

DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE GRANADA



MEMORIA DE TESIS DOCTORAL
para optar al
GRADO DE DOCTOR
EN
PEDIATRIA Y PUERICULTURA

TITULO

"LIPIDOS SERICOS EN EL
PERIODO PERINATAL"

Granada, Marzo 1.989

AUTORA
LDA. CRISTINA CAMPOY FOLGOSO

BECARIA
FUNDACION LEVIRI



ACTA DE GRADO DE DOCTOR

DOCTORANDO D.^a CRISTINA CAMPOY FOLGOSO
 LICENCIADO EN MEDICINA Y CIRUGIA por la Universidad de GRANADA
 PROGRAMA DE DOCTORADO PEDIATRIA Y PUERICULTURA
 DEPARTAMENTO RESPONSABLE RADIOLOGIA Y PEDIATRIA
 TITULO DE LA TESIS "LIPIDOS SERICOS EN EL PERIODO PERIÑATAL"
 DIRECTOR/ES DR. DON JUAN ANTONIO MOLINA FONT

TUTOR DR. DON ROGELIO BAYES GARCIA

TRIBUNAL

PRESIDENTE D. Fermín Sáenz de Medina Cortés
 VOCALES D. Manuel Hernández Rodríguez Madrid
 D. Rafael Jiménez González Barcelona
 Dña Gloria Urbano Valles
 SECRETARIO D. Antonio Valenzuela Ruiz

Reunido el día de la fecha el Tribunal nombrado para el Grado de Doctor de D.^a CRISTINA CAMPOY FOLGOSO éste procede al acto de mantenimiento y defensa de la Tesis Doctoral.

Terminado dicho acto y contestadas las objeciones formuladas por el Tribunal, éste le calificó APTO "CUM LAUDE" (POR UNANIMIDAD)

Granada 29-Mayo-1984

El Secretario del Tribunal,

EL PRESIDENTE,

Fermín Sáenz de Medina Cortés

Fdo.: Fermín S. Medina C.

Antonio Valenzuela Ruiz

Antonio Valenzuela Ruiz.

Fdo.:

EL VOCAL,

Manuel Hernández Rodríguez

Fdo.: MANUEL HERNÁNDEZ

EL VOCAL,

Rafael Jiménez González

Fdo.: RAFAEL JIMÉNEZ

EL VOCAL,

Gloria Urbano Valles

Fdo.: GLORIA URBANO

GRUPO DE INVESTIGACION

DENOMINACION

"NUTRICION-METABOLISMO INFANTIL"
UNIVERSIDAD DE GRANADA

DIRECTOR

Prof. J.A. MOLINA FONT
CATEDRATICO DE PEDIATRIA Y PUERICULTURA

INVESTIGADORES "SENIOR"

Prof. ROGELIO BAYES GARCIA
PROFESOR TITULAR DE PEDIATRIA Y PUERICULTURA

Prof. EDUARDO NARBONA LOPEZ
PROFESOR TITULAR DE PEDIATRIA Y PUERICULTURA

Prof. JOSE MALDONADO LOZANO
PROFESOR TITULAR DE PEDIATRIA Y PUERICULTURA

INVESTIGADORES "JUNIOR"

Prof. JOSE LUIS GARCIA SALMERON
PROFESOR ASOCIADO DE PEDIATRIA Y PUERICULTURA

Ldo. CARLOS ACAL GUTIERREZ
BECARIO DEL MINISTERIO DE EDUCACION Y CIENCIA

Lda. CRISTINA CAMPOY FOLGOSO
BECARIA DE LA FUNDACION LEVIRI

Lda. MARIA RAMIREZ GONZALEZ
FACULTAD DE FARMACIA

A MIS PADRES
A MIS HERMANOS
A VALENTIN
A ROGELIO

CERTIFICACIONES

TESIS DOCTORAL

DON JUAN ANTONIO MOLINA FONT, CATEDRATICO DE PEDIATRIA Y
PUERICULTURA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA Y DIRECTOR DEL
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA Y PUERICULTURA DEL HOSPITAL
UNIVERSITARIO DE GRANADA

CERTIFICA: Que CRISTINA CAMPOY FOLGOSO, Licenciada en
Medicina y Cirugía General por la Universidad de Granada, ha
realizado el Programa de Doctorado en "Pediatria y
Puericultura", correspondiente a los estudios universitarios
de tercer ciclo, y el Proyecto de Investigación prospectiva
para la confección de su Memoria de TESIS DOCTORAL con el
título "LIPIDOS SERICOS EN EL PERIODO PERINATAL" bajo mi
tutela y dirección, y optar al grado de DOCTOR EN PEDIATRIA
Y PUERICULTURA por esta Universidad. Completado el Programa
de Doctorado y finalizado el Proyecto de Investigación con
un aprovechamiento "Sobresaliente", estoy conforme para que
sea presentado, leído y defendido ante el Tribunal que le
sea asignado para su juicio crítico.

Granada 28 de Febrero de 1.989

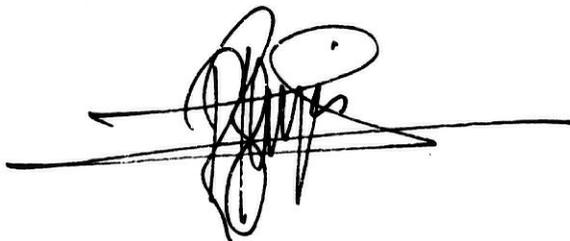


Fdo. Prof. JUAN ANTONIO MOLINA FONT
CATEDRATICO DE PEDIATRIA Y PUERICULTURA
UNIVERSIDAD DE GRANADA

DON ROGELIO BAYES GARCIA, PROFESOR TITULAR DE PEDIATRIA Y PUERICULTURA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA Y JEFE DE SERVICIO DE RECIEN NACIDOS DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA Y PUERICULTURA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO "SAN CECILIO" DE GRANADA

CERTIFICA: Que CRISTINA CAMPOY FOLGOSO, Licenciada en Medicina y Cirugía General por la Universidad de Granada, ha realizado el Programa de Doctorado en "Pediatria y Puericultura", correspondiente a los estudios universitarios de tercer ciclo, y el Proyecto de Investigación prospectiva para la confección de su Memoria de TESIS DOCTORAL con el título, "LIPIDOS SERICOS EN EL PERIODO PERINATAL" bajo mi tutela y dirección, y optar al grado de DOCTOR EN PEDIATRIA Y PUERICULTURA por esta Universidad. Completado el Programa de Doctorado y finalizado el Proyecto de Investigación con un aprovechamiento "Sobresaliente", estoy conforme para que sea presentado, leído y defendido ante el Tribunal que le sea asignado para su juicio crítico.

Granada 28 de Febrero de 1.989

A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke at the end, positioned above a solid horizontal line.

Fdo. Prof. ROGELIO BAYES GARCIA
PROFESOR TITULAR DE PEDIATRIA Y PUERICULTURA
UNIVERSIDAD DE GRANADA

DON EDUARDO NARBONA LOPEZ, PROFESOR TITULAR DE PEDIATRIA Y
PUERICULTURA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA Y JEFE DE SECCION
DE NEONATOLOGIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GRANADA

CERTIFICA: Que CRISTINA CAMPOY FOLGOSO, Licenciada en
Medicina y Cirugía General por la Universidad de Granada, ha
seleccionado la casuística bajo los criterios y pautas del
Servicio de Recién nacidos, y según el objetivo propuesto
para el Proyecto de Investigación prospectiva titulado
"LIPIDOS SERICOS EN EL PERIODO PERINATAL" para la confección
de su Memoria de Tesis Doctoral, bajo mi supervisión.
Revisada esta memoria estoy conforme en que sea presentada,
leída y defendida ante el Tribunal que le sea asignado para
su juicio crítico.

Granada 28 de Febrero de 1.989



Fdo. Prof. EDUARDO NARBONA LOPEZ
PROFESOR TITULAR DE PEDIATRIA Y PUERICULTURA
UNIVERSIDAD DE GRANADA



UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular

Granada,

DON JOSE ANTONIO GOMEZ CAPILLA, CATEDRATICO DE BIOQUIMICA Y BIOLOGIA MOLECULAR DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA

CERTIFICA: Que CRISTINA CAMPOY FOLGOSO, Licenciada en Medicina y Cirugía General ha realizado bajo mi dirección y supervisión las determinaciones analíticas explicitadas en la metodología bioquímica de la presente Memoria de Tesis Doctoral, para optar al grado de Doctor en Pediatría y Puericultura por la Universidad de Granada, determinaciones que son la base del estudio bioquímico de la misma.

Hago constar, así mismo, que su actitud, constancia y perseverancia han hecho que obtenga un aprovechamiento "Sobresaliente" en el aprendizaje y desarrollo de las técnicas de laboratorio que se han llevado a cabo.

Granada 28 de Febrero de 1.989

Fdo. Prof. JOSE ANTONIO GOMEZ CAPILLA
CATEDRATICO DE BIOQUIMICA Y BIOLOGIA MOLECULAR
FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE GRANADA

AGRADECIMIENTOS

EL PROYECTO DE INVESTIGACION que a continuación se presenta y que tengo el honor de someter al autorizado y elevado criterio del TRIBUNAL DESIGNADO para su valoración y juicio crítico, es el resultado de varios años de trabajo y constituye un acontecimiento de enorme satisfacción personal por cuanto supone la coronación de una serie de esfuerzos iniciados al ingreso en la FACULTAD DE MEDICINA de la UNIVERSIDAD DE GRANADA.

Justo es reconocer que este trabajo no es absolutamente una labor individual, ni en la motivación ni en la realización. La primera es la identificación con todos y cada uno de, como me agrada llamarles con orgullo, "MIS MAESTROS", que han intentado inculcar en mí lo mejor de sí mismos. La segunda es el resultado de un equipo multidisciplinario, cuyo denominador común es el "espíritu universitario" en su saber "ser y estar", el cual por encima de sus posibles imperfecciones como humanos, anteponen el quehacer altruístico que exige esta dedicación de investigador y docente.

Cuando tuve la enorme fortuna de ser incluida en esta "línea de investigación departamental", no podía entrever que ello conllevaría horas de esfuerzo y sinsabores que se verían, no sólo compensadas, sino superadas por enormes satisfacciones. Se me presen-

tó la ocasión de trabajar, hombro a hombro, con MAESTROS a los que más adelante haré mención especial, pero también aprendí de otras muchas personas que habitualmente quedan en el anonimato.

Desde el primer día que me integré como alumno interno en el DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA fui acogida con verdadera confianza y atención por parte de mis tutores y directores, que me brindaron la oportunidad de colaborar en el área de investigación pediátrica con la realización de la "Tesina de Licenciatura", y más tarde admitida en el PROGRAMA DE DOCTORADO EN PEDIATRIA Y PUERICULTURA. Todos los PROFESORES que forman el "Cuerpo Docente" del Departamento me dispensaron toda clase de facilidades para la realización de mi trabajo de investigación dedicado al estudio del "METABOLISMO DE LOS LIPIDOS PLASMATICOS EN EL PERIODO PERINATAL". Por ello, quiero manifestar públicamente mi más sincera y profunda gratitud a mi MAESTRO, Profesor D. JUAN ANTONIO MOLINA FONT, Catedrático de Pediatría de la Universidad de Granada y Director del Departamento de Pediatría de la Universidad de Granada, a quien debo además de la tutoría, dirección y supervisión de este trabajo, mi identificación por los conocimientos acerca del "niño" en su sentido más amplio, desde que tuve la gran suerte de recibir de él las primeras leccio-

nes de la disciplina en el período de Licenciatura, identificación que se ha venido acrecentando con sus permanentes enseñanzas. El acierto de este trabajo sólo ha sido posible si uno tiene en cuenta el alto nivel de su capacidad docente e investigadora y su gran riqueza humana.

Al Profesor D. ROGELIO BAYES GARCIA que supo captar mi inquietud y valorar mis actitudes y posibilidades en el campo de la investigación pediátrica y que aceptó la doble condición de tutor en el Programa de Doctorado en Pediatría y Puericultura de la Universidad de Granada y director de esta Memoria de Tesis Doctoral en Pediatría y Puericultura, le expreso mi gratitud más sincera. Su contagiosa e inagotable perseverancia, paciencia y dedicación, que unido a una extraordinaria capacidad de orden en su trabajo, preparación científica e investigadora y dimensión humana, han posibilitado la culminación de este estudio. De él he aprendido el verdadero valor de la dedicación de una vida al estudio e investigación pediátrica. Sus acertados consejos y su meticulosidad en el trabajo diario han sido mi mayor acicate.

La investigación pediátrica actual en el campo de la Neonatología, sobre todo en el recién nacido prematuro, donde existen grandes lagunas en los conocimientos de los fenómenos fisiológicos y fisiopatológicos es imperativo contar con la colaboración interdisciplinaria sobre todo de fisiólogos y bioquímicos. Por ello, justo es reconocer y agradecer el apoyo recibido del DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada, que puso a mi disposición las esmeradas, complejas y laboriosas técnicas de laboratorio para la realización de las determinaciones bioquímicas base de este estudio, y sobre todo, a los Profesores y Doctores que con sus amplios, profundos y constatados conocimientos las llevaron a cabo. Mencionándoles quiero hacer públicas mi admiración y gratitud. A los Profesores DON CARLOS OSORIO PELAEZ y DON JOSE ANTONIO GOMEZ CAPILLA, directores y coordinadores de un serio equipo de investigación; al Profesor DON BENIGNO

NEIRA ANTONIO, que como Jefe de Servicio de Bioquímica del Hospital Universitario de Granada ha supervisado y verificado las técnicas y resultados; a las Doctoras M^a DOLORES CANO PARRA, ANTONIA BLAZQUEZ ORTIZ y CARMEN SANCHEZ NAVARRO, que siempre han estado dispuestas a trabajar conmigo y para mí. A todos ellos, muchas gracias.

Quiero manifestar mi especial reconocimiento y gratitud a todos y cada uno de los miembros del Departamento de Pediatría, en especial a los médicos del Servicio de Recién Nacidos, Profesor DON ANTONIO VALENZUELA RUIZ, Profesor Titular de Pediatría de la Universidad de Granada, y las Doctoras D^{ña}. M^a JOSE MIRAS BALDO y D^{ña}. ELISA LOZANO ARRANS. A todos ellos gracias por sus enseñanzas y apoyos técnicos y humanos.

Quiero hacer mención aparte y destacada del Profesor DON EDUARDO NARBONA LOPEZ, Profesor Titular de Pediatría de la Universidad de Granada y Jefe de Sección del Servicio de Recién Nacidos del Hospital Universitario "San Cecilio" de Granada, ya no sólo por su constante colaboración desinteresada en esta investigación, sino por sus permanentes palabras y hechos de apoyo ante las eventualidades negativas, si así se las quiere llamar, que surgen a lo largo de un trabajo de investigación.

No puedo olvidar a las Profesoras D^{ña}. MERCEDES LOSCERTALES ABRIL y D^{ña}. ANGELA RUIZ EXTREMEIRA, Profesoras Asociadas de Pediatría de la Universidad de Granada, que si bien han tenido una relación indirecta con la realización de este estudio, si debo manifestar mi identificación con su forma de trabajo, su inquietud investigadora y docente, que en los aspectos de formación pediátrica a su lado he tenido la suerte de percibir. Ellas me han ayudado a imprimirle carácter al trabajo, por ello, muchas gracias.

A los Profesores DON GABRIEL GALDO MUÑOZ, DON ANTONIO MUÑOZ HOYOS, DON JOSE MALDONADO LOZANO, Profesores Titulares de Pediatría de la Universidad de Granada; D^{ña}. CONCEPCION ROBLES VIZCAINO, DON EMILIO DEL MORAL ROMERO

AGRADECIMIENTOS

y DON JOSE LUIS GARCIA SALMERON, Profesores Asociados de Pediatría de la Universidad de Granada, quiero expresar mi gratitud por las enseñanzas, las palabras y hechos de apoyo, de ellos recibidas.

A mis amigos y compañeros residentes, becarios de formación investigadora y médicos alumnos del tercer ciclo de estudios universitarios, por sus estímulos, comprensión y atenciones que en todo momento han tenido conmigo, creando un verdadero ambiente de estudio y trabajo universitario, que han simplificado y facilitado la realización de este Proyecto de Investigación, quiero manifestar mi admiración y gratitud. Especialmente deseo destacar de entre todos ellos a la Lda. PILAR QUILES GUARDIA, a la Lda. JUANA RODRIGUEZ y al Profesor DON JOSE LUIS GARCIA SALMERON, quienes en distintas vertientes del metabolismo de los lípidos en el recién nacido, iniciaron los primeros pasos en las que hoy estamos trabajando con verdadero tesón, el Ldo. JOSE M^a GOMEZ VIDA, médico residente de Pediatría del Hospital Clínico Universitario "San Cecilio" de Granada, el Ldo. CARLOS ACAL GUTIERREZ, becario de Profesorado y Personal Investigador del Ministerio de Educación y Ciencia (Universidad de Granada), el Ldo. EMILIO PEREZ BONILLA, alumno de tercer ciclo del Programa de Pediatría y Puericultura de la Universidad de Granada, y yo misma.

A los médicos asistenciales del Departamento de Pediatría, que día a día durante varios años me han transmitido sus conocimientos y me han brindado su amistad, quiero manifestarles mi más expresivo agradecimiento y dejar constancia de que todos y cada uno de ellos al dedicarme su atención, tiempo y cariño han dejado su huella en mí, y digno es reconocerlo que de cada uno de ellos me llevo lo mejor de sus enseñanzas, de sus valías personales y profesionales.

Al personal de enfermería, auxiliar de clínica, auxiliar de laboratorio y auxiliar administrativo, que por encima de sus obligaciones profesionales y laborales, han sabido en todo momento colaborar conmigo para que

este trabajo de investigación culminara con éxito, mi más sincero reconocimiento y gratitud.

Deseo destacar el estímulo y la ayuda incondicional de las Instituciones y de las Autoridades Universitarias, especialmente del Ilmo. Sr. DECANO de la FACULTAD de MEDICINA de GRANADA, Profesor DON VICENTE PEDRAZA MURIEL, sin la cual sería imposible la realización de cualquier trabajo de investigación.

Aunque en situación controvertida por las circunstancias actuales de la asistencia sanitaria en todo el ámbito nacional, sin el estímulo, la comprensión y las facilidades del actual equipo direccional del HOSPITAL UNIVERSITARIO "SAN CECILIO" DE GRANADA, hubiera sido, si no imposible, si mucho más difícil la realización de este estudio, que en alguna medida nos hacen mantener la esperanza de que en un futuro inmediato podamos seguir haciendo válido que investigar es "enseñar y asistir mejor", o que una buena asistencia pediátrica es imposible sin una buena investigación y una mejor enseñanza de la Pediatría.

Quiero expresar mis más sinceras gracias por la confianza depositada en mí por el Comité de Selección de Investigación de la FUNDACION LEVIRI que me ha seleccionado para la realización de un Proyecto de Investigación acerca del "Metabolismo de los lípidos en el período perinatal" y del que esta Memoria es base fundamental.

A la Sociedad de Pediatría de Andalucía Oriental, particularmente a su Presidente, Prof. JUAN ANTONIO MOLINA FONT, y a los miembros del Comité de Selección de Trabajos Científicos, que han seleccionado 10 aportaciones científicas preliminares de esta Memoria de Tesis Doctoral para ser presentadas en Congresos y Reuniones Científicas, y cuya finalidad no era otra que la de someter al juicio crítico de los Comités de Selección de trabajos el merecimiento de ser contrastadas en las Ponencias de los mismos y extraer de dicha crítica aspectos que mejoraran los resultados y conclusiones finales. Así mismo,

AGRADECIMIENTOS

agradecer el honor de haberme otorgado el "Premio de Nutrición Infantil 1.987" por el trabajo titulado: "Perfil de lípidos del plasma: reflejo de la adaptación al estrés del parto y al semiayuno del período neonatal inmediato-precoz", en íntima relación con esta Memoria de Tesis Doctoral.

A mis padres, que trataron de inculcarme el amor por el estudio y los conocimientos, que con sus esfuerzos, sus sacrificios, su generosidad, su dedicación y su cariño hacia mí, han sido un apoyo y estímulo constantes, haciendo posible que consiga presentar esta Memoria de Tesis Doctoral en Pediatría y Puericultura para optar al grado máximo de universitaria, como culminación de un camino que ellos labraron. A mi hermana y hermano, que conmigo han compartido momentos de desazón al identificarse con las dificultades a superar, y sin cuya comprensión y ayuda

hubiera sido más ardua la andadura por este trabajo. A mi querido Valentín que ha estado permanentemente a mi lado, estimulándome con cariño al estudio, aún en los largos períodos de ausencia, condicionados por la dedicación que requiere el realizar un trabajo de investigación, comprensible gracias a su condición de universitario.

A todos los niños que constituyen el bien máspreciado de la humanidad, fuente y guía de nuestros conocimientos y motivo de nuestra inquietud por la consecución del mejor estado de salud y felicidad posibles, queremos expresar nuestra gratitud y aunque en este trabajo quedan expresados en algo tan frío como parámetros numéricos, no es así en nuestro espíritu en el que perdurarán de manera muy especial al haber sido protagonistas activos y anónimos. A todos y a cada uno de ellos, muchísimas gracias.

INDICE DE ABREVIATURAS

ACAT: acetil-CoA:colesterol acil-transferasa	FCF: frecuencia cardíaca fetal
ACT: carnitin-acil transferasa	g.l.: grados de libertad
ACTH: hormona adenocorticotropa	gr.: gramo(s)
ADP: adenosin difosfato	Hb: hemoglobina
AEG: adecuado para la edad gestacional	Hb _{A1} : Hemoglobina glicosilada
AG: ácido(s) graso(s)	HPL: lactógeno placentario
NGL: ácido(s) graso(s) libre(s)	HDL: Lipoproteína(s) de alta densidad
NGL-CoA: ácido graso libre-CoA	HDLc: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad
AMPc: adenosin monofosfato cíclico	HDLn: lipoproteína(s) de alta densidad naciente(s)
APO A: apoproteína A	HL: lipasa hepática
APO B: apoproteína B	HMG-CoA reductasa: Hidroximetilglutaril-CoA
APO C: apoproteína C	IDL: lipoproteína(s) de densidad intermedia
APO D: apoproteína D	INT: azul de yodo-nitro-tetrazolio
APO E: apoproteína D	Kg: kilogramo(s)
APO F: apoproteína F	l: litro(s)
ATP: adenosin trifosfato	LCAT: lecitin colesterol-acil-transferasa
AU: arteria umbilical	LDL: lipoproteína(s) de baja densidad
C, CT: colesterol total	LDLc: colesterol unido a lipoproteína(s) de baja densidad
CE: colesterol esterificado	LP: lipoproteína(s)
CL: colesterol libre	LPL: lipoprotein lipasa
CoA: coenzima A	m: metro(s)
CU: cordón umbilical	mEq: miliequivalente(s)
d: densidad	mg: miligramo(s)
dl: decilitros	MG: monoglicérido(s)
DNA: ácido desoxirribonucleico	microl: microlitro(s)
DS: desviación estándar	mm: milimetro
EFA: ácido(s) graso(s) esencial(es)	mmol: milimol(es)
EG: edad gestacional	
F: tratamiento estadístico: F de Snedecor	
F: fosfolípidos	

ABREVIATURAS

NAD+: dinucleótido de nicotinamida y adenina
NADH: dinucleótido de nicotinamida y adenina reducido
NADP+: dinucleótido de nicotinamida y adenina fosfato
NADPH: dinucleótido de nicotinamida y adenina fosfato reducido
nm: nanometro(s)
nmol: nanomol(es)
NS: estadísticamente no significativo
p: nivel de significancia
PEG: pequeño para la edad gestacional
Qm: quilomicron(es)
r: coeficiente de correlación "r" de PEARSON
R-ala: R-alanina
R-glu: R-glutamato
RN: recién nacido(s)
RNA: ácido ribonucleico
r.p.m.: revoluciones por minuto
R-val: R-valina
S.F.A.: sufrimiento fetal agudo
SNC: sistema nervioso central
SEM: error estandar de la media
t: t de STUDENT
TG: triglicéridos
UI: unidades internacionales
VHDL: lipoproteína(s) de muy alta densidad
VLDL: lipoproteína(s) de muy baja densidad
VLDLc: colesterol unido a lipoproteína(s) de muy baja densidad
VLDL_n: lipoproteína(s) de muy baja densidad naciente(s)
VU: vena umbilical

RESUMEN

TITULO

"LIPIDOS SERICOS EN EL PERIODO PERINATAL"

PALABRAS CLAVE: *Recién Nacido. Gestante. Hipoxia intraparto. Lípidos séricos.*

ocasionalmente sufrir daños deletéreos que comprometan el normal desarrollo del nuevo ser.

El advenimiento de nuevas técnicas micro-métricas para la determinación de lípidos, lipoproteínas y apoproteínas del plasma, junto con una ampliación y profundización en los conocimientos del metabolismo de los lípidos y la nueva tecnología médica aplicada, como la nutrición parenteral total en Neonatología, donde la utilización de emulsiones grasas se hace necesaria para el aporte calórico y para subvenir a las necesidades de ácidos grasos esenciales, de enorme importancia estructural y funcional, ha conllevado soluciones y paralelamente nuevos problemas que significan un reto para el neonatólogo y el investigador.

La transición de la vida uterina a la extrauterina es, probablemente, la situación más crítica que en condiciones fisiológicas pasará el ser humano a lo largo de su vida. El feto y el recién nacido, en este evento, es llevado a una situación metabólico-funcional límite, con altos riesgos para la vida u

Uno de los cambios metabólicos de mayor repercusión del humano nada más nacer, dejando al margen las modificaciones de la hemato-sis, es la utilización de sustratos lipídicos para la obtención de energía en lugar de hidratos de carbono como venía haciendo en la vida uterina. Este fenómeno implica radicales modificaciones en los sistemas de "esterificación-lipólisis-reesterificación" de los lípidos de reserva en el tejido adiposo, así como importantes cambios en el perfil de lípidos del plasma, en sus sistemas de transporte (lipoproteínas) y aún en todos los mecanismos implicados en el intercambio y redistribución en las lipoproteínas (apoproteínas, enzimas -LCAT-, sistema "colesterol esterificado/proteínas de intercambio", etc.). Todos estos sistemas y modificaciones impuestas por el hecho de nacer, empiezan a ser, tan sólo, parcialmente conocidos. A ello, habría que añadir varios problemas adicionales que se pueden plantear como cuestiones a resolver: a) ¿En qué medida el patrón de

lípidos maternos influye sobre el crecimiento y desarrollo fetal y las condiciones del nacimiento?; b) y además, ¿qué ocurre con los nacidos inmaduros?, por el momento se están describiendo infiltraciones grasas en vasos pulmonares, probablemente implicados en la patogenia de la displasia broncopulmonar y de fosfolípidos en el hígado en relación a la administración de emulsiones grasas a este tipo de neonatos; c) y además, ¿qué acontece cuando el feto sufre una hipoxia intraparto?, se sabe, por estudios previos, que se modifica la redistribución del colesterol en las lipoproteínas del plasma respecto a los recién nacidos normales. Entonces, deben de acontecer modificaciones en los sistemas de esterificación y transferencia de colesterol, pudiendo ello tener repercusiones en estructuras y funciones derivadas de su metabolismo. Estas cuestiones requerirán, a buen seguro, algo más que un sólo planteamiento de estudio para ser clarificadas.

OBJETIVO

Analizar: a) El patrón de lípidos, lipoproteínas y apoproteínas maternos y fetales en el momento del parto, estableciendo comparaciones e interrelaciones que puedan contribuir a una mayor comprensión fisiológica del metabolismo de los lípidos en la gestantes y el recién nacido en situación crítica. b) Estudiar el comportamiento del patrón de lípidos y lipoproteínas materno-fetales en situación de hipoxia fetal intraparto. c) Determinar las diferencias del patrón de lípidos y lipoproteínas que muestran los recién nacidos pretérmino frente a los niños que completan la gestación. d) Analizar, en el período neonatal precoz de semiayuno, la evolución del perfil de lípidos y lipoproteínas, relacionadas fundamentalmente con la utilización de las grasas como principio inmediato energético de primer orden.

MATERIAL Y METODO

Casística

Se estudia el perfil de lípidos, lipoproteínas y apoproteínas en sangre de vena umbi-

lical de 125 recién nacidos de 28 a 42 semanas de edad gestacional, con un peso al nacimiento entre 1000 y 4740 g. y un pH de arteria umbilical entre 6.75 y 7.36. Se subdividen: a) según la madurez fetal, para un mismo grado de estrés intraparto; b) según el grado de acidosis intraparto para una madurez fetal homogénea. 2) Concomitantemente se estudia el perfil de lípidos, lipoproteínas y apoproteínas en sangre venosa de 82 madres en el momento del parto, estableciendo las diferencias y relaciones existentes con los mismos parámetros biológicos en sus hijos. 3) En sangre venosa de 41 recién nacidos de madurez y grado de acidosis homogéneos con una selección de 109 niños en los que se ha determinado el perfil de lípidos y lipoproteínas en sangre venosa de cordón umbilical, se estudian las modificaciones en el transcurso de las horas siguientes al nacimiento.

Bioquímica

Colesterol total (CT) y unido a lipoproteínas de alta densidad (HDLc), triglicéridos (TG), fosfolípidos (F) mediante micrométodos enzimáticos por espectrofotometría; el colesterol unido a lipoproteínas de muy baja (VLDLc) y baja (LDLc) densidad se calculan por la fórmula de FRIEDWALD; lipoproteínas de muy baja, baja y alta densidad (VLDL, LDL y HDL) mediante electroforesis y apoproteínas por inmunodifusión radial.

Bioestadística

Mediante un programa Abstat y un ordenador AMSTRAD PC15121 se cotejan los datos con tests estadísticos adecuados.

RESULTADOS

Los recién nacidos en sangre de vena umbilical tienen unas concentraciones de CT, TG, F y lípidos totales (LT) significativamente más bajas que sus madres, y una redistribución del colesterol en las lipoproteínas también diferenciada fundamentalmente con un mayor porcentaje en las HDLc. Las apoproteínas A y B de los recién nacidos en cordón umbilical se correlacionan con las de sus

madres.

El colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) aumenta con la madurez fetal, por el contrario el unido a las de baja densidad disminuye (LDLc), así, los recién nacidos pretérmino tienen unas concentraciones de CT y LDLc significativamente más elevadas que los neonatos a término.

Los recién nacidos acidóticos tienen una elevación de la trigliceridemia en cordón umbilical y una disminución de colesterol unido a HDL, con elevaciones significativas de los índices aterogénicos. Las mujeres gestantes con hipolipemia relativa en el momento del parto tienden a tener hijos con mayor estrés intraparto. Las mujeres gestantes que al final de la gestación presentan una hiperlipemia relativa tienen niños de mayor peso.

En el período neonatal se observa un aumento altamente significativo de todos los lípidos plasmáticos con notables modificaciones de la redistribución del colesterol en las lipoproteínas aumentando significativamente en las VLDL y en las LDL.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

Las bajas concentraciones de lípidos en la sangre de vena umbilical de recién nacidos respecto a la sangre venosa materna, reflejan un doble fenómeno: a) un aclaramiento plasmático de los lípidos fetales hacia el tejido

adiposo, promoviendo el acúmulo energético necesario para la adaptación neonatal; y, b) la escasa utilización metabólico-energética de este principio inmediato durante la vida fetal.

La hipertrigliceridemia relativa y el aumento de los índices aterogénicos en el recién nacido acidótico refleja profundos cambios en el sistema "colesterol esterificado/proteínas de intercambio", en el que intervienen la Apo A₁-Apo D-LCAT, complejo molecular unido a HDL, que requerirá más estudios para interpretar toda esta fenomenología.

La hipercolesterolemia relativa y la especial distribución del colesterol lipoprotéico en los recién nacidos pretérmino, junto con la correlación de este lípido alcoholílico con los fosfolípidos debe ser interpretada como situación íntimamente relacionada con el papel estructural de ambos lípidos.

Los cambios observados en el patrón del perfil de lípidos y distribución del colesterol unido a lipoproteínas en el período neonatal nos hacen entrever la capacidad de adaptación metabólico-energética que tiene bien desarrollada el neonato.

Quedan, no obstante, por explicar los fenómenos de infiltración grasa, incluso en neonatos normales, que obligadamente deben estar en relación con la movilización, transporte y utilización energético-metabólica de lípidos en el período neonatal.

INDICE GENERAL

LÍNEA DE INVESTIGACION: LÍPIDOS Y NUTRICION INFANTIL

INDICE

** Vitamina E y lípidos plasmáticos en la infancia..... 1

-TESINA DE GRADO DE LICENCIATURA EN MEDICINA Y CIRUGIA GENERAL:
Déficits de vitamina E en recién nacidos y lactantes..... 1

DIFUSION CIENTIFICA:
NACIONAL:
-"Premio de Nutrición Infantil, 1985" 2

Publicaciones Científicas:
-Déficits de vitamina E en recién nacidos y lactantes..... 2

INTERNACIONAL:
Comunicaciones a Congresos y Reuniones Científicas:
-Contribución al estudio de la anemia del recién nacido prematuro (RNEP)..... 2

-TESINA DE GRADO DE LICENCIATURA EN MEDICINA Y CIRUGIA GENERAL:
Contribución al estudio del metabolismo de la vitamina E en lactantes y niños afectados de malnutrición clínica..... 3

DIFUSION CIENTIFICA:

NACIONAL:

Comunicaciones a Congresos y Reuniones Científicas:
-Vitamina E en lactantes y niños afectados de malnutrición..... 4

Publicaciones Científicas:
-Vitamina E sérica en lactantes eutróficos y malnutridos..... 4

-TESIS DE GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGIA GENERAL:
Indicadores plasmáticos y tisulares del estado nutricional de vitamina E en la infancia..... 5

DIFUSION CIENTIFICA:
NACIONAL:
-Premio Nutrición Infantil "Antonio Galdó", 1988..... 6

Comunicaciones a Congresos y Reuniones Científicas:
-Relaciones entre contenido de vitamina E y ácidos grasos en tejido adiposo subcutáneo..... 6

-Vitamina E plasmática y en el tejido adiposo subcutáneo y sus relaciones con el estado nutritivo..... 6

INDICE GENERAL

-Relaciones de la vitamina E con la composición del tejido adiposo.....	7	DIFUSION CIENTIFICA: NACIONAL: -"Premio Nutrición Infantil, 1987"..	14
-Indices plasmáticos del estado nutricional de vitamina E.....	7	Comunicaciones a Congresos y Reuniones Científicas:	
-Niveles plasmáticos y depósitos de vitamina E (referido a DNA) del tejido adiposo subcutáneo (TAS) en niños sanos bien nutridos.....	8	-Modificaciones adaptativas del lipidograma plasmático en el período neonatal inmediato precoz.....	14
-¿Ejerce la vitamina E efectos antiaterogénicos?.....	9	-Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia en recién nacidos afectados de estrés en el período perinatal...	14
-El contenido de vitamina E en las fórmulas lácteas: ¿responde a las necesidades reales de los lactantes?	10	-Colesterol total y unido a lipoproteínas en niños de alto riesgo de aterogénesis.....	14
INTERNACIONALES: Comunicaciones a Congresos y Reuniones Científicas:		-Indicadores de infiltración grasa tisular en el estrés perinatal.....	16
-Vitamina E: Indicadores plasmatisulares del estado nutricional....	11	-Efectos de la hipoxia neonatal sobre el metabolismo lipídico.....	17
** Perfil de lípidos del plasma en el período perinatal.....	11	-Hipercolesterolemia e hiperfosfolipemia en recién nacidos prematuros: indicadores de las necesidades plásticas.....	17
-TESINA DE GRADO DE LICENCIATURA EN MEDICINA Y CIRUGIA GENERAL: Estudio del metabolismo lipídico en recién nacidos normales y con sufrimiento fetal agudo.....	11	INTERNACIONALES: -Influencias del grado de "estrés" intraparto sobre el perfil lipídico plasmático materno-fetal: adaptación metabólica.....	18
DIFUSION CIENTIFICA: NACIONAL: Publicaciones Científicas:		-Interrelaciones de colesterol madre/feto en el momento del parto....	21
-Ascenso del índice colesterol total /colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad en la hipoxia intraparto.....	12	-TESINA DE GRADO DE LICENCIATURA EN MEDICINA Y CIRUGIA GENERAL: Interrelaciones entre bilirrubina y ácidos grasos libres en recién nacidos patológicos.....	21
-Efecto de la hipoxia perinatal sobre la trigliceridemia y el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.....	12	DIFUSION CIENTIFICA: NACIONAL: Comunicaciones a Congresos y Reuniones Científicas:	
-TESINA DE GRADO DE LICENCIATURA EN MEDICINA Y CIRUGIA GENERAL: Perfil lipídico plasmático: reflejo de la adaptación al estrés perinatal	12		

INDICE GENERAL

-Acidos grasos libres (AGL) en líquido cefalorraquídeo (LCR) como marcadores de daño cerebral en recién nacidos (RN) con sufrimiento cerebral.....	22	paciente diabético.....	27
-Inhibición del catabolismo de los ácidos grasos libres (AGL) por la bilirrubina.....	23	-Marcadores aterogénicos (índices Apo A/Apo B y LDLc/HDLc) y de control metabólico (HbA _{1c} y PSG) en la diabetes tipo I.....	28
-Niveles de ácidos grasos libres y bilirrubina en plasma y líquido cefalorraquídeo en recién nacidos patológicos.....	24	-Persistencia de un mal aclaramiento de lípidos del plasma en niños diabéticos tipo I (NDTI) bajo un programa de optimización del autocontrol domiciliario.....	29
Publicaciones Científicas:		INTERNACIONAL:	
-Interrelaciones entre bilirrubina y ácidos grasos libres en recién nacidos patológicos.....	24	Comunicaciones a Congresos y Reuniones Científicas:	
** Perfil de lípidos del plasma en distintas situaciones fisiopatológicas (Obesidad infantil y Diabetes tipo I).....	25	-Disminución del riesgo aterogénico al optimizar el control domiciliario en niños diabéticos tipo I.....	30
-TESINA DE GRADO DE LICENCIATURA EN MEDICINA Y CIRUGIA GENERAL: Lípidos y lipoproteínas del plasma en la obesidad infantil: riesgo aterogénico.....	25	-¿Interviene la glicosilación proteica en los fenómenos ateromatosis precoces del niño diabético tipo I (NDTI)?.....	31
DIFUSION CIENTIFICA: NACIONAL: Comunicaciones a Congresos y Reuniones Científicas:		** Lecitin-colesterol acil-transferasa en el metabolismo lipídico perinatal	32
-Riesgo aterogénico e hipertensivo en niños obesos.....	26	PROYECTO DE INVESTIGACION INTERDEPARTAMENTAL: Interrelaciones entre vitamina E plasmática y eritrocitaria con el perfil de lípidos plasmáticos y actividad de la lecitin-colesterol acil-transferasa en recién nacidos y lactantes (resultados preliminares).	32
-TESIS DE GRADO DE DOCTOR EN PEDIATRIA: Disminución del riesgo aterogénico al optimizar el autocontrol domiciliario en niños diabéticos tipo I (resultados preliminares).....	27	DIFUSION CIENTIFICA: NACIONAL: Comunicaciones a Congresos y Reuniones Científicas:	
DIFUSION CIENTIFICA: NACIONAL: Comunicaciones a Congresos y Reuniones Científicas:		-Actividad de la lecitin-colesterol acil-transferasa y redistribución del colesterol lipoprotéico del plasma en recién nacidos.....	32
-Estado nutricional y metabólico del		-Adaptación antiaterogénica del colesterol plasmático (C) fetal al final de la gestación: actividad de la lecitin-colesterol acil-transfe-	

INDICE GENERAL

rasa (LCAT).....	33	-Actividad de los sistemas enzimáticos de saturación. Politraumatismo y nutrición parenteral.....	47
-Relaciones de la actividad de la lecitín-colesterol acil-transferasa (LCAT) con los parámetros de madurez fetal y el índice aterogénico colesterol total/colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (CT/HDLc)	34	-Efecto de la dieta y edad postnatal sobre la composición de los ácidos grasos poliinsaturados de los fosfolípidos plasmáticos de recién nacidos.....	47
INTERNACIONAL: Comunicaciones a Congresos y Reuniones Científicas:		INTERNACIONAL: Publicaciones Científicas:	
-Redistribución del colesterol (C) en las lipoproteínas séricas (LP) en relación a la actividad de la lecitín-colesterol acil-transferasa (LCAT) en el período perinatal.....	35	-Changes in the serum fatty acids pattern on injured children receiving fat-free parenteral nutrition.....	49
-Mecanismos de protección fetal frente al riesgo de infiltración grasa tisular perinatal.....	35	-Changes in the fatty acid profile of plasma lipid fractions induced by dietary nucleotides in infants born at term.....	49
** Influencias de la alimentación sobre el perfil de ácidos grasos séricos y estructurales.....	36	-Aminoácidos y ácidos grasos séricos. ¿Son indicadores del grado de severidad y del pronóstico en niños traumáticos?.....	50
-TESIS DE GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGIA GENERAL: Estudio de las concentraciones séricas de ácidos grasos en niños sometidos a nutrición parenteral: efectos de la composición de la dieta y del tipo de patología.....	36	** Carnitina y metabolismo lipídico en el período perinatal.....	51
DIFUSION CIENTIFICA: NACIONAL: Publicaciones Científicas:		INTRODUCCION	
-Estudio de las concentraciones séricas de ácidos grasos en niños sometidos a nutrición parenteral: efectos de la composición de la dieta y del tipo de patología.....	41	* LIPIDOS SERICOS	
-Acidos grasos séricos en niños con politraumatismo: efectos de la nutrición parenteral exenta de lípidos	41	- ACIDOS GRASOS.....	1
-Aminoácidos (AA) y ácidos grasos (AG) séricos en el politraumatismo: su valor pronóstico.....	46	Biosíntesis.....	2
		Catabolismo.....	3
		Acidos grasos poliinsaturados.....	4
		- TRIGLICERIDOS.....	6
		Biosíntesis.....	6
		Catabolismo.....	7
		- FOSFOLIPIDOS.....	7
		Biosíntesis.....	8
		Catabolismo.....	8
		- COLESTEROL.....	8
		Biosíntesis.....	8
		Catabolismo.....	11
		Homeostasis.....	11
		* APOPROTEINAS	
		- Apoproteína A.....	13
		- Apoproteína B.....	14

INDICE GENERAL

- Apoproteína C.....	15	sobre los lípidos del plasma.....	35
* LIPOPROTEINAS		- Lípidos, apo y lipoproteínas e insu-	
- CLASIFICACION.....	16	ficiencia coronaria.....	35
- Quilomicrones.....	16	* TRANSPORTE DE METABOLITOS A TRAVES	
- Pre β -lipoproteínas.....	17	DE LA PLACENTA	
- β -Lipoproteínas.....	18	- MECANISMOS DE TRANSFERENCIA DE	
- α -lipoproteínas.....	19	METABOLITOS.....	36
- METABOLISMO.....	19	Glucosa.....	37
		Lactato.....	37
* ENZIMAS MAS IMPORTANTES EN LA DEPU-		Glicerol.....	37
RACION DE LIPIDOS DEL PLASMA		Acidos grasos.....	37
- Lipoprotein lipasa.....	20	Colesterol.....	38
- Lipasa hepática.....	21	Cuerpos cetónicos.....	39
- Lecitin-colesterol acil-transferasa.	22	Lipoproteínas.....	39
- Carnitina acil-transferasa.....	22		
- Acetil-CoA: colesterol acil-transfe-		OBJETIVO.....	40
rasa.....	23		
		MATERIAL Y METODOS.....	44
* INFLUENCIAS DE DIVERSOS FACTORES			
SOBRE EL METABOLISMO LIPIDICO		RESULTADOS	
- Influencias de la edad sobre los		* CONCENTRACIONES MEDIAS DEL PERFIL DE	
niveles plasmáticos de lípidos, Apo		LIPIDOS, DISTRIBUCION DEL COLESTEROL	
y lipoproteínas.....	23	EN LAS LIPOPROTEINAS SERICAS, INDICES	
- Concentraciones plasmáticas de lípi-		ATEROGENICOS, PORCENTAJE DE COLESTEROL	
dos, apo y lipoproteínas en los		UNIDO A LIPOPROTEINAS, PATRON PORCEN-	
diferentes estados neonatales.....	24	TUAL ELECTROFORETICO DE LAS LIPOPRO-	
- Efectos de los factores "raza" y		TEINAS SERICAS Y CONCENTRACIONES DE	
"familia" sobre los niveles de lípi-		APOPROTEINAS (A y B) EN RECIEN NACIDOS	
dos y lipoproteínas.....	25	EN EL MOMENTO DEL PARTO.....	52
- Influencias del sexo sobre los			
niveles de lípidos y lipoproteínas		* CONCENTRACIONES MEDIAS DEL PERFIL DE	
del plasma.....	28	LIPIDOS, DISTRIBUCION DEL COLESTEROL	
- Ayuno y concentraciones plasmáticas		EN LAS LIPOPROTEINAS SERICAS, INDICES	
de lípidos, apoproteínas y lipopro-		ATEROGENICOS, PORCENTAJE DE COLESTEROL	
teínas.....	28	UNIDO A LIPOPROTEINAS, PATRON PORCEN-	
- Efectos de la alimentación sobre los		TUAL ELECTROFORETICO DE LAS LIPOPRO-	
niveles séricos de lípidos, apo y		TEINAS SERICAS Y CONCENTRACIONES DE	
lipoproteínas.....	28	APOPROTEINAS (A y B) EN MUJERES GES-	
- Alteraciones lipídicas en situacio-		TANTES EN EL MOMENTO DEL PARTO.....	52
nes de alto riesgo, acidosis y dis-			
trés.....	29	* CONCENTRACIONES MEDIAS DEL PERFIL DE	
SUFIMIENTO FETAL AGUDO.....	29	LIPIDOS, DISTRIBUCION DEL COLESTEROL	
- Apoproteínas, lipoproteínas, coles-		EN LAS LIPOPROTEINAS SERICAS, INDICES	
terol y triglicéridos en la diabe-		ATEROGENICOS, PORCENTAJE DE COLESTEROL	
tes.....	33	UNIDO A LIPOPROTEINAS Y PATRON PORCEN-	
- Influencia hormonal en las concen-		TUAL ELECTROFORETICO DE LAS LIPOPRO-	
traciones séricas de lípidos y		TEINAS SERICAS EN RECIEN NACIDOS EN EL	
lipoproteínas.....	34	PERIODO NEONATAL PRECOZ.....	54
- Efectos beneficioso del ejercicio			
físico y perjudicial de la obesidad		* COMPARACION DEL PERFIL DE LIPIDOS,	

COLESTEROL UNIDO A LIPOPROTEINAS E INDICES ATEROGENICOS DEL SUERO (VU: VENA UMBILICAL) EN RECIEN NACIDOS Y SUS MADRES AL FINAL DE LA GESTACION (PARTO).....	54	COLESTEROL UNICO A LIPOPROTEINAS E INDICES ATEROGENICOS EN SANGRE VENOSA EN EL PERIODO NEONATAL CON LOS DETERMINADOS EN MUESTRAS DE SANGRE DE VENA UMBILICAL DE RECIEN NACIDOS HOMOGENEOS PARA EDAD GESTACIONAL, PESO AL NACIMIENTO Y GRADO DE ESTRES INTRAPARTO...	64
* COMPARACION DE LOS VALORES PORCENTUALES RESULTANTES DE LA ELECTROFORESIS DE LIPOPROTEINAS SERICAS EN RECIEN NACIDOS Y SUS MADRES AL FINAL DE LA GESTACION (PARTO).....	57	* COMPARACION DE LOS VALORES PORCENTUALES RESULTANTES DE LA ELECTROFORESIS DE LIPOPROTEINAS SERICAS EN RECIEN NACIDOS EN EL MOMENTO DEL PARTO (VENA UMBILICAL) Y EN RECIEN NACIDOS EN EL PERIODO NEONATAL (SANGRE VENOSA).....	66
* APOPROTEINAS A y B FETO-MATERNAS AL FINAL DE LA GESTACION.....	57	* ANALISIS DE CORRELACION Y REGRESION DEL PERFIL DE LIPIDOS, COLESTEROL UNIDO A LIPOPROTEINAS E INDICES ATEROGENICOS DEL SUERO DE RECIEN NACIDOS (CORDON UMBILICAL) CON EL GRADO DE MADUREZ FETAL (EDAD GESTACIONAL Y PESO AL NACIMIENTO) Y EL GRADO DE ESTRES INTRAPARTO (pH DE ARTERIA UMBILICAL)..	67
* INFLUENCIAS DE LA MADUREZ FETAL (EDAD GESTACIONAL Y PESO AL NACIMIENTO), EL GRADO DE ESTRES INTRAPARTO (pH DE ARTERIA UMBILICAL) Y EL TIPO DE PARTO (VAGINAL/EXTRACCION FETAL POR CESAREA) SOBRE EL PERFIL DE LIPIDOS SERICOS DE RECIEN NACIDOS (CORDON UMBILICAL):		* ANALISIS DE CORRELACION Y REGRESION DEL PERFIL DE LIPIDOS DEL PLASMA CON EL GRADO DE MADUREZ ALCANZADO EN EL MOMENTO DEL PARTO Y LA EVOLUCION DEL MISMO CON LOS DIAS DE VIDA POSTNATAL..	68
1. INFLUENCIAS DE LA MADUREZ FETAL (EDAD GESTACIONAL Y PESO AL NACIMIENTO) SOBRE EL PERFIL DE LIPIDOS DEL SUERO DE RECIEN NACIDOS (CORDON UMBILICAL).....	58	* ANALISIS DE CORRELACION Y REGRESION DEL PERFIL DE LIPIDOS, COLESTEROL UNIDO A LIPOPROTEINAS E INDICES ATEROGENICOS DEL SUERO DE VENA UMBILICAL DE RECIEN NACIDOS CON EL DE SUS MADRES (SANGRE VENOSA) EN EL MOMENTO DEL PARTO.....	69
2. INFLUENCIAS DEL ESTRES DEL PARTO (pH DE ARTERIA UMBILICAL) SOBRE EL PERFIL DE LIPIDOS DEL SUERO DE RECIEN NACIDOS (VENA UMBILICAL).....	59	* ANALISIS DE CORRELACION Y REGRESION DEL PORCENTAJE ELECTROFORETICO DE LIPOPROTEINAS DEL SUERO DE LOS RECIEN NACIDOS (SANGRE DE VENA UMBILICAL) CON EL DE SUS MADRES (SANGRE VENOSA) EN EL MOMENTO DEL PARTO.....	69
3. INFLUENCIAS DEL TIPO DE PARTO (VAGINAL/EXTRACCION FETAL POR CESAREA) SOBRE EL PERFIL DE LIPIDOS DEL SUERO DE RECIEN NACIDOS (VENA UMBILICAL)....	61	* ANALISIS DE CORRELACION Y REGRESION DEL PERFIL APOPROTEICO DE VENA UMBILICAL DE RECIEN NACIDOS CON EL DE SUS MADRES EN EL MOMENTO DEL PARTO....	70
* LIPIDOS DEL PLASMA MATERNO (CT, TG, F Y LT) EN FUNCION DEL GRADO DE ESTRES INTRAPARTO DE SUS HIJOS.....	62	* INFLUENCIAS DEL PERFIL DE LIPIDOS,	
* INFLUENCIAS DEL TIPO DE PARTO (VAGINAL/CESAREA) SOBRE EL PERFIL DE LIPIDOS, COLESTEROL UNIDO A LIPOPROTEINAS E INDICES ATEROGENICOS DE LAS MUJERES GESTANTES EN EL MOMENTO DEL PARTO.....	64		
* COMPARACION DEL PERFIL DE LIPIDOS,			

INDICE GENERAL

COLESTEROL UNIDO A LIPOPROTEINAS E INDICES ATEROGENICOS EN MUJERES GESTANTES SOBRE EL PESO AL NACIMIENTO Y EL GRADO DE ACIDOSIS (pH DE ARTERIA UMBILICAL) DE SUS RESPECTIVOS HIJOS...	70	- Adaptación metabólico-energética del feto y del recién nacido.....	84
* INTERCORRELACIONES DEL PERFIL DE LIPIDOS (CT, TG, F y LT), DE LA DISTRIBUCION DEL COLESTEROL EN LAS LIPOPROTEINAS DEL PLASMA Y DE LOS INDICES ATEROGENICOS DE LAS GESTANTES (n:82), DE CORDON UMBILICAL DE RECIEN NACIDOS (n:125) Y DE RECIEN NACIDOS EN EL PERIODO NEONATAL (n:41).....	71	- Consideraciones acerca de la hiperlipemia relativa en el período neonatal.....	86
* INTERCORRELACIONES DE LA LIPOPROTEINAS PLASMATICAS DEL PATRON ELECTROFORETICO (PORCENTAJE DE: VLDL, LDL y HDL) DE LAS GESTANTES Y DE LOS RECIEN NACIDOS EN EL MOMENTO DEL PARTO (VENA UMBILICAL) Y DE SANGRE VENOSA DE RECIEN NACIDOS EN EL PERIODO NEONATAL...	72	- Cambios adaptativos del colesterol plasmático en el período neonatal.....	88
* INTERCORRELACIONES DE LAS APOPROTEINAS PLASMATICAS (Apo A y Apo B) DE LAS MUESTRAS OBTENIDAS DE VENA UMBILICAL DE RECIEN NACIDOS Y LAS DE SUS RESPECTIVAS MADRES EN EL MOMENTO DEL PARTO..	74	- Relaciones entre el colesterol y los fosfolípidos en el período perinatal.....	94
DISCUSION		* MADUREZ FETAL Y PERFIL DE LIPIDOS DEL PLASMA	
* RELACIONES ENTRE EL PERFIL DE LIPIDOS PLASMATICOS FETO-NEONATALES Y MATERNOS.....	75	- Colesterol y distribución del colesterol en las lipoproteínas de cordón umbilical.....	98
* ADAPTACION DEL METABOLISMO LIPIDICO EN EL PERIODO PERINATAL		* MODIFICACIONES DEL PERFIL DE LIPIDOS PLASMATICOS EN RECIEN NACIDOS AFECTOS DE ACIDOSIS INTRAPARTO.....	100
		- Estrés del parto e hipertrigliceridemia relativa.....	101
		- Estrés del parto y redistribución del colesterol en las lipoproteínas del plasma.....	106
		- Perfil de lípidos maternos y acidosis fetal intraparto.....	115
		* TIPO DE PARTO Y PERFIL DE LIPIDOS FETO-MATERNOS.....	118
		CONCLUSIONES	
		BIBLIOGRAFIA	
		ANEXO	

LINEA DE INVESTIGACION: LIPIDOS Y NUTRICION INFANTIL

VITAMINA E Y LIPIDOS PLASMATICOS EN LA INFANCIA

TESINA DE GRADO DE LICENCIATURA EN MEDICINA Y CIRUGIA GENERAL:

DEFICITS DE VITAMINA E EN RECIEN NACIDOS Y LACTANTES.

