los tres trimestres, por su parte el C- HDL es significativo sólo en el primer trimestre.

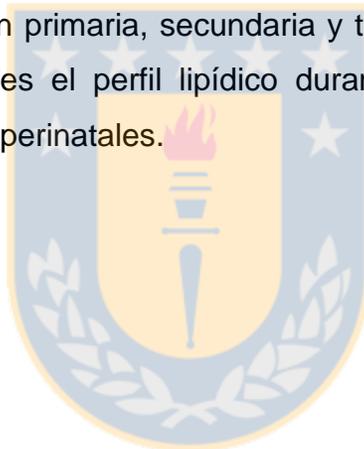
Finalmente, según lo planteado anteriormente la primera hipótesis:” Los cambios en los parámetros del perfil lipídico durante la gestación están relacionados con factores biomédicos presentes durante éste período”. Fue confirmada parcialmente al igual que la segunda hipótesis: “Los cambios en los parámetros del perfil lipídico durante la gestación están asociados a los resultados perinatales”.



## PROYECCIONES SOBRE LA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

Postulando a proyecto FONIS un estudio similar a este, de corte longitudinal, con seguimiento de las gestantes desde el control pre-concepcional hasta el control de la diada o primer control niño sano, utilizando un muestreo estratificado a lo largo del país considerando un número mayor de mujeres y con auto-registro de alimentación. Lo anterior permitiría formular un perfil de riesgo de hipercolesterolemia en mujeres que acuden a solicitar control pre-concepcional, estandarizando las mediciones del perfil lipídico pre-concepcionalmente y durante la gestación.

Esto impactaría favorablemente la salud de la gestante al tomar medidas de prevención primaria, secundaria y terciaria. Manteniendo dentro de los rangos normales el perfil lipídico durante la gestación se lograría mejorar los resultados perinatales.



## BIBLIOGRAFÍA

- [1] Altan O., Günay C., Hasan K., Gülay H. Atherogenic index of plasma ( $\log_{10}$  triglyceride/high-density lipoprotein2cholesterol) predicts high blood pressure, diabetes, and vascular events. *Journal of Clinical Lipidology* 2010, (4): 89-98,
- [2] Bhasin K.K. et al. Maternal Low-Protein Diet or Hypercholesterolemia Reduces Circulating Essential Amino Acids and Leads to Intrauterine Growth Restriction. *Diabetes* 2009, (58): 559-66.
- [3] Brizzi P., et al. Lipoprotein metabolism during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999, 181(2):430-4.
- [4] Daniele S.M, et al. Rango de referencia para las lipoproteínas de baja densidad oxidadas en embarazadas normolipémicas. *Rev Bioquímica y Patología Clínica* 2007, 71 (1): 27-30.
- [5] Editorial Nutrition. Severe hypertriglyceridemia complicating pregnancy, management by dietary intervention and u-3 fatty acid supplementation. Elsevier. 2009, (25):1098–99.
- [6] Ethier-Chiasson M. et al., Influence of maternal lipid profile on placental protein expression of LDLr and SR-BI. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2007, (359):8-14.
- [7] Ekhaton C.N. and Ebomoyi M.I. Blood glucose and serum lipid profiles during pregnancy. *African Journal of Diabetes Medicine*. 2012, 20 (1):16-20.

- [8] Documento oficial del país. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Guía Perinatal, editorial CEDIP, Saniago, Chile, 2003. 403 - 420.
- [9] Kallen C.B. Steroid hormone synthesis in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am.* 2004, (31):795–816.
- [10] Khoury J. y cols. Effect of a cholesterol-lowering diet on maternal, cord, and neonatal lipids, and pregnancy outcome: A randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2005, (193):1292-301.
- [11] Kushtagi P., Arvapally S. Maternal mid-pregnancy serum triglyceride levels and neonatal birth weight. *International J of Gynecology and Obstetric.* 2009, 106 (3): 258-9.
- [12] Kusters D.M, et al. Dilemmas in treatment of familial hypercholesterolaemia during pregnancy. *The Netherlands Journal of Medicine, Review.* 2010, 68 (7-8): 299-303.
- [13] Laboratorio Clínico Cauquenes. Valores de Referencia Perfil lipídico.Chile. 2011.
- [14] Lapidus A.M., Orpi J. Modificaciones fisiológicas durante el embarazo. Pérez A, Donoso E. editors. *Obstetricia.* Santiago de Chile: Mediterraneo: 2011, 210-23.
- [15] Manten G.T.R. et al. The role of lipoprotein (a) in pregnancies complicated by pre-eclampsia. *Medical Hypotheses.* 2005, (64):162–69.