Autor: JUANA RODRIGUEZ DELGADO.

Directores: Profes. JA. MOLINA y R. BAYES.
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA. FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE GRANADA.
Granada, Abril 1985.

RESUMEN: Los autores analizan los valores plasmáticos de vitamina E en recién nacidos y lactantes, estableciendo los valores normales y cuantifican el porcentaje de déficits. Se estudian 130 casos y 171 determinaciones de vitamina E en los siguientes grupos: G-I: adultos sanos; G-II: mujeres gestantes; G-III: muestras de cordón umbilical; G-IV: en recién nacidos y lactantes, en los periodos neonatal precoz (G-IV_a: PNP), tardío (G-IV_b: PNT), lactantes pequeños (entre 1 y 3 meses de edad) (G-IV_c: PL₁) y lactantes mayores (entre 3 y 6 meses de edad) (G-IV_d: PL₂). Para el análisis de la vitamina E se utiliza la microtécnica espectrofotométrica de FABIANECK y cols., para la que tan sólo se precisan 0.2 ml de plasma, y cuyo C.V. es del 12 %. En los adultos control y mujeres gestantes el rango de vitamina E fue de 0.7 a 2.96

mg/dl. Las muestras de vena umbilical de G-III y G-IV_a siguen una correlación lineal inversa con la edad gestacional ($r: 0.59$, $p < 0.0005$), no detectándose valores por debajo de los 0.7 mg/dl; en el PNP el 8 % tienen tasas plasmáticas inferiores a este límite, que alcanzan el 31 % en en PNT y el 40 % en el PL₁ ($p < 0.05$); la concentración de vitamina E en el PL₁ es de 0.94 ± 0.11 mg/dl (media \pm SEM) frente a 1.59 ± 0.12 mg/dl del PNP ($p < 0.01$). En el PL₂ no hubo valores inferiores a 0.7 mg/dl. Se especula que posiblemente las tasas plasmáticas de vitamina E no reflejen con exactitud el estado tisular de los depósitos de este biocatalizador esencial. La incidencia de valores plasmáticos por debajo de los límites normales para el adulto y lactante mayor es elevada en el periodo neonatal tardío y el de lactante pequeño, relacionado con: a) la edad gestacional; b) el tipo de alimentación; y, c) inadecuada profilaxis.

PALABRAS CLAVE: Vitamina E. Recién nacido. Lactante.

VITAMIN "E" DEFICIENCY IN INFANTS AND NEWBORNS.

SUMMARY: Plasma levels of vitamin E have been

measured in the following groups: G-I: healthy adults; G-II: pregnant women; G-III: cord blood; G-IVa: early neonatal period; G-IVb: later neonatal period; G-IVc: infants; and G-IVd: older. Samples from G-III and IVa showed a reverse linear correlation with gestational age. It is discussed if plasmatic values of Vitamin E are a good reflex of tissue or storages of this essential biocatalyzer. The low values found seems to be related with a) gestational age; b) kind of feeding and c) insufficient profilaxis.

KEY WORDS: Vitamin E; Newborn; Infant.

DIFUSION CIENTIFICA:

NACIONAL:

- PREMIO NUTRICION INFANTIL 1985. Otorgado por la Sociedad de Pediatría de Andalucía Oriental. Publicado en: PREMIOS NUTRICION INFANTIL, 1985. Barcelona. Ed. AEPA S.A. 1986, pp. 329-382.

PUBLICACIONES CIENTIFICAS:

- DEFICITS DE VITAMINA E EN RECIEN NACIDOS Y LACTANTES.
Autores: JA. MOLINA FONT y R. BAYES GARCIA
En: M. Cruz y R. Jiménez (eds.): ASPECTOS ACTUALES DE LA PEDIATRIA 1986, Ed. Romargraf, Barcelona 1986, pp.131-144.

INTERNACIONAL:

COMUNICACIONES A CONGRESOS Y REUNIONES CIENTIFICAS:

- CONTRIBUCION AL ESTUDIO DE LA ANEMIA DEL RECIEN NACIDO PREMATURO (RNBP).
Autores: R. BAYES, J. NUÑEZ, J. RODRIGUEZ, J. MALDONADO, E. NARBONA y JA. MOLINA.
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA. FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE GRANADA.

Se ha relacionado la anemia tardía del recién nacido prematuro con una hemólisis por déficit de vitamina E.

OBJETIVO.- Determinar la posible relación

entre los valores plasmáticos de vitamina E, hematinétricos (serie roja) y el estado nutritivo clínico de RNBP, en un estudio prospectivo y longitudinal en los periodos neonatal precoz (PNP), tardío (PNT) y de lactantes (PL).

MATERIAL Y METODOS.- Se estudian 36 RNBP (Tabla I) en 3 periodos (PNP: de 0 a 7 días; PNT: de 8 a 30 días; y, PL: de 4 a 12 semanas), con un total de 50 determinaciones de las concentraciones plasmáticas de vitamina E y concomitantemente un análisis hematinétrico de la serie roja. La vitamina E se determina mediante un micrométodo espectrofotométrico (modificación de la técnica de FABIANECK et al., Clinical Chemistry 1968, 14:456-462).

TABLA I.- CARACTERISTICAS SOMATOMETRICAS DE LOS RECIEN NACIDOS DE BAJO PESO.

	G-I	G-II
Percentil del I.R	<25	≥25
Número de casos	19	17
<u>PARAMETROS</u>		
Edad gestacional	36.7±4.1*	35.1±3.5
Peso al nacimiento	2.46±0.7	2.74±1.0
Longitud	48.2±4.4	47.1±5.6
Perímetro cefálico	32.8±3.0	32.8±3.8
Índice de Rohrer (I.R.)	2.12±0.1	2.47±0.2†

*Unidades: Edad gestacional en semanas; peso al nacimiento en Kg.; longitud en cm.; perímetro cefálico en cm. * = media ± DS; † = nivel de significancia: p < 0.0005.*

Los RNBP se han dividido, en función de su estado nutritivo al nacimiento valorado por el índice ponderal de ROHRER [I.R. = Peso al nacimiento (gramos) · 100 / Longitud³ (cm³)], en dos grupos según que el percentil del I.R. fuera inferior (G-I) o superior (G-II) a 25. Para el cotejo bioestadístico de los resultados se ha utilizado una calculadora programada "Hewlett-Packard" y los test "t" de STUDENT/WELCH y BONFERRONI para comparación de medias y un análisis de correlación "r" de PEARSON.

TABLA II.- EVOLUCION DE LAS CONCENTRACIONES PLASMATICAS DE VITAMINA E EN RECIEN NACIDOS SEGUN SU ESTADO NUTRITIVO CLINICO.

	G-I	G-II
Percentil del I.R.	<25	≥25
PNP	n:12	n:10
Días de vida	2.9±1.8*	3.6±2.5
Vitamina E	1.9±0.6 _a	1.8±0.7 _d
PNT	n:10	n:8
Días de vida	20±7.5	22±10
Vitamina E	1.2±0.3 _b	1.0±0.7 _e
PL	n:5	n:5
Días de vida	54±14	58±25
Vitamina E	0.9±0.2 _c	0.7±0.3 _f

*: $\text{media} \pm \text{DS}$; Unidades vitamina E: mg/dl; b vs a: $p < 0.0005$; c vs b: $p < 0.005$; e vs d: $p < 0.025$; a vs d, b vs e y c vs f: p : NS.

TABLA III. CONCENTRACIONES PLASMATICAS DE VITAMINA E Y NIVELES SANGUINEOS DE HB EN RECIEN NACIDOS DE BAJO PESO PARA LA EDAD DE GESTACION EN LOS PERIODOS NEONATAL PRECOZ (PNP: de 0 a 7 días), TARDIO (PNT: de 8 a 30 días) Y DE LACTANTE PEQUEÑO (PL: de 1 a 3 meses).

Período	PNP n:22	PNT n:18	PL n:10
Hb	17.3±3.4 _a	14.2±3.1 _b	1.3±1.4 _c
Vitamina E	1.94±0.7 _d	1.13±0.5 _e	0.8±0.3 _f

n: número de casos; todos los valores se expresan como $\text{media} \pm \text{DS}$; unidades: Hb: gramos/l y vitamina E: mg/dl; b vs a: $p < 0.0025$, c vs b: $p < 0.005$; e vs d: $p < 0.0005$, f vs e: $p < 0.05$.

RESULTADOS.- La Tabla II recopila el número de casos (n) en cada periodo de estudio (PNP, PNT y PL), y la evolución de las concentraciones plasmáticas de vitamina E en cada uno de los grupos de neonatos y lactantes (G-I y G-II). La tabla III recoge la evolución de

las concentraciones plasmáticas de vitamina E y las concentraciones de hemoglobina (Hb) en cada uno de los periodos de estudio.

DISCUSION Y CONCLUSIONES.- 1) El estado nutritivo, valorado por el índice de RORHER, no predice las concentraciones de vitamina E que tendrá un RNEP en el periodo neonatal. 2) Las concentraciones plasmáticas de vitamina E descienden en los tres primeros meses de vida, independientemente del estado nutritivo clínico al nacimiento. 3) Existe una correlación lineal simple y directa entre las tasas de vitamina E y las concentraciones sanguíneas de hemoglobina en el periodo neonatal precoz.

VII Reunión de la Sección de Hematología Pediátrica de la Asociación Española de Pediatría. I Reunião Luso-Espanhola de Hematologia Pediátrica. Lisboa, Junio 1984; Libro de Actas: Resumen de Ponencias y Comunicaciones. pp. 55.

TESINA DE GRADO DE LICENCIATURA EN MEDICINA Y CIRUGIA GENERAL:

CONTRIBUCION AL ESTUDIO DEL METABOLISMO DE LA VITAMINA E EN LACTANTES Y NIÑOS AFECTOS DE MALNUTRICION CLINICA.

Autor: JL. GARCIA SALMERON.

Directores: Profes. J.A. MOLINA FONT y R. BAYES GARCIA.

DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA. FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE GRANADA.

Granada, Junio 1985

En la edad pediátrica se ha centrado el déficit de vitamina E en dos grupos de población, los lactantes nacidos antes de completar la gestación (Edad gestacional inferior a 37 semanas) y los niños afectados de una malabsorción (v.g. celiaquía y síndromes celiaquiformes, mucoviscidosis, síndromes colostáticos, etc.). Se adolece de estudios de este elemento esencial en lactantes y niños afectados de malnutrición en nuestro país.

OBJETIVO: Determinar las concentraciones plasmáticas de vitamina E en lactantes y niños normales, y afectados de malnutrición,

correlacionando los niveles plasmáticos de vitamina E con el grado de malnutrición.

MATERIAL Y METODO: Se estudian 85 lactantes y niños divididos en 5 grupos: G-I(n:12): lactantes eutróficos que han servido de control para este grupo de edad; G-II(n:18): niños bien nutridos; G-III(n:34): lactantes afectados de malnutrición clínica; G-IV(n:10): niños afectados de leucemia linfoblástica aguda en fase de remisión recibiendo methotrexate/i.m./20 mg/m² de superficie corporal; y, G-V(n:11): niños con potencial riesgo de malabsorción. Se analiza el estado nutricional clínico según la edad cronológica (percentiles de peso, talla y grosor de pániculo adiposo tricipital), y se determinan los niveles plasmáticos de vitamina E (modificación de la microtécnica espectrofotométrica de FABIANECK- Clin. Chem. 1968; 14:456-462), correlacionándolos con los parámetros indicadores del estado nutricional clínico. **Método estadístico:** Test "t" de STUDENT y correlación "r" de PEARSON.

RESULTADOS: El G-III presenta un peso y pániculo adiposo tricipital en percentiles inferiores a 3, y con diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo control (G-I). Los niveles plasmáticos de vitamina E en G-III, 1.84 ± 0.18 (media \pm SEM) mg/dl, están elevados respecto al G-I, 1.21 ± 0.21 mg/dl, $p < 0.05$. Las concentraciones de vitamina E en plasma de los lactantes siguen una correlación lineal simple e inversa con el grosor del pániculo adiposo medido en el pliegue tricipital. Los niños leucémicos que reciben methotrexate no presentan déficit de vitamina E, cuyos valores plasmáticos estuvieron comprendidos en un rango entre 1.08-1.78 mg/dl con un valor medio de 1.42 ± 0.08 mg/dl.

DISCUSION Y CONCLUSIONES: Se conoce poco acerca de la cinética plasmático-tisular de esta vitamina. Los niveles plasmáticos de vitamina E probablemente no informan de la situación o contenido de este elemento esencial en los tejidos de niños afectados de malnutrición. La vitamina E plasmática en lactantes distróficos sigue una correlación lineal simple e inversa con el grosor del pániculo adiposo

tricipital ($r: -0.31$, $p < 0.025$; regresión $y = 0.02 \cdot x + 1.88$).

Con el modelo experimental planificado para este estudio, no se puede afirmar que en situaciones de malnutrición y lipólisis se libere vitamina E del "pool" del tejido adiposo. Se requerirán posteriores estudios para objetivar esta posibilidad.

DIFUSION CIENTIFICA:

NACIONAL:

COMUNICACIONES A CONGRESOS Y REUNIONES CIENTIFICAS:

- VITAMINA E EN LACTANTES Y NIÑOS AFECTOS DE MALNUTRICION.

Autores: JL. GARCIA, R. BAYES, E. DEL MORAL, E. NARBONA y A. MUÑOZ.

VII Reunión Conjunta de las Sociedades de Pediatría de Andalucía Oriental, Occidental y Extremadura. Granada 10, 11 y 12 de Octubre de 1985. Comunicación publicada en el Libro de Actas: Resumen de Ponencias y Comunicaciones. Ed. SPAor. 1985, pp.: 24.

PUBLICACIONES CIENTIFICAS:

- VITAMINA E SERICA EN LACTANTES EUTROFICOS Y MALNUTRIDOS.

Autores: R. BAYES, J. MALDONADO, E. NARBONA, JL GARCIA y JA. MOLINA.

DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA. FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE GRANADA.

RESUMEN: Se analizan las concentraciones séricas de vitamina E en 48 lactantes y se correlacionan con el grosor del pliegue adiposo subcutáneo. Los lactantes se dividen en dos grupos: Grupo-I (n:12), bien nutridos, y Grupo-II (n:36), afectados de malnutrición. El estado nutritivo clínico, en función de la edad cronológica, se valora por sus percentiles de peso, talla y pániculo adiposo tricipital. Los niveles plasmáticos de vitamina E se determinan mediante la microtécnica espectrofotométrica de FABIANECK y cols. (que sólo requiere 0.2 ml de plasma). Las concentraciones de vitamina E en el grupo-II, 1.84

[0.18 mg/dl: media \pm SEM, resultaron más elevados que en grupo-I, 1.21 ± 0.21 mg/dl ($0.01 > p > 0.05$). Por otra parte, las concentraciones plasmáticas de vitamina E, en esta muestra de lactantes analizados, sigue una correlación logarítmica con el grosor del pliegue adiposo tricípital, definida por la expresión; $y=2.25-0.31 \cdot \ln \cdot x$ ($r:0.35$, $p<0.02$). Los niveles plasmáticos de vitamina E, probablemente, no informan con exactitud del estado de los depósitos de vitamina E en lactantes distróficos de causa no malabsortiva.

PALABRAS CLAVE: Vitamina E. Alfa-tocoferol. Lactantes malnutridos.

ABSTRACT.- Vitamin E (tocopherol) concentrations in blood plasma were determined in 48 infants and correlated with their nutritional "status". Infants were divided into two groups as following: group-I (n:12) estimated well-nourished, and group-II (n: 36) appreciated undernourished. Clinical nutritional "status" was evaluated according to their weight, height and skinfold thickness of triceps percentiles. Plasma vitamin E levels were analysed by a modification of the spectrophotometric micro-technique of FABIANECK et al. (using 0.2 ml of plasma). There was a difference in serum tocopherol levels between two groups: 1.21 ± 0.21 mg/dl: mean \pm SEM in group-I in front of 1.84 ± 0.18 mg/dl in group-II ($0.10 > p > 0.05$). And the other hand, vitamin E concentrations were correlated with the skinfold thickness of triceps percentiles by a logarithm curve: $y=2.25-0.31 \cdot \ln \cdot x$ ($r:0.35$, $p<0.02$). Probably, serum vitamin E levels do not reflect the tissue store "status" in undernourished infants without malabsorption.

KEY WORDS: Vitamin E. Tocopherol. Undernourished Infants.

Publicado en: An. Esp. Pediatr. 1987, 27:17-19.

TESIS DE GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGIA GENERAL:
INDICADORES PLASMÁTICOS Y TISULARES DEL ESTADO NUTRICIONAL DE VITAMINA E EN LA INFANCIA.

Autor: Ldo. J.L. GARCIA SALMERON
Directores: Prof. JA. MOLINA FONT y R. BAYES GARCIA.

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA. FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE GRANADA.
Granada, Marzo 1988.

El déficit de vitamina E (E), "huerfana de enfermedad", se ha relacionado con múltiples afecciones cuya patogenia común serían los fenómenos de peroxidación de ácidos grasos poliinsaturados constituyentes de las membranas celulares. La evaluación del estado nutricional de E se hace determinando: sus niveles en plasma [Ep] (MOLINA-BAYES), los índices Ep/lípidos del plasma (Colesterol:C; Triglicéridos:TG; Fosfolípidos: F y Lípidos Totales: LT=CT+TG+F); su concentración en células o tejidos (biopsia) [Et] o indirectamente por alteraciones histopatológicas (nerviosas o musculares) (SOROK; BIERI) o por el test de hemólisis por H₂O₂ (GORDON). Se duda de la biodisponibilidad de la Et del tejido adiposo para otros tejidos (HORWITT) y son incompletos los conocimientos del "turnover" plasmático-tisular de E.

OBJETIVO: 1) Determinar: a) Las [Ep] y los índices Ep/C, Ep/TG, Ep/F y EP/LT; b) Las [Et] del tejido adiposo subcutáneo (TAS); c) El contenido de lípidos (TG) y composición de ácidos grasos (AG) del TAS; y, 2) Analizar: a) Las interrelaciones entre Ep, índices Ep/Lípidos del plasma, Et, contenido de TG y composición de AG del TAS; b) La posible existencia de relaciones entre parámetros bioquímicos con la edad y el estado antropométrico-nutricional en una muestra de niños eutróficos y con una dieta multivariada.

MATERIAL y METODOS: a) Casística: En 36 niños (V/H:26/10) se valora: edad: 3.84 ± 0.53 (media \pm SEM) años; peso (P): 15.57 ± 1.55 Kg, talla (T): 95.11 ± 4.58 cm, índice P/T: 0.14 ± 0.09 , pliegue tricípital: 7.67 ± 0.46 mm, perímetro braquial: 15.89 ± 0.59 cm, índice de obesidad: % de grasa corporal (ROCHE) (% GC= $\pi \cdot z / T^3 \cdot f \cdot 10^6$, donde $f=3$ para niños y $f=4$ para niñas): 22.30 ± 1.01 % y grasa corporal total (% GC-P): 13.14 ± 0.33 kg, comparándose con una población normal (percentil 50 para la edad)

y cuyos "score standard desviaticns" fueron ± 1 DS (HERNANDEZ M.; PAIDOS'82). En el contexto de una intervención quirúrgica programada, se obtuvieron muestras de sangre y una biopsia de TAS. b) Método de laboratorio: Vitamina E (Ep y Et) (micrométodo espectrofotométrico de FABIANECK); lípidos del plasma (C, TG, F) (semimicrométodo enzimático); extracción de lípidos del TAS (técnica fisicoquímica de FOLCH) (peso de las muestras: 66.37 ± 10.59 mg); determinación del número de células por muestra (DNA, técnica de BURTON); composición (%) de AG del TAS (cromatografía gas-líquido). c) Bioestadística: correlación "r" de PEARSON, regresión múltiple (programa "ABSTAT" y ordenador "AMSTRAD PC1512DD") y ajuste de funciones curvilíneas (programa y calculadora "HEWLETT-PACKAR 97"). Unidades: Ep: mg/dl, índices Ep/lípidos del plasma: $\mu\text{g}/\text{mg}$, Et: $\mu\text{g}/\text{mg}$ de lípidos de TAS y DNA: $\mu\text{g}/\text{muestra}$ de TAS.

RESULTADOS.- Ep, 1.19 ± 0.07 ; Ep/C, 7.29 ± 0.52 ; Ep/TG, 16.74 ± 1.70 ; Ep/F, 6.81 ± 0.60 ; Ep/LT: 2.84 ± 0.21 . No hubo correlación de Ep con la edad, parámetros antropométrico-nutricionales y el perfil de lípidos del plasma. El análisis de regresión múltiple demostró que las variables P y T definen el índice Ep/TG ($r: 0.67$, $p < 0.0005$; $z = 1.66 \cdot x - 0.37 \cdot y + 26.38$, donde $z = \text{Ep}/\text{TG}$, $x = P$ e $y = T$). Núm. de células/mg de TAS, $5.9 \cdot 10^6 \pm 7.5 \cdot 10^6$; lípidos (TG) $\mu\text{g}/\text{célula}$ del TAS, 2.15 ± 0.23 ; Et, 3.64 ± 0.84 ; porcentualmente 6 son los AG más importantes del TAS y más del 70 % corresponden a 16:0 = 26.0 ± 0.85 y 18:1 = 45.48 ± 1.10 . La Et se correlaciona con los lípidos (TG)/célula de TAS ($r: -0.62$, $p < 0.001$; $y = 5.75 \cdot e^{-0.34 \cdot x}$) y con la composición de AG del TAS (índice 16:0/18:1) ($r: 0.58$, $p < 0.005$; $y = 7.73 \cdot x - 1.00$). No hay una relación simple entre Et y Ep ($r: 0.17$), pero sí entre Et [Et = μg de vitamina E por mg de lípidos (98% TG)] y Ep/TG ($r: -0.53$, $p < 0.001$; $y = 5.44 \cdot e^{-0.04 \cdot x}$).

DISCUSION y CONCLUSIONES: En niños eutróficos alimentados con una dieta multivariada el índice Ep/TG, como parámetro bioquímico del estado nutricional de vitamina E, se puede estimar mediante el peso y la talla. La Et es inversamente proporcional al contenido en TG

del TAS y guarda relación con la composición porcentual en AG, fundamentalmente con el índice 16:0/18:1. El hecho de que no exista una relación simple entre la Et y la Ep sugiere la idea de que la Et refleje mejor "la historia nutricional de este elemento esencial" que la biodisponibilidad real para otros tejidos. La correlación entre Et y el índice Ep/TG hace posible la hipótesis de que exista un cierto "pool" de relativo fácil y rápido intercambio entre ambos compartimentos orgánicos. Algunos de estos resultados podrían justificarse si se profundiza en el conocimiento de la formación de complejos entre vitamina E y AG (distintos para AG saturados e insaturados) (ERIN, 1984).

DIFUSION CIENTIFICA:

NACIONAL:

- PREMIO NUTRICION INFANTIL "ANTONIO GALDO" 1988. Otorgado por la Sociedad de Pediatría de Andalucía Oriental. Publicado en: "PREMIOS DE NUTRICION INFANTIL, 1989". Barcelona. Ed. AEPa S.A. (en prensa).

COMUNICACIONES A CONGRESOS Y REUNIONES CIENTIFICAS:

- RELACIONES ENTRE CONTENIDO DE VITAMINA E Y ACIDOS GRASOS EN TEJIDO ADIPOSEO SUBCUTANEO. Autores: JL. GARCIA, R. BAYES, JM. GOMEZ, M^oL. PITTA (*) y JA. MOLINA.

DEPARTAMENTOS DE PEDIATRIA (FACULTAD DE MEDICINA) Y DE BIOQUIMICA (FACULTAD DE CIENCIAS) (*). UNIVERSIDAD DE GRANADA.

XXV Reunión Científica de la Sociedad de Pediatría de Andalucía Oriental. Benalmádena (Málaga), Octubre 1987.

- VITAMINA E PLASMATICA Y EN EL TEJIDO ADIPOSEO SUBCUTANEO Y SUS RELACIONES CON EL ESTADO NUTRITIVO.

Autores: J. MALDONADO, R. BAYES, JL. GARCIA Y J. NUÑEZ.

DEPARTAMENTOS DE PEDIATRIA Y DE INVESTIGACIONES MEDICAS (CSIC). FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE GRANADA.

XXV Reunión Científica de la Sociedad de Pediatría de Andalucía Oriental. Benalmádena

(Málaga), Octubre 1987.

- RELACIONES DE LA VITAMINA E CON LA COMPOSICION DEL TEJIDO ADIPOSEO.

Autores: R. BAYES, M^oV. HERNANDEZ, JL. GARCIA y JA. MOLINA.

DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA. FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE GRANADA.

Se duda de que la vitamina E (E) del tejido adiposo sea de fácil biodisponibilidad para otros tejidos (BIERI; HORWITT).

OBJETIVO: Determinar las concentraciones de E [Et] en el tejido adiposo subcutáneo (TAS) y sus relaciones con: a) el contenido y composición de lípidos; y, b) los indicadores plasmáticos del estado nutricional de E.

MATERIAL Y METODO: En 36 niños (edad: 3.84 ± 0.53 [media \pm SEM] años) eutróficos y dieta multivariada, se obtuvo una biopsia de TAS (peso muestras: 66.37 ± 10.59 mg) determinando: número de células (DNA-técnica: BURTON), lípidos (triglicéridos) (extracción de FOLCH) composición (%) de ácidos grasos (AG) (cromatografía gas-líquido) y [Et] (técnica: FABIANECK). En plasma se determina: [Ep] y los índices [Ep]/[C], [Ep]/[TG], [Ep]/[F] y [Ep]/[LT] (donde C:colesterol, TG:triglicéridos, F:fosfolípidos y LT:CT+TG+F -método enzimático-). **Bioestadística:** Correlación "r" de PEARSON, regresión múltiple (programa "ABSTAT" y ordenador "AMSTRAD" PC1512DD) y ajuste de funciones curvilíneas (programa y calculadora "HEWLETT-PACKAR 97).

RESULTADOS: Número de células/mg de tejido fresco: $5.9 \cdot 10^6 \pm 7.5 \cdot 10^6$, lípidos (TG) μg / célula: 2.15 ± 0.23 , [Et] $\mu\text{g}/\text{mg}$ de TAS: 3.64 ± 0.84 , composición (%) de AG del TAS: 12:0 (2.26 ± 0.37), 14:0 (5.57 ± 0.35), 16:0 (26.06 ± 0.85), 16:1 (6.42 ± 0.36), 18:0 (5.59 ± 0.24), 18:1 (45.48 ± 1.10), 18:2 (7.54 ± 0.59), 18:3 (0.71 ± 0.04) y 20:4 (0.39 ± 0.11). [Ep]: 1.19 ± 0.07 mg/dl, [Ep]/[C]: 7.29 ± 0.52 $\mu\text{g}/\text{mg}$, [Ep]/[TG]: 16.74 ± 1.70 , [Ep]/[F]: 6.81 ± 0.60 y [Ep]/[LT]: 2.84 ± 0.21 . La [Et] se correlaciona con los lípidos (TG)/célula de TAS ($r: -0.62$, $p < 0.001$; $y = 5.75 \cdot e^{-0.34 \cdot x}$) y con la composición de AG del TAS (índice 16:0/18:1) ($r: 0.58$, $p < 0.0005$;

$y = 7.73 \cdot x - 1.00$). No hay una relación simple entre [Et] y [Ep] ($r: 0.17$), pero sí con [Ep]/[TG] ($r: -0.53$, $p < 0.001$; $y = 5.44 \cdot e^{-0.04 \cdot x}$).

DISCUSION y CONCLUSIONES: La [Et] es inversamente proporcional al contenido en TG y guarda relación con la composición (%) de AG, fundamentalmente con el 16:0 y 18:1 (más del 75% en el TAS). La no existencia de una correlación simple entre [Et] y [Ep] sugiere la idea de que la [Et] refleje mejor la "historia nutricional de este elemento" que su biodisponibilidad para otros tejidos. La correlación entre [Et] y el índice [Ep]/[TG] permitiría afirmar la existencia de un cierto "pool" de relativo fácil intercambio. Estos hechos pueden estar intimamente relacionados con formación de complejos entre vitamina E y AG (distintos para saturado e insaturado).

XIII Reunión Anual de la Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica de la A.E.P., Tenerife-1988; publicada en el Libro de Actas: Resumen de Ponencias y Comunicaciones. pp. 46.

- INDICES PLASMATICOS DEL ESTADO NUTRICIONAL DE VITAMINA E.

Autores: R. BAYES, J. MALDONADO, JL. GARCIA y JA. MOLINA.

DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA. FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE GRANADA.

La evaluación del estado nutricional de vitamina E para definir situaciones de déficit se hace mediante su análisis en plasma [Ep], índices [Ep]/Lípidos del plasma (Colesterol:C, Triglicéridos:TG, Fosfolípidos:F y Lípidos Totales: $LT=C+TG+F$), determinando su concentración en células o en tejidos (biopsias) y puede orientar el test de GORDON de hemólisis por H_2O_2 .

OBJETIVO.- Determinar e interrelacionar la [Ep], los índices [Ep]/[C], [Ep]/[TG], [Ep]/[F] y [Ep]/[LT] y lipoproteínas (VLDL, LDL y HDL) con la edad y parámetros antropométrico-nutricionales en una muestra de niños eutróficos, base control de estudios en situaciones tales como maldigestión (v.g. mucoviscidosis, colostasis, etc), malabsorción

(α - β -lipoproteinemia, celiacua, etc) y otros estados fisiopatológicos que puedan conducir a un déficit de absorción de grasas/vitamina E.

MATERIAL Y METODOS.- Casuística y método clínico: En 36 niños (V/H:10/26), sin hábitos alimenticios "extravagantes" (dieta multivariada) y eutróficos, valorando: edad: 3.84 ± 0.53 (media \pm SEM) años, peso (P): 15.57 ± 1.55 Kg, talla (T): 95.11 ± 4.58 cm, índice P/T: 0.14 ± 0.09 , pliegue tricípital (PT): 7.67 ± 0.46 mm, perímetro braquial (PB): 15.89 ± 0.57 cm, índices de obesidad: % de grasa corporal, según la expresión de ROCHE ($\% GC = P^{1.2} / T^{0.3} \cdot f \cdot 10^6$, donde $f=3$ para niños y $f=4$ para niñas): 22.30 ± 1.01 % y grasa corporal total ($\% GC \cdot P$): 13.14 ± 0.33 Kg, y se cotejan con el P_{50}/E , T_{50}/E , índice $P_{50}/T_{50}/E$, PT_{50}/E , PB_{50}/E , GC_{50}/E y GCT_{50}/E , fijando el "score standar deviation" (Z) que resultaron menor a ± 1 DS (HERNANDEZ M; PAIDOS'82). **Análisis bioquímicos:** [Ep] (micrométodo-espectrofotométrico de FABIANECK), [C], [TG] y [F] (semimicrométodo enzimático), lipoproteínas (electroforesis en poliacrilamida). **Bioestadística** ANOVA, test "t" de STUDENT, correlación "r" de PEARSON y regresión lineal múltiple (SOKAL) (programa bioestadístico "Abstat" y ordenador "AMSTRAD PC1512DD") Unidades: [Ep]: mg/dl, lípidos plasmáticos: mg/dl, lipoproteínas: %, índices [Ep]/lípidos del plasma: $\mu g/mg$.

RESULTADOS: [Ep]: 1.19 ± 0.07 ; [Ep]/[C]: 7.29 ± 0.52 ; [Ep]/[TG]: 16.74 ± 1.70 ; [Ep]/[F]: 6.81 ± 0.60 ; [Ep]/[LT]: 2.84 ± 0.21 ; [VLDL]: 17.87 ± 1.26 ; [LDL]: 41.36 ± 1.43 y [HDL]: 40.18 ± 1.79 . No hubo correlación de [Ep] con la edad, parámetros antropométrico-nutricionales, perfil de lípidos y lipoproteínas del plasma. Se comprobó una correlación entre el ind. [Ep]/[TG] (y) y la edad (x) ($r: 0.44$, $p < 0.01$); $y = 1.39 \cdot x + 11.38$ y con los parámetros antropométrico-nutricionales, pero el análisis de regresión múltiple demostró que las variables P y T permiten definir dicho índice sin que el resto de variables aporten mayor información acerca de este indicador biológico del estado nutricional plasmático de vitamina E ($r: 0.67$, $p < 0.0005$; $z = 1.66 \cdot x - 0.37 \cdot y + 26.38$, donde $z = [Ep]/$

[TG], $x=P$ e $y=T$).

CONCLUSIONES.- En niños eutróficos alimentados con una dieta multivariada el índice [Ep]/[TG], como parámetro bioquímico del estado nutricional de vitamina E, se puede estimar mediante el peso y la talla.

XIII Reunión Anual de la Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica de la A.E.P., Tenerife-1988; publicada en el libro de actas, pp. 47.

- NIVELES PLASMÁTICOS Y DEPOSITOS DE VITAMINA E (REFERIDO A DNA) DEL TEJIDO ADIPOSEO SUBCUTANEO (TAS) EN NIÑOS SANOS BIEN NUTRIDOS. (Estudio preliminar).

Autores: R. BAYES, J.L. GARCIA, E. NARBONA, J.A. GOMEZ(*), J. NUÑEZ(**) Y J.A. MOLINA. DEPARTAMENTOS DE PEDIATRÍA, BIOQUÍMICA(*) E INVESTIGACIONES MÉDICAS (**). FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE GRANADA.

A pesar del renovado interés científico y médico de la Vitamina E, se conoce con inexactitud su metabolismo y significado biológico. Sus necesidades, la absorción, el transporte, forma de almacenarse y el "turnover" de este biocatalizador esencial sigue interesando a la Pediatría.

OBJETIVO: Realizar un estudio piloto sobre niveles plasmáticos y contenido de los depósitos de Vitamina E en un grupo de niños sanos y con un estado nutricional normal.

MATERIAL Y METODOS: Casuística: Se estudian 33 niños, cuyo motivo de ingreso hospitalario fue una intervención quirúrgica reglada, con una edad (E) de 3.6 ± 0.5 (media \pm SEM) años, peso (P): 14.5 ± 1.3 kg (P_{50}/E : 14.8 ± 1.3 ; p: NS) talla (T): 93.9 ± 4.5 cm (T_{50}/E : 91.7 ± 4.52 ; p: NS), índice P/T: 0.14 ± 0.008 ($P_{50}/T_{50}/E$: 0.14 ± 0.007 ; p: NS) pániculo adiposo tricípital (PAT): 7.32 ± 0.4 mm (PAT_{50}/E : 9.2 ± 0.3 ; p: NS), perímetro braquial (PB): 15.6 ± 0.5 cm (PB_{50}/E : 16.1 ± 0.4 ; p: NS). El "score standar deviation" (Z) (según tablas Prof. M. HERNANDEZ) para los parámetros antropométricos valorados fue: Z-P: -0.02 ± 0.15 , Z-T: 0.65 ± 0.20 , Z-PAT: -0.80 ± 0.14 y Z-PB: -0.39 ± 0.16 . **Método analítico-**

co: la Vitamina E plasmática se determina por la técnica micrométrica espectrofotométrica modificada (Prof. J. NÚÑEZ) de FABIANEK et al. (Clin. Chem. 1968; 14:456-62) con 200 μ l de plasma. A partir de 57.1 \pm 9.8 mg de TAS y mediante la técnica de extracción grasa de Bligh EG y Diyer WJ (Can. J. Biochem Physiol. 1959: 37:911-17), y análisis de la Vitamina E por el método antes señalado, se analiza el contenido de Vitamina E en μ g de TAS en mg y de DNA en μ g, determinado en el TAS por la técnica de Burton K (Biochem. J. 1956; 62:315-23). Bioestadística: ANOVA, test "t" de STUDENT/WELCH, correlación "r" de PEARSON y regresión de orden N, tabulados en un AMSTRAD PC-1512DD, mediante el programa bioestadístico "ABSTAT".

RESULTADOS: Concentración de Vitamina E plasmática: 1.12 \pm 0.07 mg/dl. DNA determinado en 57.1 \pm 1 mg de TAS: 35.3 \pm 5.5 μ g. El contenido de Vitamina E en TAS de la solución de extracción fue: 1.83 \pm 0.06 mg/dl. La Vitamina E total en μ g/mg de TAS: 4.1 \pm 0.61, y en relación al DNA en μ g resultó de: 6.55 \pm 1.13. No hubo una correlación simple entre Vitamina E plasmática y del TAS (referida a μ g de Vitamina E/mg de TAS) (r:0.13, p:NS), ni tampoco entre Vitamina E plasmática y parámetros somatométricos (E,P,T,PAT,P/T y PB), pero la Vitamina E en μ g del TAS en mg se correlacionó inversamente con: E (r:-0.39, p<0.05), P (r:-0.53, p<0.01), T (r:-0.50, p<0.01), PAT (r:-0.50, p<0.01), índice P/T (r:-0.68, p<0.001) y con el PB (r:-0.67, p<0.001).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES: Ya se ha sugerido que las concentraciones plasmáticas de vitamina E no informen del contenido de los depósitos, ni aún de los verdaderos déficits ó carencias de tocoferol (MOLINA-BAYES: Déficits de vitamina E en recién nacidos y lactantes. En: CRUZ M. y JIMENEZ R.: Aspectos Actuales de la Pediatría 1936. Barcelona. Ed. Romargraf. 1986:131-144) (BAYES R. et al.: Vitamina E sérica en lactantes eutróficos y malnutridos (An. Esp. Pediatr. 1987, 27:17-19). La Vitamina E del TAS guarda una relación inversa con la E,T, índice P/T, TAS y el PB, indicando que las necesidades de la misma decrecen con el desarrollo.

XX Reunión Anual de la Asociación Española de Pediatría. Córdoba, 1987; Libro de Actas: Resúmenes de Comunicaciones. Ed. AEP. pp. 6.

- ¿EJERCE LA VITAMINA E EFECTOS ANTIATEROGENICOS?

Autores: GARCIA JL, GOMEZ JM^a, CAMPOY C y BAYES R.

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA. FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE GRANADA.

Una aportación realizada por HERMANN en 1979 en la que afirmaba que la administración de vitamina E (Vit E) aumentaba el HDL_c, y establecidos los hechos de la relación inversa entre HDL_c y LDL_c-VLDL_c, y el aumento de riesgo de ateromatosis y accidentes cerebrovasculares, relacionados con altos índices aterogénicos (LDL_c/HDL_c), ha suscitado a otros grupos de investigadores al estudio de las relaciones entre Vit E, lípidos y lipoproteínas (LP) del plasma.

OBJETIVO.- Analizar en una muestra de niños eutróficos y euónticos las relaciones entre Vit E/LDL, aceptado por la mayoría de los autores (STRAUMFUJORA, 1946; KRWITT, 1972; VOBECKY, 1973; BIERI, 1975; SAMSTIDE, 1975; FARREL, 1977; HAGA, 1982; SOKOL, 1982; WIDHALM, 1985) como el mejor indicador del estado nutricional plasmático del α -tocoferol, y el índice aterogénico LDL_c/HDL_c.

MATERIAL Y METODOS.- Casuística: 36 niños de 3.8 \pm 0.5 (\pm SEM) años, sexo F/M: 10/26, alimentados con una dieta multivariada, cuyas muestras se obtuvieron en el contexto de un escrutinio biológico rutinario. Bioquímica: Vit E: micrométodo enzimático colorimétrico modificado de FABIANEK; LDL: electroforesis; HDL_c: micrométodo enzimático colorimétrico y LDL_c: según la fórmula de FRIEDWALD. Estadística: Correlación r de Pearson y análisis de regresión.

RESULTADOS.- Las concentraciones medias de vit E resultaron: 1.19 \pm 0.07 mg/dl, y rango de 0.59-2.01. El valor medio del índice LDL_c/HDL_c fue de 1.74 \pm 0.12, y rango de 0.62-3.37. Se demostró una correlación lineal simple e inversa entre el índice aterogénico

LDL_c/HDL_c y el índice Vit E/LDL (n:36, r:-0.45, t:2.62; p<0.025; regresión: $y = -0.027 \cdot x + 2.57$).

DISCUSION Y CONCLUSIONES: En base a los datos bibliográficos y a los resultados del presente estudio, si la Vit E ejerce algún efecto sobre el metabolismo del colesterol en condiciones normales, éste es beneficioso y "disminuye el riesgo aterogénico". El apoyo de esta aseveración está fundado en los trabajos de HERMANN en 1979 y SUNDARAMMAN en 1981, aunque otros autores como LEONARD-1978, HATAM-KAYDEN-1981, BARBORIAK-1982, HOWARD-1982, KESANIEMI-1982, SCHWARZ-1982, SERFONTEIN-1983 y STAMPFER-1983, obtienen resultados discordantes, si bien en adultos hiperlipémicos que recibían suplementos de Vit E.

XVII Congreso Español de Pediatría. Zaragoza, 1988; Libro de Actas: Resúmenes de Comunicaciones. Ed. AEP. pp. 180.

- EL CONTENIDO DE VITAMINA E EN LAS FORMULAS LÁCTEAS: ¿RESPONDE A LAS NECESIDADES REALES DE LOS LACTANTES?

Autores: J.L. GARCIA, C. CAMPOY, E. NARBONA y R. BAYES.

DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA. FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE GRANADA.

La Academia Americana de Pediatría recomienda un aporte de 0.3 UI de vitamina E (Vit E)/100 Kcal (1 UI de Vit E aproximadamente igual a 1 mg de α -tocoferol) o 0.7 mg/g de ácido linoléico (AL) para neonatos a término (RNT), y 0.7 UI de Vit E/100 Kcal o 1 UI de Vit E/g de AL para prematuros (RNP). La ESPGAN (1987) recomienda 0.5 UI de Vit E/100 Kcal. Las necesidades de Vit E varían por la influencia de factores ambientales, sexo y edad, pero sobre todo por factores dietéticos (aportes de hierro y ácidos grasos poliinsaturados: PUFAs, ya que una dieta rica en estos compuestos aumenta las necesidades e interfiere la absorción de Vit E). Los requerimientos diarios de Vit E serían de 0.4-0.6 mg/g de PUFAs aportados en la dieta. La leche de mujer aportaría entre 1.3 y 3 mg de Vit E.

OBJETIVO: Determinar si el contenido real de Vit E en las fórmulas lácteas más comunmente

usadas para alimentar a recién nacidos y lactantes se ajustan a estas recomendaciones y a lo señalado en las etiquetas técnicas de las mismas.

MATERIAL Y METODOS: Se analizan 24 fórmulas lácteas (Iniciación, Continuación, Adaptadas para RNP, elementales y semielementales). Se hacen 4 determinaciones de Vit E (α -tocoferol) en cada una de las fórmulas a una dilución entre el 13 y el 14%. **Bioquímica:** La Vit E se cuantifica mediante la técnica espectrofotométrica de FABIANEK (C.V.:12%). **Bioestadística:** Se obtienen las medias \pm SEM de las 96 determinaciones de α -tocoferol y de las concentraciones de este elemento esencial indicado en cada una de las fichas técnicas, y se compara mediante un test "t" de STUDENT.

RESULTADOS: Las concentraciones de Vit E determinadas en las fórmulas lácteas resultaron de 0.084 ± 0.006 mg/dl y el valor medio indicado en las fichas técnicas de las mismas resultó de 0.086 ± 0.007 mg/dl (t:0.16; p:NS).

DISCUSION Y CONCLUSIONES: Cuando se compara el contenido de Vit E por cada 100 Kcal aportadas en el conjunto de las 24 fórmulas analizadas, 1.33 ± 0.12 mg de Vit E/100 kcal, con las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría o de la ESPGAN que fueron respectivamente de 0.3 mg de Vit E/100 Kcal y 0.5 mg de Vit E/100 Kcal, se puede observar que el contenido de Vit E de las fórmulas lácteas supera estas recomendaciones. Los mismos Comités de Nutrición aconsejan aportar 0.7 mg de Vit E/g de AL a RNT y 1 mg de Vit E/g de AL a RNP. Las fórmulas lácteas analizadas tienen un contenido de 2.11 ± 0.39 mg de Vit E/g de AL, superando, así mismo, los aportes recomendados. Los déficits de Vit E en el RNP se han relacionado con la "anemia hemolítica del prematuro" pero los aportes excesivos de Vit E hacen correr un potencial riesgo de efectos deletéreos sobre todo si no se aporta una cantidad adecuada de vitamina K, con tendencia a presentar efectos anticoagulantes, fibrinólisis e hiperagregación plaquetaria. Existe un riesgo tóxico con aumento de bacteriemia, sepsis y enterocolitis necrotizante.

(X) BECARIA DE LA FUNDACION LEVIRI.

XXI Reunión Científica de la Sociedad de Pediatría de Andalucía Oriental. Jaén, Febrero 1989.

INTERNACIONALES:

COMUNICACIONES A CONGRESOS Y REUNIONES CIENTÍFICAS:

- VITAMINA E: INDICADORES PLASMA-TISULARES DEL ESTADO NUTRICIONAL.

Autores: JA. MOLINA FONT y R. BAYES GARCIA.

IX Reunión Anual del Grupo Latino de Pediatría. Montpellier (Francia), 1988.

PERFIL DE LÍPIDOS DEL PLASMA EN EL PERIODO PERINATAL

TESINA DE GRADO DE LICENCIATURA EN MEDICINA Y CIRUGIA GENERAL:

ESTUDIO DEL METABOLISMO LIPÍDICO EN RECIÉN NACIDOS NORMALES Y CON SUFRIMIENTO FETAL AGUDO.

Autora: PILAR QUILLES GUARDIA.

Directores: Profes. JA. MOLINA FONT y R. BAYES GARCIA.

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA. FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE GRANADA.

Granada, Julio 1985.

RESUMEN: Se analizan las concentraciones plasmáticas de colesterol (Chol), Chol unido a lipoproteínas de baja y alta densidad (LDLc y HDLc, respectivamente), triglicéridos (TG) y fosfolípidos (Ph), en muestras obtenidas de arteria y vena de cordón umbilical (AU, VU y CU, respectivamente) clampado de 22 neonatos normales (G-I) y 24 afectados de sufrimiento fetal agudo (SFA) (G-II), y en sus respectivas 46 madres, en el momento del parto. Se han utilizado los métodos analítico colorimétrico enzimáticos de: ALLAIN CC et al. para el Chol, el de LOPES-VIRELLA MF et al. para HDLc, y la correlación establecida por FRIEDEMANN WT et al. para cuantificar la LDLc, los TG mediante la técnica de HOPPE F. y la de TAKAYAMA MN et al. para la determinación de Ph. Las concentraciones de los lípidos analizados en CU son significativamente más bajas en los neonatos que en sus respectivas madres en ambos grupos. La concentración de TG resultó más elevada en G-II que en G-I ($p < 0.01$) y las de HDLc más bajas en G-II que en G-I ($p < 0.005$). Los niveles plasmáticos más elevados de TG y descendidos de HDLc en

G-II respecto a G-I se relacionaron con el grado de hipoxia intraparto, constatándose una correlación entre p_{HAU} y TG_{AU} ($r: -0.42$, $p < 0.005$) y entre p_{HAU} y HDL_{CAU} ($r: 0.41$, $p < 0.0025$). Los TG_{AU} y HDL_{CAU} se correlacionan inversamente ($r: -0.46$, $p < 0.0025$). La hipoxia tiene un profundo efecto sobre el feto y el metabolismo de los lípidos materno-feto-placentarios durante el parto, y los datos que se presentan en este trabajo son muy sugestivos de que el aumento de TG y el descenso de HDLc podrían deberse a una activación de la lipoprotein lipasa placentaria que hidroliza los TG y la fosfolipasa que actúa tanto sobre Ph maternos como placentarios derivándolos hacia el lado fetal y, por otra parte, a una inhibición de la Lecitin-Colesterol-Acil-Transferasa fetal por aumento de los niveles plasmáticos de TG.

PALABRAS CLAVE: Recién nacidos. Hipoxia perinatal. Lípidos plasmáticos.

ABSTRACT: Cholesterol (Chol), low/high density lipoprotein cholesterol (LDLc, HDLc), triglyceride (TG) and phospholipid (Ph) plasma concentrations were measured in arterial (UA) and venous (UV) cord blood samples collected at birth from 22 healthy newborn infants (G-I) and from 24 intrapartum stressed newborn infants (G-II) and from their 46 mothers' plasma at delivery. Chol was measured by ALLAIN's, HDLc by LOPES-VIRELLA's (and LDLc by FRIEDEMANN's formula), TG by HOPPE's and Ph by TAKAYAMA's enzymatic methods. TG_{UA} concentrations were higher ($p < 0.01$) and HDL_{CUA} lower ($p < 0.005$) in the G-

II than in the G-I group. These phenomena were found to be a sign of fetal stress, because of the significant correlation between TG_{UA} and pH_{UA} ($r:-0.42$, $p<0.005$) and HDLc and pH_{UA} ($r:0.41$, $p<0.0025$). Furthermore, there was a correlation between TG_{UA} and HDLc_{UA} ($r:0.46$, $p<0.0025$). Intrapartum hypoxia has a profound effect on fetus's lipid stores during delivery. Our data suggest that high levels of triglycerides in plasma may diminish the lecithin cholesterol acil transferasa activity and this may explain the lower HDLc concentrations in newborn infants with intrapartum acidosis.

KEY WORDS: Newborns. Perinatal hypoxia. Lipids. Cholesterol. Triglycerides. Lipoproteins.

DIFUSION CIENTIFICA:

NACIONAL:

PUBLICACIONES CIENTIFICAS:

- ASCENSO DEL INDICE COLESTEROL TOTAL /COLESTEROL UNIDO A LIPOPROTEINAS DE ALTA DENSIDAD EN LA HIPOXIA INTRAPARTO.

Autores: R. BAYES, P. QUILES, A. VALENZUELA y M^oD. CANO(*). DEPARTAMENTOS DE PEDIATRIA Y BIOQUIMICA (*). FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE GRANADA.

En: JA. Molina, G. Galdó, R. Bayés y E. Narbona (eds): II Jornadas de Neonatología. Granada, 1986. pp. 239-245.

- EFECTO DE LA HIPOXIA PERINATAL SOBRE LA TRIGLICERIDEMIA Y EL COLESTEROL UNIDO A LIPOPROTEINAS DE ALTA DENSIDAD.

Autores: R. BAYES, P. QUILES, B. NEIRA(*) y JA. MOLINA. DEPARTAMENTOS DE PEDIATRIA Y BIOQUIMICA (*). FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE GRANADA. An. Esp. Pediatr. 1988, 29:15-22.

TESINA DE GRADO DE LICENCIATURA EN MEDICINA Y CIRUGIA GENERAL:
PERFIL LIPIDICO PLASMATICO: REFLEJO DE LA ADAPTACION AL ESTRES PERINATAL.

Autora: CRISTINA CAMPOY FOLGOSO

Directores: Profes. JA. MOLINA FONT y R. BAYES GARCIA.

DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA. FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE GRANADA.

Granada, Julio 1987.

Se han descrito depósitos vasculares pulmonares de lípidos relacionados con niveles séricos elevados de triglicéridos. Hace tres décadas se describía una infiltración grasa tisular relacionada con estados de estrés e hipoxia perineonatal que era directamente proporcional a la madurez fetal y además resultaba ser máxima alrededor de las 48-72 horas de vida. Ello hace muy sugestiva la idea de que los cambios en el metabolismo lipídico puedan tener una influencia negativa durante el período de adaptación inmediato-precoc a la vida extrauterina.

El objetivo de este estudio, incluido en una línea de investigación que se está desarrollando en nuestro Centro, ha sido:

1. Realizar una amplia revisión bibliográfica sobre el perfil de lípidos plasmáticos y lipoproteínas en el período perinatal.

2. Determinar las concentraciones de colesterol total (C), triglicéridos (TG), colesterol unido a lipoproteínas de alta y baja densidad (HDLc y LDLc) y fosfolípidos (F) en: a) plasma arterial y venoso del cordón umbilical de recién nacidos a término normales; b) plasma arterial y venoso del cordón umbilical de recién nacidos a término con sufrimiento fetal agudo; c) plasma de sangre venosa de recién nacidos normales, estudiado durante el período de adaptación a la vida extrauterina; y d) plasma de sangre venosa de recién nacidos con antecedentes de una agresión hipóxica intraparto analizado durante el período neonatal de adaptación a la vida extrauterina.

3. Estudiar y establecer las diferencias y relaciones existentes en las concentraciones de los lípidos investigados entre arteria y vena umbilical, tanto en neonatos normales como en los afectados por sufrimiento fetal

agudo.

4. Analizar y comparar las modificaciones que acontezcan en el perfil lipídico de los recién nacidos como consecuencia de la transición de la vida intrauterina a la extrauterina (período de adaptación), tanto en neonatos normales como en los que han sufrido una agresión hipóxica intraparto.

En la casuística se analiza el perfil lipídico (C, TG, HDLc, LDLc y F) en muestras obtenidas del cordón umbilical y de sangre venosa en el período neonatal de 87 recién nacidos, divididos en cuatro grupos homogéneos según las siguientes características: a) edad gestacional igual o superior a 37 semanas, calculada por la fecha de la última regla y/o el método de DUBOWITZ; b) peso al nacimiento adecuado a la edad gestacional (EG) y comprendido entre los percentiles 10 y 90; c) ausencia de anomalía física o enfermedad manifiesta tanto en los neonatos como en sus respectivas madres; y d) gestación correctamente controlada y normal.

Los grupos de recién nacidos quedaron configurados de acuerdo con los siguientes criterios: a) Grupo I (G-I, n:22) formado por recién nacidos cuya bioquímica gasométrica de arteria umbilical mostró absoluta normalidad y con un test vital de V. Apgar >7 puntos al minuto y cinco minutos de vida; b) Grupo II (G-II, n:24) integrado por recién nacidos con sufrimiento fetal agudo y que presentaron uno o más de los criterios diagnósticos: pH < 7.20 y/o lactato > 4 mmol/l en arteria umbilical, registro cardiotocográfico patológico -DIPS II-, líquido amniótico teñido de meconio, parto distócico, bajos puntajes del test de Apgar y necesidad de reanimación tipo III o superior. En estos dos grupos (G-I y G-II) las muestras se obtuvieron de cordón umbilical (arteria y vena) en el momento del parto tras el pinzamiento del cordón; c) Grupo I' (G-I', n:20) compuesto por recién nacidos normales que reúnen los mismos criterios de selección que el grupo G-I, apartado a), cuyas muestras de sangre venosa fueron obtenidas en el período neonatal; y d) Grupo II' (G-II', n:21) recién nacidos con sufrimiento

fetal agudo, cuyos criterios diagnósticos han quedado fijados en el apartado b) y cuyas muestras de sangre venosa se obtuvieron en el período neonatal.

El método analítico utilizado fue el micrométodo colorimétrico enzimático con 230 μ l de suero.

Para el método de análisis bioestadístico se han tomado criterios paramétricos y no paramétricos de la casuística y los resultados de laboratorio, aplicándose para su tabulación y análisis el paquete de programas estadísticos BMDP (Dixon W.J. and Brown MB: Biomedical Computer Programs. P. Series. Berkeley. Universidad de California Press, 1977), utilizados en ordenadores AMSTRAD PC1512DD y Toshiba T-300.

Se aportan las concentraciones y las características diferenciales de los lípidos analizados en cordón umbilical y los valores de los lípidos determinados en el período neonatal inmediato-precoz. Las concentraciones de C, TG, HDLc, LDLc y F de arteria y vena umbilical no mostraron diferencias significativas y estuvieron correlacionadas linealmente. El pH de arteria umbilical (grado de estrés intraparto) se correlaciona con la elevación plasmática de triglicéridos ($r:0.42$, $p<0.01$), con el descenso de HDLc ($r:0.42$, $p<0.01$) y el incremento del índice LDLc/HDLc ($r:-0.45$, $p<0.005$). Se comprueba una elevación altamente significativa entre las concentraciones de colesterol, triglicéridos, HDLc y LDLc determinadas en cordón umbilical y las analizadas en el período neonatal inmediato-precoz, tanto en los recién nacidos bajo el estrés normal del parto como en los que han sufrido una hipoxia.

La acidosis fetal origina una hipertrigliceridemia y un descenso de HDLc con un aumento del índice LDLc/HDLc. En los recién nacidos hipóxicos se produce un doble fenómeno que podría justificar la hipertrigliceridemia relativa observada en el presente trabajo: lipólisis con elevación de ácidos grasos plasmáticos y triglicéridos y un descenso de la función mitocondrial y desacoplamiento de

la fosforilización oxidativa con fracaso de la β -oxidación de los ácidos grasos. La hipertrigliceridemia inhibe la lecitin-colesterol-aciltransferasa, enzima encargado de la esterificación del colesterol a HDL, enzima que en el recién nacido a término presenta sólo un 50% de la actividad del adulto.

La hipertrigliceridemia y el alto índice LDLc/HDLc en recién nacidos con hipoxia intra-parto así como el aumento de todas las fracciones lipídicas en el período neonatal inmediato precoz implicaría un alto riesgo de infiltración grasa tisular, incluso en recién nacidos normales.

DIFUSIÓN CIENTÍFICA:

NACIONAL:

- PREMIO NUTRICIÓN INFANTIL, 1987. Otorgado por la Sociedad de Pediatría de Andalucía Oriental.

Autores: R. BAYES y C. CAMPOY.

TÍTULO: PERFIL DE LÍPIDOS PLASMÁTICOS: ADAPTACIÓN AL ESTRÉS DEL PARTO Y AL SEMIAYUNO DEL PERÍODO NEONATAL INMEDIATO-PRECOZ. Publicado en: PREMIOS NUTRICIÓN INFANTIL, 1987. Barcelona. Ed. AEPa S.A. 1988. pp. 463-534

COMUNICACIONES A CONGRESOS Y REUNIONES CIENTÍFICAS:

- MODIFICACIONES ADAPTATIVAS DEL LÍPIDOGRAMA PLASMÁTICO EN EL PERÍODO NEONATAL INMEDIATO-PRECOZ.

Autores: R. BAYES, J. MALDONADO, E. NARCONA, C. CAMPOY y JA. MOLINA.

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA. FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE GRANADA.

Se analiza la evolución plasmática de colesterol (CT), triglicéridos (TG), fosfolípidos (F) y colesterol unido a lipoproteínas de alta y baja densidad (HDLc y LDLc) en 87 neonatos a término de peso adecuado a la edad gestacional, en cordón umbilical (CU) (n:46) y a los 2.7 \pm 0.5 días de vida postnatal (PNP) (n:41). Bioquímica: Las determinaciones de CT, TG, F y HDLc se realizan por micrométodo enzimático colorimétrico. La LDLc se obtuvo

por la fórmula de FRIEDEMANN. Estadística: Los resultados han sido cotejados mediante un ANOVA, test "t" de STUDENT/WELCH y correlación "r" de PEARSON.

RESULTADOS: En muestras de CU los niveles de lípidos analizados son más bajos que en sus respectivas madres. En el PNP se observa un ascenso en los niveles plasmáticos de todas las fracciones lipídicas analizadas, respecto a las determinadas en CU ($p < 0.05$), pero sin alcanzar los valores del adulto, a excepción de los TG, 97.5 \pm 10 vs 115.7 \pm 7 mg/dl (p :NS). El colesterol unido a HDL y LDL se correlacionan con las concentraciones de colesterol total tanto en CU como en PNP. Los niveles de TG y F sólo se correlacionan en las muestras obtenidas en el PNP (r :0.5, $p < 0.001$).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES: El aumento paralelo de TG y F debe interpretarse como una adaptación de defensa preservando a los ácidos grasos esenciales de su catabolización hepato-intestinal, por medio de la síntesis de α -glicerofosfatos.

XII Reunión Anual de la Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Palma de Mallorca, Abril 1987. Publicado en: An. Esp. Pediatr. 1987; 28 (sup 31): 67-68.

- HIPERCOLESTEROLEMIA E HIPERTRIGLICERIDEMIA EN RECIÉN NACIDOS AFECTOS DE ESTRÉS EN EL PERÍODO PERINATAL.

Autores: C. CAMPOY, R. BAYES, J. MALDONADO, A. BLAZQUEZ (*) y JA. MOLINA.

DEPARTAMENTOS DE PEDIATRÍA Y BIOQUÍMICA (*). FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE GRANADA.

XXV Reunión Científica de la Sociedad de Pediatría de Andalucía Oriental. Benalmádena (Málaga), 1987.

- COLESTEROL TOTAL Y UNIDO A LIPOPROTEÍNAS EN NIÑOS DE ALTO RIESGO DE ATROGENESIS.

Autores: CAMPOY C., BAYES R., PEREZ E., BLAZQUEZ A. (*) y MOLINA JA.

DEPARTAMENTOS DE PEDIATRÍA Y BIOQUÍMICA (*). FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE GRANADA.

Los pediatras desean aplicar los nuevos conceptos acerca de la prevención primaria de

los fenómenos de aterogénesis antes de que se inicien en los niños y adolescentes. Existe una relación directa entre colesterol total (CT) y lesiones ateroscleróticas e inversamente proporcional entre éstas y el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDLc).

OBJETIVO: Analizar en suero de niños de riesgo los niveles de CT, HDLc y LDLc y sus interrelaciones.

MATERIAL Y METODOS: a) *Casuística:* Constituida por 131 niños en cinco grupos: I(n:22) recién nacidos bajo el "stress" del parto y cuyas muestras se tomaron de cordón umbilical; II(n:20) neonatos cuyas muestras se tomaron por venipuntura en el periodo neonatal inmediato-precoc o periodo de "semiayuno"; ambos grupos (I y II) eran sanos, a término y AEG con Apgar >7 puntos al 1' y pH_{au} >7.20; III(n:30) niños sanos con crecimiento, desarrollo y estado nutricional normal para la edad -5.7±0.4 (media±SEM) años-; IV(n:30), diabéticos tipo I de 10.7±0.6 años de edad y

4.7±0.5 de evolución (desde 1 año antes bajo insulino-terapia humana) con crecimiento, desarrollo y estado nutricional normales y aceptable buen control metabólico; y, V(n:29), niños obesos, de 8.0±0.3 años de edad, cuyo "score standard desviation" (Z) (según tablas del Prof. M. HERNANDEZ) fue para: el peso 3.24±0.39, la talla 1.03±0.31, perímetro braquial 3.40±0.43, el pániculo adiposo tripital 2.21±0.28; y un índice P/T de 0.31±0.009 vs P₅₀/T₅₀/E de 0.21±0.005 (p<0.0005). b) *Método bioquímico:* CT y HDLc se determinaron por técnica micrométrica enzimática (espectrofotometría) y LDLc por la fórmula de Friedewald et al. a partir del CT, triglicéridos y HDLc. c) *Bioestadística:* ANOVA y comparación de medias según los criterios de Bonferroni o el test de Welch; correlación "r" de PEARSON.

RESULTADOS: (Ver Tabla I). Hay una correlación lineal directa entre el CT y HDLc en todos los grupos de riesgo de aterogénesis (I, II, IV y V) (r:0.64, p<0.01; r:0.58, p<0.01; r:0.42, p<0.05; r:0.48, p<0.01), en tanto que

TABLA I.- COLESTEROL Y COLESTEROL UNIDO A LIPOPROTEÍNAS (HDLc y LDLc) E ÍNDICE ATEROGÉNICO (LDLc/HDLc) EN CORDÓN UMBILICAL DE RECIÉN NACIDOS NORMALES (I), EN SANGRE VENOSA DE RECIÉN NACIDOS NORMALES EN EL PERIODO NEONATAL PRECOZ (II), EN NIÑOS EUTRÓFICOS Y EUONTICOS (III), EN NIÑOS AFECTOS DE DIABETES TIPO I (IV) Y EN NIÑOS OBESOS (V).

	I(n:22)	II(n:20)	III(n:30)	IV(n:30)	V(n:29)
CT(mg/dl)	58.8(2.7) (*)	111.0(8.3) (**)	196.1(4.1)	191.9(5.4) (&)	185.4(6.2)
HDLc(mg/dl)	24.3(1.4) (*)	33.0(2.6) (**)	53.1(1.7)	58.8(1.9)	55.3(2.2)
LDLc(mg/dl)	25.6(2.2) (*)	59.2(5.6) (**)	128.8(4.4)	120.9(4.7) (&)	119.7(6.8)
LDLc/HDLc	1.1(.09) (*)	1.8(0.2) (**)	2.5(0.1)	2.1(0.1) (&)	2.2(.12)

(*), (**) y (&): nivel de significancia (test de Bonferroni/Welch): p<0.05. (*) versus grupos II, III, IV y V; (**) vs grupos III, IV y V; (&) vs III.

en el grupo III (control) no se constata dicha correlación (r:0.11, p:NS).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES: Los resultados presentados permiten hacer la siguiente especulación: En situaciones de "stress" (I), semiayuno (II), diabetes tipo I (IV) y en

niños obesos (V) se observan modificaciones del perfil de lípidos plasmáticos con riesgo de infiltración grasa tisular y paralelamente se aprecia el establecimiento de mecanismos protectores con un reequilibrio entre el colesterol total y el unido a lipoproteínas de alta densidad.

XX Reunión Anual de la Asociación Española de Pediatría. Córdoba, Noviembre 1987. Libro de Actas: Resumen de Comunicaciones. pp. 7.

- INDICADORES DE INFILTRACIÓN GRASA TISULAR EN EL ESTRÉS PERINATAL:

Autores: A. MOLINA, R. BAYES, C. CAMPOY y JA. MOLINA.

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA. FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE GRANADA.

Se han descrito depósitos vasculares pulmonares de lípidos relacionados con niveles séricos de triglicéridos elevados (Gluman RJ et al., Pediatrics -ed. esp.- 1987;23:19-22). Aherne W. (Arch. Dis. Childh. 1965;40:406-10), hace tres décadas describía una infiltración grasa tisular en recién nacidos (RN) relacionada con estados de "stress" e hipoxia y directamente proporcional a la madurez fetal, siendo máxima a los 2-3 días de vida. Ello hace muy sugestivo de que los cambios en el metabolismo lipídico puedan tener influencias negativas durante el periodo de adaptación a la vida extrauterina.

OBJETIVO: Analizar los niveles plasmáticos de triglicéridos (TG), colesterol (C), colesterol unido a lipoproteínas de alta (HDLc) y baja (LDLc) densidad en plasma de arteria umbilical (AU) y sangre venosa durante el periodo neonatal inmediato-precoc, para valorar los índices de riesgo de infiltración grasa tisular (v.g.: C, TG, LDLc/HDLc).

MATERIAL Y MÉTODOS: a) Casística: 87 RN a término, de peso AEG, distribuidos en 4 grupos: G-I (n:22) y G-I' (n:20) con un pH en AU > 7.20 y puntaje del test de Apgar > 7, cuyas muestras para el estudio del perfil de lípidos plasmáticos fueron obtenidas de AU y por venipuntura a los 2.07±0.42 (mediatSEM) días, respectivamente; G-II (n:24) y G-II' (n:21), con pH < 7.20 y Apgar < 7, y cuyas muestras se obtuvieron en AU y sangre venosa a los 3.03±0.82 días. b) Método analítico: Micrométrico-enzimático-espectrofotométrico en 1.5 ml de sangre, según las técnicas de ALLAIN CL et al. para C; LOPES-VIRELLA HC et al. para la HDLc; la de HOPPE F. para TG; y, LDLc mediante la fórmula de FRIEDELWALD WT et al.

c) Método bioestadístico: ANOVA, test "t" de STUDENT/WELCH y correlación "r" de PEARSON. Unidades: mg/dl.

RESULTADOS: G-II vs G-I: C: 59.6±3.1 vs 58.5±2.6 (p:NS); TG: 57.8±4.7 vs 43.6±3.0 (p<0.02); HDLc: 19.8±1.5 vs 24.0±1.5 (p<0.05); LDLc: 28.3±2.4 vs 25.5±2.1 (p:NS); índice LDLc/HDLc: 1.13±0.09 vs 1.45±0.09 (p<0.02). G-II' vs G-I': C: 101.7±5.8 vs 111.0±8.3 (p:NS); TG: 100.3±8.5 vs 94.7±11.9 (p:NS); HDLc: 30.8±2.5 vs 33.0±2.6 (p:NS); LDLc: 50.8±4.6 vs 59.1±5.6 (p:NS); índice LDLc/HDLc: 1.98±0.3 vs 1.83±0.2 (p:NS). El pH de AU -grado de "stress" intraparto se relaciona con la elevación plasmática de TG (r:-0.42, p<0.01), con el descenso de HDLc (r:0.42, p<0.01), y el incremento del índice LDLc/HDLc (r:-0.45, p<0.005). Se constata una elevación altamente significativa de AU a la sangre venosa en el periodo neonatal inmediato-precoc de: C, TG, HDLc Y LDLc, tanto en RN normales como en aquellos que han sufrido una hipoxia intraparto.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES: La acidosis fetal motiva una hipertrigliceridemia y un descenso en la HDLc con un aumento del índice LDLc/HDLc. En RN hipóxicos se produce un doble fenómeno que podría justificar la hipertrigliceridemia relativa observada en el presente trabajo: 1) Lipólisis con elevación de ácidos grasos plasmáticos y TG (CHRITENSEN NC, Acta Paediatr. Scand. 1974;63:711-4; KAO L., J. Pediatr. 1984;104:429-35); 2) Un descenso de la función mitocondrial y desacoplamiento de la fosforilación oxidativa con fracaso de la beta-oxidación de los ácidos grasos. La hipertrigliceridemia inhibe la lecitina colesterol acil transferasa (IOVINE E. et al; 1980), enzima encargado de la esterificación del colesterol a HDL, enzima que por otra parte en el RN a término presenta tan solo el 50% de la actividad en el adulto (MARTINSEN F. et al., Eur. J. Clin. Invest. 1981;11:351-4; JAIN SK, Pediatr. 1985;19:58-60). La hipertrigliceridemia y el alto índice LDLc/HDLc en RN con hipoxia, y el aumento de todas las fracciones lipídicas en el periodo neonatal inmediato-precoc implica un alto riesgo de infiltración grasa

tisular, incluso en RN no hipóxicos.

IX Reunión Nacional de Medicina Perinatal. Alicante, Noviembre 1987. Libro de Ponencias, Simposios y Comunicaciones. pp. 181.

EFFECTOS DE LA HIPOXIA NEONATAL SOBRE EL METABOLISMO LIPÍDICO:

Autores: CAMPOY C y BAYES R.

D EPARTAMENTO DE PEDIATRÍA. FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE GRANADA.

El estrés del paso de la vida intra a la extrauterina comporta cambios adaptativos del metabolismo energético, ya que el feto utiliza fundamentalmente sustratos hidrocarbonados, en tanto que el recién nacido en el período neonatal inmediato precoz debe recurrir a sustratos lipídicos para subvenir a las enormes necesidades energéticas metabólicas.

Este cambio adaptativo que implica, una movilización de los lípidos de reserva y una elevación de las concentraciones plasmáticas de los mismos (BAYES, 1988) no acontece sin riesgos de infiltración grasa perivascular (AHERNE, 1965; SHULMAN, 1987).

OBJETIVO: Analizar las influencias de la acidosis fetal sobre el índice aterogénico LDL/HDL como marcador de potencial riesgo de infiltración grasa perivascular en el período neonatal inmediato precoz.

MATERIAL Y METODOS: Casística: Se estudian 46 recién nacidos a término subdivididos en 2 grupos según que el pH de arteria umbilical (AU), medido en un "Auto analyzer blood gas system AVL 940", (grado de hipoxia intrapartoc: intensidad + tiempo de duración) fuera ≥ 7.20 [7.27 ± 0.01 (\pm SEM)] [G-I, n:22; Edad gestacional (EG): 39.9 ± 0.28 semanas; Peso (P): 3.5 ± 0.1 Kg] ó < 7.20 [7.11 ± 0.01] [G-II, n:24; EG: 40.1 ± 0.31 semanas; P: 3.3 ± 0.08 Kg]. Bioquímica: La determinación analítica de HDL sérica se realizó por semimicrométodo espectrofotométrico según técnica de Lopes-Virella, et al. (Clin Chem. 1977; 23: 882-6), y la LDL se cuantificó según la correlación lineal múltiple establecida por FRIEDEMANN

et al (Clin Chem. 1972; 18: 499-509). Método estadístico: Análisis de la varianza, y correlación "r" de PEARSON (SOKAL, 1979), utilizando un programa bioestadístico "ABSTAT" y un ordenador AMSTRAD PC 1512DD.

RESULTADOS: En G-I las concentraciones séricas (AU) de HDL y LDL resultaron de 24.05 ± 1.48 mg/dl y 25.5 ± 2.13 mg/dl respectivamente, y en G-II de 19.83 ± 1.55 mg/dl ($0.10 > p < 0.05$) y 28.29 ± 2.36 (p:NS). El índice aterogénico LDL/HDL de G-II resultó significativamente mayor que G-I (1.45 ± 0.09 vs 1.13 ± 0.09 , $p < 0.02$). El índice aterogénico LDL/HDL se correlacionó inversamente con el pH de AU (n:46; r:-0.45; $p < 0.005$; regresión $y = -1.94x + 15.25$).

DISCUSIÓN: Esta elevación del índice LDL/HDL podría tener importancia patogénica en los fenómenos de infiltración grasa perivascular multisistémica descritos por el anatomopatólogo de Oxford Aherne, en 1965, en necropsias de recién nacidos que habían padecido enfermedades asociadas a la hipoxia perinatal, infiltración que estaba en relación directa a la madurez fetal y era máxima si los niños fallecían alrededor de las 48 horas, e inversamente proporcional al contenido de carbohidratos de los tejidos.

La relación entre el grado de hipoxia y la elevación del índice LDL/HDL, hace muy sugestiva la hipótesis de que la redistribución lipoprotéica del colesterol asociado a la hiperlipemia relativa que se establece durante el período neonatal inmediato precoz (BAYES, 1988) puede jugar un importante papel patogénico en esta infiltración grasa perivascular multisistémica.

XI Reunión Nacional de Cuidados Intensivos Pediátricos. Granada, Noviembre 1988. Libro de Actas: Ponencias y Resumen de Comunicaciones. pp. 30-31.

- HIPERCOLESTEROLEMIA E HIPERFOSFOLIPEMIA EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS: INDICADORES DE LAS ELEVADAS NECESIDADES PLÁSTICAS.

Autores: C. CAMPOY, R. BAYES, E. NARBONA Y

JA. MOLINA.

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA. FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE GRANADA.

La importancia metabólica de los lípidos plasmáticos fetales está más en relación con sus funciones estructurales que las estrictamente energéticas. Por razones ético-deontológicas se adolece de estudios del metabolismo lipídico en el feto humano, y la transposición de investigaciones en otros primates, tan sólo ha permitido sentar algunas bases para la comparación y planeamiento de estudios en humanos en el período perinatal y neonatal.

OBJETIVO: El objetivo de este estudio es analizar el perfil de lípidos plasmáticos en recién nacidos en función de la madurez fetal.

MATERIAL Y MÉTODOS: Casística: Se estudian 125 recién nacidos (RN) divididos en 2 grupos, G-I (n:16), RN < 37 semanas (EG: 34.5 ± 0.6 [mediat SEM]) y PESO: 2.3 ± 0.2 Kg, y G-II (n:109), RN ≥ 37 semanas (EG: 39.7 ± 0.1) y PESO: 3.4 ± 0.05 Kg, con un grado de homogeneo de acidosis intraparto (pHau: 7.18 ± 0.04 vs 7.21 ± 0.09 , p:NS). Bioquímica: En muestras obtenidas de cordón umbilical (CU) se analiza: Colesterol total:CT, triglicéridos:TG, fosfolípidos:F, lípidos totales:LT y colesterol unido a lipoproteínas de muy baja (VLDLc), baja (LDLc) y alta densidad (HDLc) determinados mediante micrométodos enzimáticos, excepto la LDLc que se calculó por la fórmula de FRIEDEMALD. Bioestadística: Test "t" de STUDENT/WELCH para comparación de medias y correlación "r" de PEARSON. Unidades: mg/dl.

RESULTADOS: G-I vs G-II: CT: 76.8 ± 4.7 vs 66.7 ± 1.5 (p<0.02); TG: 48.1 ± 13.8 vs 50.3 ± 2.0 (p:NS); F: 136.0 ± 5.2 vs 113.9 ± 2.8 (p<0.005); LT: 257.5 ± 10.3 vs 226.4 ± 4.4 (p<0.01); VLDLc: 9.5 ± 0.7 vs 10.2 ± 0.4 (p:NS); LDLc: 42.4 ± 3.7 vs 28.8 ± 1.2 (p<0.001); HDLc: 24.7 ± 1.8 vs 27.8 ± 0.9 (p:NS). Existe una correlación lineal, simple y directa del CT con los F (n:125, r:0.68, p<0.0005).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES: Los RN pretérminos presentan una hipercolesterolemia y una hiperfosfolipemia respecto a los RN a término, y además ambos lípidos están correlacionados en muestras de CU.

La hipercolesterolemia implica a su vez una redistribución del colesterol unido a lipoproteínas con un aumento relativo de LDLc, "carrier de este lípido alcoholico" a los órganos de utilización estructural y metabólica, al ser componente del sistema nervioso central y de membranas celulares, y base de hormonas esteroideas sintetizadas en la placenta o en las glándulas adrenales fetales, que muestran una importante actividad en este período de la vida.

La hiperfosfolipemia (lecitina-esfingomielina) se justificaría por la elevada demanda plástica durante la vida fetal.

*BECARIA DE LA FUNDACION LEVIRI.

XXI Reunión Anual de la Sociedad de Pediatría de Andalucía Oriental. Jaén, Febrero 1989.

INTERNACIONALES:

- INFLUENCIAS DEL GRADO DE "STRESS" INTRAPARTO SOBRE EL PERFIL LIPIDICO PLASMATICO MATERNO-FETAL: Adaptación metabólica. Autores: R. BAYES, C. CAMPOY, A. BLAZQUEZ (*) y JA. MOLINA.

DEPARTAMENTOS DE PEDIATRÍA Y BIOQUÍMICA (*). FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE GRANADA.

El neonato produce glucosa a un ritmo de 6 mg/kg/minuto pero no subviene a sus necesidades energéticas durante el semiayuno del período neonatal inmediato precoz recurriendo a otros sustratos tales como ácidos grasos y aminoácidos (neoglucogénesis).

La lipólisis y la hipertrigliceridemia neonatal son hechos constatados y relacionados con una infiltración grasa tisular. SHULMAN R.J. et al. ha descrito recientemente depósitos vasculares pulmonares de lípidos con niveles séricos de triglicéridos elevados incluso en necropsias de recién nacidos que no han sufrido una hipoxia peri-

natal. AHERNE W. hace tres décadas describía una infiltración grasa, fundamentalmente muscular, relacionada con estados de "stress" e hipoxia perinatal que era directamente proporcional a la madurez fetal y a la depleción glucogénica del músculo, y además resultaba ser máxima alrededor de las 48-72 horas de vida postnatal. Ello hace muy sugestiva la idea de que los cambios en el metabolismo lipídico en las situaciones de un "stress" importante, como puede ser la agresión hipóxica y acidosis intraparto, puedan tener una influencia negativa en el transporte, distribución y utilización de los lípidos circulantes en el plasma en el periodo inmediato-precoc de adaptación a la vida extrauterina.

OBJETIVO: Por ello el objetivo de este trabajo ha sido analizar el perfil de lípidos plasmáticos (Colesterol total:C, triglicéridos: TG, colesterol unido a lipoproteínas de alta y baja densidad: HDLc y LDLc, respectivamente, y fosfolípidos: F) en muestras de cordón umbilical de recién nacidos normales y en neonatos afectados de una agresión hipóxica intraparto (pH de arteria umbilical < 7.20) y la evolución del perfil lipídico plasmático en las primeras horas de vida, determinando las variaciones que pudieran indicar un cierto "riesgo de infiltración grasa tisular", tales como: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia o elevación del índice LDLc/HDLc.

MATERIAL Y METODOS: Casística: Se analiza el perfil lipídico (C, TG, HDLc, LDLc y F) en 46 muestras obtenidas del cordón umbilical recién nacidos; así mismo, se estudia el perfil lipídico en sangre venosa de sus respectivas madres.

Los recién nacidos se dividieron en grupos homogéneos para las siguientes características: 1)-**EDAD GESTACIONAL (EG).**- A término (igual o superior a 37 semanas), calculada por la fecha de última regla y/o el método de DUBOWITZ. 2)-**PESO AL NACIMIENTO.**- Adecuado para la EG, y comprendido entre los percentiles 10 y 90. 3)-**AUSENCIA DE ANOMALIA FISICA O ENFERMEDAD MANIFIESTA.**- Tanto en los neonatos como en sus respectivas madres. 4)-

GESTACION CORRECTAMENTE CONTROLADA Y NORMAL.

Los grupos de recién nacidos quedaron configurados bajo los siguientes criterios:

a)- Grupo I (G-I, n:22) formado por recién nacidos cuya bioquímica gasométrica de arteria umbilical (AU) mostró absoluta normalidad -gasometrías realizadas en AU en un AUTOMATIC BLOOD GAS SYSTEM AVL 940-, con un pH en AU superior a 7.20, un test vital de V. Apgar superior a 7 puntos al minuto y cinco minutos de vida y en todos los casos la reanimación fue de los tipos I ó II.

b)- Grupo II (G-II, n:24) integrado por recién nacidos afectados de sufrimiento fetal agudo (SFA) con un pH de AU inferior a 7.20 y que presentaron uno o más de los criterios diagnósticos de SFA (lactato superior a 4 mmol/l, registro cardiotocográfico patológico -DIPS II-, líquido amniótico teñido de meconio, parto distócico, bajos puntajes del test de Apgar y necesidad de reanimación tipo III o superior.

En el momento del parto se obtuvieron muestras de sangre venosa de las madres de los 46 recién nacidos de los grupos G-I y G-II para establecer comparaciones y relaciones entre el perfil lipídico materno y el de sus neonatos.

METODO DE ANALISIS BIOQUIMICO: En 230 µl de plasma, y mediante microtécnicas enzimáticas, se determinan CT, TG, F y HDLc; la LDLc se calculó mediante la fórmula de FRIEDEWALD.

METODO BIOESTADISTICO: Se han tomado criterios paramétricos y no paramétricos de la casística y los resultados de laboratorio, aplicándose para su tabulación y análisis programas estadísticos ("ABSTAT") utilizados en ordenadores AMSTRAD PC1512DD y TOSHIBA T-300. Test aplicados: Media (x), Desviación standard (DS) y Error standard de la media (SEM); Test U de Mann Whitney; Análisis de la varianza; Test t de Student; Criterios de Bonferroni y/o Test de Welch; Test exacto de Fisher; Correlación lineal simple de Pearson; Correlación lineal múltiple (por el método de

mínimos cuadrados); Regresión de orden-N.

RESULTADOS: Las mujeres embarazadas al final de la gestación muestran concentraciones de todas las fracciones del perfil de lípidos analizados en el plasma más elevadas que las mujeres control. Las madres de fetos con acidosis intraparto tienen, respecto a las madres de recién nacidos normales, un descenso significativo de todas las fracciones lipídicas analizadas en el plasma. El descenso en las concentraciones de colesterol total (y el colesterol unido a lipoproteínas que se correlaciona linealmente con el total en las muestras de cordón umbilical), triglicéridos y fosfolípidos se correlaciona con el grado de acidosis fetal (pH de arteria umbilical).

Tanto los recién nacidos normales como los afectados de una agresión hipóxica tienen concentraciones plasmáticas de C, TG, HDLc, LDLc y F significativamente más bajas que sus madres.

No hubo diferencias significativas en las concentraciones de los lípidos analizados en arteria y vena umbilical que además estuvieron correlacionadas linealmente.

Los neonatos con hipoxia intraparto mostraron una elevación significativa de los niveles de TG y un descenso de HDLc en las muestras de cordón umbilical cuando se compararon con el grupo control. Se pudo constatar una correlación lineal simple e inversa entre los niveles de TG y pH de arteria umbilical y directa entre las concentraciones de HDLc y el grado de acidosis.

En el periodo neonatal inmediato precoz se observa una elevación de las concentraciones plasmáticas altamente significativa de todas las fracciones de lípidos analizados tanto en los recién nacidos control como en los afectados de una agresión hipóxica intraparto.

En el periodo neonatal inmediato-precoz ya no se constatan diferencias estadísticamente significativas en el perfil de lípidos plasmáticos analizados en ambos grupos de

neonatos.

El índice LDLc/HDLc se encuentra significativamente elevado en las muestras de cordón umbilical de los neonatos hipóxicos (a expensas del descenso del componente del denominador) respecto al grupo control. En el periodo neonatal inmediato-precoz (en el que los neonatos se encuentran prácticamente en estado de semiayuno y "stress de adaptación a la vida extrauterina) la relación por cociente entre LDLc/HDLc tanto del grupo control como de los neonatos que habían sufrido una hipoxia intraparto fueron significativamente más elevadas que el de cordón umbilical de los recién nacidos control, pero no mostraron diferencias estadísticamente significativas con el determinado en el cordón umbilical de los neonatos con hipoxia, ni tampoco entre sí.

DISCUSIÓN: La acidosis fetal motiva una hipertrigliceridemia y un descenso de HDLc con un aumento del índice LDLc/HDLc. En recién nacidos hipóxicos se produce un doble fenómeno que podría justificar la hipertrigliceridemia relativa observada en el presente trabajo: 1) Lipólisis con elevación de ácidos grasos plasmáticos y triglicéridos; 2) Un descenso de la función mitocondrial y desacoplamiento de la fosforilización oxidativa con fracaso de la beta-oxidación de los ácidos grasos. La hipertrigliceridemia inhibe la lecitin-colesterol-acil-transferasa, enzima encargado de la esterificación del colesterol a HDL, enzima que en el recién nacido a término presenta tan solo un 50% de la actividad del adulto.

CONCLUSIÓN: La hipertrigliceridemia y el alto índice LDLc/HDLc en recién nacidos con hipoxia intraparto, así como el aumento de todas las fracciones lipídicas en el periodo neonatal inmediato precoz implicaría un alto riesgo de infiltración grasa tisular, incluso en recién nacidos normales.

Congresos de Pediatría Caracas' 87. Caracas (Venezuela), Octubre 1987. Libro de Actas: Resúmenes de Trabajos. pp. 517.

- INTERRELACIONES DEL COLESTEROL MADRE/FETO EN EL MOMENTO DEL PARTO.

Autores: JA. MOLINA, C. CAMPOY, J.Mª GOMEZ Y R. BAYES.

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA. FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE GRANADA.

Los niveles de colesterol (C) determinados en cordón umbilical no parecen estar influidos por la raza o modificados por los niveles elevados de colesterolemia de los padres, relación que ha sido plenamente establecida de los niveles séricos de este lípido entre los padres e hijos en otras épocas de la vida (ANDERSEN, 1981). Las madres de los neonatos afectados de hipoxia intraparto presentan concentraciones de C significativamente más bajas que las madres de recién nacidos (RN) normales, sin que se haya podido dar una significación teleológica a este fenómeno (BAYES, 1988). Se ha demostrado el paso de C materno al feto y cifrado en un 20% de la concentración medida en sangre de cordón umbilical como proveniente directamente de la madre (PITKIN, 1972; POTTER, 1977).

OBJETIVO: Analizar el C sérico y su distribución lipoprotéica en RN y sus madres, con el objeto de establecer probables interrelaciones.

MATERIAL Y METODOS: Casuística: Se estudian 82 parejas madre/hijo en el momento del parto. Edad gestacional (EG): 39.07 ± 0.45 semanas (\pm SEM) (rango: 28-42 s.), peso al nacimiento (P): 3.27 ± 0.11 kg, edad de las madres entre 21-35 años. Bioquímica: Micrométodos enzimáticos, CT (técnica de ALLAIN, 1974), VLDLc y LDLc (según la fórmula de FRIEDEMANN, 1972) y HDLc (LOPES-VIRELLA, 1977). Estadística: Test "t" de datos apareados y curva de ajuste potencial. Unidades: CT, VLDLc, LDLc y HDLc (mg/dl). p: nivel de significancia; (*): $p < 0.0005$ y (**): $p < 0.001$.

RESULTADOS: RN vs Madres: C Total: 65.8 ± 1.8 vs 231.5 ± 5.6 (*); VLDLc: 10.4 ± 0.5 vs 44.7 ± 1.6 (*); LDLc: 30.1 ± 1.4 vs 131.5 ± 4.8 (*); HDLc: 25.3 ± 1.0 vs 57.7 ± 1.5 (*), índice CT/HDLc: 2.8 ± 0.1 vs 4.2 ± 0.2 (*); índice LDLc/HDLc: 1.28 ± 0.06 vs 2.41 ± 0.12 (*). Se constata una

correlación del índice LDLc/HDLc de los RN y el de sus madres (n:82; r:-0.54; (**); regresión: $y=0.05 \cdot x^{1.44}$, donde y=índice LDLc/HDLc de los RN y x=índice LDLc/HDLc de las madres).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES: TSANG y GLAËCK en una amplia revisión del metabolismo materno-fetal del C, sitúan al feto dentro del contexto de un componente más en el "pool" materno del C de recambio lento, y afirman que en los embarazos humanos normales no es posible precisar el porcentaje verdadero del transporte materno-fetal de colesterol. HARDELL, en 1981, señalaba la existencia de una correlación positiva entre las concentraciones de CT en sangre de cordón umbilical y la duración del primer período del parto. La relación inversa (r:-0.54) del índice LDLc/HDLc del RN y el de sus madres hace muy sugestiva la idea de que en el momento del parto cantidades importantes de C atraviesen la placenta y produzcan un aumento más o menos brusco de éste índice aterogénico con alto riesgo de infiltración grasa perivascular y tisular (AHERNE, 1965; SHULMAN, 1987).

XIX Congreso Internacional de Pediatría. París. Julio, 1989. (Aceptada).

TESINA DE GRADO DE LICENCIATURA DE MEDICINA Y CIRUGÍA GENERAL:

INTERRELACIONES ENTRE BILIRRUBINA Y ÁCIDOS GRASOS LIBRES EN RECIÉN NACIDOS PATOLÓGICOS.

Autora: ANA Mª DE LOS RÍOS ALVAREZ.

Directores: Profes. JA. MOLINA y R. BAYES.

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA. FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE GRANADA.

Granada, Noviembre 1986.

La encefalopatía bilirrubínica es un fenómeno propio de la patología neonatal, cuyos mecanismos patogénicos no se han establecido, aunque están ineludiblemente relacionados con la acción tóxica de la bilirrubina en el Sistema Nervioso Central (SNC). La bilirrubina indirecta es transportada en plasma unida a la albúmina. El riesgo de difusión de la bilirrubina hacia otros tejidos, incluyendo el cerebro, se incrementa en múltiples situa-

ciones. Los ácidos grasos libres (AGL) compiten con la bilirrubina por la unión a la albúmina. Se ha sugerido que los AGL pueden actuar como transportadores de enlace de bilirrubina. En el período de mielinización hay un transporte intenso de ácidos grasos al interior del cerebro necesario para la síntesis de mielina. La Barrera Hematoencefálica no parece un gran obstáculo para los lípidos.

OBJETIVO: Analizar si en recién nacidos patológicos con hiperbilirrubinemia (>2 mg/dl de bilirrubina sérica total, BT_s) se inhibe, como resultado del efecto tóxico de la bilirrubina, la fosforilación oxidativa (valoración indirecta) con elevación de los AGL circulantes en suero, y establecer relaciones con los niveles de bilirrubina y AGL del Sistema Nervioso Central (SNC) (Líquido cefalorraquídeo, LCR).

MATERIAL Y METODOS: Casuística: Se analizan Ácidos grasos libres, bilirrubina total y libre en suero y LCR obtenido por punción lumbar a los 10.1 ± 2.6 (media \pm SEM) días de vida en 27 RN con sufrimiento cerebral con EG de 36.5 ± 0.8 semanas y peso de 2543 ± 157 gramos. Los recién nacidos se agruparon para su análisis y comparación en G-I (n:9) y G-II (n:18) según tuvieran una BT_s <2 mg/dl o ≥ 2 mg/dl. Método analítico: AGL (método enzimático colorimétrico con μ l de suero y 100 μ l de LCR, utilizando el kit "Wako Chemicals GmbH, code nº 994-75409, Nissantr. 24040 Neuss 1, West Germany". Para BT y BL: Método enzimático-colorimétrico basado en la técnica de Brodersen y Bartels, con 50 μ l de suero y 50 μ l de LCR. Método estadístico: Test "t" de Student y correlación "r" de Pearson (cls), comparando y correlacionando los niveles de AGL, BT y BL en suero y LCR, estableciendo relaciones con la albuminorraquia y el recuento de leucocitos en LCR.

RESULTADOS: Los AGL_s de G-II estuvieron significativamente más elevados que los de G-I (t:2.55, p<0.02). Existe cls entre los niveles de BT_s y AGL_s (r:0.52, p<0.01), entre AGL_s y albuminorraquia (r:0.67, p<0.0005) y entre AGL_s y recuento de leucocitos en LCR (r:0.53, p<0.01).

COMENTARIOS: El hecho de que los AGL_s estén más elevados en G-II y la cls constatada entre BT_s y AGL_s, hacen sugestiva la hipótesis de que la elevación de la bilirrubina se asocia a mala utilización y elevación concomitante de AGL. Los AGL_s parecen tener una procedencia diversa. La cls entre AGL_s y albuminorraquia abogaría por un efecto de barrera alterada por el sufrimiento cerebral, y la cls entre AGL_s y leucocitos en LCR indicaría que los AGL_s proceden de la desvitalización leucocitaria.

CONCLUSIONES: 1) Los RNP con hiperbilirrubinemia tienen concentraciones de AGL_s mayores que los no hiperbilirrubinémicos. 2) Los AGL_s siguen una cls con la BT_s. 3) La elevación sérica de AGL en neonatos enfermos hiperbilirrubinémicos, no se asocia a una elevación de ácidos grasos libres en LCR. 4) Los AGL_s se correlacionan con la albuminorraquia de forma simple y directa y 5) Los AGL_s se correlacionan con las cifras de leucocitos del LCR.

DIFUSION CIENTIFICA:

COMUNICACIONES A CONGRESOS Y REUNIONES CIENTIFICAS:

- ACIDOS GRASOS LIBRES (AGL) EN LIQUIDO CEFALORRAQUIIDEO (LCR) COMO MARCADORES DE DAÑO CEREBRAL EN RECIEN NACIDOS (RN) CON SUFRIMIENTO CEREBRAL.

Autores: R. BAYES, E. LOZANO, M^aJ. MIRAS, AM^a. RIOS, A. BLAZQUEZ (*) y M^aD. CANO (*). DEPARTAMENTOS DE PEDIATRIA (SERVICIO DE RECIEN NACIDOS) Y BIOQUIMICA (*). FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE GRANADA.