- [16] Osorio J.H. Metabolismo de los lípidos durante el embarazo. Rev Colomb Obstet Ginecol 2003, 54 (2): 97-106.
- [17] Palinski W. and Napoli C. The fetal origins of atherosclerosis: maternal hypercholesterolemia, and cholesterol-lowering or antioxidant treatment during pregnancy influence in utero programming and postnatal susceptibility to atherogenesis. FASEB J. 2002, 16 (11):1348-60.
- [18] Plösch T. y cols. Cholesterol Transport by the Placenta: Placental Liver X Receptor Activity as a Modulator of Fetal Cholesterol Metabolism?. Placenta. 2007, (28): 604-10.
- [19] Rosso P.P. Y Mardones F.J. Nutrición y embarazo. Pérez A, Donoso E. Editores. Obstetricia. Santiago de Chile, Editorial Mediterráneo: 1999, 233-44.
- [20] See-Ling L., Sirajudeen K., Hamid Jan J. Increase in maternal adiposity and poor lipid profile is associated with oxidative stress markers during pregnancy. Preventive Medicine. 2013, (57):41-44.
- [21] Smeadts H.P.M. A derangement of the maternal lipid profile is associated with an elevated risk of congenital heart disease in the offspring. Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases 2012, (22): 477-85.
- [22] Steffen et al. Maternal and fetal variation in genes of cholesterol metabolism is associated with preterm delivery. J Perinatol. 2007, 27 (11): 672–80.

- [23] Tanja G., et al. Maternal lipid profile during early pregnancy and pregnancy complications and outcomes: The ABCD Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012, 97(11):3917-25.
- [24] Wollett L.A. Maternal cholesterol in fetal development: transport of cholesterol from the maternal to the fetal circulation1–5. *Am J Clin Nutr.* 2005,(82):1155– 61.



## ANEXOS

### CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN INVESTIGACIÓN:

A través de éste documento tomo conocimiento de la posibilidad de participar de la investigación a cargo de la Matrona María Carolina Rodríguez Domínguez.

Esta investigación desea detallar los cambios que ocurren en: el colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y los Triglicéridos a lo largo de los meses de embarazo y que cosas ocurridas durante esos meses pueden alterarlos. Una vez nacido mi bebé se relacionara si el colesterol y los triglicéridos afectaron en algo su salud.

Si Yo \_\_\_\_\_ RUT \_\_\_\_\_ acepto participar de la Investigación doy mi consentimiento para que junto a los tres set de exámenes que se tomaran durante el embarazo examinen mi perfil lipídico, lo que no implica pinchazos adicionales ni cobros extra por estos exámenes. Además, en el caso de que los exámenes resulten alterados podré ser atendida por la nutricionista o el médico según corresponda. Los resultados de la investigación pueden ser publicados pero mi identidad permanecerá en secreto.

Nadie me ha obligado a participar y si no lo deseo o quiero retirarme nadie tomara ninguna medida en mi contra. Se aclararon todas las dudas que tenía por la matrona que me informo sobre la investigación:

---

Por todo lo anterior:(coloque una X según su decisión de participar de la investigación).

Si autorizo \_\_\_\_\_ o No autorizo \_\_\_\_\_

Firma de la usuaria: \_\_\_\_\_

O su tutor.

Agradecida de antemano.

María Carolina Rodríguez Domínguez, Matrona Investigadora.