La investigación de lípidos en el LCR se ha dirigido a buscar una correlación entre su contenido en este líquido y los procesos cerebrales patológicos, separando los trastornos debidos a una permeabilidad incrementada de la barrera hematoencefálica (BHE). El origen de los lípidos del LCR es diverso (suero, linfocitos, lípidos cerebrales o sus productos de degradación). Debido a su heterogeneidad, la utilidad diagnóstica del perfil lipídico patológico del LCR es

enormemente difícil. Los AGL de la esfingomielina presente en el LCR representan un indicador muy sensible de las agresiones del tejido cerebral, en especial de la sustancia blanca (PIIH, 1983). El contenido de AGL se eleva en el tejido cerebral y LCR como parte fisiopatológica de la agresión cerebral en situaciones frecuentes en la patología neonatal (MEAD, 1972; RINALDI, 1982; HORROCKS, 1985).

OBJETIVO: Investigar si la concentración de AGL en LCR de RN patológicos, afectos de un sufrimiento cerebral, se correlacionan con los niveles de AGL en sangre, o por el contrario, en tal estado, el origen de AGL licuorales pudieran deberse predominantemente a una degradación de lípidos cerebrales.

MATERIAL Y MÉTODOS: Casística: Se analizan los AGL en suero (AGL_s) y en LCR (AGL_L) obtenido por punción lumbar a los 10.1±2.6 (media±SEM) días de vida postnatal en 27 recién nacidos con sufrimiento cerebral; con una edad gestacional de 36.5±0.8 semanas, y un peso al nacimiento de 2543±157 gramos. Método analítico: Los AGL se determinaron mediante un método colorimétrico enzimático en 20 µl de suero y 100 µl de LCR utilizando un kit Wako Chemicals GmbH, code nº 994-75409, Nissantr. 24040 Neuss 1, West Germany, con una sensibilidad expresada como absortividad a 550 nm de 52 L/mEq-cm y C.V. 1.1%. Método bioestadístico: Test "t" de STUDENT y correlación "r" de PEARSON, comparando y correlacionando los niveles de AGL_s y AGL_L, y estableciendo relaciones con la albuminorraquia.

RESULTADOS: El gráfico 1 representa la comparación de las concentraciones de AGL_s y AGL_L; y los gráficos 2 y 3 la correlación lineal simple de los AGL_L y AGL_s y de los AGL_L y albuminorraquia, respectivamente.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES: La BHE parece ofrecer un pequeño impedimento al paso de AGL_s, sin embargo, en el presente trabajo no se ha podido establecer una correlación lineal simple de los AGL_L con los AGL_s. El aumento paralelo de AGL_L y los niveles de

albuminorraquia ($r:0.67$, $p<0.001$) hacen muy probable la hipótesis de que una agresión cerebral se acompañe del paso de AGL procedentes de la degradación de lípidos cerebrales (mielina-mitocondrias) favorecido por la capacidad de unión de estos a la albúmina licuoral, como ha sido demostrado en la experimentación animal.

VIII Reunión Nacional de Medicina Perinatal. Madrid, Noviembre 1986. Libro de Actas: Resumen de Comunicaciones. pp: 132.

- INHIBICIÓN DEL CATABOLISMO DE LOS ÁCIDOS GRASOS LIBRES (AGL) POR LA BILIRRUBINA.
Autores: E. NARBONA, R. BAYES y JA. MOLINA.
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA. FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE GRANADA.

Por una parte, ha sido reportado la probable intervención patogénica de los AGL en la "ENCEFALOPATÍA BILIRRUBÍNICA" en recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento (GARTNER, 1976). La bilirrubina libre en plasma (BAYES, 1985) puede unirse con diversos ácidos grasos no esterificados. Este complejo podría ser la forma como el pigmento amarillo, potencialmente tóxico, logre penetrar al cerebro y contribuir a causar ictericia nuclear. Y, de otra, se ha señalado que la bilirrubina es tóxica, "in vitro", sobre enzimas y sistemas enzimáticos específicos (KARP, 1979), en especial sobre la NAD⁺ isocitrato deshidrogenasa y la malato deshidrogenasa del ciclo de Krebs, y del complejo V de la β-oxidación (Acil-CoA deshidrogenasa y β-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa) a cuyo cargo corre la catabolización de ácidos grasos. Además, muchos estados fisiopatológicos perinatales (hipoxia, hipotermia, isquemia, "estrés", etc.) se asocian a una elevación de AGL plasmáticos, y estos como señalan HORROCKS LIA. et al. (1983), pueden inhibir por sí mismos la fosforilación oxidativa mitocondrial, disminuyendo la producción de ATP cuando es más necesaria. Por ello, la liberación al plasma de AGL y su inhibición catabólica pueden conducir a una situación de peligro al recién nacido con hiperbilirrubinemia.

OBJETIVO: Analizar, en recién nacidos patoló-

gicos, los niveles de bilirrubina y ácidos grasos libres séricos y sus interrelaciones.

MATERIAL Y METODOS: Casuística: Se estudian 26 RN patológicos, ingresados en UCIN, divididos en 2 grupos: G-I(n:9) con bilirrubina <2 mg/dl, y G-II(n:17) con bilirrubina >2 mg/dl. Bioquímica: Por micrométodo-enzimático colorimétrico: bilirrubina total y libre con 25 µl (técnica de BRODESEN-BARTELS, kit comercial de Biomedics); AGL con 200 µl de suero (kit comercial de Wako Chemicals GmbH). Estadística: Test "t" de STUDENT y correlación "r" de PEARSON. Todos los valores se expresan y representan como media ± SEM.

DISCUSION Y CONCLUSIONES: Ambos grupos (G-I y G-II) fueron homogéneos en edad gestacional y peso al nacimiento (p:NS). La elevación de AGL séricos de G-II no puede explicarse por interferencias de la medición colorimétrica, pues estas sólo se producen con bilirrubina superior a 10 mg/dl. La correlación lineal directa entre bilirrubina y AGL confirma que la hiperbilirrubinemia neonatal interfiere el catabolismo de los AGL, que a su vez pueden influenciar negativamente la obtención de ATP a partir de este importante substrato metabólico. Estamos de acuerdo con JÄHRIG K. (1986), que cualquier nivel de bilirrubina puede ser crítico para el neonato de muy bajo peso.

VIII Reunión Nacional de Medicina Perinatal. Madrid, Noviembre 1986. Libro de Actas: Resumen de Comunicaciones. pp. 250.

- NIVELES DE ACIDOS GRASOS LIBRES Y BILIRRUBINA EN PLASMA Y LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO EN RECIEN NACIDOS PATOLOGICOS. En: JA. Molina, G. Galdó, R. Bayés y E. Narbona (eds.): II Jornadas de Neonatología. Granada. Ed. SPAor. 1986, pp. 266.

PUBLICACIONES CIENTIFICAS:

- INTERRELACIONES ENTRE BILIRRUBINA Y ACIDOS GRASOS LIBRES EN RECIEN NACIDOS PATOLOGICOS. Autores: R. BAYES GARCIA, J. MALDONADO LOZANO y JA. MOLINA FONT. DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA. FACULTAD DE

MEDICINA. UNIVERSIDAD DE GRANADA.

RESUMEN: Se analizan los niveles séricos y licuorales de bilirrubina total y libre (método de la peroxidasa) y ácidos grasos libres (AGL) (método colorimétrico enzimático) en 26 recién nacidos afectos de un síndrome de sufrimiento cerebral, estableciendo relaciones entre ambos parámetros bioquímicos en el suero y en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Las concentraciones séricas de AGL (70.15 ± 15.63 [mediatSEM] mg/l) de los neonatos (n:9) con bilirrubina sérica igual o inferior a 2 mg/dl, no mostraron diferencias significativas respecto a las determinadas en el LCR (67.45 ± 13.80 mg/l, p:NS). Los neonatos (n:17) con bilirrubina sérica superior a 2 mg/dl tuvieron concentraciones de AGL (152.75 ± 22.84 mg/l) significativamente mayores que el LCR (71.98 ± 16.88 mg/l, p<0.02). Se constata una correlación lineal simple y directa entre bilirrubina y AGL en suero (r:0.52, p<0.01). Los AGL séricos y del LCR no se correlacionaron (r:-0.02, p:NS). Los AGL licuorales se correlacionaron con la albuminorraquia (r:0.67, p<0.005) y el recuento leucocitario (r:0.53, p<0.01) del LCR. Se discute y concluye que: a) La bilirrubina interfiere con el metabolismo de los AGL séricos, pudiendo resultar de un efecto tóxico bilirrubínico extraneural; b) Un incremento de los ácidos grasos libres séricos no se asocia obligadamente con un aumento del peso y concentración de los mismos en los espacios intraencefálicos (LCR); y, c) El origen de los ácidos grasos libres licuorales es diverso (séricos, desmielinización cerebral por hipoxia-isquemia y desvitalización leucocitaria), y que su aumento en el LCR se relaciona íntimamente con la albumina y el recuento leucocitario del LCR.

PALABRAS CLAVE.- Recién Nacido. Bilirrubina. Ácidos Grasos Libres. Líquido Cefalorraquídeo.

RELATIONSHIP BETWEEN BILIRUBIN AND FREE FATTY ACIDS IN SICK NEWBORN INFANTS.

SUMMARY: We analyzed total and free bilirubin concentrations (TB and FB) and

free fatty acid levels (FFA) (by enzymatic methods) in the serum (S) and cerebrospinal fluid (CSF) of 26 sick newborn infants. We studied the relationship between these three biochemical parameters in both S and CSF and also between these latter. The FFA serum concentrations of the neonates (n:9) with TB < 2 mg/dl (70.15 ± 15.63 [media \pm SEM] mg/l) was not statistically different from those calculated in CSF (67.45 ± 13.80 mg/l, p:NS); while the newborn infants (n:17) with TB > 2 mg/dl had FFA serum levels (152.75 ± 22.84 mg/l) higher than those found in CSF (71.98 ± 18.88 mg/l, p<0.02). There was a positive correlation between TB and FFA in S (n:26, r:0.52, p<0.01). There was no correlation of the FFA levels between S and CSF (n:26, r:-0.02, p:NS). In CSF, the FFA concentrations were correlated with albumin levels (n:26, r:0.67, p<0.005) and the white cell recount

(n:26, r:0.53, p<0.01). We discuss the results and conclude that: a) Bilirubin interferes with FFA metabolism, probably as the result of a toxic effect on extraneuronal tissue; b) An increase of FFA serum concentrations does not cause them to rise in the CSF by transport across the blood cerebrospinal fluid barrier; and, c) Although, the source of the FFA in the CSF is varied (from serum or loss of myelin, for instance, as a consequence of an asphyxial insult, or devitalized white cells) their increased concentrations were correlated with enhanced albumin levels and white cell recounts.

KEY WORDS: Newborn Infants. Bilirubin. Free Fatty Acids. Cerebrospinal Fluid.

An. Esp. Pediatr. 1988 (en prensa).

*PERFIL DE LIPIDOS DEL PLASMA EN DISTINTAS SITUACIONES FISIOPATOLÓGICAS
(OBESIDAD Y DIABETES TIPO I)*

TESINA DE GRADO DE LICENCIATURA DE MEDICINA Y CIRUGIA GENERAL:

LIPIDOS Y LIPOPROTEINAS DEL PLASMA EN LA OBESIDAD INFANTIL. RIESGO ATEROGENICO.

Autora: CRISTINA CANAVATE GONZALEZ.

Directores: Profes. JA. MOLINA y R. BAYES.

DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA. FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE GRANADA.

Granada, Junio 1988.

La obesidad infantil es un problema, generalmente nutricional (95%), que en los últimos años ha ido en aumento en nuestro país, paralelamente al desarrollo socioeconómico, y que cada vez aparece en edades más precoces. Las repercusiones de la obesidad sobre la salud, van desde las estrictamente estético-psicológicas en la adolescencia, hasta las músculo-esqueléticas, afecciones respiratorias y alteraciones cardiovasculares; éstas últimas relacionadas a su vez con la predisposición a mostrar ciertos grados de dislipemias (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia) e hipertensión arterial, que conducen

precozmente a fenómenos ateromatosos.

OBJETIVO: La Pediatría, en la acepción más amplia de esta Ciencia Médica, tiene como objetivo prioritario el preservar un estado de Salud óptimo y prevenir las enfermedades del adulto. Por ello, el Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina, y dentro de una línea de investigación acerca de los lípidos y lipoproteínas plasmáticas en la infancia, ha incluido un estudio piloto, base de un seguimiento y posteriores estudios, de un triple aspecto en niños obesos: a) Parámetros somatométricos e índices nutricionales; b) Estado de la Tensión arterial; y, c) Perfil de lípidos y lipoproteínas del plasma, para, una vez fijado el plan nutricional y régimen de vida, individualizarlo en función de la edad, grado de obesidad, situación familiar, etc.

MATERIAL Y METODOS: a) Casística: Se analizaron 58 niños en 2 grupos; I (n:29) eutróficos y euónticos y II (n: 29) afectos de

obesidad y con un seguimiento clínico-nutricional de 10.48 ± 2.71 (media \pm SEM) meses. Se estudian y comparan estado nutricional y tensión arterial con datos de población. b) Análisis bioquímicos: Perfil de lípidos del plasma, por semimicrométodo enzimático y lipoproteínas del plasma, mediante electroforesis. c) Análisis estadístico: ANOVA, Test "t" de Student/Welch, análisis de correlación "r" de Pearson y regresión.

RESULTADOS: Los niños obesos muestran: 1) antecedentes familiares de obesidad significativamente más elevados que el grupo control ($p < 0.02$), pero no de otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular; 2) tensiones arteriales significativamente más elevadas que el grupo control, según el "score standard deviation"; 3) un estado de dislipemia, caracterizado por un aumento significativo de lipoproteínas de muy baja densidad ($p < 0.005$) y un descenso porcentual de las de baja densidad.

Se constata una correlación lineal entre tensión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD) ($r: 0.72$, $p < 0.0005$). La TAS se correlacionó con la edad ($r: 0.48$, $p < 0.0005$), el peso ($r: 0.73$, $p < 0.0005$), la talla ($r: 0.60$, $p < 0.0005$), el índice P/T ($r: 0.76$, $p < 0.0005$), el perímetro braquial ($r: 0.72$, $p < 0.0005$), el pliegue tricípital ($r: 0.71$, $p < 0.0005$), el porcentaje de grasa corporal total ($r: 0.58$, $p < 0.0005$) y con la grasa corporal total ($r: 0.67$, $p < 0.0005$), pero no mostró una relación simple con el perfil de lípidos del plasma, a excepción de una correlación, en el límite de la significación estadística, con los fosfolípidos del plasma.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES: Se ha relacionado la obesidad con mayores tallas durante la infancia (FLETA, 1983; KNITTLE, 1985; SARRIA, 1987), pero éste fenómeno no se ha podido confirmar en el presente estudio. Se está de acuerdo con otros autores (SMITH, 1977; SALANS, 1983; KNITTLE, 1985; JOHNSTON, 1985) en que el factor genético-familiar-ambiental se recoge con alta frecuencia al confeccionar la anamnesis de los niños obesos. Se constata, de acuerdo con otros autores (EISENBERG,

1983; EGUSA, 1985) que los niños obesos presentan una elevación significativa de VLDL y una menor proporción de LDL, probablemente como un fenómeno para disminuir el riesgo aterogénico. En los límites de la casuística analizada, las concentraciones plasmáticas de colesterol total y unido a lipoproteínas, y los triglicéridos, de los niños obesos, no han mostrado diferencias frente a los niños eutróficos. La obesidad predispone a la hipertensión arterial y ésta se relaciona con todos los indicadores nutricionales de obesidad, como ya han señalado diferentes estudios (SCHIEKEN, 1981; CULPEPPER, 1983; FLETA, 1983; BERENSON, 1984; ARISTIMUNO, 1984; KNITTLE, 1985; ROCA, 1987).

DIFUSIÓN CIENTÍFICA:

NACIONAL:

COMUNICACIONES A CONGRESOS Y REUNIONES CIENTÍFICAS:

- RIESGO ATEROGÉNICO E HIPERTENSIVO EN NIÑOS OBESOS.

Autores: MALDONADO J, CAÑAVATE C, CAMPOY C, GÓMEZ JM^a y BAYES R.

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA. FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE GRANADA.

Se ha relacionado la obesidad infantil con alto riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares (ECV) en el adulto (VOORS, 1976; CULPEPPER, 1983; FLETA, 1983; SALANS, 1983; ARISTIMUNO, 1984; BERENSON, 1984; KNITTLE, 1985).

OBJETIVO: 1) Valorar el perfil de lípidos (PL) y lipoproteínas (LP) del plasma en niños obesos y analizar el potencial riesgo aterogénico. 2) Determinar si los valores de tensión arterial (TA) se ven influidos por la obesidad en sí o por el patrón del PL o LP del plasma.

MATERIAL Y MÉTODOS: Casuística: 58 niños en 2 grupos: G-I (n:29) de 5.7 ± 0.4 (media \pm SEM) años, normales (grupo control), con unos 2 ("score standard deviation"): Peso (P) = 0.02 ± 0.2 , Talla (T) = 0.35 ± 0.2 , Pliegue

Tricipital (PT) = -0.26 ± 0.1 y Perímetro Braquial (PB) = 0.59 ± 0.2 ; G-II (n:29) de 8.06 ± 0.3 años, obesos (seguimiento y control evolutivo) con los Z: P = 3.2 ± 0.4 ($p < 0.0005$), T = 1.0 ± 0.3 (p:NS), PT = 2.2 ± 0.3 ($p < 0.0005$) y PB = 3.4 ± 0.4 ($p < 0.0005$). Las TA se midieron con un tensiómetro Trimline by PyMah Co. Bioquímica: CT, TG, F y HDL_c por micrométodo enzimático; VLDL_c y LDL_c por fórmula de FRIEDWALD; VLDL, LDL y HDL por electroforesis. Bioestadística: ANOVA, test t de STUDENT/WELCH, test exacto de FISHER y correlación "r" de PEARSON.

RESULTADOS: G-II vs G-I: Z de la TA sistólica 1.24 ± 0.2 vs -0.21 ± 0.1 ($p < 0.0005$); Z de la TA diastólica 0.11 ± 0.2 vs -0.63 ± 0.1 ($p < 0.005$); 7/29 de los niños de G-II tienen un Z de TA sistólica $> 2SD$ vs 0/29 de G-I ($p < 0.01$). La TA sistólica de G-I se correlacionó con la edad (r:0.40; $p < 0.05$), la T (r:0.49; $p < 0.01$), P (r:0.50; $p < 0.01$), índice P/T (r:0.46; $p < 0.02$); PB (r:0.39; $p < 0.05$). En G-II la TA sistólica sólo se correlacionó con PB (r:0.70; $p < 0.01$), pero no con la edad y resto de parámetros antropométricos. La TA no mostró correlaciones con el PL y LP ni con LDL_c/HDL_c en ninguno de los grupos. El PL no mostró diferencias significativas, pero las VLDL (%) de G-II fueron más elevadas: 12.9 ± 2.4 vs 7.5 ± 0.9 ($p < 0.05$) y las LDL (%) más bajas: 53.7 ± 1.5 vs 60.1 ± 1.3 ($p < 0.0005$). El LDL_c/HDL_c fue más alto en G-II (2.5 ± 0.1 vs 2.1 ± 0.1); esta diferencia no fue significativa.

DISCUSION Y CONCLUSIONES: 1) No se ha confirmado en los límites de la casuística analizada, que la obesidad se asocie a una mayor talla (FLETA, 1983; SALANS, 1983; KNITTLE, 1985). 2) Los niños obesos muestran LDL_c/HDL_c más altos que los normales, con riesgo de aterogénesis. 3) Así mismo, tienden a la hipertensión como han referido otros autores (BERENSON, 1984; ROCA-CUSACHS, 1987). 4) La elevación significativa de VLDL y el descenso de LDL, sería un mecanismo compensador manteniendo la LDL en los límites de menor riesgo, a pesar de la sobreproducción de su precursor (EISENBERG, 1983). 5) Por tanto, el alto riesgo de ECV en los obesos se

fragua ya desde la infancia.

XVII Congreso Español de Pediatría. Zaragoza, Septiembre 1988. Libro de Actas: Resumen de Comunicaciones. pp. 179.

TESIS DE GRADO DE DOCTOR EN PEDIATRIA:
DISMINUCION DEL RIESGO ATEROGENICO AL OPTIMIZAR EL AUTOCONTROL DOMICILIARIO EN NIÑOS DIABETICOS TIPO I.

Doctorando: EMILIO PEREZ BONILLA.

Directores: JA. MOLINA FONT y R. BAYES GARCIA.

DEPARTAMENTOS DE PEDIATRIA Y BIOQUIMICA. SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA (Dr. JUAN MANUEL FERNANDEZ GARCIA). FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE GRANADA. (En fase de realización).

RESULTADOS PRELIMINARES. DIFUSION CIENTIFICA:

NACIONAL:

COMUNICACIONES A CONGRESOS Y REUNIONES CIENTIFICAS:

- ESTADO NUTRICIONAL Y METABOLICO DEL PACIENTE DIABETICO.

Autores: JM. FERNANDEZ, R. BAYES, E. NARBONA y E. PEREZ.

DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA. FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE GRANADA.

La aterosclerosis precoz y extensa es una de las complicaciones más frecuentes y graves de la diabetes tipo I con aumento de la morbimortalidad y alto riesgo de accidentes cardiovasculares.

OBJETIVO: Analizar el estado nutritivo clínico (ENC) y el perfil de lípidos plasmáticos -colesterol total (CT), triglicéridos (TG), colesterol unido a lipoproteínas (VLDL_c, LDL_c y HDL_c) y fosfolípidos (F), lipoproteínas (VLDL, HDL y LDL) y apoproteínas (Apo-A y Apo-B)-; HbA_{1c} y proteínas séricas glicosiladas (PSG), en niños diabéticos (tipo I), estableciendo comparaciones con un grupo control de niños sanos, entre parámetros clínicos y biológicos de valor para el con-

trol de la diabetes y como factores pronóstico.

MATERIAL Y MÉTODOS: Método clínico: a) Niños diabéticos tipo I (D, n:30) de 10.7 ± 0.6 (media \pm SEM) años y un período de evolución desde el diagnóstico de 4.7 ± 0.5 años; b) Niños sanos control (C, n:30) de 5.7 ± 0.4 años de edad. Para el ENC se estima: peso (P), talla (T), índice P/T, perímetro braquial (PB) y grosor del pliegue tricúspital (PT), calculando el Z ("score standard deviation") con el fin de establecer comparaciones de D vs C. Método bioquímico: CT, TG, HDLc y F por micrométodo enzimático; VLDLc y LDLc por la fórmula de FRIEDEMANN; las VLDL, HDL y LDL por cromatografía; Apo A y Apo B por técnicas de inmunodifusión; Hb A_{1c} por el método de microcolumna de WELCH-BOUCHER y las PSG por el de POLLAK. Bioestadística: Análisis de la varianza, comparación de medias: tests t de STUDENT y WELCH, correlación "r" de PEARSON (comparación de "r" por la transformación "z" de FISHER). Todas las comparaciones se refieren a D versus C y se señalan las diferencias significativas (*: $p < 0.05$).

RESULTADOS: Clínica: Z-P: 0.13 ± 0.1 vs 0.05 ± 0.2 , Z-T: -0.23 ± 0.2 vs 0.35 ± 0.2 (*), Z-PB: -0.03 ± 0.1 vs 0.63 ± 0.2 (*) y Z-PT: -0.28 ± 0.07 vs -0.23 ± 0.1 . Biológica: CT: 191.8 ± 5 vs 196.1 ± 4 , TG: 61.1 ± 5 vs 71.1 ± 5 , F: 219.8 ± 7 vs 204.7 ± 4 , VLDLc: 12.2 ± 0.6 vs 14.1 ± 1 , LDLc: 120.9 ± 5 vs 128.8 ± 4 , HDLc: 58.8 ± 2 vs 53.1 ± 2 (*), VLDL: 6.5 ± 0.9 vs 7.8 ± 0.9 , LDL: 57.6 ± 0.9 vs 59.9 ± 1 , HDL: 35.7 ± 1 vs 32.0 ± 1 (*), Apo A: 243.2 ± 10 vs 231.1 ± 7 , Apo B: 91.4 ± 3 vs 88.1 ± 3 , Hb A_{1c}: 8.6 ± 0.4 vs 4.7 ± 0.9 (*) y PSG: 4.4 ± 0.3 vs 2.2 ± 0.4 (*). El índice LDLc/HDLc fue de 2.1 ± 0.1 vs 2.6 ± 0.1 (*) y la razón por cociente entre Apo A/Apo B de 2.7 ± 0.1 vs 2.7 ± 0.1 . El índice LDLc/HDLc se correlaciona con el Apo A/Apo B del grupo D ($r_1: 0.70$, $p < 0.0005$), pero no en el grupo C ($r_2: 0.35$, $p: NS$), aunque la comparación r_1 vs r_2 no mostró diferencias significativas. Se constata una correlación positiva entre HbA_{1c} y el índice LDLc/HDLc en D ($r: 0.71$, $p < 0.0005$) que no se comprueba en C ($r: 0.35$, $p: NS$).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES: En los niños diabéticos se observa una tendencia a la pérdida de su potencial de crecimiento y de su desarrollo muscular relacionado probablemente con los fenómenos dismetabólicos. La HbA_{1c}, indicador de un irregular control metabólico en la diabetes, se correlaciona positivamente con el índice LDLc/HDLc, aceptado como indicador de riesgo aterogénico. La elevación de HbA_{1c} provocaría una glucosilación lipoproteica y modificación negativa aterogénica del índice LDLc/HDLc.

Reunión Anual de Endocrinología Pediátrica de la AEP. Sitges (Barcelona), 1987.

PREMIO A LA MEJOR COMUNICACIÓN PRESENTADA.

- MARCADORES ATEROGENICOS (índices ApoA/ApoB y LDLc/HDLc) Y DE CONTROL METABOLICO (HbA_{1c} y PSG) EN LA DIABETES TIPO I.

Autores: NARBONA E., BAYES R., FERNANDEZ JM. y MOLINA JA.

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA. FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE GRANADA.

La ateromatosis precoz e intensa es una complicación frecuente y grave de la diabetes tipo I con una elevada morbimortalidad causada por accidentes cardiovasculares.

OBJETIVO: Estudiar el perfil de lípidos plasmáticos: colesterol total (CT), triglicéridos (TG), colesterol unido a lipoproteínas (VLDLc, LDLc y HDLc) y fosfolípidos (F); apoproteínas (Apo A y Apo B) como marcadores de riesgo aterogénicos; y, hemoglobina y proteínas séricas glicosiladas (HbA_{1c} y PSG, respectivamente) como marcadores de control metabólico de la diabetes, y valorar sus interrelaciones con el riesgo ateromatoso.

MATERIAL Y MÉTODOS: Casística: 60 niños divididos en 2 grupos: G-I (n:30), diabéticos con un período de evolución de 4.7 ± 0.5 (media \pm SEM) años (recibiendo en el último año insulina humana), cuyas características son: edad 10.7 ± 0.6 años y estado nutricional normal según el "standar score deviation" respecto a la población normal (Tablas Prof. M. HERNANDEZ): Z-peso: -0.23 ± 0.1 , Z-talla: -0.23 ± 0.2 , Z-perímetro braquial: -0.31 ± 0.1 y Z-paní-

culo adiposo tricípital: -0.28 ± 0.07 . G-II (n:30), grupo control de niños sanos bien nutridos de edad: 5.7 ± 0.4 años, con ausencia de datos clínicos de enfermedad aguda o crónica y sin antecedentes familiares de diabetes, obesidad, hipertensión, enfermedades o accidentes cardiovasculares. Metodos bioquímicos: CT, TG, HDLc y F: microtécnica espectrofotométrica enzimática; VLDLc y LDLc por la fórmula de FRIEDEMANN et al.; Apo A y Apo B por inmunodifusión; HbA_{1c} por la técnica de microcolumna de WELCH-BOUCHER y las PSG por la de POLLAK. Estadística: ANOVA, test t de STUDENT/WELCH y correlación "r" de PEARSON, comparación "r" por el método de FISHER (Paquete bioestadístico EMDP, Dixon, 1983). Las comparaciones (vs) se refieren a G-I vs G-II; se señalan las diferencias estadísticamente significativas (*) (*: $p < 0.05$). Unidades: lípidos en mg/dl, HbA_{1c} en porcentajes de Hb y PSG en nmol 15-HMF/mg proteína.

RESULTADOS: CT: 191.8 ± 0.5 vs 196.1 ± 4 , TG: 61.1 ± 5 vs 71.1 ± 5 , F: 219.8 ± 7 vs 204.7 ± 4 , VLDLc: 12.2 ± 6 vs 14.1 ± 1 , LDLc: 120.9 ± 5 vs 128.8 ± 4 , HDLc: 58.8 ± 2 vs 53.1 ± 2 (*), Apo A: 243.2 ± 10 vs 231.1 ± 7 , Apo B: 91.4 ± 3 vs 88.1 ± 3 ; Hb A_{1c}: 8.6 ± 0.4 vs 4.7 ± 0.9 (*) y PSG: 4.4 ± 0.3 vs 2.2 ± 0.4 (*). El índice Apo A/Apo B de G-I vs G-II (p:NS), y el índice LDLc/HDLc fue 2.1 ± 0.1 vs 2.6 ± 0.1 (*), correlacionándose ambos índices en G-I ($r_1 = 0.70$, $p < 0.0005$), pero no en G-II ($r_2 = 0.35$, p:NS), aunque r_1 vs r_2 no mostró diferencias significativas. Hay una correlación entre Hb A_{1c} y en índice LDLc/HDLc en G-I ($r = 0.71$, $p < 0.0005$), que no se constata en G-II. La Hb A_{1c} y PSG están correlacionados.

DISCUSION Y CONCLUSIONES: La Hb A_{1c}, indicador de la regulación en el control metabólico de la diabetes, se correlaciona positivamente con el índice LDLc/HDLc, aceptado como indicador de riesgo ateromatoso, haciendo muy sugestiva la hipótesis, al igual que la glicosilación de hemoglobina y proteínas séricas, se produzca una glucosidación lipoproteica con modificación negativa-aterogénica del índice LDLc/HDLc.

XX Reunión Anual de la Asociación Española de

Pediatría. Córdoba, Noviembre 1988. Libro de Actas: Resumen de Comunicaciones. pp. 52.

- PERSISTENCIA DE UN MAL ACLARAMIENTO DE LIPIDOS DEL PLASMA EN NIÑOS DIABETICOS TIPO I (NDTI) BAJO UN PROGRAMA DE OPTIMIZACION DEL AUTOCONTROL DOMICILIARIO.

Autores: C. CAMPOY, R. BAYES, E. PEREZ y JM FERNANDEZ.

DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA. FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE GRANADA.

El planteamiento de la pediatría actual es el de hacer una medicina infantil preventiva, sobre todo de las complicaciones que inciden en la morbilidad de las enfermedades crónicas cuya etiología es multifactorial o poligénica, intentando modificar los factores ambientales, como en el caso de la diabetes tipo I.

OBJETIVO: Estudiar la posible disminución del riesgo aterogénico, mediante la optimización del autocontrol domiciliario, analizando los cambios en el perfil de lípidos séricos en este tipo de enfermos.

MATERIAL Y METODOS: Casística: Se toma un grupo control G-I (n:30; edad: 7.7 ± 1.5 , (mediat SEM) años; sexo (V/H):15/15) de niños eutróficos y eutélicos, homogéneos en edad (prepuberal) y sexo con un grupo de NDTI, G-II (n:30; edad: 7.8 ± 2.5 años; sexo (V/H):15/15) y un tiempo de evolución de la enfermedad de 3.84 ± 0.46 años. Optimización del autocontrol: 2 determinaciones de glucemia (Glu) 1 día/semana; 2 dosis de insulina humana (mezcla regular+NPH); nutrición (6 comidas/día):55% HC. 30% Grasas,15% Proteínas; régimen de vida normal. Control hospitalario trimestral:Glu, HbA_{1c}, proteínas séricas glicosiladas: PSG, colesterol: CT, triglicéridos: TG, fosfolípidos: F, lípidos totales: LT=CT+TG+F, índices: CT/HDLc, LDLc/HDLc y Apoproteínas A y B:Apo A, Apo B. Bioquímica:CT,TG,HDLc y F (micrométodos enzimáticos); VLDLc y LDLc (fórmula FRIEDEMANN); HbA_{1c} (microcolumna WELCH-BOUCHER); PSG (método POLLAK); Apo A y B (inmunodifusión). Bioestadística: Test "t" de STUDENT/WELCH, test exacto de FISHER, análisis

sis de correlación y regresión y test de comparación de correlaciones mediante la transformación "z" de FISHER. Unidades: Glu, CT, TG, F, LT, VLDLc, LDLc, HDLc, Apo A y Apo B en mg/dl, HbA_{1c} en % de Hb y PSG en nmol 15-HMF/mg de proteína. Significancia: * $p < 0.05$.

RESULTADOS: G-II vs G-I: CT: 196 \pm 32-196 \pm 25, LT: 448 \pm 67-476 \pm 47, VLDLc: 12.3 \pm 2.9-14.7 \pm 6.1, LDLc: 123.9 \pm 29.8-124.4 \pm 25.0, HDLc: 60.3 \pm 12.6-57.1 \pm 10.6, Índices aterogénicos: CT/HDLc: 3.4 \pm 0.8-3.6 \pm 0.7, LDLc/HDLc: 2.1 \pm 0.7-2.2 \pm 0.6, Apo A: 236.6 \pm 45.0-219.9 \pm 37.7, Apo B: 93.1 \pm 12.2-86.7 \pm 16.8, Apo B/A: 0.4 \pm 0.1-0.4 \pm 0.1 (p:NS); TG: 61 \pm 14-74 \pm 30, F: 225 \pm 34-205 \pm 22, HbA_{1c}: 8.2 \pm 1.8-4.5 \pm 0.8, PSG: 3.9 \pm 1.2-2.5 \pm 0.5(*). El índice aterogénico CT/HDLc se correlaciona con la HbA_{1c} en G-I (n:52, r₁:0.37, t:2.81, p<0.01, regresión: $y = 0.3 \cdot x + 2.24$), pero no en G-II (n:50, r₂:0.19, t:1.35, p:NS), aunque la comparación r₂ vs r₁ resultó no significativa.

DISCUSION Y CONCLUSIONES: La optimización del grado de autocontrol domiciliario no ha sido una medida suficiente para disminuir la relativa hiperfosfolipemia que muestran los NDTI, ello hace muy sugestiva la persistencia de un mal aclaramiento de lípidos plasmáticos. La elevación porcentual de HbA_{1c} en el G-I se correlaciona con altos índices aterogénicos, debido a una redistribución del colesterol lipoprotéico, lo que indica la probable participación de una glicosilación protéica en los fenómenos ateromatosis en una muestra de población normal, y el riesgo sería más elevado cuando acontece un mal aclaramiento de lípidos plasmáticos como ocurre en los NDTI. (#) BECARIA FUNDACION LEVIRI.

XI Reunión Científica de la Sociedad de Pediatría de Andalucía Oriental. Jaén Febrero 1989.

INTERNACIONALES:

COMUNICACIONES A CONGRESOS Y REUNIONES CIENTIFICAS:

- DISMINUCION DEL RIESGO ATEROGENICO AL OPTIMIZAR EL CONTROL DOMICILIARIO EN NIÑOS DIABE-

TICOS TIPO I.

Autores: J.M. FERNANDEZ, C. CAMPOY, E. PEREZ Y R. BAYES.

DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE GRANADA.

La morbimortalidad y el alto riesgo de accidentes cardiovasculares, una de las complicaciones más graves y frecuentes en los diabéticos tipo I, se ha relacionado con los fenómenos ateromatosis precoces.

OBJETIVO: Analizar si la optimización del autocontrol domiciliario en diabéticos tipo I influye y/o mejora el riesgo aterogénico.

MATERIAL Y METODOS: Casística: 50 niños afectados de diabetes tipo I de 10.53 \pm 0.51 (media \pm SEM) años de edad, con un tiempo de evolución de la enfermedad de 4.34 \pm 0.38 años y un período de estricto seguimiento del grado de control domiciliario de 0.57 \pm 0.02 años (optimización: 2 determinaciones de glucemia (Glu) un día/semana y 4 un día/semana; 2 dosis de insulina humana: mezcla de regular y NPH; plan nutricional 6 comidas/día: 55% Hidratos de Carbono, 30% Grasas y 15% Proteínas; régimen de vida normal para su edad; control hospitalario cada 3 meses de: Glu, HbA_{1c}, proteínas séricas glicosiladas (PSG), colesterol total (CT) e índice aterogénico LDLc/HDLc. Bioquímica: Glu (método glucosa-oxidasa), HbA_{1c} (método de microcolumna de WELCH-BOUCHER), PSG (método de POLLAK), CT y HDLc (micrométodo enzimático, técnicas de ALLAIN, 1974 y de LOPES-VIRELLA, 1977, respectivamente), LDLc (fórmula de FRIEDEWALD, 1972). Bioestadística: Se comparan los patrones bioquímicos iniciales y finales mediante un test "t" de STUDENT para muestras apareadas. Unidades: Glu, CT, LDLc y HDLc en mg/dl, HbA_{1c} en % de Hb.

RESULTADOS: Control referencia vs último control: Glu: 197 \pm 11 vs 169 \pm 11 (t:2.37, p<0.02); HbA_{1c}: 8.43 \pm 0.28 vs 7.62 \pm 0.23 (t:2.68, p<0.01); PSG: 4.19 \pm 0.17 vs 3.91 \pm 0.12 (t:1.58, p:NS); CT: 191 \pm 4.6 vs 185 \pm 4.9 (t:1.76, p:NS); HDLc: 59.7 \pm 1.5 vs 63.3 \pm 1.8 (t:2.23, p<0.05); LDLc: 57.7 \pm 0.9 vs 55.7 \pm 1.1 (t:3.12, p<0.01); LDLc/HDLc: 2.05 \pm 0.08 vs

1.77±0.08 (t:4.04, p<0.001).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES: La optimización del autocontrol domiciliario de los niños diabéticos tipo I, manifestada por un descenso significativo de los niveles de glicemia basal y fundamentalmente de las tasas sanguíneas de la HbA_{1c}, se traduce en una disminución altamente significativa del índice aterogénico LDLc/HDLc. Aunque la mejoría en el control metabólico no reduce el CT (ni otras fracciones de los lípidos del plasma) se produce una redistribución beneficiosa del colesterol en las lipoproteínas circulantes. Probablemente la elevación de HbA_{1c} provoque una glucosilación apoprotéica y modificaciones en la redistribución del colesterol en las lipoproteínas con un aumento del riesgo de aterogénesis.

XIX Congreso Internacional de Pediatría. París, Julio 1989. (Aceptada).

- ¿INTERVIENE LA GLICOSILACION PROTEICA EN LOS FENOMENOS ATEROMATOSOS PRECOCES DEL NIÑO DIABETICO TIPO I (NDTI)?

Autores: E. PEREZ, C. CAMPOY(#), R. BAYES Y JA. MOLINA.

DEPARTAMENTO PEDIATRIA. UNIVERSIDAD GRANADA. (SPAIN).

La optimización del autocontrol domiciliario de los (NDTI) disminuye el riesgo aterogénico, en base a los valores del colesterol total plasmático (CT) y los índices aterogénicos CT/HDLc y LDLc/HDLc. Los fenómenos ateromatosos, base de la morbimortalidad precoz y el alto riesgo de accidentes cardiovasculares pueden estar relacionados con modificaciones de otros componentes del perfil de lípidos plasmáticos.

OBJETIVO: Analizar en un grupo de NDTI sometidos a un programa de optimización del autocontrol domiciliario, si existen diferencias en el perfil de lípidos del plasma respecto a un grupo control.

MATERIAL Y METODOS: Casística: 102 niños divididos en 2 grupos: G-I(n:52), eutróficos y euónticos, que sirvió como grupo control y

G-II(n:50), NDTI, cuyo estado somatométrico y nutricional no mostró diferencias significativas respecto a la población normal, según los "score standar desviation" (Z). Para establecer las comparaciones del perfil de lípidos se homogeneizaron ambos grupos para las variables edad prepuberal y sexo: G-I(n:30):7.7±1.5 (mediatSEM) años y (V/H): 15/12 vs G-II(n:30): 7.8±2.5 años y (V/H): 15/13 (p:NS). La optimización del autocontrol consistió en: 2 determinaciones de glucemia (Glu) 1 día/semana; 2 dosis de insulina humana (mezcla regular+NPH); plan nutricional (6 comidas/día): 55% H.C., 30% Grasas y 15% Proteínas; régimen de vida normal para su edad. Control hospitalario trimestral en Unidad de Endocrinología Pediátrica: Glu, HbA_{1c}, proteínas séricas glicosiladas (PSG), colesterol (CT), triglicéridos (TG), fosfolípidos (F), lípidos totales (LT=CT+TG+F), índices aterogénicos (CT/HDLc y LDLc/HDLc) y Apoproteínas A y B (Apo A, Apo B). Bioquímica: CT, TG, HDLc y F (micrométodos enzimáticos); VLDLc y LDLc (fórmula FRIEDENALD); HbA_{1c} (microcolumna WELCH-BOUCHER); PSG (método POLLAK); Apo A y B (técnicas inmuno-difusión). Biostatística: Test "t" de STUDENT/WELCH, test exacto de FISHER para comparación de proporciones, análisis de correlación y regresión y test de comparación de correlaciones mediante la transformación "z" de FISHER. Unidades: Glu, CT, TG, F, LT, VLDLc, LDLc, HDLc, Apo A y Apo B en mg/dl, HbA_{1c} en % de Hb y PSG en nmol 15-HMF/mg de proteína. Nivel de significancia: *p<0.05.

RESULTADOS: G-II vs G-I:CT:196±32 vs 196±25, LT:448±67 vs 476±47, VLDLc:12.3±2.9 vs 14.7±6.1, LDLc:123.9±29.8 vs 124.4±25.0, HDLc:60.3±12.6 vs 57.1±10.6, índices aterogénicos: CT/HDLc:3.4±0.8 vs 3.6±0.7, LDLc/HDLc:2.1±0.7 vs 2.2±0.6, Apo A:236.6±45.0 vs 219.9±37.7, Apo B:93.1±12.2 vs 86.7±16.8, Apo B/A: 0.4±0.1 vs 0.4±0.1 (p:NS); TG:61±14 vs 74±30, F:225±34 vs 205±22, HbA_{1c}:8.2±1.8 vs 4.5±0.6, PSG:3.9±1.2 vs 2.5±0.5(*). El índice aterogénico CT/HDLc se correlaciona con la HbA_{1c} en G-I (n:52, r₁:0.37, t:2.81, p<0.01, regresión: y=0.3·x+2.24), pero no en G-II (n:50, r₂: 0.19, t:1.35, p:NS), aunque la comparación r₂ vs r₁ resultó no significati-

va.

DISCUSION Y CONCLUSIONES: La hiperfosfolipemia relativa que muestran los NDTI (indicador de un mal aclaramiento de lípidos plasmáticos), a pesar de optimizar el grado de autocontrol domiciliario, y la demostración de que las elevaciones de HbA_{1c} se correlacionan

con aumentos de los índices aterogénicos (CT/HDLc, LDLc/HDLc), hacen muy sugestiva la hipótesis de la participación de la glicosilación protéica en los fenómenos ateromatosos.

(#) BECARIA FUNDACION LEVIRI.

XIX Congreso Internacional de Pediatría. París, Julio 198. (Aceptada).

*LECTIN COLESTEROL ACIL TRANSFERASA (LCAT)
EN
EL METABOLISMO LIPIDICO PERINATAL*

PROYECTO DE INVESTIGACION INTERDEPARTAMENTAL: INTERRELACIONES ENTRE VITAMINA E PLASMATICA Y ERITROCITARIA CON EL PERFIL DE LIPIDOS PLASMATICOS Y ACTIVIDAD DE LA LECTIN COLESTEROL ACILTRANSFERASA EN RECIEN NACIDOS Y LACTANTES.

Directores: Prof. JA. MOLINA FONT y R. BAYES GARCIA.

Colaboradores: CARLOS ACAL GUTIERREZ, Becario del Ministerio de Educación y Ciencia (Profesorado y Personal Investigador); CRISTINA CAMPOY FOLGOSO, Becaria de la Fundación Leviri.

DEPARTAMENTOS DE PEDIATRIA Y BIOQUIMICA. FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE GRANADA.

RESULTADOS PRELIMINARES:

NACIONALES:

- ACTIVIDAD DE LA LECTIN COLESTEROL ACIL TRANSFERASA Y REDISTRIBUCION DEL COLESTEROL LIPOPROTEICO DEL PLASMA EN RECIEN NACIDOS.

Autores: BAYES R, ACAL C, CAMPOY C, CANO M^ªD (#) y MOLINA JA.

DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA Y BIOQUIMICA (#). UNIVERSIDAD DE GRANADA.

La evaluación dinámica del sistema de transporte de lípidos del plasma es muy compleja (EISENBERG, 1983). El estudio del papel metabólico-energético, estructural y funcional de los lípidos en el período neonatal no lo es menos (GOA-BROCKDEN, 1987). La relativa mala tolerancia de las emulsiones grasas por

vía parenteral en los recién nacidos de bajo peso (BRANS, 1988; BEDRICK, 1988) obliga a proseguir y profundizar en el estudio del metabolismo lipídico en el período perinatal. La vitamina E y el colesterol (esterificado y libre) forman parte estructural y estabilizadora de las lipoproteínas del plasma (BAYES, 1988). Las relaciones entre vitamina E y la actividad de la lecitina colesterol aciltransferasa (LCAT) con la anemia hemolítica han sido establecidas (MEYDANI, 1983). El grado de actividad de la LCAT, que se correlaciona con la madurez fetal (JAIN, 1985) y alcanza al nacer entre el 26% y el 50% de la del adulto, es clave para el aclaramiento de lípidos del plasma en el prematuro (PAPADOPOULOS, 1985).

OBJETIVO.- Analizar la actividad de la LCAT y el perfil de lípidos del plasma al inicio y al final de la reacción por extinción en muestras de cordón umbilical mediante el micrométodo espectrofotométrico desarrollado en adultos por GRIJALBA (Clin. Chem. 1977; 23:882-6).

MATERIAL Y METODO.- Casística: 55 RN, EG: 26-42 sem, peso: 1300-4120 g. Laboratorio: Actividad de la LCAT: determinación enzimática del Colesterol libre (Colesterol libre PAP-bio Mérieux). CT, TG, F, HDLc, AGL: Micrométodo enzimático. LDLc: Fórmula de FRIEDWALD. Estadística: Básica, test de muestras apareadas y análisis de regresión.

RESULTADOS. - Valoración de la técnica: Absorbancia inicial a 4°C, $0.0336 \pm 0.0006 (\pm SEM)$; final a 37°C (tras incubación a 37°C -50'-): 0.0258 ± 0.0016 con unos C.V. de 4.51 y 14.08, con un volumen de muestra de 10 µl. Actividad de la LCAT: 40.97 ± 7.86 nmol/ml/h. Aunque los niveles medios de CT, TG, F, HDL_c, LDL_c, AGL y los índices CE/CT y LDL_c/HDL_c no muestran diferencias con la reacción, se constatan modificaciones cualitativas y redistribución del colesterol entre las lipoproteínas.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES. - Los resultados del presente estudio preliminar sugieren que la actividad de la LCAT en el C.U., en los límites de la casuística estudiada, sería superponible a la de edades posteriores (GRIJALBA, 1977). Dicha actividad se refleja por modificaciones cualitativas en la distribución del colesterol en las distintas fracciones lipoprotéicas del plasma.

XVII Congreso Español de Pediatría. Zaragoza, Septiembre 1988. Libro de Actas: Resumen de Comunicaciones. pp. 7.

- ADAPTACION ANTIATEROGENICA DEL COLESTEROL PLASMÁTICO (C) FETAL AL FINAL DE LA GESTACION: ACTIVIDAD DE LA LECTIN COLESTEROL ACYLTRANSFERASA (LCAT).

Autores: CAMPOY C, ACAL C y BAYES R.
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA. FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE GRANADA.

INTRODUCCION: Las concentraciones séricas de C fetal se modifican con la gestación (TSANG, 1975; HARDELL, 1981; LANE, 1983). Se tiene poca información acerca de los mecanismos de esterificación del C con ácidos grasos y su incorporación a las lipoproteínas (LP: VLDL, LDL y HDL) que intervienen en su transporte plasmático y distribución en el feto. El estrés del parto induce cambios cuali-cuantitativos en la HDL_c (HARDELL, 1981; MARTINSEN, 1981; BAYES, 1988) relacionados con la actividad de la LCAT (JAIN, 1985; GENZEL-BOROVICZENY, 1986). Para investigar los cambios de redistribución del C en las LP del suero se ha diseñado un modelo experimental con el objetivo siguiente:

OBJETIVO: Estudiar el C total (CT), C esterificado (CE), C unido a LP de alta (HDL_c) y baja densidad (LDL_c), y la actividad de la LCAT al final de la gestación.

MATERIAL Y METODOS: Casuística: 54 recién nacidos (RN) de edad gestacional (EG) $38.38 \pm 0.28 (\pm SEM)$ semanas y Peso (P) de 3.2 ± 0.07 Kg; 13 RN de EG < 37s (EG: 35.38 ± 0.31 s; P: 2.5 ± 0.14 Kg) y 41 RN de EG ≥ 37 s (EG: 39.34 ± 0.19 s; P: 3.4 ± 0.06 Kg). Bioquímica: En suero de CU y mediante micrométodos enzimáticos se determinaron CT y CE (ALLAIN, 1974; WYBENGA, 1974); HDL_c (LOPES-VIRELLA, 1977); LDL_c según la fórmula de FRIEDEWALD (FRIEDEWALD, 1972); la actividad de LCAT se obtuvo según la técnica de GRIJALBA (GRIJALBA, 1984) CV a 4°C: 4.51 y a 37°C tras 50' de incubación: 14.08. Estadística: ANOVA y correlación "r" de Pearson. Unidades: LCAT: nmol/ml/h; CT, CE, LDL_c y HDL_c: mg/dl.

RESULTADOS: La actividad de la LCAT en el conjunto de la muestra analizada fue de 54.27 ± 9.1 , y en la reacción por extinción dicha actividad se agota prácticamente en los primeros 30'. Los RN pretérmino muestran una menor actividad de LCAT (43.23 ± 15.43) frente a los RN a término (57.78 ± 10.98), aunque esta diferencia no fue significativa. El C que se esterifica, con un ácido graso de la lecitina de la superficie lipoprotéica, y en la que interviene la LCAT hasta extinguir su actividad, es de 7.96 ± 1.33 . El CT (72.25 ± 2.42) tiende a descender con el incremento de peso fetal ($r: -0.28$; $t: 1.89$; $0.10 > p > 0.05$). La HDL_c (31.37 ± 1.47) sigue una correlación positiva con la EG ($r: 0.47$; $p < 0.0005$) y la LDL_c y el índice LDL_c/HDL_c lo hacen negativamente ($r: -0.54$; $p < 0.0005$) y ($r: -0.66$; $p < 0.0005$) respectivamente.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES: La LCAT enzima que esterifica el C con ácidos grasos de la lecitina lipoprotéica, en presencia de APO A-I, aumenta su actividad desde las 26 semanas de gestación alcanzando el 50% de la actividad del adulto al final de la misma (JAIN, 1985). La incorporación de CE se realiza fundamentalmente en las HDL y es función directa de la concentración de CT, ya proceda del tra-

siego materno-placentario o de la síntesis endógena. El presente estudio es muy demostrativo de que la actividad de la LCAT aumenta con la gestación. Paralelamente acontece una redistribución del C plasmático en las fracciones lipoprotéicas que traduce dicho aumento de actividad, disminuyendo el índice aterogénico LDL_c/HDL_c , lo que debería ser interpretado como un mecanismo de protección frente al alto riesgo de infiltración grasa tisular que podría tener lugar al aumentar todas las fracciones del perfil lipídico en la adaptación del metabolismo energético en el período neonatal inmediato precoz (BAYES, 1988).

X Congreso de Medicina Perinatal. Málaga, Diciembre 1988. Libro de Actas: Resumen de Ponencias, Simposios y Comunicaciones. pp. 372.

- RELACIONES DE LA ACTIVIDAD DE LA LECTIN COLESTEROL ACYLTRANSFERASA (LCAT) CON LOS PARÁMETROS DE MADUREZ FETAL Y EL ÍNDICE ATEROGÉNICO COLESTEROL TOTAL/COLESTEROL UNIDO A LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDAD (CT/HDL_c).

Autores: BAYES R, CAMPOY C, ACAL C. y CANO M^oD(#).

DEPARTAMENTOS DE PEDIATRÍA Y BIOQUÍMICA(#). FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE GRANADA.

INTRODUCCIÓN: El colesterol sea de origen endógeno o exógeno interviene como un lípido alohólico en la formación de estructuras y funcionalmente es base de la síntesis de hormonas suprarrenales. Al margen de las hipercolesterolemias familiares, existen situaciones de hipercolesterolemia perinatal con riesgos no desdeñables (anemia hemolítica del prematuro) (MEYDANI, 1983). La distribución del colesterol en las distintas fracciones lipoprotéicas puede verse negativamente influenciada por la madurez fetal, el estado ácido/base, etc. en relación con la actividad de la LCAT, enzima que en presencia de APO A-I y fosfolípidos (lecitina), interviene en su esterificación.

OBJETIVO: Determinar en recién nacidos (RN) la actividad de la LCAT, el CE en la reacción por extinción enzimática y las modificaciones

del índice CT/HDL_c en el curso de dicha reacción.

MATERIAL Y MÉTODO: Casuística: 29 RN de $37.72 \pm 0.42 (\pm SEM)$ semanas de edad gestacional (EG), peso al nacimiento (P): 3031 ± 116 g, con un grado de hipoxia intraparto medido por el pH_{aO_2} (7.18 ± 0.02 en un Automatic blood gas system AVL 940) y un rango del test de Appgar de 1-9 al minuto y de 5-10 a los 5 minutos, en los que se mide mediante reacción de extinción la actividad de la LCAT, (CT) y esterificado (CE) y HDL_c . Bioquímica: En suero de cordón umbilical (CU) y con micrométodos enzimáticos se analizan CT y CE (ALLAIN, 1974; WYBENGA, 1974), HDL_c (LOPES-VIRELLA, 1977) y la actividad de la LCAT (GRIJALBA, 1984). Estadística: Test t de muestras apareadas, correlación r de Pearson y correlación lineal múltiple. Unidades: CT y HDL_c : mg/dl; CE: mmol/L y LCAT: nmol/ml/h.

RESULTADOS: La actividad de la LCAT, en la reacción por extinción entre 0 y 50' resultó de 51.8 ± 13.03 . El CE en dicha reacción fue de 0.18 ± 0.05 . El índice CT/HDL_c inicial fue de 2.78 ± 0.18 y el final de 2.47 ± 0.14 (t:2.39; $p < 0.05$). La actividad de la LCAT en la muestra de neonatos indicada en la casuística sigue una correlación lineal múltiple con la EG y el P ($r: 0.51$; $F_{exp. 2.26} = 4.64$; $F_{teor. 2.26} = 3.26$; $p < 0.05$; regresión $Z = 24.93 \cdot x - 0.08 \cdot y - 643.28$, donde Z: LCAT, x: EG e y: P, siendo la participación en la significación de la regresión muy parecida en valor para ambos factores, pero inversa; EG: t: 2.99 y P: t: -2.69).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES: Ya no existen dudas de que la LCAT al esterificar colesterol lo incorpora fundamentalmente a las HDL. El presente estudio demuestra que la acción de la LCAT disminuye de forma significativa el índice CT/HDL_c , aunque se ha referido que el neonato tiene una baja actividad de este enzima (JAIN, 1985; GENZEL-BOROVICZENY, 1986), hecho que también reporta el presente trabajo donde la LCAT se correlaciona con los parámetros de madurez fetal. La interpretación de la correlación lineal múltiple induce a pensar que la actividad enzimática de la

LCAT aumenta con la EG pero al mismo tiempo disminuye con el incremento de peso, dado que el CT o sustrato de la reacción tiende a descender con el aumento de peso (n:29; r:-0.36; t:2.03; 0.10>p>0.05).

X Congreso de Medicina Perinatal. Málaga, Diciembre 1988. Libro de Actas: Resumen de Ponencias, Simposios y Comunicaciones. pp. 373.

INTERNACIONALES:

COMUNICACIONES A CONGRESOS Y REUNIONES CIENTÍFICAS:

- REDISTRIBUCIÓN DEL COLESTEROL (C) EN LAS LIPOPROTEÍNAS SERICAS (LP) EN RELACION A LA ACTIVIDAD DE LA LECTINA COLESTEROL ACILTRANSFERASA (LCAT) EN EL PERIODO PERINATAL.

Autores: C. CAMPOY, R. BAYES, C. ACAL Y JA. MOLINA.

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA. FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE GRANADA.

El C (endógeno o exógeno) interviene en la formación de estructuras funcionalmente es base de la síntesis hormonal. La distribución y transporte del colesterol en las LP puede verse negativamente influenciada por la madurez fetal, estados de acidosis, etc., en relación con la actividad de la LCAT, enzima que en presencia de Apo A-I y fosfolípidos (F) interviene en la esterificación del C con ácidos grasos formando parte de la fracción grasa neutra del núcleo de las LP.

OBJETIVO: Determinar la actividad de la LCAT, el C esterificado (CE), y el índice aterogénico C total/HDLc en recién nacidos, según la EG y el grado de estrés intraparto.

MATERIAL Y MÉTODOS: Casística: 30 RN de EG: 37.7±0.4 (±SEM) semanas y P: 3031±116 gramos cuyo grado de acidosis intraparto fue pHau: 7.18±0.02 y APGAR-1': 1-9 y a los 5': 5-10.

Bioquímica: Muestras: suero de cordón umbilical. Actividad de LCAT (técnica: GRIJALBA, 1984), CT y CE (técnicas: ALLAIN, 1974 y WYBENGA, 1974) y HDLc (técnica: LOPES-

VIRELLA, 1977). La actividad de la LCAT, CT, CE y HDLc por micrométodos enzimáticos. Estadística: Test "t" de muestras apareadas, correlación "r" de Pearson y correlación lineal múltiple. Unidades: CT y HDLc (mg/dl), CE (mmol/L), LCAT (nmol/ml/h).

RESULTADOS: La actividad de la LCAT, en la reacción por extinción entre 0' y 50', resultó de 51.8±13.0 y el CE de 0.18±0.05, el índice CT/HDLc inicial de 2.78±0.18 y el final de 2.47±0.14 (p<0.05). La actividad de LCAT sigue una correlación lineal múltiple con la edad gestacional (EG) y el peso al nacimiento (P) (r:0.51; F:4.64; p<0.05; regresión: $Z=24.93 \cdot x - 0.08 \cdot y - 643.28$, donde $Z=LCAT$, $x=EG$ e $y=P$).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES: No hay duda de que la LCAT al esterificar C con lecitina (fosfolípidos plasmáticos) incorpora el éster resultante a las HDL. El presente estudio es muy demostrativo de que la acción de la LCAT disminuye de forma significativa el índice CT/HDLc, aunque se ha referido que el neonato tiene una baja actividad de esta enzima (JAIN, 1985; GENZEL-BOROVICZENY, 1986; AMR, 1988; BAYES, 1988). La correlación lineal múltiple de la actividad de la LCAT con la EG (t:2.99) y P (t:-2.69) hace muy probable que la misma aumente con el grado de madurez (EG) pero disminuya en función de la cantidad de sustrato a esterificar (CT) dado que el C sérico tiende a descender con el aumento de P fetal (n:30; r:-0.36; 0.10>p>0.05).

XIX Congreso Internacional de Pediatría. París, Julio 1989. (Aceptada).

MECANISMOS DE PROTECCIÓN FETAL FRENTE AL RIESGO DE INFILTRACIÓN GRASA TISULAR PERINATAL.

Autores: R. BAYES, C. ACAL, C. CAMPOY Y JA. MOLINA.

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA. FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE GRANADA.

La instauración de una hiperlipemia neonatal inmediata debido al cambio de sustratos metabólico-energéticos (DAYES, 1988), y la administración de emulsiones grasas a recién

nacidos (RN) prematuros de muy bajo peso, sometidos a nutrición parenteral total, con un escaso aclaramiento plasmático de lípidos en este tipo de RN, conlleva a una sobrecarga plasmática de fosfolípidos e hiperlipemia (BERKOW, 1987), que los sitúa en un alto riesgo de infiltración grasa perivascular-tisular (AHERNE, 1965; SHULMAN, 1987). La actividad de la LCAT, que en el RN se ha cifrado en un 50% de la del adulto (JAIN, 1985; CAMPOY, 1988) es fundamental para la esterificación del colesterol (C), transporte de ácidos grasos y aclaramiento lipídico del plasma.

OBJETIVO: Determinar la actividad de la LCAT, la esterificación de C (CE), y la evolución del índice LDLc/HDLc al final de la gestación.

MATERIAL Y METODOS: Casuística: 60 RN de edad gestacional (EG) 38.4 ± 0.3 (\pm SEM) semanas y peso al nacimiento (P) 3.2 ± 0.1 Kg, subdivididos en 15 RN de EG < 37 s. y 45 RN de EG \geq 37 s. **Bioquímica:** En suero de cordón umbilical y mediante micrométodos enzimáticos se determina CT y CE (ALLAIN, 1974 y WYBENGA, 1974), HDLc (LOPES-VIRELLA, 1977), LDLc (FRIEDENWALD, 1972). La actividad de la LCAT (GRIJALBA, 1984), cuyo CV fue de 4.51% a 4°C y 14.08% a 37°C tras 50' de incubación. **Estadística:** ANOVA y correlación "r" de Pearson. **Unidades:** LCAT (nmol/ml/h), CT, CE, HDLc y LDLc (mg/dl).

RESULTADOS: La actividad de LCAT en el conjunto de RN fue de 54.3 ± 9.1 . Dicha actividad

se agota prácticamente en los primeros 30' de reacción. Los RN < 37 s. de EG muestran una actividad de LCAT de 43.3 ± 15.4 vs los RN \geq 37 semanas que fue de 57.8 ± 11.0 , aunque esta diferencia no es significativa. El CE resultó de 8.0 ± 1.3 . El CT (72.3 ± 2.4) tiende a descender en relación inversa al peso fetal ($r: -0.30, 0.10 > p > 0.05$). El HDLc (31.4 ± 1.5) sigue una correlación positiva con la EG ($r: 0.47, p < 0.0005$) y el LDLc y el índice LDLc/HDLc lo hacen negativamente ($r: -0.54, p < 0.0005$; $r: -0.66, p < 0.0005$, respectivamente).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES: Las concentraciones séricas de C fetal se modifican con la gestación (TSANG, 1975; HARDELL, 1981; LANE, 1983). La actividad de la LCAT, que esterifica, en presencia de Apo A-I, ácidos grasos fundamentalmente a las HDL, aumenta desde las 26 semanas de gestación hasta el final de la misma que alcanza el 50% de la del adulto (JAIN, 1985). El presente estudio es muy demostrativo de que la actividad de dicha enzima aumenta con la gestación, a pesar de la disminución del sustrato (C) y paralelamente a este aumento de actividad se observa una redistribución del C en las lipoproteínas como demuestra la correlación negativa del índice aterogénico LDLc/HDLc con la edad gestacional. Este fenómeno debe ser interpretado como un mecanismo de protección frente al alto riesgo de infiltración grasa perivascular y tisular durante el período perinatal.

XIX Congreso Internacional de Pediatría. París, Julio 1989. (Aceptada).

*INFLUENCIAS DE LA ALIMENTACIÓN Y NUTRICIÓN PARENTERAL
SOBRE
EL PERFIL DE ÁCIDOS GRASOS SÉRICOS Y ESTRUCTURALES*

TESIS DE GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA GENERAL:

ESTUDIO DE LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS DE ÁCIDOS GRASOS EN NIÑOS SOMETIDOS A NUTRICIÓN PARENTERAL: EFECTOS DE LA COMPOSICIÓN DE LA DIETA Y DEL TIPO DE PATOLOGÍA.

Autor: Ldo. J. MALDONADO LOZANO.

Director: Prof. JA. MOLINA FONT.
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA. FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE GRANADA.

El trauma y la sepsis, por sus especiales características endocrino-metabólicas, acaparan en la actualidad el interés de los inves-

tigadores, en pro de conseguir dietas adecuadas para el tratamiento nutricional de estos enfermos y la corrección de los trastornos metabólicos que presentan.

Se sabe que en estas condiciones clínicas existe un aumento de las concentraciones plasmáticas de hormonas catabólicas y una resistencia de los tejidos periféricos a la acción de la insulina. Todo ello da lugar a la existencia de hiperglucemia, aumento del gasto energético en reposo, aumento de la neoglucogénesis hepática a partir de aminoácidos y ácido láctico, proteólisis muscular y alteración del metabolismo de los lípidos.

El empleo de emulsiones lipídicas en las primeras fases postagresión no parece ejercer efectos beneficiosos y si dar lugar a graves complicaciones, al igual que ocurre con el uso de grandes cantidades de hidratos de carbono. Su utilización no parece recomendable o se debe hacer con muchas precauciones.

Sin embargo, el empleo de soluciones de aminoácidos parece útil para normalizar la síntesis protéica y disminuir la degradación de las proteínas orgánicas, habiéndose obtenido los mejores resultados con las que presentan en su composición un alto porcentaje de aminoácidos de cadena ramificada.

Con estos antecedentes, se diseñó un modelo experimental con el objeto de estudiar la respuesta primaria del organismo frente al trauma y la infección grave, en lo que respecta al metabolismo de los ácidos grasos, y evaluar el efecto de dos tipos de dieta para nutrición parenteral sobre dicho metabolismo en ambas situaciones clínicas.

MATERIAL Y METODO: a) Clínico: Se han estudiado un total de 66 niños, de los cuales 15 eran sanos, con un buen estado nutritivo y que recibían una dieta adecuada para su edad (grupo control). El grupo de estudio estuvo compuesto por 51 niños: 27 habían sufrido politraumatismo y/o habían sido sometidos a cirugía mayor, y 24 afectados de enfermedad infecciosa grave. A los 51 niños se les administró nutrición parenteral durante 3-5 días,

dependiendo del estado clínico.

Las soluciones de nutrientes empleadas estaban compuestas de glucosa, aminoácidos, minerales y vitaminas. No se administraron líquidos por existir circunstancias clínicas que contraindicaban su uso a la mayoría de los pacientes. Como fuente nitrogenada, se utilizaron dos tipos de soluciones de L-aminoácidos cristalinos: FreAmine II (Baxter) y F080 (Ragusan), cuya diferencia principal radica en su composición, alto contenido de aminoácidos de cadena ramificada y bajo de fenilalanina, metionina y triptófano en F080.

La mezcla de nutrientes se preparó diariamente bajo estrictas precauciones de asepsia. Para su administración se utilizaron catéteres de goma siliconada y bombas de infusión continua.

El aporte nitrogenado se inició a razón de 1.5 g/Kg/día hasta alcanzar 3 g/Kg/día. La glucosa se administró en cantidad correspondiente para alcanzar 80-100 cal/g de nitrógeno.

b) Analítico: Para el análisis de los ácidos grasos séricos, se tomaron 2 ml de sangre venosa al ingreso, y en los días 4º y 6º tras el inicio de la nutrición parenteral. La sangre extraída se dejó en reposo a una temperatura de 4°C hasta que se producía la retracción del coágulo, centrifugándose posteriormente a 3000 g durante 10 minutos. El sobrenadante obtenido se guardó congelado a -20°C hasta el momento de su análisis.

Los lípidos séricos se extrajeron de acuerdo con el procedimiento de HAAN et al. La esterificación de los lípidos y la metilación de los ácidos grasos se llevó a cabo con trifluoruro de boro al 24% en metanol, de acuerdo con el procedimiento de MORRISON y SMITH. Los ésteres metílicos de los ácidos grasos se conservaron a -40°C en atmósfera de nitrógeno hasta el momento de su análisis.

La separación de los distintos ésteres metílicos se realizó en un cromatógrafo HEWLETT-PACKARD 5880 A, equipado con una

columna de vidrio de 4 m por 2mm (Sulpeco Inc.) rellena con SP-2340 al 12% sobre Chromosorb WAW de 100-120 mesh (Sulpeco Inc.). La temperatura de la columna se mantuvo a 175°C durante 15 minutos tras la inyección de la muestra a 220°C, incrementando posteriormente a razón de 4°C/minuto hasta 240°C, la cual se mantuvo durante otros 15 minutos. El flujo de nitrógeno fue de 20 ml/minuto.

La identificación de los distintos ésteres metílicos se hizo por comparación de los tiempos de retención con los de los estándares suministrados por Sigma Chemicals y Sulpeco Inc.

c) Análisis estadístico: Los resultados obtenidos se contrastaron mediante un análisis de varianza múltiple con estimación de errores para el caso de celdillas con número de repeticiones desigual, mediante el procedimiento de las medias no ponderadas. La igualdad de valores medios se comprobó mediante el test a posteriori de Scheffé.

RESULTADOS: Tanto en los pacientes con politraumatismo como en los afectos de enfermedad infecciosa, de los ácidos grasos saturados, sólo el 16:0 mostró un ascenso significativo. Los ácidos grasos monoénicos no sufrieron cambios significativos aunque mostraron una cierta tendencia a elevar sus valores.

Los ácidos grasos de la serie w6, tendieron a disminuir sus concentraciones séricas en los dos grupos de estudio, al igual que el ácido linoléico, en los niños afectos de politraumatismo.

Los índices nutricionales se alteraron más en relación con el politraumatismo, destacando el descenso del índice de insaturación y de los índices relacionados con los ácidos grasos esenciales.

En niños con politraumatismo los ácidos grasos saturados y monoénicos, sobre todo estos últimos, tendieron a aumentar sus valores de modo progresivo, con valor máximo en el día 5º, siendo mucho más patente la elevación en el 16:1.

El ácido linoléico experimentó un descenso mantenido a lo largo del estudio, siendo más brusco en el grupo que recibió FreAmine. El ácido linoléico sufrió pocos cambios y el ácido araquidónico mantuvo los valores de ingreso en el grupo que recibió F080, sufriendo en el grupo de FreAmine un ascenso inicial y descenso progresivo hasta alcanzar los valores de ingreso.

Los ácidos 20:5w3 y 22:4w6 tendieron a mantener sus concentraciones séricas cuando se administró F080 y descendieron cuando se utilizó FreAmine. De manera similar se comportaron los ácidos 22:5w3 y 22:6w3. El 22:6w3 aumentó sus concentraciones séricas en los dos grupos de modo progresivo.

De todos los índices nutricionales estudiados, destacan por los resultados obtenidos el índice de insaturación, la suma de ácidos grasos monoénicos y la de los dienicos, serie w6 y serie w3. El resto de los índices o sufrieron pocos cambios o éstos fueron poco significativos, si bien los relacionados con los ácidos grasos de las series w6 y w3 tendieron a sufrir cambios similares a los ocurridos en las mismas.

En niños afectos de infección grave, el ácido graso 16:0 descendió con ambos tipos de dieta, siendo más precoz en el grupo de FreAmine y se elevó en el grupo que recibió F080. Los ácidos grasos monoénicos tendieron a elevarse en los dos grupos, aunque de modo más manifiesto en el grupo de F080.

El ácido linoléico experimentó un descenso progresivo y muy similar en los dos grupos. El ácido linoléico tendió a mantener sus valores en el grupo de FreAmine, mientras que en el grupo de F080 tendió a disminuir.

El ácido 20:3w9 experimentó un ascenso en ambos grupos, llevándose a cabo con más rapidez en el grupo de F080 desde los momentos iniciales, pero siendo los valores muy similares en ambos grupos al final del estudio.

El ácido 22:5w6 se comportó de manera similar en los dos grupos, existiendo dife-

rencias significativas entre el ingreso y los distintos tiempos del estudio. El resto de los ácidos grasos mostraron pocos cambios.

Con los índices nutricionales ocurrió igual que en los niños con politraumatismo. Al valorar los efectos de la enfermedad, comparando entre sí los dos grupos de enfermos con el mismo tipo de dieta, no se encontraron diferencias en lo que respecta a los ácidos grasos saturados y monoénicos.

Los ácidos grasos dienólicos descendieron por igual en los dos grupos. El 20:2w6 presentó un descenso mayor en los niños con infección en el día 5º ($p < 0.05$) cuando se administró FreAmine.

El ácido linolénico y el 20:3w9 tendieron a estar más elevados en los niños con infección, independientemente del tipo de dieta recibida. El 18:3w6 tendió a estar más elevado en los niños con infección cuando se utilizó FreAmine ($p < 0.05$) en el día 5º del estudio, hecho que no ocurrió cuando se empleó F080.

El 20:3w6 se encontró más elevado en los niños con politraumatismo en el momento del ingreso ($p < 0.0005$) y tendió a mantenerse así en el grupo de pacientes que recibió FreAmine, sin embargo, en el grupo que recibió F080, los valores fueron más altos en los niños con infección pero sin que existiese significación estadística.

El ácido araquidónico presentó diferencias significativas en el momento del ingreso ($p < 0.05$) a favor del grupo de niños con infección, hecho que se perpetuó en el grupo que recibió FreAmine. Cuando se administró F080 no se encontraron diferencias significativas, si bien los niveles séricos fueron también superiores en el mismo grupo de enfermos.

El 22:5w6 presentó diferencias significativas en el momento del ingreso a favor del grupo de pacientes con politraumatismo ($p < 0.05$), hecho que se mantuvo cuando se utilizó F080. Sin embargo, cuando se utilizó

FreAmine se invirtieron los valores a lo largo del estudio, excepto en el día 5º en que volvieron a ser mayores en los niños con politraumatismo.

El resto de los ácidos grasos y los índices nutricionales estudiados, no mostraron diferencias importantes, ya que por lo general evolucionaron de forma similar en los dos grupos de enfermos.

DISUSION: Los resultados obtenidos en los distintos grupos de estudio, en general mostraron parecidas evoluciones de las tasas séricas de ácidos grasos y de los índices relacionados con ellos.

El mantenimiento o aumento inicial de ácidos grasos saturados, sugiere un incremento de la lipólisis y de la síntesis de ácidos grasos a partir de glucosa.

Observaciones similares han sido descritas por otros autores, los cuales han demostrado que iguales cambios metabólicos ocurren en las primeras horas postrauma en toda la fase de shock tras sufrir traumatismos graves.

El ascenso de los niveles séricos de ácidos grasos monoénicos ocurrió por igual en los dos grupos de enfermos y con los dos tipos de dieta. Este hecho es debido a un aumento de la síntesis endógena cuando no se aportan ácidos grasos esenciales en la dieta.

Estos resultados confirman que, en ausencia de aporte exógeno de lípidos, la infección grave provoca una deplección significativa, precoz y mantenida de ácidos grasos esenciales, con sus múltiples implicaciones negativas, a pesar de que exista una adecuada reserva corporal de grasa. Ello posiblemente es debido al aumento exagerado en el consumo de ácidos grasos esenciales para obtener energía y disminuir la proteólisis como consecuencia de la enfermedad y por los influjos hormonales asociados a la misma.

Parecidas alteraciones se han descrito en el recién nacido durante la fase de ayuno, en el que existe una rápida movilización de

ácidos grasos para suplir las demandas energéticas. Pero la tasa de liberación y oxidación de ácidos grasos, depende además de la disponibilidad de oxígeno por los tejidos, lo que en parte también explicaría la diferencia encontrada entre niños con infección grave y niños con trauma, ya que en los primeros momentos de la agresión séptica aumenta el cortocircuito arteriovenoso periférico, dando lugar a una mala perfusión e hipoxemia tisular. El hecho de que no existan alteraciones en los niveles séricos de los metabolitos derivados de los ácidos linoléico, linolénico y palmitoléico, es totalmente explicable por las características propias del metabolismo de los ácidos grasos y a la no existencia de desnutrición en los pacientes estudiados.

El descenso progresivo de ácidos grasos dienoicos y de la serie w6 se debe al descenso del principal componente de ambas sumatorias, el ácido linoléico. HOLMAN et al. han comprobado que existe una correlación directa entre ácidos grasos dienoicos y ácido linoléico, lo cual confirma nuestros resultados.

Los sumatorios relacionados con los ácidos grasos trienoicos no se alteraron, lo que sugiere que los niveles de movilización de ácido linolénico por las células, son suficientes para mantener inalterables sus niveles séricos.

Los valores de las relaciones ácidos trienoicos/tetraenoicos y 20:3w9/20:4w6, se mantuvieron muy semejantes al grupo control, no sobrepasando el valor límite superior de la normalidad, lo que indica que no existieron déficits de ácidos grasos esenciales. Por tanto, una nutrición parenteral libre de grasas durante menos de una semana, no provoca déficit de ácidos grasos esenciales, tal y como ha sido sugerido por otros autores, aunque sí aparecen indicadores individuales de tal situación clínico-nutricional (ascenso de ácidos grasos saturados, de monoenoicos y de 20:3w9 y descenso de dienoicos y ácido linoléico).

El descenso del índice de insaturación y la alteración de la relación ácidos grasos

saturados/insaturados, han sido también descritos en la literatura. Esto se explica por el aumento de producción de los ácidos grasos saturados y monoenoicos por parte del organismo, para compensar el grado de insaturación, ya que el mantenimiento de la relación saturados/insaturados es fundamental para preservar la fluidez de las membranas.

Por consiguiente, resulta presumible una alteración en la fluidez de las membranas celulares en los niños sometidos a nutrición parenteral exenta de lípidos, incluso aunque la duración de la misma sea inferior a una semana.

CONCLUSIONES: 1) La elevación de las concentraciones séricas de los ácidos grasos saturados y de los monoenoicos y el descenso de las de ácido linoléico y del índice de insaturación, en los pacientes sometidos a estudio con respecto a niños sanos, representan los cambios más sobresalientes relacionados con el metabolismo de los ácidos grasos, dentro de la respuesta inicial del organismo frente a la agresión.

2) La administración por vía parenteral de una dieta exenta de lípidos durante 5 días, en niños con edades comprendidas entre 1 mes y 12 años, no da lugar a signos clínicos ni bioquímicos de déficits de ácidos grasos esenciales.

3) El tipo de patología (infecciosa o traumática) no influye sobre las concentraciones séricas de los distintos ácidos grasos. Sin embargo, una dieta con elevado contenido de aminoácidos ramificados, parece mantener con mayor eficacia la capacidad de conversión de ácidos grasos esenciales de 18 carbonos en sus homólogos de más larga cadena. Así mismo, tal tipo de dieta parece contribuir a que la deplección de ácido linoléico sea más lenta.

4) Las concentraciones séricas de ácidos grasos poliinsaturados de más de 18 carbonos, se mantienen constantes al administrar durante corto tiempo una dieta exenta de lípidos, probablemente como consecuencia de la mayor

actividad de los sistemas enzimáticos de desaturación y elongación de las cadenas carbonadas.

DIFUSION CIENTIFICA:

NACIONAL:

PUBLICACIONES CIENTIFICAS:

- ESTUDIO DE LAS CONCENTRACIONES SERICAS DE ACIDOS GRASOS EN NIÑOS SOMETIDOS A NUTRICION PARENTERAL: EFECTOS DE LA COMPOSICION DE LA DIETA Y DEL TIPO DE PATOLOGIA.

Autor: Ldo. J. MALDONADO LOZANO.

DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA. FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE GRANADA.

Actualidad Médica. Ed. Real Academia de Medicina. Facultad de Medicina. Asociación de Antiguos Alumnos. Universidad de Granada. 1988 (IV); Tomo 74, Nº 700; pp. 221-232.

- ACIDOS GRASOS SERICOS EN NIÑOS CON POLI-TRAUMATISMO: EFECTOS DE LA NUTRICION PARENTERAL EXENTA DE LIPIDOS *

Autores: A. GIL¹, J. MALDONADO², M^aL. PITTA³, C. DE LUCCHI³ y J.A. MOLINA².

¹DEPARTAMENTO DE INVESTIGACION UNIASA-EDDA.

²DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA. FACULTAD DE MEDICINA. ³DEPARTAMENTO DE BIOQUIMICA Y BIOLOGIA MOLECULAR. FACULTAD DE CIENCIAS. UNIVERSIDAD DE GRANADA.

El trauma da lugar a la instauración en el organismo de una situación de proteólisis muscular, balance de nitrógeno negativo, descenso de la síntesis protéica y alteraciones en el metabolismo de lípidos e hidratos de carbono. El pronóstico de los enfermos traumáticos graves es difícil de predecir, pero teóricamente puede estar relacionado con la intensidad de los trastornos metabólicos que presentan.

El aminograma y el acidograma séricos han sido estudiados con gran interés en los síndromes postagresión, habiéndose señalado como índices pronósticos en la sepsis y en las encefalopatías metabólicas de distinta etiología, diversas alteraciones relacionadas con

las concentraciones séricas de aminoácidos de cadena ramificada, aromáticos y metionina y ácidos grasos esenciales y de los índices relacionados con los mismos. Sin embargo, no se ha definido específicamente el valor pronóstico que las referidas alteraciones puedan tener en el paciente traumático.

El objetivo del presente trabajo ha sido estudiar el valor pronóstico que podrían desempeñar las alteraciones de las concentraciones séricas de ácidos grasos en pacientes con politraumatismo ingresados en una unidad de cuidados intensivos pediátricos.

MATERIAL Y METODOS: Casística: Se han estudiado quince niños afectados de politraumatismo de una edad comprendida entre 9 meses y 13 años (Ver Tabla I). Ninguno de los niños estudiados padecía enfermedad metabólica; todos gozaban de un buen estado nutritivo y la función renal no estaba alterada. Todos ellos recibieron nutrición parenteral durante los cinco días que duró el estudio, compuesta por glucosa, aminoácidos, sales minerales y vitaminas. No se administraron lípidos por existir circunstancias clínicas que contraindicaban su empleo en algunos pacientes. Por ello, en aquellos casos en que sí se podrían haber administrado, no se hizo para mantener la homogeneidad del grupo de estudio. El riesgo de que se instaure un déficit de ácidos grasos esenciales fue mínimo, debido al corto período de tiempo que duró el estudio y a la vigilancia clínica y bioquímica a que fueron sometidos.

Cinco pacientes fallecieron en un plazo no superior a tres días tras finalizar el estudio. En este intervalo de tiempo habían recibido nutrición parenteral y ya se habían administrado lípidos. La mezcla de nutrientes se preparó diariamente bajo estrictas precauciones de asepsia. Su administración se realizó por vía central, mediante catéteres de goma siliconada y ritmo continuo durante veinticuatro horas.

El aporte nitrogenado se inicia razón de 1.5 g/kg/día, hasta alcanzar 3.0 g/kg/día y se administró en forma de solución de aminoá-

TABLA I. Características clínicas de los pacientes traumáticos incluidos en el estudio.

CASO	SEXO	EDAD	PATOLOGIA
1	H	9 m	Fractura de cráneo. H. subaracnoidea.
2	V	9 a	TCE. H. subaracnoidea. Fractura fémur.
3	V	1 a	TCE. Hematoma epidural.
4	V	11 m	Fractura de cráneo. Ulcus de estrés.
5	H	9 a	Fractura de cráneo y fémur. Subluxación 2ª y 3ª vértebras cervicales. Rotura de bazo.
6	V	5 a	TCE. Hematoma epidural. Ulcus de estrés.
7	V	5 a	Fractura de cráneo. Hematoma epidural.
8	V	6 a	TCE. Hematomas subdural e intraparenquimatoso. Fractura de clavícula.
9	H	19 m	TCE. Coma anóxico por aspiración.
10	V	4 a	TCE.
11	H	4 a	TCE. Eletrocución.
12	V	1 a	TCE.
13	H	8 a	TCE. H. subaracnoidea.
14	H	13 a	TCE.
15	H	3 a	Fractura de cráneo. H. subaracnoidea.

TCE: Traumatismo craneoencefálico.

cidos (F080). La glucosa se administró en cantidad correspondiente a 80-100 Kcal/g de nitrógeno suministrado.

Bioquímica: Para el análisis de ácidos grasos séricos, por punción venosa directa, se obtuvieron 2 ml de sangre en los días 1º y 5º del estudio. La sangre extraída se dejó en reposo, a una temperatura de 4°C, hasta que se produjo la retracción del coágulo, centrifugándose posteriormente a 3000 g durante diez minutos. El sobrenadante se guardó congelado a -20°C hasta el momento de su análisis.

Los lípidos séricos se extrajeron de acuerdo con el procedimiento de HAAN et al. (1979). La esterificación de los lípidos y la metilación de los ácidos grasos se llevó a cabo con trifluoruro de boro al 14% en metanol, de acuerdo con el procedimiento de MORRISON y SMITH (1964). Los ésteres metí-

cos de los ácidos grasos se conservaron a -40°C en atmósfera de nitrógeno hasta el momento de su análisis.

La separación de los distintos ésteres metílicos se realizó en un cromatógrafo HENLETT-PACKERD 5880A, equipado con una columna de vidrio de 4 m por 2 mm (Supelco Inc), rellena con SP-2340 al 12%, sobre Chromosorb WAW a 100-200 mesh (Supelco Inc). La temperatura de la columna se mantuvo a 175°C durante 15 minutos. El flujo de nitrógeno fue de 20 ml/min.

La identificación de los distintos ésteres metílicos se hizo por comparación de los tiempos de retención con los de los estándares suministrados por Sigma Chemicals y Supelco Inc.

Estadística: Los resultados obtenidos se contrastaron mediante un análisis de variante

múltiple. La igualdad de valores se comprobó mediante el test a posteriori de Scheffé.

niveles séricos de ácidos grasos y de los índices de interés nutricional relacionados con ellos para los pacientes estudiados se muestran en las tablas II y III.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN: Los valores de los

TABLA II. CONCENTRACIONES SÉRICAS DE ÁCIDOS GRASOS EN NIÑOS CON POLITRAUMATISMO. COMPARACIÓN ENTRE LOS QUE FALLECIERON Y LOS QUE SOBREVIVIERON A LA ENFERMEDAD.

ÁCIDOS GRASOS	DÍA 1º		DÍA 5º	
	VIVOS (n:10) x ± SFM	MUERTOS (n:5) x ± SEM	VIVOS (n:7) x ± SEM	MUERTOS (n:5) x ± SEM
14:0	0.74±0.17	0.83±0.16	0.90±0.11	1.87±0.13 *
16:0	29.71±1.50	28.07±2.68	26.93±1.21	30.32±2.88
18:0	9.62±1.08	9.03±1.46	9.87±0.98	10.30±1.83
24:0	0.43±0.17	0.26±0.21	0.14±0.08	0.16±0.10
16:1	3.57±0.62	4.31±0.92	4.57±0.45	7.00±1.22
18:1	25.83±1.29	27.10±2.39	27.92±1.08	29.97±1.54
18:2w6	18.62±1.55	15.10±2.63	14.03±1.97	10.96±5.09
18:3w6	0.42±0.27	0.88±0.49	1.00±0.31	0.53±0.40
18:3w3	0.27±0.17	0.57±0.27	0.56±0.19	indetectable
20:2w6	0.69±0.33	0.17±0.11	0.73±0.30	indetectable
20:3w9	0.52±0.48	1.54±1.53	0.15±0.08	0.27±0.60
20:3w6	1.26±0.34	2.17±0.92	2.43±0.66	2.14±0.47
20:4w6	6.44±0.79	7.34±2.15	9.40±1.67	4.35±1.11 *
20:5w3	0.23±0.19	0.66±0.56	0.10±0.04	0.05±0.06
22:4w6	0.47±0.16	0.41±0.28	0.38±0.20	2.88±1.77
22:6	0.13±0.06	0.26±0.27	0.08±0.06	indetectable
22:w3	0.18±0.07	0.10±0.11	0.13±0.10	indetectable
22:w3	0.83±0.26	0.98±0.42	0.89±0.46	0.57±0.25

*: p<0.05

Aunque el índice de saturación de los lípidos plasmáticos no mostró diferencias significativas entre los niños supervivientes y los que fallecieron, sin embargo, los valores de 14:0 y 16:0 mostraron un mayor incremento en estos últimos. Ello posiblemente sea debido a una mayor liberación de estos ácidos grasos a partir del tejido adiposo (lipólisis), para producir más ácidos grasos poliinsaturados y para mantener el índice de insaturación con el fin de preservar la función de las membranas.

Esta hipótesis se apoya en dos hechos: la significativa elevación de 16:1 y 18:1 y el patente descenso de los valores en los momentos finales del estudio del índice de insaturación. Este descenso del índice de insaturación estuvo determinado, sobre todo, por la significativa bajada de los valores de los ácidos grasos cuantitativamente más importantes de la serie w6 (18:2w6 y 20:4w6), si bien todos los ácidos grasos poliinsaturados de la familia w6 se encontraban en niveles más bajos en los pacientes que murieron.

TABLA III. INDICES NUTRICIONALES RELACIONADOS CON LOS ACIDOS GRASOS SERICOS EN NIÑOS CON NEOTRAUMATISMO: COMPARACION ENTRE LOS QUE FALLECIERON Y LOS QUE SOBREVIVIERON A LA ENFERMEDAD.

INDICES	DIA 1º		DIA 5º	
	VIVOS (n:10) x ± SEM	MUERTOS (n:5) x ± SEM	VIVOS (n:7) x ± SEM	MUERTOS (n:5) x ± SEM
Saturados	40.51±2.24	39.21±3.72	37.48±1.53	40.04±3.51
Monocénicos	29.40±1.81	31.97±3.24	32.67±1.41	37.04±1.05 *
Dienóicos	19.32±1.44	16.07±2.66	14.76±1.92	10.97±5.10
Trienóicos	2.47±0.77	4.42±1.05	4.07±0.65	2.83±0.36
w6	28.04±1.83	24.85±4.53	28.07±2.27	20.08±4.44
w3	1.51±0.37	2.42±0.88	1.68±0.71	0.62±0.22
w6>18	9.42±0.93	9.01±2.01	14.04±1.73	9.11±1.07 *
w3>18	1.24±0.33	1.83±0.86	1.12±0.59	0.62±0.22
TR/TR	0.68±0.43	0.93±0.61	0.46±0.08	0.41±0.08
20:3w9/20:4w6	0.37±0.36	0.48±0.50	0.02±0.00	0.20±0.60
18:1/18:0	3.02±0.37	3.24±0.64	3.06±0.29	3.00±0.43
18:2w6/20:4w6	3.41±0.51	2.78±0.15	1.80±0.44	2.33±0.57
w3/w6	0.05±0.00	0.14±0.09	0.05±0.00	0.03±0.01
w3>18/w6>18	0.15±0.04	0.37±0.30	0.09±0.04	0.07±0.03
Indice de saturación	110.77±4.59	113.84±8.43	120.51±7.04	90.18±2.81

TR/TR=(18:3w3+18:3w6+20:3w6+20:3w9)/(20:4w6+22:4w6); *p<0.025.

El descenso de 18:2w6 y 20:4w6 ha sido descrito en la agresión séptica, así como la elevación de 16:0, 16:1 y 18:1, junto con la aparición de cantidades mensurables de 20:3w9. Ahora bien, tales determinaciones fueron realizadas en los días décimo y vigésimo de enfermedad y sin aporte de lípidos, por lo que son lógicos los cambios encontrados. Sin embargo, tales descensos parecen ser mucho más precoces, tal y como sugieren nuestros resultados.

En los pacientes que fallecieron, el 20:3w9 se elevó antes que en los supervivientes a la enfermedad y permaneció siempre en valores más altos. Esto posiblemente sea debido a que la deplección de ácidos grasos es más precoz cuanto peor es el estado vital, aumentando su consumo con fines energéticos y

de preservación del sistema inmune.

Las pocas diferencias encontradas en los ácidos grasos de la serie w3, posiblemente se deban a sus menores niveles séricos porcentuales, ya que se observa una tendencia en los pacientes que murieron a presentar valores más bajos de 18:3w3 y 22:6w3. Además, el hecho de que el 20:3w9 aumente más precozmente confirma esta sugerencia, ya que para que se active su formación es necesario que los sustratos de las series w3 y w6 estén bajos, ya que tienen una mayor afinidad por el sistema enzimático de desaturación que los ácidos grasos de la serie w9.

La relación 20:3w9/20:4w6 también presentó valores mucho más elevados en los pacientes que fallecieron, encontrándose por encima del

valor límite prácticamente durante todo el estudio, excepto en el quinto día. Que tal hecho ocurra viene relacionado con el mayor descenso de 18:2w6 y la precoz elevación de los niveles séricos de 20:3w9.

Se ha sugerido que el descenso de 20:4w6 y de 18:2w6 puede ser útil como índice pronóstico en el enfermo séptico. Nuestros resultados confirman esta observación, pero en enfermos críticos que no padecieron sepsis, sino una agresión de etiología traumática. Además, aparte del descenso significativo de 20:3w9 y de la relación 20:3w9/20:4w6 observados por nosotros pueden ser útiles como índices pronósticos de la enfermedad, ya que reflejan la situación deficitaria del organismo en relación con el metabolismo de los ácidos grasos poliinsaturados y, por tanto, los trastornos que a nivel energético e inmunitario ello conlleva.

Por consiguiente, es lógico pensar que en este tipo de pacientes la administración de ácidos grasos poliinsaturados, y no sólo de 18:2w6, tal y como ocurre al fundir emulsiones grasas comerciales que se encuentran relativamente disminuidos en plasma, resultaría beneficioso para estimular su recuperación.

In cuanto a las actividades desaturásicas, medidas por la suma de los productos de las reacciones, se observó una mayor actividad de $\Delta 9$ y menor de $\Delta 5$ y $\Delta 6$ desaturasas en los pacientes que fallecieron. Tal descenso en la actividad de las $\Delta 5$ y $\Delta 6$ parece ser debida más a una falta de sustrato que a una pérdida específica de actividad, ya que, por una parte, la relación producto/sustrato descende en la serie w6 pero, por otra parte, la formación de 20:3w9 está aumentada y este ácido graso no le falta sustrato precursor 18:1w9.

Si tenemos en cuenta la afinidad de las desaturasas por los ácidos grasos poliinsaturados de las distintas series, hecho que ya se ha comentado anteriormente, hay que pensar que si aumenta la formación de ácidos grasos de la serie w9 es debido a un agotamiento de

sustrato de las otras series de ácidos grasos, lo cual concuerda con nuestra hipótesis en relación con la actividad de las desaturasas. Además, el aporte nitrogenado de los niños que fallecieron fue suficiente y muy parecido al de los niños que sobrevivieron a la enfermedad, por lo que no existió déficit proteico que pudiese justificar una alteración específica de las desaturasas.

CONCLUSIONES: En los niños afectados de politraumatismo, la valoración de las concentraciones séricas de los ácidos linoléico, araquidónico y Δ -5,8,11-eicosatriénico, del índice de insaturación y de la relación ácidos trienóico/tetraenóicos, son útiles como factores de pronóstico.

La aparición precoz de un descenso de los ácidos linoléico y araquidónico y del índice de insaturación, así como de un incremento del ácido Δ -5,8,11-eicosatrienóico y del valor del índice de ácidos trienóicos/tetraenóicos, se relacionan con un mal pronóstico vital en este tipo de enfermos.

La deplección precoz de ácidos grasos esenciales en pacientes que fallecieron como consecuencia de politraumatismo, sugiere la conveniencia de apartar ácidos grasos poliinsaturados lo más pronto posible durante la nutrición parenteral.

ARTICULO ORIGINAL.

*Trabajo galardonado con el premio a la mejor comunicación médica presentada en el Congreso de Senpé, Granada 1986.

Nutrición Hospitalaria. 1987; 2:11-16.

- ACIDOS GRASOS SERICOS EN NIÑOS CON POLITRAUMATISMO: EFECTOS DE LA NUTRICION PARENTERAL EXENTA DE LIPIDOS.

Autores: GIL A. (*), J. MALDONADO (#), M^L. PITTA(&) y J.A. MOLINA FONT (#).

(*) DEPARTAMENTO DE INVESTIGACION DE UNIASA-EDDA; (#) DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA; (&) DEPARTAMENTO DE BIOQUIMICA. UNIVERSIDAD DE GRANADA.

El trauma da lugar a la instauración en el

organismo de una proteólisis muscular, descenso de la síntesis protéica y alteraciones en el metabolismo glucídico y lipídico. El objetivo del presente trabajo ha sido evaluar los cambios que se producen en los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) en niños afectados de politraumatismo que recibieron nutrición parenteral (NP) exenta de lípidos durante 5 días. Se han estudiado 15 niños cuya edad osciló entre 9 meses y 8 años que ingresaron fundamentalmente por traumatismo craneoencefálico. Todos ellos recibieron glucosa, aminoácidos y sales minerales. El aporte nitrogenado se inició a razón de 1.5 g/Kg/día hasta alcanzar 3.0 g/Kg/día. La energía suministrada fue 80-100 Kcal/g de nitrógeno. Se tomaron muestras de sangre venosa en los días

1º y 5º. Los ácidos grasos se determinaron por cromatografía gas líquido de sus ésteres metílicos. Los ácidos grasos monoenoicos (palmitoléico y oléico) aumentaron de forma significativa y de modo evidente ($p < 0.02$) en los pacientes que posteriormente al estudio fallecieron. El ácido linoléico y sus derivados metabólicos, especialmente el ácido araquidónico, descendieron a lo largo del estudio. Los descensos fueron más acusados en los pacientes que posteriormente fallecieron. Asimismo en éstos, la relación 20:3w9/20:4w6 se mantuvo elevada con respecto a los que sobrevivieron y el índice de insaturación descendió de modo significativo ($p < 0.02$). El descenso de 20:4w6 y el índice de insaturación pueden ser útiles como índices pronósti-

TABLA I. CONCENTRACIONES SERICAS DE ACIDOS GRASOS EN NIÑOS CON POLITRAUMATISMO.

ACIDOS GRASOS	DIA 1º		DIA 5º	
	VIVOS (n:10) x ± SEM	MUERTOS (n:5) x ± SEM	VIVOS (n:7) x ± SEM	MUERTOS (n:5) x ± SEM
16:1	3.57±0.62	4.31±0.92	4.57±0.45	7.07±1.22
18:1	25.83±1.29	27.10±2.39	27.92±1.08	29.97±1.54
18:2w6	18.62±1.55	15.10±2.63	14.03±1.97	10.96±5.09
20:4w6	6.44±0.79	7.34±2.15	9.40±1.67	4.35±1.11 *
22:6w3	0.83±0.26	0.98±0.42	0.89±0.46	0.57±0.25

*: $p < 0.05$

co de la enfermedad traumática.

III Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral. "Libro de Abstracts". Granada, Mayo 1986; pp.21

- AMINOACIDOS (AA) Y ACIDOS GRASOS (AG) SERICOS EN EL POLITRAUMATISMO: SU VALOR PRONOSTICO.

Autores: J. MALDONADO, MªJ. FAUS (*), MªL. PITA (*), M. LOSCERTALES, R. BAYES y J.A. MOLINA FONT.
DEPARTAMENTOS DE PEDIATRIA (FACULTAD DE

MEDICINA) Y BIOQUIMICA (*) (FACULTAD DE CIENCIAS). UNIVERSIDAD DE GRANADA.

OBJETIVO: Analizar aminograma y acidograma sérico en niños politraumatizados y relacionar sus alteraciones con el pronóstico vital de los pacientes.

MATERIAL Y METODOS: Casuística: Control (C) (n:15) niños sanos y bien nutridos, G-I(n:10) que sobrevivieron, G-II(n:5) que fallecieron. Bioquímica: Cromatografía en columna de intercambio iónico a alta presión para AA y

cromatografía gas líquido de sus ésteres metílicos para AG. Las determinaciones se realizaron en el día 5º de la enfermedad. Bioestadística: ANOVA múltiple y Test de SCHEFFE.

RESULTADOS: Se expresan como media±SEM. AA: µmol/dl, AG:% del total. a) PHE+MET/TYR+BCA: C:0.18±0.01; G-I:0.16±0.01; G-II:0.44±0.02. G-II vs C y G-I vs G-II: p<0.01. b) BCA/PHE+TYR:C:3.03±0.1, G-I:2.52±0.05, G-II:1.83±0.01. G-I vs G-II, G-I vs C y G-II vs C: p<0.01. c) Acido linoléico: C:25.47±1.59; G-I:14.03±1.97; G-II:10.96±0.09. d) Acido araquidónico: C:7.06±0.43; G-I:9.4±1.67; G-II:4.35±1.11. G-I vs G-II: p<0.05. e) Índice de insaturación: C:123.94±2.76; G-I:120.51±7.04; G-II:90.18±2.81. G-I vs G-II:p<0.05.

CONCLUSION: Las relaciones PHE+MET/TYR+BCA y BCA/PHE+TYR, así como los niveles séricos de los ácidos linoléico y araquidónico y el valor del índice de insaturación, pueden ser útiles, como índices pronósticos en el niño que sufre politraumatismo.

XIX Reunión Anual de la Asociación Española de Pediatría. "Libro de Actas": Resúmenes y Comunicaciones. Bilbao, Junio 1986; pp.49

- ACTIVIDAD DE LOS SISTEMAS ENZIMATICOS DE DESATURACION. POLITRAUMATISMO Y NUTRICION PARENTERAL.

Autores: J. MALDONADO, M^aL. PITA(#), E. NARBONA, M. LOSCERTALES, A. GIL(*) y J.A. MOLINA FONT.

DEPARTAMENTOS DE PEDIATRIA (FACULTAD DE MEDICINA) Y (#)BIOQUIMICA (FACULTAD DE CIENCIAS). UNIVERSIDAD DE GRANADA. (*)DEPARTAMENTO DE INVESTIGACION DE UNIASA-EDDA.

OBJETIVO: Medir la actividad de los sistemas enzimáticos de desaturación en niños con politraumatismos sometidos a nutrición parenteral exenta de lípidos.

MATERIAL Y METODOS: Casística: Control (C)(n:15) sanos y bien nutridos, G-I(n:12) y G-II(n:15). G-I y G-II se diferenciaron en el aporte cualitativo de aminoácidos, FreeAmine

II y F080 respectivamente. Bioquímica: La actividad de los sistemas enzimáticos de desaturación se midió mediante la cuantificación de los productos de las reacciones de desaturación, la cual se llevó a cabo por cromatografía de gas líquido de los ésteres metílicos de los ácidos grasos. Bioestadística: ANOVA múltiple y test de SCHEFFE.

RESULTADOS: Los valores se expresan como x±SEM y en % de total de ácidos séricos. 9:C 25.57±1.22, ingreso (I): 27.02±1.3, día 5º:G-I:31.92±2.39, G-II:34.13±1.19; p<0.05: G-I vs C e I. 5: C:7.78±0.44, I:8.29±0.48, día 5:G-I:9.66±0.56; G-II:8.69±1.05; p<0.05:G-I vs C e I. 6: C:0.62±0.08; I:0.47±0.19; día 5º: G-I:0.4±0.22; G-II:0.84±0.24; p<0.005; G-I vs C e I. Las relaciones productos/sustrato no sufrieron modificaciones importantes con respecto al ingreso y al grupo control.

DISCUSION Y CONCLUSIONES: Las concentraciones séricas de ácidos grasosoliinsaturados de más de 18 carbonos, se mantienen constantes al administrar durante corto tiempo una solución parenteral exenta de lípidos, probablemente como consecuencia de la mayor actividad de los sistemas enzimáticos de desaturación y elongación de las cadenas carbonadas. El ácido linoléico parece actuar como inhibidor por exceso de sustratos, no sólo del sistema Δ5 desaturasa, sino también del Δ6.

XIX Reunión Anual de la Asociación Española de Pediatría. "Libro de Actas": Resúmenes y Comunicaciones. Bilbao, Junio 1986; pp.49

- EFECTO DE LA DIETA Y EDAD POSTNATAL SOBRE LA COMPOSICION DE ACIDOS GRASOS POLIINSATURADOS DE LOS FOSFOLIPIDOS PLASMATICOS DE RECIEN NACIDOS.

Autores: J. MALDONADO(*), E. LOZANO(*), C. DE LUCCI(#), M^aL. PITA(#), A. GIL(#) y J.A. MOLINA(*).

DEPARTAMENTOS DE PEDIATRIA (FACULTAD DE MEDICINA) Y BIOQUIMICA (FACULTAD DE CIENCIAS). UNIVERSIDAD DE GRANADA.

La composición de la dieta puede afectar al perfil lipídico del plasma, siendo los fosfolípidos los mejores indicadores del

estado corporal de ácidos grasos esenciales.

OBJETIVO: Determinar las variaciones producidas en los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) y los fosfolípidos plasmáticos por efecto de la composición de la dieta -leche materna (LH), fórmula láctea (FL) y fórmula suplementada con nucleótidos (FLN)- y la edad postnatal.

MATERIAL Y METODOS: Casuística: 55 recién nacidos a término de peso adecuado a la edad gestacional, distribuidos en los siguientes

grupos: LH: 10 cc, FL: 14 cc, FLN: 13 cc, cordón umbilical: 18 cc; las muestras de sangre se obtuvieron al nacimiento y a los 7 y 30 días de vida. **Bioquímica:** Métodos de HAAN et al. y SKISPSKI (extracción y separación de lípidos), MORRISON y SMITH (esterificación y metilación de ácidos grasos). **Estadística:** ANOVA de doble vía y test de SCHEFFE para comparación de medias. Resultados en % del total de ácidos grasos.

RESULTADOS: En la tabla I se expresan los datos más relevantes obtenidos.

TABLA I. INFLUENCIAS DEL TIPO DE LACTANCIA Y DE LA ADICION DE NUCLEOTIDOS EN LAS FORMULAS SOBRE EL PATRON DE ACIDOS GRASOS POLIINSATURADOS EN EL PERIODO NEONATAL.

ACIDO GRASO	CORDON UMBILICAL x ± SEM	DIETA	SIETE DIAS x ± SEM	TREINTA DIAS x ± SEM
18:2 n6	5.99±0.38	LH	12.44±1.45 _a	13.48±0.96 _a
		FL	18.77±1.13 _{ac}	21.76±0.71 _{abcd}
		FLN	19.26±0.81 _{ac}	26.62±1.24 _{abc}
18:3 n3	2.45±0.68	LH	0.83±0.55 _a	0.31±0.07 _a
		FL	0.70±0.38 _a	0.40±0.10 _a
		FLN	0.28±0.06 _a	0.33±0.04 _a
20:4 n6	11.66±1.07	LH	12.41±1.36	8.18±1.20 _{ab}
		FL	8.75±0.73 _{acd}	4.42±0.53 _{abcd}
		FLN	10.89±0.54	6.59±0.73 _{ab}
22:5 n3	0.23±0.20	LH	0.30±0.08	0.25±0.09
		FL	0.06±0.03 _{ac}	0.01±0.00 _{acd}
		FLN	0.15±0.06	0.13±0.04
22:6 n3	3.60±0.37	LH	2.70±0.29 _a	1.92±0.44 _a
		FL	1.78±0.23 _a	0.43±0.10 _{abcd}
		FLN	2.39±0.23 _a	0.94±0.18 _{abc}

Nivel de significación: p<0.05; a: respecto de cordón umbilical; b: respecto 7 días; c: respecto LH; d: FL respecto FLN

DISCUSION Y CONCLUSIONES: El perfil de ácidos grasos de los fosfolípidos plasmáticos se encuentra modificado por la composición de la dieta, observándose que los niños lactados al pecho presentan un mayor nivel de ácidos grasos poliinsaturados y que la adición de nucleótidos influye significativamente en el patrón de ácidos grasos, aproximándolo al de

los niños alimentados con leche materna. Es posible que los nucleótidos de la dieta puedan modular la actividad de desaturación de los ácidos grasos en el hígado.

XX Reunión Anual de la Asociación Española de Pediatría. Córdoba, 1987; Libro de Actas: Resúmenes de Comunicaciones. Ed. AEP. pp. 15.

INTERNACIONAL:

PUBLICACIONES CIENTIFICAS:

- CHANGES IN THE SERUM FATTY ACID PATTERNS OF INJURED CHILDREN RECEIVING FAT-FREE PARENTERAL NUTRITION.

Autores: J. MALDONADO¹, M.L. PITA², E. NARBONA¹, A. GIL³ and J.A. MOLINA¹.

¹DEPARTMENT OF PEDIATRICS, ²DEPARTMENT OF BIOCHEMISTRY, UNIVERSITY OF GRANADA.

³RESEARCH DEPARTMENT OF UNIASA-EDDA, GRANADA, SPAIN.

SUMMARY: Changes in the serum fatty acid profiles in septic and trauma children receiving fat-free parenteral nutrition with two different amino acid solutions (FreAmine II and F080) were studied. Twenty seven children had multiple trauma, 24 had bacterial sepsis and 15 serving as the control group, were normal. In both groups of patients, saturated and monoenoic acids showed an increase in their relative values as compared with the control group. Simultaneously, linoleic acid decreased but the contents of its longer chain derivatives were preserved. The unsaturation index decreased in the septic patients group in relation to the control group. In general, there were no differences induced by the type of amino acid solution, in saturates and monoenoic acids in either group of patients, but linoleic acid was higher in those receiving F080 than in those receiving FreAmine II. On the other hand, arachidonic acid was higher in the latter group than in the former. Total n3 derivatives were also higher in trauma patients on F080 than in those on FreAmine II. No effects with regard to the type of disease were observed in relation to the serum saturated and monoenoic serum fatty acids nor to linoleic acid. However, arachidonic acid showed a tendency to decrease in septic patients as compared with those suffering from trauma.

Increased $\Delta 9$, $\Delta 6$ and $\Delta 5$ desaturation products, both in trauma and sepsis, specially in those receiving FreAmine II, suggest a low rate of polyunsaturated fatty

acid consumption by peripheral tissues when branched chain amino acids can be used as energy substrates.

KEY WORDS: Fatty acids; Desaturases; Injury; Trauma; Sepsis; Parenteral nutrition.

Original Article.

J. Clin Nutr Gastroenterol. 1987; 2:105-112.

- CHANGES IN THE FATTY ACID PROFILES OF PLASMA LIPID FRACTIONS INDUCED BY DIETARY NUCLEOTIDES IN INFANTS BORN AT TERM.

Autores: A. GIL¹, E. LOZANO², C. DE-LUCCHI³, J. MALDONADO², J.A. MOLINA² and M^aL. PITA³.

¹RESEARCH DEPARTMENT OF UNIASA, ²DEPARTMENT OF PEDIATRICS, and ³DEPARTMENT OF BIOCHEMISTRY. UNIVERSITY OF GRANADA. SPAIN.

SUMMARY: This study was designed to determine the polyunsaturated fatty acid (PUFA) composition of plasma lipid fractions in newborn infants fed human milk (HM), milk formula (MF) or nucleotide-supplemented milk formula (NMF) during the first month of life. Linoleic acid was increased in infants fed formulas in all plasma lipid fractions with respect to those fed HM. Plasma phospholipids in MF-fed infants had lower percentages of PUFA of both w6 and w3 series, namely arachidonic and docosahexaenoic acids, than those fed HM or NMF; the unsaturation index was decreased in infants fed MF as compared to those fed HM or NMF. Arachidonic acid showed a similar behaviour in plasma cholesteryl esters as in phospholipids. No changes for long chain PUFA among the groups studied were observed for plasma triglycerides and free fatty acids. These results support previous findings that dietary nucleotides are involved in the regulation of desaturation and elongation of linoleic and linolenic acid to their longer superior homologous fatty acids. We suggest that dietary nucleotides may reverse the partial inhibition of 5-desaturase caused by an excess of linoleic acid in the diet during early postnatal life.

Eur J Clin Nutr 1988; 42:473-481.

- AMINOÁCIDOS Y ÁCIDOS GRASOS SÉRICOS. ¿SON INDICADORES DEL GRADO DE SEVERIDAD Y DEL PRONÓSTICO EN NIÑOS TRAUMÁTICOS?

Autores: J. MALDONADO¹, A. GIL², M^aJ. FAUS³, M^aL. PITA³ y JA. MOLINA¹.

¹DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA. FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE GRANADA. ²DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIONES DE UNIASA-EDDA, GRANADA. ³DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR. FACULTAD DE CIENCIAS. UNIVERSIDAD DE GRANADA. ESPAÑA.

El trauma da lugar a la instauración en el organismo de una situación de proteólisis muscular, balance de nitrógeno negativo, descenso de la síntesis proteica y alteraciones en el metabolismo de lípidos e hidratos de carbono. El pronóstico de los enfermos traumáticos graves es difícil de predecir, pero teóricamente puede estar relacionado con la intensidad de los trastornos metabólicos que presentan. El objetivo del presente trabajo ha sido estudiar el valor pronóstico que podrían desempeñar las alteraciones de las concentraciones séricas de los aminoácidos y ácidos grasos en los pacientes con politraumatismo ingresados en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. Se han estudiado 15 niños con trauma múltiple, ninguno de los cuales padecía enfermedad metabólica o alteración del estado nutricional ni de la función renal. Todos ellos recibieron nutrición parenteral durante los cinco días de estudio, compuesta por glucosa, aminoácidos, sales minerales y vitaminas. No se administraron lípidos por existir circunstancias clínicas que aparentemente contraindicaban su empleo en algunos pacientes. El riesgo de insaturación de un déficit de ácidos grasos esenciales fue, no obstante, mínimo, debido al corto período de tiempo de estudio y a la vigilancia clínica y bioquímica a que fueron sometidos. Cinco pacientes fallecieron en un plazo no superior a tres días tras finalizar el estudio, aún cuando en este intervalo de tiempo continuaron recibiendo nutrición parenteral total. Se determinaron las concentraciones de aminoácidos y los porcentajes relativos de ácidos grasos séricos en los días 1º y 5º del estudio mediante cromatografía de intercambio iónico y gas-líquido. En

el primer día del estudio, los aminoácidos glicina, alanina, glutamina, metionina, tirosina, triptófano y lisina estaban incrementados en los niños que fallecieron posteriormente al período de estudio con respecto a los que sobrevivieron. En el quinto día de estudio la glicina y la metionina continuaban estando relativamente elevadas en aquéllos. El índice Phe+Met/Tyr+BCAA se encontró elevado durante todo el período de estudio en los pacientes que fallecieron; por el contrario, el índice BCAA/Phe+Tyr estaba disminuido en dichos pacientes con respecto a los que sobrevivieron. Por lo que se refiere a los ácidos grasos séricos, tanto los saturados palmítico y esteárico como los monoinsaturados palmitoléico y oléico se encontraron elevados en los niños con trauma que fallecieron. Los ácidos grasos esenciales linoléico y α -linolénico descendieron desde el primero al quinto día de estudio en todos los pacientes, pero el descenso fue más acusado en aquéllos que fallecieron con posterioridad. Los ácidos grasos poliinsaturados tanto de la serie w6 (derivada del ácido linoléico) como la serie w3 (derivada del ácido α -linolénico) también descendieron de manera más marcada en los niños que murieron. El ácido araquidónico fue el compuesto más afectado. Los índices 18:2w6/20:4w6 y 20:3w9/20:4w6 se encontraron incrementados en los pacientes que fallecieron con respecto a los que sobrevivieron a la enfermedad. Los índices relacionados con los aminoácidos séricos Phe+Met/Tyr+BCAA y BCAA/Phe+Tyr así como el porcentaje relativo de ácido araquidónico y la proporción entre los ácidos eicosatrienóico (20:3w9) y araquidónico (20:4w6) en el suero de niños afectados por trauma múltiple pueden ser considerados de utilidad como marcadores de severidad en estos pacientes.

SERUM FATTY ACIDS AND AMINO ACIDS. ARE THEY MARKERS OF THE SEVERITY AND OUTCOME IN TRAUMA CHILDREN?

SUMMARY: Trauma gives rise to a negative nitrogen balance and disorders in amino acid and lipid metabolism. The aim of this study was to evaluate the changes in the

concentrations of serum amino acids and in the pattern of fatty acids of children suffering multiple trauma, during the immediate postaggression period and to investigate whether some of the changes could be indicators of severity and outcome of trauma children. Fifteen patients affected with multiple trauma and aged 2 months to years were studied. All children received fat-free parenteral nutrition during the 5 days of the study period. Serum amino acids and fatty acids were determined by ion-exchange chromatography and gas-liquid chromatography, respectively. Glycine, alanine, glutamine, methionine, tyrosine, tryptophan and lysine were increased in those children who died within 3 days after the period studied as compared to those who lived. The amino acid index Phe+Met/Tyr+ Branched chain amino acids (BCA) was also found to be higher in trauma children who survived. Monounsaturated fatty acids were significantly increased in patients who died but linoleic and linolenic acids and their

long chain polyunsaturated fatty acid derivatives, namely arachidonic acid, were decreased in trauma children who died as compared to those surviving the disease. The ratio 18:2w6/20:4w6 and the unsaturation index were lower in the former with respect to the latter. The serum amino acid indices Phe+Met/Tyr+BCA and BCA/Phe+Tyr, the relative percentage of serum arachidonic acid and the ratio 20:3w9/20:4w6 appear to be useful as markers of severity and outcome in trauma children. Either parenteral nutrition or enteral nutrition containing enough linoleic and α -linolenic acids should be supplied to trauma children as soon as possible after reaching the metabolic homeostasis taking into consideration the rapid decline of long chain polyunsaturated fatty acids occurring in these patients.

KEY WORDS: Fatty acids; Amino acids; Serum; Trauma; Stress; Parenteral nutrition.

ORIGINAL ARTICLE.

J. Clin Nutr Gastroenterol. 1987; 2:74-80.

CARNITINA Y METABOLISMO LIPIDICO EN EL PERIODO PERINATAL

PROYECTO DE INVESTIGACION INTERDEPARTAMENTAL: INFLUENCIAS DE LA SUPLEMENTACION NUTRICIONAL CON CARNITINA SOBRE LA PROTEOLISIS Y NEOGLUCOGENESIS EN NACIDOS PRETERMINO. PREVENCIÓN DE LA INFILTRACION GRASA TISULAR. BASES FISIOPATOLÓGICAS DE LOS FENÓMENOS ATEROMATOSOS PRECOSES.

Directores: Prof. J.A. MOLINA FONT y R. BAYES GARCIA.

Investigadora: Dra. CRISTINA CAMPOY FOLGOSO, Becaria de la "FUNDACION LEVIRI".

DEPARTAMENTOS DE PEDIATRIA Y BIOQUIMICA. FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE GRANADA. DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIONES MEDICAS. FACULTAD DE MEDICINA. CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS.

INTRODUCCION: Los lípidos son unos componentes importantes en la dieta de todos los animales, incluido el ser humano, en virtud de su alta densidad calórica, y por contener a su vez ácidos grasos esenciales que son

constituyentes fundamentales de estructuras, y así mismo vehículo de biocatalizadores esenciales exógenos como son las vitaminas liposolubles. Constituyen también la forma más importante de energía acumulada en el organismo por su alto contenido calórico. La energía derivada de la oxidación de lípidos de origen exógeno o endógeno puede mantener procesos fisiológicos esenciales para la vida. La transformación de lípidos en energía utilizable involucra la lipólisis de los mismos a ácidos grasos libres (AGL) y subsecuentemente la Beta-oxidación mitocondrial. El paso de AGL al interior de la mitocondria desde el citoplasma, requiere la esterificación de estos sustratos energéticos con carnitina (FRITZ, JB. Adv. Lipid Res. 1.963; 1: 285-334).

En ausencia de L-carnitina la acumulación de ácidos grasos libres en el citoplasma celular y de acyl-CoA en la mitocondria pro-

voca efectos tóxicos en la célula mediante una acción detergente. Secundariamente, se produce un déficit energético ante la incapacidad de los ácidos grasos de atravesar la membrana mitocondrial y entrar en el ciclo de Krebs (TAO, CR et al. *J. Parent. Ent. Nutr.* 1.980; 4: 469-486; GOA KL and BROGDEN RN. *Drugs*, 1987; 34:1-24).

En los mamíferos hay una síntesis endógena de carnitina, sin embargo, en recién nacidos inmaduros puede ser deficitaria y los aportes insuficientes para subvenir a las necesidades de la misma (TAO, CR et al. *J. Parent. Ent. Nutr.* 1.980; 4: 469-486). La capacidad del recién nacido y especialmente del prematuro para sintetizar L-carnitina es muy limitada. En recién nacidos que reciben nutrición intravenosa utilizando nutrientes químicamente puros, uno de cuyos componentes son las emulsiones grasas, se ha comprobado una disminución de la oxidación de los ácidos grasos y deposición anormal de lípidos en los tejidos (hepático, perivascular pulmonar...) indicando una alteración del metabolismo lipídico (HAAS R: *Nutrition update (Part two)* In: Haas R (ed): *Eat to succeed*. New York. 1ª Edición Ed. Rawson Associates 1986; pp. 27-32; SCHULMAN, RJ et al. *Pediatrics* 1987; 23: 19-21).

La síntesis y almacenamiento de carnitina no están bien desarrolladas en el momento del nacimiento (STAHL, GE et al. *Clin. Perinat.* 1986; 13: 133-162) especialmente en el neonato prematuro, que si bien ha recibido carnitina materna a través de la circulación fetoplacentaria, tan sólo asegura al recién nacido una cantidad de esta enzima capaz de oxidar adecuadamente AGL durante las primeras 48 h después del nacimiento. Los recién nacidos prematuros menores de 34 semanas de gestación que reciben nutrición parenteral total presentan déficits de carnitina en un plazo de 6-10 días de vida.

La carnitina se encuentra en la leche materna y en las fórmulas lácteas, pero no en las soluciones disponibles actualmente para la nutrición parenteral. Existe una gran controversia en si la administración de car-

nitina por vía endovenosa modifica la oxidación de ácidos grasos libres y la obtención de energía (RUBALTELLI, FF et al. *New York, Praeger Publishers*, in press. HELMS, RA et al. *J. Pediatr.* 1.986; 109: 984-988). Aunque algunos trabajos han demostrado que la suplementación con L-carnitina en el niño prematuro sometido a NPT, puede corregir las deficiencias nutricionales de carnitina y los trastornos metabólicos asociados, los efectos sobre la tolerancia a las emulsiones grasas no se reflejan en diferencias significativas en el contenido de lípidos del plasma. Por otra parte, se ha comprobado que las concentraciones plasmáticas de carnitina libre y total son significativamente inferiores en los niños con regímenes de NPT que incluyen emulsiones grasas, que en aquellos que toman un suplemento oral o bien lactancia materna (SCHIFF D, et al. *J. Pediatr.* 1979; 95:1043-1046; PENN D, et al. *J. Pediatr.* 1981; 98:976-978; SCHMIDT-SCHMERFELD E, et al. *J. Pediatr.* 1982; 100:260-264; ROVANO L. *Pediatr. Res.* 1985; 19:292-297; PLASTIMIER J, et al. *Pediatr. Res.* 1986; 20:416A).

El papel de la carnitina en aquellas funciones como es la modulación del cociente Acyl-Co/CoASH, la relación con el metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada y las posibles implicaciones clínicas por alteración de estos efectos, cuando se produce un déficit de carnitina, se encuentran en fase de intensa investigación (BIEBER LL et al. *Fed. Proc.* 1982; 41:2858-2862).

Se ha demostrado que la oxidación de ácidos grasos de cadena larga es específicamente elevada en el músculo cardíaco en presencia de carnitina (FRITZ, JB et al. *Am. J. Fisiol.* 1962; 202: 117-121) y más recientemente se ha aportado una relación entre la suplementación con L-carnitina en la fórmula láctea para prematuros y un descenso de la neoglucogénesis muscular, (MELEGH, B et al. *Pediatr. Res.* 1987; 22: 232) íntimamente relacionada con los aminoácidos de cadena ramificada (ACR) (ADIBI, SA. *J. Lab Clin. Med.* 1980; 95: 475-484; GOLDBERG, A et al. *Fed. Proc.* 1978; 37: 2301-2307) que viene a demostrar una menor degradación proteolítica.

Este hecho está de acuerdo con estudios realizados en el Departamento de Pediatría en la Universidad de Granada que han demostrado una caída brusca de los niveles plasmáticos de ACR en recién nacidos de bajo peso para la edad gestacional, durante el período neonatal, y con elevaciones de la trigliceridemia que acontecen en dicho período (BAEYENS, E. 1987; BAYES, R. 1987(a-d); CAMPOY, C. 1987) haciendo muy sugestiva la idea de que la obtención de energía en este período de semiayuno, o aportes insuficientes de nutrientes, por las especiales características digestivas y metabólicas de este tipo de recién nacidos (ESTEBAN, MA. 1987) implica probablemente una mayor participación de la neoglucogénesis muscular, que de la correcta utilización de AGL en la que la participación de la carnitina está plenamente demostrada.

OBJETIVO: 1) Montar y desarrollar una técnica isotópica para la determinación y cuantificación de carnitina y sus ésteres, técnica que no se realiza actualmente en la Universidad de Granada. Aunque el modelo experimental actual no lo contempla, dicha técnica es útil y de aplicación en enfermedades cardiovasculares y en medicina del deporte. 2) Analizar las interrelaciones entre la utilización metabólica de ácidos grasos libres para la obtención de energía y el metabolismo de los ACR en la neoglucogénesis, en recién nacidos pretérmino (menores de 37 semanas de edad gestacional) sometidos a nutrición parenteral total, nutrición mixta, y nutrición enteral con leche materna y con fórmula láctea para prematuros. En todos estos tipos de alimentación se hará un estudio doble ciego con suplementos de carnitina intravenosa o central según el caso. Para ello, se analizarán los parámetros bioquímicos siguientes: Triglicéridos, ácidos grasos libres, carnitina total y libre, éster acil-carnitina, β -hidroxibutirato, aminoácidos de cadena ramificada (alanina, glutamato-glutamina), amonio, urea, creatinina y glucosa. 3) Investigar si con la administración de carnitina mejora la tolerancia de las emulsiones grasas, con lo que se evitaría la proteólisis, el riesgo potencial de infiltración grasa tisular (que probablemente intervenga en la patogénesis de la

"displasia broncopulmonar del recién nacido"), y las prolongadas estancias en las Unidades Neonatales de los recién nacidos de muy muy bajo peso (<1200 g).

HIPOTESIS: La adición de L-carnitina a las soluciones de NPT o a las fórmulas para recién nacidos pretérmino debe facilitar el metabolismo lipídico a través del aumento de la utilización de las grasas exógenas y endógenas para conservar las proteínas corporales.

MATERIAL Y METODOS: 1.- **Casística:** Recién nacidos prematuros configurados en grupos de n casos donde $n \geq 16 \cdot [(varianza_1^2 + varianza_2^2) / (media_1 - media_2)^2]$ (siendo $n = n_1 + n_2 - 2$) al comparar las variables analizadas entre sí, para que el estudio tenga valor estadístico. 1º) Se tomarán muestras de cordón umbilical de neonatos bien nutridos que, como señala SEVIERRE, servirán como control de equilibrio bioquímico (transplacentario) de nutrición parenteral total. 2º) En los diferentes grupos de estudio se tomarán muestras (catéter venoso o venipuntura en el contexto de los obligados y rutinarios escrutinios bioquímicos de control) a los 0 días, cada 7 días y/o al final de cada tipo de alimentación.

2.- **Bioquímica:** 1) **METABOLISMO LIPIDICO:** **ACIDOS GRASOS LIBRES:** Micrométodo colorimétrico enzimático in vitro para la determinación cuantitativa de AGL (esterificados y no esterificados) (NEFA y FFA) en suero; WAKO CHEMICALS GmbH. Code N 994-75409, Nissantr-2,4040 News I. West Germany.; **TRIGLICERIDOS:** Micrométodo enzimático colorimétrico según técnica de HOPE F (HOPE, F. MTA Zeitschrift 1980; 7: 293-298; **LA CARNITINA TOTAL Y LA CARNITINA LIBRE:** Micrométodo enzimático radioquímico según Mc GARRY JD et al. J. Lipid Res. 1976; 17: 277 y SCHMIDT-SOMMERFELD, E et al. Early Hum. Dev. 1981; 5:2-3; **ACYLCARNITINA:** Se estima como la diferencia entre carnitina total y libre; **BETA-HIDROXIBUTIRATO:** Micrométodo enzimático fluorimétrico de PERSSON, B. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1969; 25: 9.

2) METABOLISMO AMINOACIDICO: AMINOACIDOS DE CADENA RAMIFICADA, ALANINA y GLUTAMATO-GLUTAMINA: Cromatografía de intercambio iónico a alta presión y lectura fluorimétrica (CHROMASPECK J 180) (FAUS, MJ et al. Ann. Nutr. Metab. 1964; 28:70-76); AMONIO: Determinación enzimática. Amonia Reagent Multi-Assay Catalog. Nº 170-10, 31-ML size, de Sigma Chemical Company (Sigma Diagnostics P.O. Box 14508, St. Louis, MO 63178 USA), medido en un espectrofotómetro marca Spectronic 70; UREA: a) Sangre: Reactivo Beckman 667510 BUN Reagent Kit, medido en un sistema monocanal de Beckman. b) Orina: Método manual, semimicrométodo enzimático colorimétrico (leído en un LKB). Test-Combination Urea de Boehringer Mannheim GmbH Diagnostica; CREATININA: Reactivo Beckman, en solución Buffer alcalina (sosa+ácido pícrico) medido en un Beckman.

3) METABOLISMO HIDROCARBONADO: GLUCOSA: Glicemia, método de la glucosa-oxidasa: 671640 GLUCOSE Reagent Kit, medido en un sistema monocanal Beckman.

4. Método bioestadístico: Se aplicarán tests

paramétricos y no paramétricos analizando los resultados mediante un AMSTRAD PC1512DD y programas bioestadísticos apropiados (BMDP, SPS, etc.).

PLAN DE TRABAJO: 1.- Revisión extensa y profunda de la bibliografía, durante todo el estudio. 2.- Montaje y puesta a punto de técnicas. Estudio de los valores bioquímicos en cordón umbilical -patrones de equilibrio idóneo de nutrición parenteral total- que servirán de control. Se relacionarán con la madurez y estado nutritivo clínico (1 año). 3.- Estudio de recién nacidos con diferente soporte nutricional (suplementos de carnitina parenteral, enteral u oral, doble ciego) en el período neonatal o hasta ser dados de alta (1 año). 4.- Análisis e interpretación de los resultados y cotejo con los aportados en la bibliografía (1 año). 5.- Someter los resultados y conclusiones en la investigación al juicio crítico en los "Comités de Selección" de las Reuniones Científicas, Simposios, Congresos, etc, Nacionales e Internacionales a los que se aporten y por último, confeccionar los manuscritos para su difusión en Publicaciones Científicas.

INTRODUCCION

LIPIDOS SERICOS

Los lípidos existentes en el plasma humano en ayunas en cantidad algo superior a los 5 gr/l, constituyen un grupo químicamente heterogéneo de sustancias que tienen la propiedad común de su insolubilidad en agua y solubilidad en solventes no polares. Como toda definición ésta es imperfecta, puesto que hay lípidos que pueden disolverse dentro de ciertos límites, en el agua, en tanto que otros son más o menos insolubles en algunos solventes orgánicos, como la acetona (IOVINE, 1980; BHAGAVAN, 1983; STRYER, 1985).

Centrando el interés en los lípidos del suero, pueden incluirse en cuatro grandes grupos: Ácidos grasos libres; colesterol; triglicéridos o grasas neutras y Fosfolípidos. Los dos primeros son denominados "lípidos simples", mientras que triglicéridos y fosfolípidos constituyen los llamados "lípidos complejos" (LEHNINGER, 1976; IOVINE, 1980; BHAGAVAN, 1983).

El organismo emplea las grasas en innumerables funciones: como aislantes, en la regulación de la temperatura corporal; como fuente de energía calórica, directamente o desde los depósitos; en la combinación de grasas y proteínas que es esencial para la formación de estructuras y componentes celulares impor-

tantes; para un funcionamiento adecuado del organismo y crecimiento normal se precisan los ácidos grasos esenciales (linoléico y linolénico) que no se pueden sintetizar endógenamente y que deben ser suministrados desde el exterior; y, sin olvidar su importante papel en la síntesis de hormonas esteroideas, leucotrienos, prostaglandinas y tromboxanos (BHAGAVAN, 1983).

ACIDOS GRASOS

Los ácidos grasos circulantes tienen las siguientes propiedades químicas: son ácidos alifáticos con una cadena cuya longitud oscila entre 14 y 22 átomos de carbono, de número de carbonos generalmente par, pudiendo ser saturados e insaturados (IOVINE, 1980; BHAGAVAN, 1983). Normalmente no se encuentran en estado libre en las células o tejidos, sino que aparecen en la hidrólisis de los lípidos (LEHNINGER, 1976). Su vida media en plasma es tan sólo de unos pocos minutos. Este metabolismo tan acelerado proporciona a los ácidos grasos libres plasmáticos su característica energética, por lo que constituyen la fuente más inmediata y activa de energía lipídica (URIACH, 1973; BHAGAVAN, 1983). Cuando los ácidos grasos son liberados por

acción de la lipasa sobre los quilomicrones y triglicéridos de los depósitos grasos, penetran en la sangre, se combinan de inmediato con la albúmina plasmática (ácidos grasos libres o no esterificados). Los demás se encuentran en forma de ésteres de glicerina, colesterol u otras sustancias constituyendo los ácidos grasos esterificados (GUYTON, 1971; BHAGAVAN, 1983).

Biosíntesis de los ácidos grasos

Se conocen tres vías bioquímicas en la síntesis de ácidos grasos: La primera, formación "DE NOVO": es la vía más importante. La síntesis de ácidos grasos de cadena larga se realiza "de novo" en la fracción sobrenadante de las células (BHAGAVAN, 1983). La segunda, "ELONGACION DE LA CADENA DE ACIDOS GRASOS EN LAS MITOCONDRIAS": el Acetil-CoA es el sustrato de elongación en una vía que se cree inversa a la Beta-oxidación. Esta vía tiene importancia a nivel miocárdico. Y una tercera, "ELONGACION MICROSOMICA DE LOS ACIDOS GRASOS": el Malonil-CoA sirve como sustrato de elongación (WARSHAW, 1979; LEHNINGER, 1976).

En relación al primer punto, se sabe que la energía química generada por los hidratos de carbono no utilizada con fin energético, puede ser acumulada en el organismo, y originar la biosíntesis de los ácidos grasos.

La síntesis se inicia a partir de los fragmentos de dos átomos de carbono (Acetil-CoA y Malonil-CoA) procedentes principalmente del metabolismo hidrocarbonado (RUTA METABOLICA DEL CICLO DE EMBDEN-MEYERHOF). En el interior de la mitocondria se origina Acetil-CoA a partir del piruvato. Si se tiene en cuenta que el Acetil-CoA no puede pasar las membranas y que la mayoría de las enzimas son extramitocondriales, hay que deducir mecanismos de transferencia. Se han considerado tres posibilidades: a) FORMACION DE ACETATO: el cual pasa la membrana y origina nuevamente Acetil-CoA fuera de la mitocondria. b) FORMACION DE CITRATO: al reaccionar el acetil-CoA con oxalacetato. c) CONVERSION EN ACETIL-

CARNITINA.

La secuencia de reacciones está catalizada por el sistema de la ácido-graso sintetasa, aportando el NADPH el poder reductor necesario. La biotina es un cofactor en el paso de fijación del dióxido de carbono. Lo primero que ocurre es la carboxilación de la acetil-CoA que da lugar a malonil-CoA, interviniendo una carboxilasa (paso limitador de la velocidad de la síntesis de ácidos grasos). Los grupos acetilos y malonilos son transferidos a "proteínas transportadoras de acilos", liberándose CoA. Posteriormente se produce la unión entre los grupos aldehído y malonilo para formar un compuesto de cuatro átomos de carbono que ligado a una proteína forma la butiril-proteína. La reacción entre esta sustancia y nuevas moléculas de malonil-proteína provoca una nueva elongación de la cadena. La sucesiva repetición de este proceso conduce al ácido graso de número par de átomos de carbono. El crecimiento de la cadena se verifica, pues, por la incorporación sucesiva de dos unidades de carbono cada vez (IOVINE, 1980; JUNGERMANN, 1984).

En el período fetal tardío y de recién nacido se produce un aumento en la síntesis hepática activa de ácidos grasos. Estos ácidos grasos endógenos unidos a los del transporte placentario se acumulan en el hígado y desde aquí, por medio de las lipoproteínas, son llevados a los lugares de utilización como el tejido adiposo, cerebro y pulmón. Los dos últimos tienen requisitos importantes continuos de ácidos grasos durante el desarrollo. Los cuerpos cetónicos pueden servir como precursores para la lipogénesis en los órganos como el cerebro, así como para la producción de energía como combustibles alternativos.

El papel de la insulina tiene un interés especial, pues en ratas se ha observado un aumento en la actividad de la ácido graso-sintetasa hepática, e incluso parece haber un período crítico para la influencia sobre la lipogénesis. Una influencia endocrina indirecta es el aumento de ácidos grasos maternos, debido a un aumento del lactógeno pla-

centario (HPL) en suero materno, lo que produce un incremento de ácidos grasos al feto. La tiroxina estimula dicha síntesis, mientras que el cortisol la inhibe (STRYER, 1985).

En el intestino también se ha comprobado la síntesis de ácidos grasos por las células mucosas intestinales. Mediante un estudio in vitro, con yeyuno de rata incubado con 14-C-acetato, se observó que este último se incorporaba a cadenas carbonadas mayores, para la formación de ácidos grasos. La mayor cantidad de los ácidos grasos de síntesis "de novo" (49-65%) fueron utilizados en la síntesis de fosfolípidos tisulares (IOVINE, 1980).

Estudios realizados in vivo permitieron demostrar que después de la administración de 14-C-palmitato se podía detectar en la linfa un 1-1.3% de radiactividad correspondiente al ácido esteárico y oleico, respectivamente, lo que confirma no sólo la existencia del sistema de elongación de cadena, sino la clara evidencia del sistema de desaturasas presente en las células intestinales (IOVINE, 1980).

Si bien es cierto que existen claras evidencias confirmatorias de la síntesis de ácidos grasos (inicialmente saturados que puedan transformarse en los no saturados por las desaturasas) en las células intestinales, es poco lo que puede afirmarse sobre el sistema regulador de esta síntesis. La insulina y la glucosa, en apariencia, no modifican este proceso, pero parece hacerlo la carnitina, aumentando la incorporación de acetato en cerca de un 50% (LEHNINGER, 1976; IOVINE, 1980; BHAGAVAN, 1983; STRYER, 1985).

El ayuno produce efectos importantes en la síntesis. Midiendo la incorporación de 14-C-acetato a los ácidos grasos se pudo observar, en condiciones de ayuno, una disminución de hasta un 50% a nivel del yeyuno inferior. La mayor o menor riqueza en colesterol de la dieta no afecta la síntesis "de novo" ni influyen en apariencia los niveles de ácidos biliares. El destino de estos ácidos no es unidireccional, ya que, por una lado, pueden pasar a la circulación general incorporados a las lipoproteínas y, por el otro, de forma

principal, pueden dar lugar a la síntesis de fosfolípidos, necesarios para la formación de nuevas células mucosas (IOVINE, 1980).

Catabolismo de los ácidos grasos

El almacén de grasa, al igual que los recursos hepáticos de hidratos de carbono, se acumulan en el feto humano en las últimas semanas de gestación. El recién nacido a término, posee un 16% de su peso corporal de grasa, y ésta se convierte en el combustible de preferencia para los tejidos con elevadas necesidades energéticas como el corazón, intestino delgado y corteza adrenal. Por tanto la oxidación de ácidos grasos y la utilización de cuerpos cetónicos sobresalen como adaptaciones metabólicas al nacer, aportando un 50% de la energía total del cuerpo (WARSHAW, 1979). No ocurre así en el feto, el cual utiliza la glucosa como principal fuente de energía. Los triglicéridos y los fosfolípidos experimentan una hidrólisis, para liberar su ácidos grasos componentes, en reacciones catalizadas por las lipasas o las fosfolipasas, antes de que puedan experimentar su oxidación a óxido de carbono y agua (LEHNINGER, 1976; BHAGAVAN, 1983; STRYER, 1985).

En el estudio realizado por BOUGNERES PF, et al. en 1982 (BOUGNERES, 1982) sobre el turnover del palmitato y el glicerol en el RN se sugiere que la regulación del transporte lipídico en el hombre está bastante desarrollada ya al primer día de vida. Se demuestra que la movilización de ácidos grasos desde los depósitos de triglicéridos, es un proceso muy activo durante el primer día de vida, incluso en prematuros, aunque más moderadamente, teniendo una doble finalidad: aportar sustratos para la obtención de energía; y, proporcionar sustratos para la gluconeogénesis (glicerol).

Los estados en que aumenta el consumo de grasas para energía celular se acompañan de elevación paralela de dichos ácidos grasos. Esta situación se presenta cuando el organismo carece de carbohidratos, o no los puede

utilizar debidamente para obtener energía (GRIJALBA, 1984).

SABATA V, et al. (SABATA, 1968) demostraron que los ácidos grasos no esterificados se elevaban en situaciones de stress de larga duración e hipoxia leve a pesar de que necesitan más oxígeno para quemarse. La razón se explica porque bajo estas condiciones se produce elevación de glucocorticoides que inhiben la utilización de la glucosa. WARSHAW JB, et al. (WARSHAW, 1979) opinan que en estado de hipoxia se inhibiría la oxidación de los ácidos grasos en los hígados perfundidos, pero los efectos de los cambios postnatales en el ambiente de oxígeno sobre el desarrollo de la oxidación de los ácidos grasos aún no están por completo clarificados.

El catabolismo se produce por liberación sucesiva de fragmentos de dos átomos de carbono. Los átomos de hidrógeno son separados y transferidos a través de las cadenas transportadoras hasta lograrse la combinación final con el oxígeno y la formación de agua. Este proceso de Beta-oxidación es el más importante y tiene lugar en la mitocondria. Los ácidos grasos de cadena larga en principio impermeables a la membrana mitocondrial interna, logran atravesarla gracias a la acción de la enzima carnitin-acil-transferasa que los transforma en compuestos permeables (IOVINE, 1980; BHAGAVAN, 1983; JUNGEMANN, 1984; STRYER, 1985).

Cada paso de Beta-oxidación produce una molécula de acetil-CoA y otra de AGL-CoA que será dos carbonos más corta que la del ácido original. Por tanto el número de moléculas de acetil-CoA producidas depende del número de átomos de carbono del ácido graso. Así el ácido palmítico de 16 átomos de carbono después de su activación a palmitoil-CoA rinde ocho moléculas de acetil-CoA y catorce pares de átomos de hidrógeno. Parte de las moléculas de acetil-CoA se oxidan en el ciclo de Krebs, formándose dióxido de carbono y agua con liberación de energía que se acumula en forma de ATP. Otra parte pasa al hígado originando cuerpos cetónicos, capaces de regene-

rar acetil-CoA en los tejidos. Los átomos de hidrógeno o sus electrones equivalentes ingresan en la cadena respiratoria (IOVINE, 1980; BHAGAVAN, 1983; JUNGEMANN, 1984).

Se necesitan siete vueltas del ciclo de oxidación para convertir una molécula de palmitoil-CoA en ocho moléculas de acetil-CoA. El balance energético en la oxidación total de un mol de ácido palmítico es de 129 moléculas de ATP (LEHNINGER, 1976).

ACIDOS GRASOS POLIINSATURADOS

El crecimiento normal del niño depende de un aporte adecuado de ácidos grasos esenciales (EFA). El feto humano, como el adulto, es incapaz de sintetizar EFA, los cuales deben ser aportados desde la circulación materna a través de la placenta. Los ácidos grasos poliinsaturados provienen de una dieta con EFA (linoléico y linolénico) apareciendo en alta concentración en el SNC, pues el cerebro contiene largas cadenas de ácidos grasos poliinsaturados (araquidónico y docosahexaónico) que aumentan rápidamente durante la organogénesis cerebral (FRIEDMAN, 1978-1980).

Actualmente se consideran varias familias de ácidos grasos poliinsaturados. La familia ω -6, única reconocida como totalmente esencial, se deriva del ácido linoléico. La familia ω -3, que puede tener función esencial, se deriva del ácido alfa-linolénico. La familia ω -9 que deriva del ácido oléico y la familia ω -7 que deriva del ácido palmitoléico, son producidas endógenamente (FRIEDMAN, 1980-1981; RIVERA, 1981). En cada una de estas familias de ácidos grasos existen miembros que son similares en cuanto a longitud de cadena y grado de insaturación, sin embargo, ningún miembro de cada grupo es exactamente el mismo de cualquier de cualquier otro grupo. Los grupos no son interconvertibles y, probablemente, tienen diferentes funciones. Estos aspectos han sido recientemente revisados por FRIEDMAN Z, et al. (FRIEDMAN, 1981) y por RIVERA JPW y FRANKEL TL (RIVERA, 1981).

Se sabe muy poco acerca de los requeri-

mientos de EFA para que se produzca el desarrollo normal del feto humano. La incidencia de anomalías neurológicas y fisiológicas en niños de bajo peso respecto a los nacidos a término es mucho mayor. Los niveles de ácido linoléico en los primeros tejidos fetales son más bajos que en los adultos pero aumentan con la edad gestacional (FRIEDMAN, 1978-1980). El neonato es particularmente susceptible al desarrollo de deficiencia de EFA debido a que sus reservas de ácido linoléico en los tejidos son reducidas y su requerimiento de ácidos grasos esenciales es grande, como resultado del crecimiento rápido (STAHL, 1986). Los recién nacidos de bajo peso son alimentados por vía parenteral, y desarrollan rápidamente un déficit de EFA durante los primeros días de vida.

Se han descrito niños con bajos coeficientes de inteligencia cuyas madres presentaban enfermedades del tracto biliar durante la gestación, y especulan que pudiera estar relacionado con una disminución de la disponibilidad de ácido linoléico para el desarrollo del cerebro fetal (FRIEDMAN, 1978-1980).

Los ácidos grasos esenciales se encuentran fundamentalmente en los fosfolípidos y desempeñan un papel estructural en las lipoproteínas de las membranas celulares y en las enzimas (FRIEDMAN, 1981). Así mismo, sirven como precursores de prostaglandinas (FRIEDMAN, 1978; BHAGAVAN, 1983; JUNGEMANN, 1984).

Se ha demostrado que la ingestión de ácidos grasos poliinsaturados, reduce los niveles de colesterol plasmático y las concentraciones de triglicéridos. Un aumento de ácidos grasos saturados junto con un descenso de ácidos grasos esenciales de 18 carbonos se han encontrado en el recién nacido durante el período inmediato al parto, es decir, durante la fase de ayuno (HULL, 1978). En dichos neonatos, aumenta la síntesis endógena a partir de carbohidratos y grasas, existiendo una rápida movilización de ácidos grasos después del nacimiento para suplir las demandas energéticas. Pero la tasa de liberación y oxidación de ácidos grasos, depende de la

disponibilidad de oxígeno por los tejidos (HULL, 1978).

Los fosfolípidos son ricos en ácido linoléico y linolénico mostrando un aumento a lo largo de la gestación y en el momento del parto. Los niveles en el cordón umbilical son sólo moderadamente más bajos que los maternos. El incremento total de las series de ácido linoléico en los fosfolípidos del plasma se correlacionan bien con los niveles de estos ácidos grasos en los tejidos. Se ha observado que se produce un continuo aumento en los porcentajes de ácidos grasos de las series del linoléico en los fosfoglicéridos del músculo esquelético, desde el 10% al principio del segundo trimestre de gestación, hasta un 50% al año de vida (FRIEDMAN, 1978, 1980-1981).

Los factores que justificarían estos hallazgos podrían ser: el incremento de la concentración del ácido graso poliénoico (derivado del ácido linoléico), como consecuencia del aumento de la actividad de la unidad fetoplacentaria hacia una transferencia preferentemente de éste ácido graso al final de la gestación; y la actividad enzimática de la placenta o del feto podría ser responsable de la desaturación y elongación de estos ácidos grasos esenciales.

Está totalmente comprobada la existencia de un transporte de ácidos grasos libres desde la madre al feto y viceversa. La composición de ácidos grasos en los triglicéridos del tejido adiposo en el RN también difiere de las de sus madres, de la misma forma que ocurre con los lípidos del plasma. La presencia de un mecanismo de transporte placentario para ciertos ácidos grasos incluyendo los EFA, explicaría estas diferencias. Como la concentración de ácidos grasos en el tejido adiposo fetal es baja, su contribución a las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres durante la lipólisis es relativamente pequeña (HIRSCH, 1960; BALLABRIGA, 1972; ANDERSEN, 1987; SANJURJO, 1987; SARDA, 1987; GARCIA, 1988a).

Los ácidos linoléico y linolénico

representan una pequeña proporción de los fosfolípidos del cerebro fetal. Sin embargo, los ácidos arquidónico y docosahexaenóico, los más insaturados de los EFA, son incorporados a las estructuras lipídicas en el desarrollo del cerebro.

En el hombre, existe una fase de crecimiento encefálico acelerado durante la gestación y los primeros 18 meses de vida postnatal. Durante este período vulnerable los EFA son necesarios para la formación estructural y madurez del SNC (FRIEDMAN, 1978, 1980-1981; HORROCKS, 1980; ANDERSEN, 1987; SARDA, 1987).

TRIGLICERIDOS

Se denominan también grasas neutras. Son el resultado de la esterificación de los tres grupos alcohólicos del glicerol con sendas moléculas de ácidos grasos. Suponen una importante fuente de energía en especial en los períodos de ayuno. El tejido adiposo, importante tejido de síntesis y catabolismo, contiene casi un 85% de TG, siendo la composición en ácidos grasos diferente en la madre y en el recién nacido, al igual que los lípidos plasmáticos. Pueden ser exógenos, vehiculizados por los quilomicrones (Qm), y endógenos, vehiculizados fundamentalmente por las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), que son sobre todo de origen hepático.

La vida media de los TG marcados infundidos en forma de Qm es de 5 a 15 minutos, en tanto que la de los TG vehiculizados por VLDL y otras lipoproteínas es mucho más larga. La trigliceridemia en adultos normales oscila entre 30 y 150 mg/dl, variando según el sexo (50-155 mg/dl en hombres y 40-115 mg/dl en mujeres) (IOVINE, 1980; BHAGAVAN, 1983; JUNGERMANN, 1984; STRYER, 1985).

Biosíntesis de triglicéridos

La síntesis de triglicéridos está directamente influida por el aflujo al hígado de ácidos grasos no esterificados provenientes

del tejido adiposo. Así mismo, la distribución de ácidos grasos por oxidación o por reesterificación, juega un papel esencial. La ingestión de hidratos de carbono estimula la reesterificación de ácidos grasos mediante la producción de alfa-glicerofosfato. La síntesis de triglicéridos ocurre en la mitocondria.

El glicerol, previamente activado por el fosfato, se esterifica con dos radicales de ácidos grasos libres que han sido activados por unión con la CoA. La síntesis de triglicéridos difiere según los tejidos: en el hígado el glicerofosfato se origina a partir del glicerol, puesto que este órgano es rico en glicerina. La formación de triglicéridos por el hígado fetal pueden ser almacenados o liberados al torrente circulatorio como TG endógenos; en el tejido adiposo el glicerofosfato y el acetyl-CoA proceden del catabolismo glucídico. La insulina favorece este proceso, aumentando la síntesis de triglicéridos, que a su vez está condicionado por la ingestión de alimento. Los triglicéridos almacenados en el tejido adiposo del feto representan la forma más económica de energía. La cantidad de lípidos almacenados durante la última parte de la vida fetal proveen de suficiente energía como para mantener el metabolismo energético del neonato durante las primeras 3 ó 4 semanas de vida. La elevada actividad del tejido adiposo en el período inmediatamente después del nacimiento sugiere que este tejido sea ya activo antes de nacer. El tejido adiposo libera ácidos grasos en cantidad variable según las circunstancias. Por regla general, la concentración de ácidos grasos aumenta después del nacimiento, aunque si el parto es normal aumentarán menos que en condiciones de asfixia del feto o de exposición al frío. No parece, por tanto, que exista ninguna dificultad en la movilización de las reservas de grasas después del nacimiento, cuando aumenta la demanda energética, debido al incremento de actividad, a la elevación del metabolismo basal y a la necesidad de mantener un control térmico; y, en la célula intestinal la mayoría de los triglicéridos se originan por la reesterificación de los monoglicéridos que se absorben desde la

luz intestinal (HULL, 1978; IOVINE, 1980).

Catabolismo de los triglicéridos

Los triglicéridos desempeñan principalmente el papel de reserva de combustible en forma de gotitas de grasa dentro de la célula de tejido adiposo (citosoles) (IOVINE, 1980; JUNGERMANN, 1984; HERRERA, 1986).

Las lipasas se encuentran en el sistema vascular unidas a las células endoteliales (PROBSTFIELD, 1983), en el tejido adiposo, jugo pancreático, células intestinales, miocardio, hígado (IOVINE, 1980). También, aunque en pequeñas cantidades, se encuentra en las lipoproteínas (GUYTON, 1971). La lipoproteína-lipasa cataliza la hidrólisis de los TG y ácidos grasos libres (AGL). Necesita de la apoproteína C-II (Apo C-II) para activarse y se libera a la sangre cuando se inyecta heparina al individuo (PROBSTFIELD, 1983). Se denomina lipasa hormonosensible, porque su forma inactiva pasa a activa por acción de distintas hormonas. Los AGL son cedidos al torrente circulatorio en el cual se combinan con la albúmina, pasando a los tejidos. Aquí actúan como combustible para hacer frente a la demanda de energía de ATP, inducida por las señales del glucagón, adrenalina (aumenta hasta 10-15 veces los niveles de ácidos grasos no esterificados en sangre), noradrenalina, ACTH, hormona tirotrópica, hormona de crecimiento y glucocorticoides (GUYTON, 1971; URIACH, 1973; IOVINE, 1980). La lipasa es activada cuando es fosforilada por la quinasa proteínica, la cual a su vez es activada por las hormonas mencionadas a través del AMPc intracelular (segundo mensajero) (WARSHAW, 1979). La insulina ejerce inhibición sobre esta lipasa. En tanto que la insulina disminuye la concentración de AMPc, las demás la aumentan.

La lipasa de lipoproteína es fuertemente inhibida por los AGL producidos por la lipólisis. La inhibición de ésta puede regular el nivel de la hidrólisis de lipoproteínas en el endotelio capilar, asegurando que la producción de AGL no exceda su captación por el

tejido.

Los AGL suprimen el efecto activador de la Apo C-II, lo que conduce a una fijación más débil entre la enzima y la partícula, causando la separación de la partícula de lipoproteína. Esta misma partícula puede, entonces, fijarse nuevamente al endotelio donde puede continuar la hidrólisis, siempre que las concentraciones locales de AGL permanezcan bajas (STAHL, 1986). Se admite la existencia de una misma lipasa capaz de actuar sobre los mono y diglicéridos, que no parece depender de acciones hormonales (IOVINE, 1980; JUNGERMANN, 1984).

En el hígado, los AG pueden oxidarse "in situ" dando lugar a acetyl-CoA o bien pasar al torrente circulatorio. La glicerina, por acción de fermentos intracelulares, se transforma en gliceraldehído que ingresa en el ciclo del fosfogluconato y produce energía.

FOSFOLIPIDOS

Se denominan también fosfátidos. Están constituidos por un alcohol, ácidos grasos, ácido fosfórico y otros componentes como la colina, etanolamina, serina o inositol. Desempeñan un papel estructural fundamentalmente, y nunca se almacenan en gran cantidad, apareciendo solamente trazas en los depósitos grasos. Cuando ciertas reacciones tisulares necesitan radicales fosfato, éstos son cedidos por los fosfolípidos. Los fosfolípidos son transportados en la sangre en forma de lipoproteínas (IOVINE, 1980; BHAGAVAN, 1983; STRYER, 1985).

Por su papel como componentes estructurales de membranas celulares requieren en su composición, fundamentalmente, ácidos grasos insaturados derivados a partir de los ácidos linoléico y linolénico. En este sentido hay que señalar que a pesar de las altas diferencias que existen para el ácido araquidónico en sangre del cordón, los almacenes de éste en el tejido adiposo son muy escasos (HULL, 1978). Los ácidos grasos empleados en la síntesis de membranas tienen una importancia

relevante en la formación y desarrollo del tejido nervioso, asociándose su deficiencia a consecuencias patológicas de carácter irreversible (FRIEDMAN, 1978).

Biosíntesis de fosfolípidos

El estudio de la biosíntesis de los fosfolípidos (F) nos muestra que las etapas iniciales son las mismas que las vinculadas con la síntesis de los triglicéridos. Más del 90% de los fosfolípidos sanguíneos provienen de la síntesis hepática, aunque también se originan en la mucosa intestinal desde el alfa-glicerofosfato. Cuando se depositan TG en el hígado, aumenta la síntesis de fosfolípidos (IOVINE, 1980; BHAGAVAN, 1983; JUNGEMANN, 1984).

Catabolismo de los fosfolípidos

Diversos tipos de acciones degradativas pueden afectar a los restos ácidos, al fosfato o a los componentes aminados. Las enzimas responsables son las fosfolipasas. Son fuente de energía metabólica por poseer ácido fosfórico en su molécula (IOVINE, 1980).

COLESTEROL

El colesterol es un alcohol de estructura cíclica, que se presenta en la sangre en forma libre (30%) o bien esterificado (70%) por los distintos ácidos grasos (palmítico, estearico, oléico, linoléico). Denominamos colesterol total a la suma de ambos componentes (ARGEMI, 1983). El contenido total de colesterol sérico está sometido a un equilibrio dinámico entre dos grandes compartimentos metabólicos: el hepático y el sérico. El hígado provee de continuo colesterol al compartimento sérico y produce al mismo tiempo ácidos biliares, cuya función en la digestión y emulsión de grasas es bien conocida, constituyéndo a su vez la vía más importante de eliminación a través de las heces (IOVINE, 1980; BHAGAVAN, 1983; STRYER, 1985).

Las funciones específicas del colesterol se relacionan con las glándulas endocrinas (suprarrenales, ovarios, testículos) donde es precursor de hormonas esteroideas, y con el hígado, donde da origen a los ácidos biliares (IOVINE, 1980; BHAGAVAN, 1983; JUNGEMANN, 1984; STRYER, 1985) e interviene en la síntesis de vitamina D (MEDINA, 1983). Así mismo, actúa como elemento estructural en las membranas celulares y en las bandas de mielina del sistema nervioso (HORROCKS, 1983,1985).

Biosíntesis de colesterol

El colesterol plasmático en el adulto procede de dos fuentes: exógena y endógena o biosintética a partir del acetyl-CoA (IOVINE, 1980; ARGEMI, 1983). La mayor parte de las células del organismo pueden sintetizar colesterol, dependiendo el vigor con el que lo hagan de determinadas circunstancias (síntesis endógena). Otra fuente de colesterol radica, naturalmente, en las grasas de la dieta (colesterol exógeno), principalmente la grasa animal. Cualquiera que sea su origen, el colesterol es reciclado con gran eficacia de un tejido del organismo a otro (GOLDSTEIN, 1986).

La capacidad de síntesis difiere de un tejido a otro. En el adulto, por orden decreciente en importancia, tiene lugar en: hígado, íleon, piel y en baja proporción en los músculos y sistema nervioso central (IOVINE, 1980). El colesterol endógeno, sintetizado por el propio organismo (hígado, corteza adrenal, y endotelio), representa, cuantitativamente, la principal fuente de colesterol (2gr/día). En todos los casos su biosíntesis se realiza a partir de las moléculas de acetyl-CoA, por lo que existe una clara evidencia de que el metabolismo del colesterol está estrechamente relacionado con otros aspectos del metabolismo de las grasas y de los hidratos de carbono. El colesterol alimentario y el sintetizado por el organismo se transporta en la sangre en forma de complejo lipoprotéico. El 60-70% del colesterol sérico está contenido en las Beta-lipoproteínas y el resto entre las alfa-lipoproteínas (20-25%) y

las pre β -lipoproteínas (5%) (BHAGAVAN, 1983; STRYER, 1985).

El colesterol esterificado, que es la fracción más abundante, procede en su mayor parte de la esterificación catalizada por la LCAT (GIONE, 1974; GLOMSET, 1962-1973; JAIN, 1985; SODHI, 1974); sólo un 10%, aproximadamente, deriva de la esterificación del colesterol en el intestino. Precisamente en forma de éster es como se incorpora el colesterol al hígado, de forma exclusiva o en su mayor parte (LASTRA, 1985).

La colesterolemia, que oscila en el adulto entre 140 y 250 mgr% de colesterol total (CT) (ARGEMI, 1983; LASTRA, 1985), un tercio del cual es colesterol libre y los dos tercios restantes colesterol esterificado, depende fundamentalmente del metabolismo endógeno y una mínima parte del ingerido con la alimentación. Esta mínima parte procedente de la dieta puede ser importante en el período absorptivo postprandial en el adulto, pero escasamente relevante en el período neonatal en el que el 99% de las grasas ingeridas son TG (LASTRA, 1985).

El colesterol aumenta progresivamente con la edad, encontrándose valores máximos alrededor de la sexta década de la vida en los hombres y de la séptima década en las mujeres. El colesterol fetal proviene de la síntesis endógena (hígado y suprarrenales fetales son los lugares más activos) y de la síntesis placentaria. Los órganos fetales pueden usar glucosa y acetato para la síntesis de colesterol, excepto el cerebro fetal que usa glucosa preferentemente (en contraste con las cifras insignificantes de glucosa para la síntesis de colesterol en adultos y niños). El colesterol del cerebro fetal es casi por completo endógeno (TSANG, 1975).

Los niveles de colesterol en plasma fetal al comienzo de la gestación son extremadamente altos, comparados con los encontrados a término. Incluso estos niveles al principio de la gestación son similares a los del adulto, luego decaen después de la semana 20, más tarde tras un leve aumento vuelven a caer a

partir de la 30 semana hasta el final de la gestación. Estos cambios en el nivel de colesterol en el plasma fetal se pueden explicar por: alteraciones en el nivel de biosíntesis de lipoproteínas unidas a colesterol en el hígado fetal que se encuentra en crecimiento; y, la proporción de aclaramiento de LDL-c del plasma por las glándulas suprarrenales fetales, donde el colesterol es utilizado como sustrato para la biosíntesis de muchos tipos de esteroides, pero sobre todo de sulfato de dehydroisoandrosterona, el cual sirve como precursor para la formación de estrógenos placentarios (JOHNSON, 1982).

La concentración de colesterol (total y fraccionada) en la sangre de cordón umbilical es inferior en medida importante que los valores de los adultos, y la composición de lipoproteínas suele diferir de la observada en adultos (KORC, 1959; TSANG, 1975; SEVILLA, 1982; ARGEMI, 1983; MEDINA, 1983; FABIANI, 1984; PITA, 1984; JAIN, 1985). Los niveles de lípidos en la mujer embarazada son muy superiores a los de la no embarazada, alcanzando una media de colesterol total de 292 mg/dl. Así mismo, están aumentados los ácidos grasos libres. Existe igualmente una predisposición para la formación de cuerpos cetónicos (GONZALEZ-MERLO, 1982).

Los lípidos totales, que en condiciones normales alcanzan cifras de 600 mg/dl, durante el embarazo llegan hasta 900 mg/dl. Este aumento alcanza a todas las fracciones lipídicas. El colesterol aumenta en un 30-40%, alcanzando cifras de hasta 300 mg/dl e incluso 400 mg/dl (ARGEMI, 1983).

Se han esgrimido muchas teorías para explicar las modificaciones de los lípidos en el embarazo. Durante algún tiempo se pensó que la hiperlipemia del embarazo tendría como finalidad preparar la lactancia materna. El aumento de ácidos grasos libres en plasma y la liberación de grasas de los lugares de depósito en el organismo hizo pensar en un posible aumento de las hormonas que tienen propiedades lipolíticas: hormona del crecimiento, adrenalina y glucagón. No obstante, no se ha encontrado aumento apreciable de

INTRODUCCION

los niveles de estas hormonas. Se sabe, en cambio, que el lactógeno placentario (HPL) tiene una acción lipolítica y produce un aumento de los niveles de ácidos grasos libres. Se ha supuesto, que las modificaciones del metabolismo de los lípidos, inducidas probablemente por el HPL, tendrían como finalidad fundamental ahorrar hidratos de carbono a la madre, disminuyendo la utilización de glucosa en el músculo esquelético y cardíaco, y de esta forma, garantizar el aporte de glucosa al feto, que utiliza esta sustancia como principal material energético. Por otra parte suministra a la madre otra fuente de energía a partir de los ácidos grasos libres, que a su vez, por su elevada concentración, inhiben la utilización periférica de la glucosa; en concordancia con estas acciones el HPL tiene también un efecto antiinsulínico. Un fenómeno semejante a éste tiene lugar durante el ayuno y el ejercicio prolongado; en ambas situaciones se movilizan ácidos grasos libres, que utiliza el músculo como material energético en lugar de glucosa, ahorrándose glucosa para su consumo en el cerebro (COMPANY, 1972a, 1972b; BOTELLA, 1980; ARGILES, 1981; GONZALEZ-MERLO, 1982; ARGEMI, 1983).

Después del nacimiento y en las 12 a 24 primeras horas de vida, la concentración de colesterol en el plasma aumenta de manera importante (TSANG, 1975). Determinaciones en sangre capilar de talón al nacer, dan unas medias de 85 mg/dl que suben a 111 mg/dl entre las 10 y 18 horas de vida postnatal. Este ascenso apreciado en las primeras horas de vida sigue siendo muy rápido hasta los cinco días de vida, (cifra máxima), rápido hasta el mes, y posteriormente aumenta pero de forma lenta (LASTRA, 1985; BAEZA, 1986; CENAL, 1986).

En cordón umbilical en el momento del parto, la concentración media de colesterol es de 65 mg/dl. En las primeras 24 horas de la vida, antes de recibir alimentación láctea, la concentración plasmática promedio aumenta a 85 mg/dl. En recién nacidos alimentados al pecho después de las 24 horas de vida el colesterol plasmático sigue aumen-

tando hasta 102 mg/dl a los dos o tres días, 126 mg/dl a los cuatro o cinco días, y 120 mg/dl a los seis o siete días. El colesterol unido a LDL aumenta proporcionalmente al colesterol total, el porcentaje de colesterol unido a HDL disminuye desde el nacimiento hasta la edad de tres a diez días (TSANG, 1975).

Estudios en ratas, a las que se administró con la dieta ^{14}C -colesterol durante la gestación, se comprobó en el estudio del cerebro de las ratas hijas de 20 días de edad, que existían cantidades nulas o insignificantes de ^{14}C -colesterol de lo que se deduce que el colesterol alimentario, e indirectamente el colesterol plasmático, tuvo aportación escasa o ninguna al colesterol cerebral (TSANG, 1975).

Poco se sabe acerca del metabolismo del colesterol en el período neonatal del ser humano. Un estudio en lactantes y niños (3 días a 16 años) sugirió que el aumento comparativamente rápido del colesterol plasmático, después del nacimiento pudiera depender de la colonización del aparato intestinal por bacterias que producen 7-dehidroxilación, que degradan los ácidos biliares. El colesterol experimenta catabolia y se excreta principalmente como sales biliares. Se ha comprobado que los neonatos tienen la capacidad de sintetizar sales biliares, pero la magnitud del embalse de sales biliares (colato) estuvo disminuida y el índice de síntesis promedio de colato fue bajo en comparación con adultos, cuando se corrigió por área de superficie. Se postuló que había inmadurez de los mecanismos de control del metabolismo de los ácidos biliares. Así pues, los primeros días de la vida el aumento de concentración de colesterol en el plasma pudiera manifestar mecanismos reguladores endógenos y no ingreso de colesterol (TSANG, 1975).

Se ha comprobado, que las tasas de colesterol medidas en la sangre de cordón son muy similares para todos los grupos de población, ya que en estas cifras no influyen los factores alimenticios todavía (ARGEMI, 1983). Por otra parte, los niveles constantes de

colesterol en la sangre del neonato desaparecen rápidamente en los primeros días de vida, al quedar sometido el niño a la influencia de la lactancia, ya sea a base de leche materna o a base de fórmulas artificiales.

Catabolismo del colesterol

Hay que admitir que el colesterol del organismo depende de la absorción y de la síntesis endógena, siendo el hígado el principal órgano del catabolismo y los ácidos biliares sus productos catabólicos, que se eliminan por las heces (IOVINE, 1980; BHAGAVAN, 1983; STRYER, 1985).

La cantidad de colesterol que proporcionan los alimentos es muy variable y depende del tipo de dieta, pero normalmente oscila alrededor de 1 gr/día, aunque el organismo sólo es capaz de metabolizar 0.1-0.5 gr/día. El resto pasa directamente a las heces, engrosando su contenido en coprosterol o en colesterol como tal. Así pues, el colesterol que puede valorarse en las heces tiene una triple procedencia: colesterol no absorbido procedente de la dieta; colesterol excretado en forma de coprosterol; colesterol de origen biliar (hepático) y no reabsorbido mediante el ciclo enterohepático. La excreción de colesterol por vía biliar es la más importante y representa el 90% del total excretado (IOVINE, 1980; JUNGERMANN, 1984).

El hígado capta y degrada más colesterol que ningún otro órgano, debido a su gran tamaño y a la elevada concentración de receptores de LDL que posee (STRYER, 1985). Los ácidos biliares, en los que se convierte la mayor parte del colesterol, se segregan en los tramos superiores del intestino y allí emulsionan los lípidos de la dieta. Cumplida su función los ácidos biliares se reabsorben en el intestino, pasan a la circulación para ser captados por el hígado, y nuevamente se segregan al intestino. Tal reciclaje reduce ordinariamente las necesidades de colesterol por parte del hígado (BROWN, 1985).

Todos los ésteres del colesterol plasmáti-

co tienen un "turnover" distinto en cada una de las diferentes lipoproteínas, correspondiendo el más rápido a las HDL y situándose en el sentido opuesto las LDL. La vida media del colesterol en las HDL es de unas 12 horas, muy inferior a la vida media de las LDL, lo cual indica que los ésteres de colesterol se renuevan varias veces durante la vida de la molécula de HDL (IOVINE, 1980).

Homeostasis del colesterol

Existe un mecanismo de "feed back" entre el colesterol exógeno y la síntesis hepática. Un aumento del colesterol exógeno inhibe la síntesis endógena del mismo (URIACH, 1973; LEHNINGER, 1976; IOVINE, 1980). Con frecuencia, las células prefieren utilizar colesterol exógeno, en lugar de sintetizarlo. Este empleo prefrente depende de un sistema de retroacción bioquímico, por el que a medida que aumenta la concentración de colesterol, disminuye su producción inhibiendo la enzima HMG-CoA reductasa. Esta enzima transforma el compuesto HMG-CoA en ácido mevalónico, un producto intermedio de la síntesis de colesterol (GOLDSTEIN, 1986).

Se postula que un aumento del transporte materno fetal pueda inhibir la síntesis endógena del colesterol fetal por el mismo mecanismo (TSANG, 1975). Otros sistemas de retroacción, regulados ambos por las concentraciones intracelulares del colesterol, facilitan también el control de dichas concentraciones. Uno de ellos se basa en la activación de la enzima acil-CoA colesterol aciltransferasa (ACAT), que esterifica el colesterol para su almacenamiento. El otro bloquea la formación de proteína receptora de LDL inhibiendo la expresión del gen que la codifica, es decir, la transcripción del DNA génico en RNA mensajero. Cuantos menos receptores haya, menos LDLc (y menos colesterol) serán captadas por la célula (STRYER, 1985; BROWN, 1976; GOLDSTEIN, 1986).

El colesterol también se elimina por desamación de la piel, y por similar mecanismo a través del intestino. La transformación en

INTRODUCCION

hormonas esteroideas por las glándulas suprarrenales y en lipoproteínas por el hígado (sobre todo, Prebeta-lipoproteínas (VLDL)) es también un hecho conocido. Así mismo, la transferencia hacia las Alfa-lipoproteínas (HDL), las cuales lo conducen hacia el hígado para su degradación. GLOMSET JA, et al. (GLOMSET, 1962,1973,1974), sugirieron que la Lecitin colesterol acil-transferasa (LCAT) esterifica el colesterol de las HDL disminuyendo así la relación colesterol libre/colesterol esterificado. Esta acción ha sido corroborada por otros muchos autores posteriormente, como se verá más adelante.

La hormona tiroidea disminuye el colesterol sanguíneo a consecuencia del aumento del metabolismo lipídico. Los estrógenos reducen el colesterol sanguíneo, mientras que los andrógenos lo aumentan. En 1985, BROWN MS y GOLDSTEIN JL han postulado que estas hormonas

estimularían la producción de receptores de LDL en el hígado, produciendo la disminución de colesterol sanguíneo, y es muy posible que algunos trastornos de éstas u otras hormonas contribuyan al descenso del número de receptores dependiente de la edad (BROWN, 1985).

APOPROTEINAS

Son la fracción protéica de las lipoproteínas (LP) y representan el marcador ideal para la identificación de las partículas lipoprotéicas. Las LP separadas mediante el método de ultracentrifugación o electroforesis presentan heterogeneidad en la fracción protéica. La aplicación de métodos inmunológicos y químicos han permitido conocer la existencia de diversas apoproteínas (Apo) y subfracciones de las mismas (IOVINE, 1980; BREWER, 1982; JAIN, 1985).

TABLA I. FUNCION DE LAS APOPROTEINAS DEL PLASMA EN EL HOMBRE (BREWER, 1982)

-
- I. Son cofactores de enzimas implicadas en el metabolismo de lipoproteínas:
 - Apo A-I: Cofactor de la lecitin-colesterol acil-transferasa (LCAT)
 - Apo C-II: Cofactor de la lipoproteín lipasa (LPL)
 - Apo A-II: Cofactor de la lipasa hepática (HL)

 - II. Las lipoproteínas se unen a receptores celulares específicos para las apoproteínas que las componen:
 - Apo E: actúa en la vía metabólica de los remanentes de quilomicrones
 - Apo B-100: actúa en el metabolismo de las LDL

 - III. Son proteínas necesarias en el intercambio de constituyentes entre las partículas lipoprotéicas:
 - ¿Apo D?: proteína necesaria en el intercambio de ésteres de colesterol
 - Proteínas intercambiadoras de triglicéridos

 - IV. Proteínas estructurales en las partículas lipoprotéicas
 - Apo B-100: VLDL, IDL, LDL
 - Apo B-48: quilomicrones, remanentes de quilomicrones
 - Apo A-I: HDL
-

Se han determinado algunas funciones específicas para las apolipoproteínas humanas, que quedan resumidas en la Tabla I, no obstante, no se conocen con exactitud las funciones de las apoproteínas C-I, C-III y A-IV (BREWER, 1982).

En 1974, se realizaron los primeros estudios completos sobre la composición apoproteica de las LP plasmáticas. Se conocieron primero las Apo A y B, y posteriormente las C, que junto a las dos primeras se consideran apoproteínas mayores. Están constituidas por un sólo péptido o por varios (IOVINE, 1980). Esto permitió nominar tres familias de LP (ALAUPOVIC, 1971,1980): LP A caracterizada por Apo A; LP B caracterizada por Apo B y LP C caracterizada por Apo C.

Esta clasificación ha debido ser modificada en los últimos años para dar cabida a nuevas apoproteínas; la Apo A-III o Apo D, que se aisló en las HDL de mayor densidad (McCATHY, 1976; IOVINE, 1980); la Apo E llamada inicialmente "polipéptido o proteína ARGININA RICH", en las VLDL (SHELBURNE, 1974), y también se encuentra en proporción importante en la lipoproteína anómala, característica del tipo III de hiperlipoproteíemia (Beta ancha o Beta flotadora) (IOVINE, 1980). De la Apo E se conocen tres subgrupos: E-1, E-2, E-3 (ALAUPOVIC, 1980); y Apo F en las HDL (OLOFSSON, 1978). Las apoproteínas son referidas según los aminoácidos terminales: A (ácido aspártico), B (ácido glutámico) y C (serina y treonina) (PERMANYER, 1972).

APOPROTEINA A (Apo A)

Son las apoproteínas que predominan en las HDL, de las que son prácticamente exclusivas, pues constituyen el 90% de su contenido proteico (AVIGAN, 1956; ALAUPOVIC, 1971,1980; CURRY, 1976; SCHAEFFER, 1978; IOVINE, 1980; INFANTE, 1981). También se encuentran, pero en escasa proporción en otras LP como los Q_n y en trazas en las VLDL.

Existen varios tipos, la A-I, la A-II y la A-III. Esta última es de reciente descubri-

miento junto con la A-IV (KOSTNER, 1974; CURRY, 1976; CHEUNG, 1977; OSBORNE, 1977; IOVINE, 1980; EDER, 1981; INFANTE, 1981). Tanto las A-I, con sus dos formas poli-*al*órficas (AI-1 y AI-2), como las A-II son solubles en agua y en solución de urea; contienen glutamina como aminoácido carboxílico terminal. Difieren en el aminoácido amínico terminal, en la composición amínica general y en sus propiedades inmunológicas. La avidéz de combinación con los lípidos es menor en la Apo A-I que en la Apo A-II. Las Apo A son esenciales en la síntesis de HDL, tanto las A-I, como las A-II, estando en las HDL un 87% de las primeras y un 90% de las segundas (LASTRA, 1985).

Respecto a las cantidades contenidas en las distintas LP existen : a) HDL: 126 mg/dl (65-70% de las apoproteínas) de apo A-I y 81 mg/dl (20-25% de las apoproteínas) de apo A-II; b) VHDL: 17 mg/dl de apo A-I y 8 mg/dl de apo A-II; c) LDL: 0.8 mg/dl de apo A-I y 0.4 mg/dl de apo A-II; d) VLDL: 0.9 mg/dl de apo A-I y 0.2 mg/dl de apo A-II.

Aunque aún hay ciertas dudas respecto al lugar de síntesis, la mayoría de los autores señalan el intestino y el hígado, siendo el intestino la mayor fuente, en especial de A-I (WINDMUELLER, 1974; EISENBERG, 1975; JACKSON, 1976; SCHAEFFER, 1978).

La Apo A provoca la formación de lipoproteína de alta densidad "naciente" (HDL_n) libre de lípidos no polares, y que es segregada por el hígado en forma independiente, siendo su función la de llevar de retorno al hígado el colesterol extrahepático. La Apo A-I interviene como cofactor de la enzima LCAT, que actúa esterificando el colesterol plasmático. En época más reciente se pone en duda esta función, que se atribuye fundamentalmente a otra apoproteína de la HDL, la Apo A-III (KOSTNER, 1974; IOVINE, 1980). Se desconoce la función de las Apo A-II, si bien tienen un papel principal en el transporte de lípidos (FIELDING, 1972; EISENBERG, 1973; JACKSON, 1976; IOVINE, 1980; BHAGAVAN, 1983).

La vida media tanto de la Apo A-I como de

la Apo A-II es de 5-6 días, siendo catabolizadas en el interior de las HDL en el hígado y lisosomas del riñón. Investigaciones recientes aseveran que los tejidos extrahepáticos tienen un papel importante en su catabolismo (GOODMAN, 1964; CURRY, 1976; MILLER, 1977).

La Apo A-I aumenta marcada y rápidamente durante la absorción de lípidos (GLICKMAN, 1977; GREEN, 1978). Las Apo A-I y A-II de los Qm de la linfa humana pueden servir como precursores de las Apo A de HDL plasmáticas (SCHAEFFER, 1981). Las diferencias entre la Apo A-III y las Apo A-I y A-II estriban en sus propiedades antigénicas, la migración electroforética y su composición diferente de aminoácidos. Las Apo A-III tienen alta capacidad esterificante del colesterol (IOVINE, 1980; BHAGAVAN, 1983; STRYER, 1985; NESTEL, 1987).

APOPROTEINA B (Apo B)

En investigaciones sobre las LDL se comprobó que contenían una Beta-proteína, posteriormente denominada Apo B (AVIGAN, 1956; SHORE, 1957). Insoluble en agua contiene un 5-6% de hidratos de carbono, e incluye manosa, galactosa, fenosa, glucosamina y ácido siálico. Es esencial en la formación de las principales lipoproteínas circulantes: VLDL, LDL y Qm. Constituye más del 95% de las proteínas de las LDL, cerca del 40% de las VLDL y del 5-20% en los Qm. También constituye la principal apoproteína de las IDL, pudiendo ser catabolizada por dos vías: conversión a LDL o directa puesta de nuevo en circulación (IOVINE, 1980; BROWN, 1976, 1985; GOLDSTEIN, 1986). Parece ser que existe la necesidad de la presencia de una cantidad constante de Apo B para la formación tanto de Qm, como de VLDL y LDL. Sólo se han apreciado indicios en las HDL. Respecto a las cantidades contenidas en las diferentes LP existen: 8 mg% en VLDL, 76 mg% en LDL y 9 mg% en HDL (EISENBERG, 1975; SCHAEFFER, 1978; ALAUPOVIC, 1980; IOVINE, 1980; BHAGAVAN, 1983; NESTEL, 1987).

El aminoácido amínico terminal es el ácido glutámico: en cambio, se desconoce cual es el carboxílico aunque es probable que se halle bloqueado. La configuración y la composición exactas de esta apoproteína son desconocidas, inclinándose varios autores a pensar que podría contener más de una subunidad proteica.

Estudios en ratas han demostrado que la Apo B se sintetiza en el hígado e intestino, entrando en la circulación en las VLDL y Qm, lo que parece ser válido para el hombre y lo confirman diversos autores (WINDMUELLER, 1973; EISENBERG, 1975; GLICKMAN, 1976; JACKSON, 1976; MARSH, 1976).

La Apo B consta de dos componentes principales: una proteína de peso molecular elevado, hallada fundamentalmente en hígado, y otra proteína de peso molecular menor hallada sobre todo en el intestino (EDER, 1981).

La Apo B estimula la síntesis de triglicéridos (TG), dando lugar a lipoproteínas de muy baja densidad "nacientes" (VLDL-n) dentro de la célula hepática, y tiene un papel principal en el transporte de lípidos. Transporta TG fuera de las células donde se han sintetizado permitiendo la salida del hígado y formando VLDL. Igualmente interviene en la formación de los Qm, y la de VLDL de síntesis intestinal, transportando las grasas absorbidas. Los niveles plasmáticos medios son de 70-100 mg/dl (EISENBERG, 1975; BEDFORD, 1976; DURRINGTON, 1976; JACKSON, 1976; SCHAEFFER, 1978; IOVINE, 1980).

En el recién nacido a los 4 días de vida media, se encuentran niveles de Apo B y Apo C-III muy similares a los del adulto, como ocurre con las concentraciones de lípidos y LP. Esto ocurre porque durante los primeros 5 días de vida, los niveles de Apo B aumentan al doble; además la Apo A-I aumenta moderadamente, y la Apo E aumenta levemente (STOZICKY, 1982). En el momento del parto las Apo A-I, A-II y B son significativamente más bajas que en el adulto (STROBL, 1983).

En la a-Betalipoproteinemia (falta de

INTRODUCCION

síntesis de Apo B o de acoplamiento de ésta apoproteína a las fracciones lipídicas), se produce la acumulación de TG en forma masiva en el hígado, y en el intestino, si en la dieta existen alimentos grasos (IOVINE, 1980).

APOPROTEINA C (Apo C):

Inicialmente fue identificada en las VLDL, descubriéndose posteriormente que están formadas por tres grupos: Apo C-I, C-II y C-III, y a su vez, del tercer grupo se conocen otros 3 subgrupos: C III-0, C III-1 y C III-2. Difieren en su composición en aminoácidos, en los grupos amínicos y carboxílicos terminales, en la reactividad inmunológica, en la estructura primaria y secundaria y en su significación biológica (IOVINE, 1980; BHAGAVAN, 1983; LASTRA, 1985; NESTEL, 1987).

En la actualidad se sabe que las Apo C se encuentran en los Qm, VLDL y HDL, incluso se señalan indicios en las LDL (GUSTAFSON, 1966; BROWN, 1969; EISENBERG, 1975; SCHAEFFER, 1978; ALAUPOVIC, 1980; IOVINE, 1980). Constituyen entre el 25% y el 80% de las apoproteínas de las VLDL (el 3.3% corresponde a las C-I, el 6.7% a las C-II y el 39.9% a las C-III) y entre el 70% y el 90% de las apoproteínas de los Qm plasmáticos, correspondiendo para el total del 66% que señala EISENBERG (EISENBERG, 1975): 15% a las C-I, 15% a las C-II, y 36% a las C-III. El tanto por ciento en las HDL es ya muy pequeño, y oscila entre el 5-10% correspondiendo el 1-3% a las C-I, el 1-3% a las C-II y 3-5% a las C-III (SCHAEFFER, 1978; ALAUPOVIC, 1980; IOVINE, 1980; BHAGAVAN, 1983; NESTEL, 1987).

Se sintetizan en el hígado en casi su totalidad, independientemente de las Apo A y B (WINDMUELLER, 1973; EISENBERG, 1975; JACKSON, 1976; OSBORNE, 1977; EDER, 1981). En conjunto, las apoproteínas C, cumplen un importante papel fisiológico en el transporte de sustancias grasas, y además actúan como cofactores de la enzima clarificante del plasma, de origen extrahepático, LIPOPROTEIN-LIPASA. Esta función es desempeñada en espe-

cial por la Apo C-II que actúa, junto con los fosfolípidos activando ésta enzima. Esto se ha podido demostrar "in vitro", pues al agregar al medio de fosfolípidos y Apo C-II, provoca un aumento de 10 veces de la hidrólisis de los TG no componentes de LP (IOVINE, 1980; LASTRA, 1985; STAHL, 1986).

La Apo C-I activa la lecitín-colesterol aciltransferasa (LCAT) y a una lipoproteína lipasa (LPL) específicamente, y la C-III puede inhibir a la LPL cuando está en gran concentración, pero en pequeñas concentraciones podría ser también activadora de la LPL (GANESAN, 1971; BROWN, 1972; HAVEL, 1973; JACKSON, 1976; IOVINE, 1980; LA ROSA, 1980; OYA, 1981; NESTEL, 1987).

Los Qm de la linfa contienen mayor cantidad de fosfolípidos y menor concentración de Apo C que los del plasma, y van adquiriendo esa apoproteína de las HDL durante su circulación, en tanto pierden parte de sus fosfolípidos. En el intestino se secretan también VLDL con Apo B, de síntesis entérica "de novo", careciendo de Apo C, proteína que van adquiriendo del mismo modo en la circulación. La Apo C, el colesterol libre y los fosfolípidos (en especial la lecitina) son fácilmente intercambiables entre las VLDL y otras LP o tejidos, hecho que explica por qué estos compuestos están presentes cerca o sobre la superficie de las partículas, corroborándose así el modelo clásico generalmente utilizado para explicar la estructura de las VLDL y Qm, es decir, un "CORE" lipídico, recubierto por esta superficie proteica y lípidos polares. Así se puede llegar a la conclusión de que las lipoproteínas de menor superficie contienen menor concentración de Apo C en relación con la Apo B que aquellas de mayor superficie. Por esto, mientras las VLDL tienen una alta proporción de Apo C, las IDL sólo tienen un 5% del contenido protéico total (IOVINE, 1980; BHAGAVAN, 1983; BROWN, 1985; GOLDSTEIN, 1986; NESTEL, 1987).

LIPOPROTEINAS

Conocida la naturaleza poco polar de los

constituyentes lipídicos séricos, se explica que formen complejos con proteínas para poder ser transportados. Estos complejos se denominan lipoproteínas. En ellas se distinguen cuatro componentes principales: colesterol (C), triglicéridos (TG), fosfolípidos (F), ácidos grasos (AG), apoproteínas (Apo) y una pequeña proporción hidrocarbonada. Las apoproteínas son la fracción protéica de las lipoproteínas (IOVINE, 1980; BREWER, 1982; BHAGAVAN, 1983; JUNGEMANN, 1984; STRYER, 1985; NESTEL, 1987).

Se definen las lipoproteínas circulantes como "compuestos lípido-protéico-glucídicos heterogéneos desde el punto de vista físico-químico, inmunológico y metabólico, íntimamente relacionados entre sí, dotados de un papel funcional importante en el transporte de los lípidos y en el mantenimiento de la integridad de las membranas celulares".

Las lipoproteínas son macromoléculas no aisladas e independientes unas de otras, sino integrantes de un espectro de partículas que van variando, apareciendo algunas de ellas como consecuencia de la degradación catabólica de otras. El producto final serían las LDL (BROWN, 1985; GOLDSTEIN, 1986).

La principal función de las lipoproteínas es la de asegurar el transporte de los TG y del C a través del plasma y, posiblemente, a través de los intersticios celulares para algunos de ellos. Este transporte se efectúa desde los órganos productores (intestino e hígado) hacia los tejidos consumidores (tejido adiposo y músculo). El mecanismo de transporte se pone en juego por la interdependencia de los cambios producidos por factores hormonales y nutricionales (BIGORIE, 1979; BHAGAVAN, 1983; STRYER, 1985; NESTEL, 1987). Todas las proteínas involucradas en este transporte son globulinas, con excepción de la que participa en el de los ácidos grasos libres, que es la albúmina sérica. Respecto a la fracción protéica de las lipoproteínas, todos los polipéptidos de las lipoproteínas plasmáticas se encuentran en todas las clases de lipoproteínas, a excepción del polipéptido R-ser, componente principal de las VLDL y LDL

que no se ha aislado a partir de todas las HDL (IOVINE, 1980; BHAGAVAN, 1983; STRYER, 1985).

Clasificación

El estudio mediante ultracentrifugación ha permitido clasificar a las lipoproteínas, según el tamaño y la densidad de las partículas -factores condicionados por la cantidad y naturaleza de la fracción lipídica-, en cuatro tipos principales (Tabla II): a) HDL: Alfa-lipoproteínas o lipoproteínas de alta densidad; b) LDL: Beta-lipoproteínas o lipoproteínas de baja densidad; c) VLDL: Prebeta-lipoproteínas o lipoproteínas de muy baja densidad; d) Qm: Moléculas muy ligeras constituidas esencialmente por lípidos; e) IDL: Lipoproteínas de densidad intermedia. Son residuos de las VLDL y, en condiciones fisiológicas, el organismo las transforma en LDL rápidamente. f) También han sido descritas las VLDL nacientes (VLDL-n) precursora de VLDL, una HDL naciente (HDL-n), una VHDL y subfracciones de HDL (HDL-1, HDL-2, HDL-3) (ANDERSEN, 1979; IOVINE, 1980; EISENBERG, 1982; BHAGAVAN, 1983; NESTEL, 1987).

Otra clasificación se obtiene por la determinación de lipoproteínas por la electroforesis; basada en la movilidad electroforética se separan en cuatro grandes grupos: 1) Quilomicrones; 2) Pre- β -lipoproteínas; 3) β -lipoproteínas, 4) α -lipoproteínas (IOVINE, 1980; BHAGAVAN, 1983; NESTEL, 1987).

Quilomicrones

Son las partículas lipoprotéicas menos densas ($d=940$ gr/l), de gran tamaño molecular, no tienen movilidad electroforética y están compuestas fundamentalmente por lípidos. La fracción protéica supone a lo sumo un 2% de su peso total (0.5-2.5%). La fracción lipídica está compuesta fundamentalmente por TG (80-90% de la fracción lipídica y 80-90% de su peso total) y también por fosfolípidos y colesterol (6-10% y 2-5% respectivamente de su peso total), si do, del último, mayor la

INTRODUCCION

proporción de colesterol libre (CL) que la de colesterol esterificado (CE).

A pesar de su vida media muy corta, 5-15 minutos estimada a partir del turnover de los TG, transporta la mayor cantidad de lípidos diarios, pudiendo decirse que su función principal es el transporte de TG exógenos, procedentes de la grasa de la dieta, desde el intestino a los diversos órganos (PERMANYER, 1972; ALAUPOVIC, 1980; IOVINE, 1980; OYA, 1981).

Tienen su origen en las células epiteliales de la mucosa intestinal tras ingestión de ácidos grasos de cadena larga. Al entrar en la circulación pierden Apo A-I, A-II y A-IV y captan Apo E y C (SOLER, 1975; EDER, 1981).

Los Qm, así como las VLDL, se hidrolizan inicialmente por las lipoproteín lipasas del endotelio capilar de distintos tejidos, pasando los 2/3 de los TG al tejido adiposo. Mientras ocurre la lipólisis y los TG de los Qm y VLDL disminuyen rápidamente, ocurre una

TABLA II.- PROPIEDADES, COMPOSICION Y CLASIFICACION DE LAS LIPOPROTEINAS DEL PLASMA (NESTEL, 1987).

LP	Densidad	Rango de Flotación (Sf)*	Diámetro (nm)	Principales lípidos (% del total)	Apoproteínas	Origen
Qm	<0.95	400	100-500	90% TG	A,B,C	Intestino
VLDL	0.95-1.006	60-400	30-100	60% TG;15% F;20% C	B,C,E	Hígado,Intestino
IDL	1.006-1.019	12-60	25-30	35% TG;45% C;15% F	B,C,E	Catabolismo VLDL,hígado
LDL	1.019-1.063	0-12	20-25	60% C;30% F	B	Catabolismo IDL
HDL	1.063-1.210	F1-10	10	40% F;40% C	A,C,E,D	Intestino,hígado
VHDL	>1.210			F	A	

*: Unidad de flotación Svedberg. Qm: quilomicrones; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad; IDL: lipoproteínas de densidad intermedia; LDL: lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad; VHDL: lipoproteínas de muy alta densidad.

liberación de fosfolípidos, Apo C y posiblemente Apo E, recuperándose parte de las HDL (EISENBERG, 1973; HAVEL, 1973; SCHAEFFER, 1978; EDER, 1981; OYA, 1981).

mitad como CE. La fracción protéica alcanza ya el 10% del peso total, siendo las Apo B y las Apo C las que se encuentran en mayor proporción, Apo E y sólo indicios de Apo A (BHAGAVAN, 1983; NESTEL, 1987).

Pre-β-lipoproteínas (VLDL)

De densidad entre 940-1005 gr/l, tienen una movilidad electroforética entre las alfa y beta LP, a nivel de las alfa-2-globulinas. La fracción lipídica sigue siendo la más importante, aunque no tanto como en los Qm, estando los TG en una proporción de 50-70%, los fosfolípidos del 18-20% y el colesterol del 7 al 20%, la mitad como CL y la otra

Por su gran diámetro produce sueros turbios, opalescentes siendo grandes las variaciones de concentración en suero (20-4.000 mg/dl). Tienen una vida media de 6 a 12 horas y están presentes en el hombre en ayunas y transportan la mayor parte de TG de individuos en ayunas (GUSTAFSON, 1966; WINDMUELLER, 1973; SHELBURNE, 1974; JACKSON, 1976; MARSH, 1976; FELKER, 1977; SCHAEFFER, 1978; ALAUPOVIC, 1980; IOVINE, 1980; EDER,

1981; INFANTE, 1981). Una VLDL-n es considerada precursora de las VLDL (INFANTE, 1981). El origen principal de las VLDL es el hígado, pero también el intestino a nivel ribosómico. Son precursores de LDL con la participación de la lipoproteín lipasa (LPL) y sus productos de degradación serían similares a los de los Qm, aunque estos últimos parecen contener menos colesterol y proteína (EISENBERG, 1973, 1975; SIGURDSON, 1975; GLICKMAN, 1976; GREEN, 1978; SCHAEFFER, 1978; ALAUPOVIC, 1980; IOVINE, 1980; EDER, 1981; INFANTE, 1981; OYA, 1981).

β-Lipoproteínas (LDL)

Así como las HDL constituyen el mayor medio de transporte de fosfolípidos, las LDL transportan la mayor parte de colesterol plasmático (STRYER, 1985).

De densidad 1.006-1.063 gr/l, tienen una movilidad electroforética a nivel de las Beta-globulinas, distinguiéndose dos fracciones: LDL-1 y LDL-2. Su fracción lipídica supone el 65-70%, siendo en ellas el colesterol la parte más importante con el 50% (la mayoría esterificado, siendo escaso el libre) los fosfolípidos el 24% y los TG sólo el 5%. La fracción proteica alcanza ya entre el 20-35%, siendo las Apo B casi exclusiva o única para algunos autores. Un aumento de su concentración en suero no produce opalescencia ni turbidez, siendo su concentración plasmática de 200-400 mg/dl, representan el 50% de las LP y tienen una vida media de 2-5 días (PERMANYER, 1972; EISENBERG, 1975; ALAUPOVIC, 1980; IOVINE, 1980; EDER, 1981; JOHNSON, 1982; BHAGAVAN, 1983; STRYER, 1985; NESTEL, 1987).

La LDL es una partícula esférica cuyo núcleo lipídico lo componen unas 1.500 moléculas del alcohol graso colesterol, cada una de ellas unida por un enlace éster a un ácido graso de cadena larga (GOLDSTEIN, 1986). Este núcleo de ésteres de colesterol está envuelto por una capa de fosfolípidos y de moléculas de colesterol no esterificado. Los fosfolípidos están dispuestos de tal modo que sus

cabezas hidrofílicas se orientan hacia el exterior, lo que permite que las LDL se disuelvan en la sangre o en el líquido intercelular.

Incluida en esta cubierta hidrofílica destaca una molécula de gran tamaño, a la que se le ha dado el nombre de "apoproteína B-100". Es precisamente la "apoproteína B-100" la que reconoce, y a la que se une el receptor de LDL, una glicoproteína (proteína que lleva cadenas de azúcar en su molécula). El receptor abarca todo el espesor de la membrana plasmática de la célula y el centro de unión se proyecta sobre la superficie celular. El enlace se produce incluso a concentraciones de LDL de 10 elevado a (-9) molar. Sólo capta lipoproteínas que lleven la apoproteína B-100 (LDL) u otra proteína emparentada, la apoproteína E (IDL, LDL), ésta última con mayor afinidad (BROWN, 1985).

Al igual que otras proteínas de la superficie celular, el receptor se forma en el retículo endoplásmico; luego se desplaza a través del aparato de Golgi, desde el que pasa a la membrana plasmática. Un extremo del receptor se mantiene anclado en la membrana, con una pequeña porción que se extiende al interior del citoplasma; el resto (incluyendo sus componentes de azúcares) se extienden al medio intercelular. Por procesos que aún no son bien conocidos, las moléculas del receptor se desplazan lateralmente por la membrana plasmática hasta que encuentran "huecos revestidos" -depresiones de la superficie celular revestidas por otra proteína, la CLATRINA-. En estos huecos, la LDL unida a la molécula receptora por la apoproteína B-100, es englobada por la célula por un proceso de endocitosis, continuando el ciclo que lleva a la degradación de la LDL (GOLDSTEIN, 1986). La LDL también puede ser captada por los tejidos por otros mecanismos, como son la endocitosis masiva inespecífica y la captación por macrófagos y células fagocíticas que captan la LDL acetilada con mayor eficiencia (PROBSTFIELD, 1983).

Las concentraciones de LDL de la circulación fetal son reguladas, sobre todo, por la

INTRODUCCIÓN

actividad esteroideogénica fetal suprarrenal (PARKER, 1981; BUSTER, 1983).

Las LDL son productos de degradación de las VLDL en la circulación y normalmente el hígado no las produce. También los Qm pueden ser considerados precursores de LDL. Transportan la mayor parte del colesterol plasmático, casi el 70%, e importante proporción de TG. Además tiene un papel fundamental en el transporte de sustancias liposolubles como la vitamina E (también transportada en menor proporción por las HDL), de forma que la concentración plasmática de LDL es determinante de los niveles sanguíneos de vitamina E. También la mayor parte de vitamina A es transportada por LDL, aunque los ésteres de esta vitamina también son transportados por Qm y VLDL.

Paso anterior a las LDL en el catabolismo de las VLDL, bajo la participación de la LPL, se encuentra una IDL, con una movilidad electroforética a nivel de las β -globulinas, y que no se encuentra normalmente en ayunas (SCHAEFFER, 1978; IOVINE, 1980; EDER, 1981; INFANTE, 1981; DAVIS, 1982; BHAGAVAN, 1983; STRYER, 1985).

α -Lipoproteínas (HDL)

Su concentración en suero es de 125-425 mg/dl en hombres y de 250-650 mg/dl en mujeres. Es la lipoproteína de más alta densidad (1.063-1.210) debido a que su contenido protéico (50%) es elevado. Tienen movilidad electroforética a nivel de las alfa-globulinas. Constituyen el mayor medio de transporte de los fosfolípidos (30%), conteniendo solamente vestigios de colesterol libre (20%), ésteres de colesterol y TG (2-5%). Dentro de la fracción protéica las Apo A son las que se encuentran en una proporción abrumadoramente mayor. También contienen Apo C, Apo D, Apo E y Apo F. ALAUPOVIC (ALAUPOVIC, 1980) señala también la existencia de Apo B en una cantidad de 9 mg%.

La relación ésteres de colesterol/colesterol libre (CE/CL) es mayor que en otras frac-

ciones. Se sintetizan en el hígado e intestino, y su vida media es de 3-5 días, siendo por tanto la LP más estable.

Han sido descritas varias subfracciones: HDL-1, HDL-2 y HDL-3, siendo la proporción lipídica del 60% y la protéica el 40% en las HDL-2, y 45% de lípidos y 55% de apoproteínas en las HDL-3. También se ha descrito una VHDL con movilidad electroforética alfa y que contiene una proporción de proteínas del 80% (Apo A y D), estando la fracción lipídica compuesta en su mayor parte por fosfolípidos y sólo vestigios de CL, CE y TG (BHAGAVAN, 1983; STRYER, 1985).

Como precursora de la HDL ha sido señalada una partícula discoidal con origen en el hígado e intestino, rica en Apo E y pobre en Apo A-I, y con gran cantidad de CL, especialmente cuando la LCAT es inhibida (SHORE, 1957; ALAUPOVIC, 1971, 1980; PERMANYER, 1972; WINDMUELLER, 1973; EISENBERG, 1975; CURRY, 1976; HAMILTON, 1976; Mc CONATHY, 1976; FELKER, 1977; OLOFSSON, 1978; IOVINE, 1980; EDER, 1981; ROSSENEU, 1983; BROWN, 1985). Las HDL se originan también a partir de las VLDL. OYA et al. (OYA, 1981) las señalan como productos finales del metabolismo lipoprotéico bajo la intervención de la LPL y LCAT.

La función más importante es el transporte del CL desde los tejidos que no pueden catabolizarlo al hígado, intestino y piel, donde puede ser excretado. También transporta ácidos grasos de cadena larga. Parece ser que los péptidos R-glu, R-ala y R-val presentes en las HDL activan la LPL en presencia de fosfolípidos (SOLER, 1975; SCHWARTZ, 1978; SURAWICZ, 1979; IOVINE, 1980; EDER, 1981).

Metabolismo de las lipoproteínas

Puede decirse que el ciclo se inicia en el intestino delgado, donde el colesterol de las grasas de la dieta es "empaquetado" en forma de partículas denominadas Quilomicrones (Qm). Los Qm contienen principalmente triglicéridos y algo de ésteres de colesterol, envueltos en una cubierta formada por colesterol, fosfolí-

pidos y proteínas. Parte de los triglicéridos son extraídos en los capilares del tejido adiposo, en donde se almacenan, y en el tejido muscular, en donde se oxidan para producir energía. Los remanentes de los Qm, que contienen una mayor proporción de colesterol esterificado, son captados por receptores especiales en la superficie de las células hepáticas, donde dicho colesterol se reúne en un mismo depósito con el colesterol sintetizado por el propio órgano y el captado de las lipoproteínas. Parte de este depósito de colesterol se secreta al intestino, ya sea en forma de colesterol propiamente dicho, ya como ácidos biliares derivados del colesterol. El resto se combina con triglicéridos para formar las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), que pasan a la circulación. De nuevo se produce una extracción de triglicéridos en el tejido adiposo y muscular, con la consiguiente conversión de las partículas VLDL en lipoproteínas de densidad intermedia (IDL). La reducción en el contenido de estas partículas da lugar a un cierto exceso de "material de empaquetado", que finalmente es reciclado para dar lugar a lipoproteínas de alta densidad (HDL); las IDL tienen sólo una existencia transitoria en el torrente circulatorio, puesto que son captadas rápidamente por el hígado como consecuencia de la fijación a receptores de LDL (GOLDSTEIN, 1986). Se ha demostrado que esta unión tan fuerte a los receptores de las LDL es atribuible a la Apo E, cuya afinidad por el receptor de LDL de la célula hepática es más alta que la de la apoproteína B-100 (BROWN, 1985).

En el hígado, el colesterol de las IDL se metaboliza de la misma manera que el colesterol de los remanentes de Qm (GOLDSTEIN, 1986). Las partículas IDL no capturadas por el hígado permanecen en la circulación mucho más tiempo. Dado un tiempo suficiente, la Apo E se disocia de ellas, transformándose las partículas en lipoproteínas de baja densidad (LDL), cuyo único componente protéico es la Apo B-100. Puesto que la afinidad de la Apo B-100 por los receptores de LDL es menor, las partículas LDL se mantienen en el torrente circulatorio más tiempo que las partículas IDL (permanecen en la circulación unos dos

días y medio sin unirse a los receptores de LDL del hígado y otros tejidos).

Puede decirse que todas estas partículas lipoprotéicas es como si fueran guiadas a través del ciclo por proteínas de superficie, denominadas apoproteínas, que "reconocen" a los receptores en las superficies de las células del hígado y otros órganos. "El número de receptores y su afinidad por las apoproteínas determinan la concentración de colesterol en la sangre".

En el interior de la célula, la proteína receptora se desune y es reciclada hacia la membrana plasmática. La partícula de LDL, incorporada a un lisosoma, es degradada, separándose sus diversos componentes: la proteína identificadora que es hidrolizada para dar lugar a sus diversos aminoácidos, y el éster de colesterol, que es desesterificado, dando lugar a colesterol. Este colesterol se une al colesterol endógeno y el conjunto es incorporado a las membrana celulares o metabolizado para producir ácidos biliares o esteroides. Cualquier exceso de colesterol, o bien es reesterificado, para su almacenamiento, temporal en el interior de la célula, o bien es expulsado de la célula y se combina con los componentes de superficie reciclados de las VLDL para formar HDL. El colesterol es reesterificado en el interior de las partículas HDL, que finalmente se transforman en IDL. Con ello se activa de nuevo todo el proceso metabólico (GOLDSTEIN, 1986).

ENZIMAS MAS IMPORTANTES EN LA DEPURACION DE LIPIDOS DEL PLASMA

LIPOPROTEIN LIPASA (LPL)

Hidroliza en los capilares del tejido adiposo y músculo el enlace éster del triglicérido, liberándose ácidos grasos libres (AGL) y monoglicéridos (Tabla III) (GRETEN, 1982; BROWN, 1985; STAHL, 1986).

La actividad de la LPL en cada tejido está influenciada por factores nutricionales y hormonales. En el ayuno disminuye su activi-

INTRODUCCION

dad en el adipocito y aumenta en el tejido muscular, ocurriendo lo contrario con la ingesta y actividad insulínica. La LPL es activa a nivel de la pared capilar y, bajo condiciones normales, está ausente de la circulación. Esta localización específica probablemente facilita la captación de pro-

ductos lipolíticos (AGL y monoglicéridos por parte de los tejidos).

Es característica de la lipasa de lipoproteína la dependencia en una apoproteína específica, la apo C-II para su actividad óptima. Los ácidos grasos libres suprimen el efecto

TABLA III. ENZIMAS. COFACTORES Y SITIOS DE DEPURACION Y CATABOLISMO DE LOS LIPIDOS (STAHL, 1986)

ENZIMA	COFACTOR	SUSTRATO	LUGAR DE ACTIVIDAD	FUNCION
LPL	Apo C-II	Quilomicrones, VLDL, intralipid	Endotelio, tejidos extrahepáticos	Hidrólisis de TG a AGL y MG
HL	-	HDL, VLDL	Endotelio, hígado	Hidrólisis de TG y F
LCAT	Apo A-I	Lecitina, colesterol	Plasma	Transferencia de AG, síntesis de ésteres de colesterol, catabolismo de la lecitina
Carnitina	-	AG de cadena larga	Mitocondria	Transferencia de AG a través membrana mitocondrial para oxidación
ACAT	-	Colesterol, palmitoleato, oleato	Citoplasma	Esterifica colesterol para que se almacene en la célula

LPL: lipoproteín lipasa; HL: lipasa hepática; LCAT: lecitin-colesterol acil-transferasa; ACAT: acil-CoA:colesterol acil-transferasa.

activador de la apoproteína C-II, lo que conduce a una fijación más débil entre la enzima y la partícula, causando la separación de la partícula de lipoproteína. Esta misma partícula puede, entonces, fijarse nuevamente al endotelio donde puede continuar la hidrólisis, siempre que las concentraciones locales de ácidos grasos libres permanezcan bajas. Durante la lipólisis intravascular los ácidos grasos libres producidos se fijan inmediatamente a la albúmina y son retirados de su lugar de producción y, por tanto, no afectan el índice de lipólisis (STAHL, 1986).

La LPL tiene una capacidad de importancia particular, que es la de cambiar el abastecimiento de ácidos grasos-triglicéridos según las demandas específicas de cada tejido, ya

que no hay mecanismos que controlen la distribución de los AGL circulantes a los tejidos individuales. Es por tanto, no sólo el enzima clave en el retiro de los TG de la circulación, sino que además su actividad proporciona el único medio de dirigir los ácidos grasos de cadena larga a los tejidos individuales según sus necesidades metabólicas específicas (STAHL, 1986).

LIPASA HEPATICA (HL)

Una segunda lipasa que hidroliza los TG-lipoproteína es la lipasa hepática, localizada en el endotelio de los capilares del hígado. El goteo endovenoso de un anticuerpo a la lipasa hepática en la rata, produce no sólo

INTRODUCCION

un aumento muy manifiesto en el contenido de fosfolípidos de las HDL y LDL, sino también incrementa todos los componentes de VLDL incluyendo los TG (Tabla III) (GREYEN, 1982; STAHL, 1986).

La lipasa hepática, según datos obtenidos recientemente en el hombre, participa con la lipasa de lipoproteína en la hidrólisis de los lípidos en las VLDL, IDL y LDL, además de su importante acción en el metabolismo de los fosfolípidos de la HDL-2 del plasma. Así mismo, la lipasa hepática aparece con una función paralela al "role" de la lipoproteín lipasa, en la conversión de VLDL e IDL en LDL (GOLDBERG, 1982; STAHL, 1986).

LECTINA COLESTEROL ACIL-TRANSFERASA (LCAT)

La LCAT se sintetiza en el hígado, aunque se encuentra en mayor concentración en el plasma. Una vez liberada a la circulación va a actuar específicamente sobre los componentes lipídicos de la película superficial de HDL, convirtiendo la lecitina y el colesterol no esterificado en isolecitina y éster de colesterol, siendo la Apo A-I el cofactor enzimático (GRIJALBA, 1984). La lisolecitina abandona la partícula de lipoproteína, se fija a la albúmina y luego se cataboliza, mientras que el éster colesteril altamente no polar, deja la cubierta superficial de HDL y se desplaza al núcleo no polar de la partícula de lipoproteína (Tabla III) (GREYEN, 1982; STAHL, 1986).

La actividad de la LCAT es varias veces superior en plasma que en cualquier otro tejido, existiendo poca actividad enzimática en el hígado (STAHL, 1986). La LCAT purificada no desarrolla actividad enzimática en ausencia de apoproteínas (GLOMSET, 1974; SOLER, 1975; IOVINE, 1980; OYA, 1981).

El mecanismo de acción de la LCAT se basa en la catalización de la formación de ésteres de colesterol en la HDL y con preferencia en su fracción más densa (HDL-3). Los ésteres de colesterol formados son transferidos desde las HDL a las VLDL cambiando a TG. Luego, la

LCAT es importante en la disminución de CL y TG de VLDL y LDL en el plasma (STAHL, 1986).

En el estudio realizado por JAIN (JAIN, 1985) se demuestra que los recién nacidos prematuros presentan un déficit de LCAT. Así mismo, comprueban que la correlación: actividad de la LCAT/edad gestacional es positivamente significativa. Los resultados obtenidos en este estudio sugieren que el déficit de LCAT y la reducción de la formación de ésteres de colesterol en HDL, imposibilita o dificulta el transporte y la distribución del colesterol, TG y fosfolípidos, apareciendo una hiperlipidemia y la acumulación de grasas en los tejidos del recién nacido prematuro. Otros autores (GLOMSET, 1962, 1973; GIONE, 1974; STAHL, 1986) han demostrado, igualmente, que la actividad de la LCAT en el neonato es baja, de ahí su menor capacidad de depuración de colesterol y fosfolípidos del plasma, como acontece en los adultos con déficit de LCAT (NESTEL, 1974; SODHI, 1974).

CARNITINA ACILTRANSFERASA

Los elevados niveles de ácidos grasos libres relacionados con la mejoría de la hidrólisis de los TG, refleja la menor capacidad del neonato prematuro para oxidar ácidos grasos. La etapa final en el catabolismo de los ácidos grasos de cadena larga, su oxidación de agua y dióxido de carbono, ocurre en las mitocondrias y depende de la presencia de carnitina. Los AG de cadena larga pueden cruzar las membranas mitocondriales sólo bajo la forma de acilo-carnitina. Además, las acil-CoA carnitin-transferasas son las enzimas claves en el proceso de la oxidación de los ácidos grasos. La síntesis y almacenamiento de carnitina no están bien desarrollados en el momento del nacimiento. Aunque el abastecimiento materno de carnitina pueda ser suficiente para la oxidación adecuada de los ácidos grasos durante las primeras 48 horas después del nacimiento, los prematuros menores de las 34 semanas de gestación que reciben nutrición parenteral total, desarrollan deficiencia de carnitina dentro de un plazo de seis a diez días de

vida, ya que la carnitina está presente en la leche humana pero no se encuentra en las soluciones disponibles actualmente para la alimentación parenteral (GRETEN, 1982; STAHL, 1986).

Acil-CoA: colesterol aciltransferasa (ACAT)

La partícula LDLc unida a su receptor específico entra en la célula por endocitosis y se fusiona con los lisosomas. En los nuevos lisosomas, lisosomas secundarios, las enzimas hidrolíticas (lipasa ácida, enzimas proteolíticas) degradan en un medio ácido a las LDLc liberándose al citoplasma, fundamentalmente sus componentes monoméricos, aminoácidos y colesterol. El colesterol no utilizado se esterifica en el interior de la célula y se almacena como ésteres de colesterol, reacción que cataliza la ACAT, enzima que es estimulada por el colesterol que proviene de las LDLc. Los ésteres del colesterol contenidos en las LDLc son ésteres de linoleato, mientras que los que se forman en la célula por acción de la ACAT contienen principalmente oleato y palmitoleato (ácidos grasos monoinsaturados) (Tabla III) (GRETEN, 1982; BHAGAVAN, 1983; STRYER, 1985; GOLDSTEIN, 1986; STAHL, 1986).

El colesterol se integra a depósitos celulares donde la célula lo va utilizando para la formación de membranas y en reacciones de

biosíntesis, por ejemplo la síntesis de hormonas esteroideas. Además, el colesterol almacenado en la célula inhibe su síntesis por la vía "de novo" mediante la inhibición de la HMG-CoA reductasa, enzima limitante de la velocidad de esta vía biosintética (BROWN, 1974; BHAGAVAN, 1983). Así mismo, el colesterol que proviene de las LDLc ejerce un control sobre el número de receptores de la membrana celular para estas lipoproteínas, regulando de este modo por un mecanismo de "feed back" la captación celular de LDLc, y por tanto de colesterol. Así se explica que el colesterol no sólo es capaz de satisfacer las necesidades de las células, sino que también impide su propia acumulación al inhibir su síntesis. A pesar de este sistema de control tan complejo, las células acumulan demasiados ésteres de colesterol cuando las concentraciones plasmáticas de LDLc llegan a saturar el mecanismo de captación de estas lipoproteínas, mediado por los receptores de alta afinidad de las membranas celulares. Cuando esto sucede las LDLc entran en la célula por medio de un proceso de fagocitosis inespecífico, denominado "pinocitosis de fase global". Las LDLc que entran por este mecanismo no tiene efecto sobre la regulación de la síntesis "de novo" del colesterol, se activa la ACAT, y se produce una acumulación excesiva de colesterol en la célula de consecuencias patológicas impredecibles (aterosclerosis, infiltración grasa tisular) (BROWN, 1976; GOLDSTEIN, 1974, 1986; BHAGAVAN, 1983).

INFLUENCIA DE DIVERSOS FACTORES
SOBRE
EL METABOLISMO LIPIDICO

Influencias de la edad sobre los niveles plasmáticos de lípidos, apo y lipoproteínas

Las determinaciones de Apo A (A-I y/o A-II) y de Apo B en sangre de cordón han dado como resultado unos niveles siempre inferiores a los del adulto. Estas concentraciones aumentan progresivamente en períodos posteriores. Los niveles de Apo A que se alcanzan

en la primera semana de vida se mantienen hasta el mes de vida.

Estudios hechos en ratas demuestran que la primera LP en detectarse es la LDL, que aparece hacia los 19 días de vida fetal. Hacia los 21 días existe también VLDL y entre el 1 y el 5 días de vida postnatal ya se encuentran las cuatro lipoproteínas descritas en el

adulto. En el género humano, las determinaciones en sangre de cordón demuestran una hipolipoproteinemia global respecto al adulto, lo cual es muy evidente para las LDL e IDL, en cambio se han señalado cifras similares, incluso superiores, para las HDL, en especial la HDL-2. En etapas posteriores, hasta el séptimo día de vida postnatal, las VLDL y LDL suben drásticamente, pudiendo considerarse similares al adulto hacia el mes de vida. El ascenso de HDL resulta bastante más lento. Electroforéticamente, tanto las pre-Beta-LP como las β -LP y α -LP son muy inferiores en el recién nacido respecto al adulto, siendo la fracción α -LP la más importante en el neonato a diferencia del adulto, incluso se ha señalado niveles superiores en cordón umbilical que en la madre (COMPANY, 1972; VAN BIERVLIET, 1980; ARGILES, 1981; DAVIS, 1982; ROSSENEU, 1983; STROBL, 1983).

Los niveles de colesterol total (CT) en sangre de cordón son muy inferiores a los del adulto o la madre. El ascenso apreciado en las primeras horas de vida sigue siendo muy rápido hasta los cinco días de vida, rápido hasta el mes y posteriormente ya de forma lenta. Existen importantes diferencias en los niveles de colesterol total a distintas edades, de manera que algunos autores han señalado que ya al cuarto día de vida hay cifras de colesterol de 150 mg/dl, similares a las del adulto, mientras que para la mayoría, estos niveles no alcanzan los del adulto hasta los 3-6 meses de vida. Los ascensos posteriores, que son muy lentos ya se mueven dentro de la normalidad para el adulto (PAUPE, 1963; COMPANY, 1972; Mc CONATHY, 1976; ANDERSEN, 1979; GINSBURG, 1980; SKRZYDLEWSKI, 1980; VAN BIERVLIET, 1980; JOHSON, 1982; SRINIVASAN, 1982).

Los niveles de TG en sangre de cordón son claramente inferiores a los del adulto o la madre. Entre 10-18 horas tras el nacimiento, en sangre capilar y aún antes de iniciarse la alimentación, los TG suben a 104 mg/dl. No hay unidad de criterios en los días posteriores al nacimiento. Se ha señalado que al cuarto día ya es similar al adulto y también

que al quinto día sigue siendo muy inferior al adulto.

Concentraciones plasmáticas de lípidos, apo y lipoproteínas en los diferentes estados neonatales

Al nacer las proporciones de HDL-c, Apo A-I y Apo A-II son mayores comparadas con los valores del adulto, mientras que las VLDL-c, LDL-c y Apo B aparecen en bajas concentraciones (VAN BIERVLIET, 1981). La asociación de altos niveles de Apo A-II con prematuridad sugiere que el incremento en las Apo A-II está relacionado con el incremento de las concentraciones de colesterol en estos niños, especialmente en la fracción de HDL-c (LANE, 1983).

Los menores niveles de Apo A corresponden a los recién nacidos con peso comprendido entre 2.5 y 4 Kg, y los máximos niveles se han encontrado en los recién nacidos con peso mayor de 4 Kg. Los recién nacidos con pesos menores de 2 Kg y entre 2 y 2.5 Kg presentan niveles intermedios entre los dos grupos anteriores. Al relacionar el peso con la edad gestacional (EG), se observa que los recién nacidos posttérmino AEG y los terminales AEG presentan los niveles más altos. Los recién nacidos a término PEG tienen los niveles más bajos. Niveles altos de Apo B se encontraron en prematuros independientemente del peso, lo que sugiere que la EG es un factor más importante en la producción de elevadas concentraciones de Apo B. Los niveles de Apo C-I disminuyen conforme lo hace el peso y la EG. La Apo C-II importante cofactor para la actuación de la lipoproteína lipasa, va disminuyendo conforme aumenta la edad gestacional, y en cierta medida tiene un importante rol como determinante de los niveles de TG (LANE, 1983). Los recién nacidos pretérmino AEG entre 33 y 37 semanas de gestación presentan al nacer unos niveles de VLDL-c y LDL-c mayores que los de los recién nacidos a término AEG, y estos a su vez algo superiores a los recién nacidos a término PEG. Igual sucede con las HDL-c en dichos grupos (GINSBURG, 1980).

INTRODUCCION

No hay diferencias en los niveles de CT, o éstas no son significativas, entre diferentes grupos de neonatos. Los niveles inferiores corresponden a recién nacidos a término AEG y los mayores a los PEG. La inmadurez supone unos niveles más elevados (GINSBURG, 1980).

Existe una correlación significativa entre los niveles de AGL encontrados en el suero y la edad gestacional, siendo más importante en la segunda hora de vida postnatal (CHRISTENSEN, 1974). Conforme aumenta la madurez se puede afirmar que aumentan los TG. Sin embargo, se han señalado claras diferen-

cias si, además de la madurez, se relacionan con el peso. Así en sangre de cordón, los menores niveles de TG ocurren en los recién nacidos pretérmino AEG y los mayores en los recién nacidos a término PEG. Las concentraciones de TG tras 24 horas desde el nacimiento no son influenciadas por la EG o por el peso.

Efectos de los factores "raza" y "familia" sobre los niveles de lípidos y lipoproteínas

Se han señalado niveles de HDL-c superio-

TABLA IV. NIVELES DE LIPIDOS Y APOLIPOPROTEINAS PLASMATICAS EN NIÑOS HEREDITARIAMENTE PREDISPUUESTOS A ENFERMEDAD CORONARIA (PEROVA, 1988).

Grupo	Qm mmol/l			TG (mmol/l)	Apoproteínas g/l			Apo B/Apo A-I
	Plasma	HDL	LDL		A-I	A-II	B	
* I(n:54)	4.470	1.530	2.570	0.660	1.670	0.364	0.810	0.580
Referencia	±0.77	±0.31	±0.70	±0.33	±0.22	±0.049	±0.21	±0.22
* II(n:127)	4.350	1.36aa	2.610	0.92aa	1.30aa	0.375	0.840	0.666a
TA lábil	±0.69	±0.28	±1.22	±0.33	±0.22	±0.057	±0.23	±0.227
* III(n:125)	4.550	1.40bb	2.76b	0.87b	1.29bb	0.374	0.87b	0.706bb
ECP	±0.82	±0.34	±0.74	±0.37	±0.22	±0.064	±0.25	±0.284
* IV(n:82)	4.520	1.460	2.710	0.80c	1.28cc	0.369	0.840	0.692c
ECP no TA lábil	±0.83	±0.36	±0.72	±0.36	±0.23	±0.07	±0.23	±0.310
* V(n:43)	4.650	1.32dddee	2.87d	0.99dddee	1.30ddd	0.382d	0.93dd	0.732ddd
ECP si TA lábil	±0.82	±0.29	±0.79	±0.38	±0.20	±0.053	±0.29	0.235

Qm: quilomicros; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; TG: triglicéridos; I: escolares examinados en régimen ambulatorio, residentes en Moscú, grupo control; II: grupo con tensión arterial inestable, seleccionados como resultado de un seguimiento ambulatorio a quienes el médico escolar envió para un estudio más profundo debido a problemas de dolor de cabeza, vértigo, cardialgia, fatiga o hipersudoración. Los criterios de selección fueron TAS>130 mmHg y/o TAD>80 mmHg o TAS<90 mmHg y/o TAD<50 mmHg al menos tres veces al mes, si se medían a diario y/o TAS>180 y/o TAD>100 mmHg durante un test de esfuerzo. III: grupo de niños con antecedentes de padres con enfermedad cardíaca (aterosclerosis coronaria o infarto de miocardio antes de los 45 años). Este grupo se subdividió en los grupos IV y V cuando los niños no presentaron tensión arterial inestable, o bien cuando se asoció esta patología respectivamente. Todos los valores vienen expresados mediante media±SEM. Diferencias significativas entre grupos: Grupos I-III: a:p<0.01, aa:p<0.001; Grupos I-III: b:p<0.05, bb:<0.001; Grupos I-IV: c:p<0.01, cc:p<0.001; Grupos I-V: d:p<0.05, dd:p<0.02, ddd:p<0.001; Grupos III-IV: e:p<0.02, ee:p<0.001.

INTRODUCCION

res en niños y adultos negros africanos en comparación con sus paisanos blancos e igualmente mayores niveles de HDL-c en japoneses que en blancos adultos, siendo en cambio iguales dichos niveles si las determinaciones correspondían a sangre de cordón del recién nacido.

No existen diferencias en los niveles de CT entre las distintas razas (blancos, negros y orientales japoneses). Sin embargo, es significativamente importante la influencia de los niveles de CT de los padres sobre los de los hijos desde el final del primer año de vida, presentando una probabilidad 2.7 veces mayor de tener un CT superior a 205 mg/dl aquellos hijos cuyos padres presentan elevados niveles de CT, respecto al resto de los niños de su edad con padres normocolesterinémicos. También un apreciable número de hijos de padres fallecidos por insuficiencia coronaria antes de los 45 años de edad presentan unos niveles altos de CT (BANG, 1971; DE GROOT, 1977; ANDERSEN, 1981; MEDINA, 1983).

Se han señalado leves diferencias entre blancos y negros, siendo ligeramente superiores los niveles de TG en blancos. No hay diferencias entre blancos y japoneses. Los TG en sangre de cordón son independientes de los de la madre, habiendo sido señalado este impedimento de transferencia placentaria incluso en madres hipertrigliceridémicas. Sin embargo, en edades posteriores existe un mayor porcentaje de niños con niveles altos de TG hijos de padres hipertrigliceridémicos o fallecidos antes de los 45 años de insuficiencia coronaria respecto a los hijos de los normotrigliceridémicos (HANSEN, 1964; BANG, 1971; DE GROOT, 1977; MORRISON, 1978; RODRIGUEZ, 1980; ANDERSEN, 1981; CHRISTENSEN, 1981; MEDINA, 1983; ROSSENEU, 1983).

PEROVA et al. (PEROVA, 1988), en un estudio realizado en varios grupos de niños hereditariamente predispuestos a enfermedad coronaria, han comprobado que los hijos de padres con arteriosclerosis coronaria y con inestabilidad tensional presentan cambios en el espectro lipoprotéico muy pronunciados y similares a los que se hallan característica-

mente establecidos en los pacientes con enfermedad coronaria (Tabla IV), y concluyen que la inestabilidad tensional combinada con las alteraciones del perfil de lipoproteínas contribuye a la acumulación de colesterol en la pared arterial, y si estos hallazgos se determinan en niños con historia familiar de

TABLA V. CAUSAS DE HIPERLIPIDEMIAS E HIPERLIPOPROTEINEMIAS SECUNDARIAS EN NIÑOS (SARRIA, 1988)

INFECCIOSAS

- Hepatitis

METABOLICAS

- Enfermedad de Gaucher
- Enfermedad de Tay-Sachs
- Enfermedad de Niemann-Pick
- Glucogenosis
- Cistinosis
- Porfiria intermitente aguda
- Hipercalcemia idiopática
- Lipodistrofia

ENDOCRINAS

- Diabetes mellitus
- Hipopituitarismo
- Hipotiroidismo

HEPATICAS

- Colestasis intrahepática benigna recurrente
- Atresia biliar congénita

RENALES

- Síndrome nefrótico
- Insuficiencia renal crónica
- Síndrome hemolítico urémico

OTROS

- Anorexia nerviosa
- Síndrome de Klinefelter
- Síndrome de Werner
- Síndrome de Hutchinson-Gilford (Progeria)
- Lupus eritematoso sistémico
- Quemaduras
- Tratamiento con esteroides
- Ingesta de alcohol

INTRODUCCION

TABLA VI. CLASIFICACION FENOTIPICA DE LAS HIPERLIPOPROTEINEMIAS (SARRIA, 1988)

FENOTIPO*	LP ELEVADAS	LIPIDOS ELEVADOS	PREVALENCIA INFANCIA
I	Qm	TG	rara
IIa	LDL	C	frecuente
IIb	LDL, VLDL	C, TG	poco frecuente
III	IDL	C, TG	muy rara
IV	VLDL	TG	poco frecuente
V	Qm, VLDL	TG	muy rara

*: (Frederickson); LP: lipoproteínas; Qm: quilomicrones; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad; IDL: lipoproteínas de densidad intermedia; LDL: lipoproteínas de baja densidad; C: colesterol; TG: triglicéridos.

enfermedad coronaria, pueden considerarse como de alto riesgo en la producción de arteriosclerosis.

En niños con antecedentes familiares de obesidad, las tasas medias de LDL-c son levemente más altas, los TG iguales, y prelipoproteínas y demás parámetros más bajos respecto al grupo control (COLOMBO, 1986).

Las tasas circulantes de lípidos y lipoproteínas se pueden afectar por la intervención de diversos factores genéticos que modifican su absorción, metabolismo y catabolismo. Así, es comprensible que las anomalías puedan concentrarse en ciertos grupos familiares, por lo que parece razonable iniciar cierto tipo de acciones en algunos niños con objeto de identificar y, si es preciso, tratar, aquellos desórdenes que clínica o bio-

TABLA VII. RELACION ENTRE LAS DIVERSAS CLASIFICACIONES DE HIPERLIPOPROTEINEMIAS (SARRIA, 1988)

Simplificada	Genética	Fenotípica
Hipercolesterolemia	- Hipercolesterolemia poligénica - Hipercolesterolemia monogénica - Hiperlipemia combinada familiar	IIa IIa IIa, IIb, IV
Hipertrigliceridemia	- Hipertrigliceridemia no familiar - Hiperquilomicronemi familiar - Hipertrigliceridemia familiar - Hiperquilomicronemia e hiperlipoproteinemia con aumento de VDL - Hiperlipemia combinada familiar	IV I IV V IIa, IIb, IV
Hiperlipidemia combinada	- Hiperlipidemia combinada familiar - Disbetalipoproteínemia familiar	IIa, IIb, IV III

químicamente supongan el inicio de un proceso de aterogénesis que dará sus manifestaciones floridas en épocas posteriores de la vida (Tablas V, VI y VII) (WEIDMAN, 1986; SARRIA, 1988).

La relación entre niveles séricos de lípidos durante la edad infantil y cardiopatía coronaria del adulto no está totalmente establecida. En la infancia, las elevaciones de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), las

de muy baja densidad (VLDL), así como los triglicéridos (TG), son las anomalías más habituales (SARRIA, 1988).

Influencias del sexo sobre los niveles de lípidos y lipoproteínas del plasma

No se han encontrado diferencias en sangre de cordón entre ambos sexos ni de HDL, ni de IDL o LDL, o bien son mínimas en edades posteriores, hasta los 17 años. La posterior influencia androgénica en el hombre y estrogénica en la mujer influirá, de manera determinante, en que los niveles de HDL de la mujer adulta sean superiores a los del hombre (BANG, 1971; MILLER, 1981; CRESANTA, 1982; DAVIS, 1982; WALKER, 1982). No existen diferencias apreciables de los niveles de CT entre hombres y mujeres (BANG, 1971; DE GROOT, 1977; MORRISON, 1978) al igual que ocurre con los TG en sangre de cordón, y aunque en edades posteriores los niveles en el hombre son ligeramente inferiores a los de la mujer, es a partir de los 16-17 años cuando las concentraciones disminuyen de manera importante en la mujer (DE GROOT, 1977; MORRISON, 1978).

Ayuno y concentraciones plasmáticas de lípidos, apoproteínas y lipoproteínas

No se han encontrado cambios de Apo A-I ni de HDL-c tras el ayuno (FARISH, 1975; KARLIN, 1976). El ayuno no ejerce influencia significativa sobre los niveles de CT en el período neonatal (COMPANY, 1972; DE GROOT, 1977; GINSBURG, 1980; ELPHICK, 1981). Las concentraciones de TG tras el ayuno son claramente inferiores que si no lo ha habido, aunque algún autor no señala diferencias notables (COMPANY, 1972; SOLER, 1975; DE GROOT, 1977; IOVINE, 1980).

Efectos de la alimentación sobre los niveles séricos de lípidos, apo y lipoproteínas

Ha sido demostrada su influencia ya en edades tempranas de la vida, al séptimo día y

al mes de vida. Se ha comprobado que las Apo B, VLDL-c y LDL-c son significativamente inferiores en los recién nacidos alimentados con fórmulas enriquecidas en ácidos grasos poliinsaturados; en cambio, no se apreciaron diferencias valorables de las Apo A, lo que sugiere la influencia que tienen los diferentes ácidos grasos sobre la síntesis de lípidos y LP en el recién nacido (VAN BIERVLIET, 1981). No obstante, se han encontrado niveles aumentados de VLDL-c y LDL-c en recién nacidos alimentados con fórmula, al pecho o alimentación parenteral, demostrando que el aumento inicial de lípidos en el período postnatal inmediato no se ve influido, en gran medida, por un tipo u otro de alimentación, sino más bien por la existencia de un mecanismo complejo que sería el responsable de los cambios lipídicos de este período (GINSBURG, 1980a).

La influencia de la composición de la dieta especialmente sobre los niveles de AG es ya significativa alrededor del séptimo día de vida, y comienza a ser más pronunciada al mes. Después de 30 días de dieta enriquecida con ácidos grasos poliinsaturados disminuyen las síntesis de apoproteínas y colesterol (VAN BIERVLIET, 1981). En edades posteriores de la infancia y adulto son bien conocidos los efectos que sobre las LP ejercen los distintos alimentos: disminuyen las HDL las dietas ricas en hidratos de carbono y las hipercalóricas, mientras las elevan las dietas pobres en grasas y ricas en fibras e hipocalóricas (OLEFSKY, 1974; GINSBURG, 1980b; HEISS, 1980; MORRISON, 1980; VAN BIERVLIET, 1981).

Aunque ya a las tres semanas los lípidos séricos guardan una estrecha relación con las grasas de la dieta, hay escasas diferencias entre los niveles de CT y TG de los niños alimentados al pecho y aquellos otros alimentados con fórmulas lácteas, siendo los primeros los de niveles más altos. En edades posteriores es más manifiesta la influencia de la dieta. Los ácidos grasos poliinsaturados disminuyen el CT y los TG y los saturados lo elevan. Los niveles de CT y TG son mayores en aquellos niños que toman alimentos abundantes

y espaciados que en los que comen frecuentemente, y en pequeñas cantidades (PAUPE, 1963; SOLER, 1975; FOMON, 1979; VALLS, 1979; GINSBURG, 1980b; IOVINE, 1980; MORRISON, 1980; VAN BIERVLIET, 1981).

Alteraciones lipídicas en situaciones de alto riesgo, acidosis y distrés

SUFRIMIENTO FETAL AGUDO (SFA) O ANOXIA FETONEONATAL

El SFA es aquella situación relacionada con el parto de presentación brusca, que puede ser permanente o transitoria, de etiología diversa y que se caracteriza por hipoxia, hipercapnia, y consecuentemente, acidosis y otras anomalías de la homeostasis y del intercambio gaseoso materno-fetal-placentario (DORAND, 1977; CABERO, 1981a, 1981b, 1982; BRANN, 1986). El término de S.F.A. es sinónimo de los términos de anoxia neonatal, asfisia perinatal, hipoxia o hipoxemia, hipoxia isquémica (VOLPE, 1974, 1976; HILL, 1982) e incluso de acidosis fetal intrauterina (GONZALEZ, 1983), al ser una consecuencia metabólica del SFA. Todos estos términos confluyen en un concepto común como es el del "déficit de oxígeno en el cerebro" (VOLPE, 1974, 1976; DORAND, 1977; CRUZ, 1983; BRANN, 1986).

La anoxia neonatal es de un gran interés por su frecuencia que supera la de los traumatismos obstétricos, ya que eleva la mortalidad perinatal y ocasiona graves lesiones orgánicas dejando secuelas en el sistema nervioso (DORAND, 1977; CABERO, 1981a, 1981b, 1982; FENICHEL, 1982; CRUZ, 1983; BRANN, 1986).

La anoxia o SFA puede clasificarse en: ANOXIA LEVE: duración menor a 5 minutos. Suele ser frecuente en muchos partos y el RN se suele recuperar pronto con algunas maniobras y, normalmente no suele dejar ningún tipo de secuela; ANOXIA MEDIANA: su duración es más o menos de 15 minutos y en estos casos el cerebro si sufre, al haber agotado ya los mecanismos de defensa que pone en marcha ante

el descenso de oxígeno. En este caso, la recuperación es posible y no siempre quedan secuelas; ANOXIA GRAVE: su duración es mayor de 15 minutos; en este caso la recuperación es sólo posible y aquí siempre son de temer graves repercusiones neurológicas (CRUZ, 1983). Para FENICHEL se puede clasificar la anoxia en parcial prolongada y total aguda (FENICHEL, 1982).

Generalmente, la anoxia del recién nacido (RN) es continuación de análoga situación fetal. Las causas más importantes generadoras de anoxia neonatal se pueden agrupar en: a) causas maternas; b) causas funículo-placentarias; c) causas fetales; y, d) causas neonatales. Entre las primeras destacan: disminución de oxígeno en la madre; disminución del aporte de oxígeno por la madre al feto; alteraciones en la distribución vascular materna y déficit de intercambio sanguíneo en el espacio intervelloso (DORAND, 1977; CABERO, 1981a, 1981b, 1982; GONZALEZ-MERLO, 1982; CRUZ, 1983; GONZALEZ, 1983; SANCHEZ, 1985; BRANN, 1986). Entre las segundas destacan las anomalías funículo-placentarias (separación de la placenta, insuficiencia placentaria y alteraciones del cordón) (DORAND, 1977; GONZALEZ-MERLO, 1982; CRUZ, 1983; GONZALEZ, 1983; BRANN, 1986). Por último, entre las causas fetales destacarían: prematuridad, eritroblastosis, infecciones graves, la anemia intensa y malformaciones cardíacas fetales (DORAND, 1977; GONZALEZ-MERLO, 1982; CRUZ, 1983; BRANN, 1986).

Fisiopatología del sufrimiento fetal agudo

El feto obtiene su energía a través, fundamentalmente del metabolismo aerobio de la glucosa, formándose ácido láctico y ácido pirúvico. Cuando en los tejidos existe la adecuada cantidad de oxígeno, el ácido pirúvico entra en el ciclo de Krebs (degradación oxidativa). En condiciones de hipoxia, el ácido pirúvico se degrada a láctico (por la lactico deshidrogenasa) acumulándose de manera progresiva y cuyo resultado será la acidosis del medio interno fetal. Esta particular manera de obtener energía es limitada, ya que

por cada mol de glucosa que es oxidado se forman 38 moles de ATP, mientras que, por cada mol de glucosa metabolizado anaerobiamente, tan sólo se forman 2 moles de ATP (CABERO, 1981a,1981b,1982; GONZALEZ-MERLO, 1982). La deplección de los depósitos de carbohidratos durante el problema hipóxico es un hecho conocido. El principal inconveniente que supone el sistema de degradación anaerobia de la glucosa, aparte de su menor rendimiento, es que genera una importante cantidad de hidrogeniones (GONZALEZ-MERLO, 1982).

Cuando el déficit de oxígeno se establece de forma aguda (circulares, prolapso de cordón, etc.), la primera manifestación será la acumulación de dióxido de carbono, estableciéndose una "acidosis respiratoria", mientras que cuando el déficit es progresivo, el feto pone en marcha unos mecanismos metabólicos, cuyo resultado es el acúmulo de radicales ácidos dando lugar a "acidosis metabólica". Se comprende que puedan coexistir, y de hecho casi siempre aparecen juntas, situación que se denomina "acidosis mixta". Como fuente alternativa para la obtención de energía, el feto recurrirá a la hidrólisis de los triglicéridos, pues una acidosis tisular produce una inhibición de la glucólisis (HILL, 1982).

El feto puede poner en juego ciertos mecanismos compensadores que intenten paliar la asfixia (CABERO, 1981a,1981b,1982). Estos mecanismos incluyen entre otros: Descenso de los niveles tensionales de oxígeno en los vasos umbilicales: con lo cual se forma un gradiente de oxígeno entre la madre y el feto, que favorece la transferencia materno-fetal; aumento transitorio del flujo sanguíneo umbilical, como resultado de un aumento, también transitorio, de la presión arterial durante el inicio de la hipoxemia aguda; "centralización de la circulación", que tiende a mantener el flujo sanguíneo del cerebro, corazón, glándulas suprarrenales, hígado y placenta, para aprovechar en ellos el máximo de oxígeno de que dispone el feto (GALVEZ, 1982) (este mecanismo es de gran importancia para la supervivencia del feto durante la asfixia intraparto) (FISHER, 1977; GONZALEZ-MERLO, 1982); posible descenso en el consumo

de oxígeno fetal durante la hipoxia; utilización de la glucólisis anaerobia por parte del feto, bajo la cual una parte del ácido láctico puede ser transferida a la madre.

Por otro lado, la hipoxia materna aguda y severa incluye una serie de mecanismos compensadores: aumento del flujo uterino e hiperventilación moderada materna, que puede provocar un descenso de la presión arterial de dióxido de carbono materna y fetal, y un aumento ligero de la presión de oxígeno fetal. Si esta hiperventilación es intensa producirá una hipocapnia materna con un descenso en el flujo sanguíneo umbilical y acidosis metabólica fetal.

Desafortunadamente, una hipoxia fetal severa hace que estos mecanismos queden totalmente sobrepasados e insuficientes. Por ello, los cambios fisiopatológicos hemodinámicos y bioquímicos que conlleva la asfixia se van a manifestar en casi todos los órganos de la economía (DORAND, 1977; CRUZ, 1983; BRANN, 1986).

Se modifica el metabolismo y se producen cambios del equilibrio ácido-base provocando las siguientes alteraciones: Acidosis mixta, una acidosis respiratoria (hipoxia más hipercapnia, ésta última producto del ciclo de Krebs y además porque hay una dificultad de eliminación de dióxido de carbono concomitante a la llegada de oxígeno) y una acidosis metabólica secundaria a la anterior, debido a la acumulación de ácido láctico. De menor importancia es el paso a la sangre fetal de metabolitos ácidos procedentes de la madre si ésta presenta acidosis metabólica. Es de instauración rápida y sus consecuencias para el feto son graves. Se manifiesta por descenso del pH, de la presión de oxígeno y bicarbonato, aumento de la presión de anhídrido carbónico y exceso de bases muy negativo (DORAND, 1977; BOTELLA, 1980a,1980b; GALVEZ, 1982; GONZALEZ-MERLO, 1982; BRANN, 1986). Por otra parte, se produce una disminución de la apetencia de oxígeno por la hemoglobina fetal al descender el pH (efecto Bohr), con ello la curva de disociación de ésta se desplaza hacia la derecha, el oxígeno es cedido con

más facilidad a los tejidos, además, queda más hemoglobina libre para actuar como sistema tampón. Se produce, así mismo, aumento de ácidos grasos libres y glicerol en sangre como respuesta metabólica al estrés.

Acontecen diselectrolitemias, v.g. hiperpotasemia ya sea por salida del líquido intracelular de las células afectadas, ya sea por salida de potasio de la célula, en un intento de paliar la acidosis (GONZALEZ-MERLO, 1982).

Hay una respuesta multisistémica a la agresión hipóxica: la respuesta cardiocirculatoria va a provocar alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal. Leves hipoxias, a través de estímulos adrenérgicos, provocan taquicardia seguida de bradicardia por estímulo de los barorreceptores y de los centros vagales. Si la hipoxia persiste, la bradicardia profunda y final se debe a anoxia miocárdica. Se produce una vasoconstricción que centraliza la circulación, pero en la anoxia grave aparece vasodilatación y shock terminal.

En el aparato respiratorio, al mantenerse la hipoxia y elevarse la concentración de dióxido de carbono, se producen estímulos a través del centro respiratorio, que dan lugar al inicio de respiraciones profundas (gasping) en el feto, que si aspira meconio, dado que en el intestino se produce aumento del peristaltismo en respuesta a la anoxia, lo que provoca emisión de meconio, pudiendo sufrir un síndrome de aspiración con distress respiratorio inmediato al nacimiento (crisis recurrentes de apnea y neumopatía grave) (BANCALARI, 1978,1986; GONZALEZ-MERLO, 1982; VOLPE, 1974,1976). En los riñones, la anoxia produce proteinuria como manifestación del sufrimiento parenquimatoso, y oliguria (BRENN, 1981). En el sistema nervioso sufre una "encefalopatía hipóxico isquémica" (DORAND, 1977; ALLAN, 1986; BRANN, 1986). En el hígado acontece una insuficiencia hepática con disminución de la síntesis de factores de la coagulación (protrombina, factor V, VII y fibrinógeno) e hipoproteinemia, que favorecerá la aparición de edemas y hemorragias en

distintos órganos (GROSS, 1977).

Diagnóstico de la anoxia fetoneonatal

Para hacer la valoración exacta de un sufrimiento fetal agudo, durante el periodo prenatal o parto, se debe hacer de modo sistemático y, sobre todo, en aquellos embarazos de alto riesgo, las exploraciones diagnósticas siguientes:

a)-Diagnóstico obstétrico mediante monitoreo del feto durante el trabajo del parto para control de los tonos cardíacos fetales por: auscultación intermitente (se realiza entre las contracciones con el estetoscopio de Pinard, obteniéndose una idea aproximada de la frecuencia cardíaca basal), no obstante es un método inadecuado para reconocer los signos incipientes de sufrimiento fetal agudo (FISHER, 1977). También se realiza para el diagnóstico el registro continuo de la frecuencia cardíaca fetal (FCF) mediante cardiotocometría, método que ha orientado más al clínico en la vigilancia del estado del feto durante el parto. La frecuencia cardíaca fetal normal en situación basal (entre contracciones) oscila entre 120 y 125 latidos/minuto con o sin aceleraciones transitorias y, con o sin Dips tipo I o "espigas" (se entiende por aceleración transitoria el ascenso de más de 20 latidos/minuto y de más de 20 segundos de duración; se acepta como Dip I al descenso de la FCF con la contracción uterina, de más de 25 latidos/minuto, y cuyo decalaje es menor de 18 segundos; "espigas" son caídas de la FCF muy rápidas y de corta duración, de origen vagal, pudiéndose llegar a 90 latidos/minuto). Existen signos incipientes o de alarma que advierten al tocólogo de la presencia de alguna situación desfavorable para el feto (BOTELLA, 1980; CABERO, 1981a,1981b,1982; CRUZ, 1983; JIMENA, 1984).

Los patrones de la FCF de menor a mayor significación patológica son: taquicardia leve con FCF superior a 150-170 latidos/minuto, que es de tipo transitorio y si va seguida de una desaceleración variable o tardía de la FCF asociada con las contracciones uteri-

nas, puede ser compatible con S.F.A.; bradicardia leve con FCF inferior a 110-120 latidos/minuto cuando se asocia a otro patrón patológico (Dip II, ritmo silente), nos puede estar indicando un S.F.A.; la desaceleración variable que no es más que la secuencia de bradicardias transitorias seguidas de taquicardia, suele traducir la adaptación fetal a los cambios hemodinámicos y bioquímicos transitorios provocados por la compresión del cordón umbilical, y si las desaceleraciones tienen lenta recuperación y variabilidad disminuída indican hipoxia grave; la taquicardia grave, con FCF superior a 170 latidos/minuto es un signo de gravedad pues el simpático sólo se estimula por la acción prolongada de la hipoxia; los Dip II son caídas transitorias de la FCF basal de más de 25 latidos/minuto, causadas por las contracciones, en los que el punto de máximo descenso de la FCF está separado del punto de máxima contracción en más de 18 segundos (decalaje), y por lo tanto son patológicos; la bradicardia grave con FCF basal de menos de 4 latidos/minuto es un patrón que se considera de grave riesgo, sobre todo cuando es mantenida; y, el ritmo silente son oscilaciones de la FCF basal de menos de 4 latidos/minuto, que en ocasiones, corresponde a un feto normal y, en otras, a un feto en situación crítica, por lo que el clínico debe considerarlo como grave.

b)-Técnica de Salling (microtoma): el diagnóstico de S.F.A. intraparto sólo puede realizarse a través del estudio del equilibrio ácido-base, detectando la acidosis fetal, que es lo que enmarca al S.F.A., ya que un mismo patrón de FCF puede corresponder a un feto acidótico o no, o a un RN vigoroso o deprimido (BOTELLA, 1980; CRUZ, 1983). La combinación del estudio del trazado de la FCF con la valoración bioquímica del estado del medio interno del feto resulta imprescindible para efectuar un correcto juicio clínico de cada situación. Es necesario hacer un control conjunto del equilibrio ácido-base en el feto y en la madre, para descartar una acidosis prestada (LAILLA, 1984; NAVALES, 1984; NAVARRETE, 1982).

La técnica de Salling consiste en tomar una muestra de sangre de scalp fetal, estudiando los siguientes parámetros bioquímicos (JAMES, 1974; BOTELLA, 1980; GALVEZ, 1982): la presión de oxígeno que disminuye durante el parto de 20 a 17 mm de Hg (se considera como cifra límite 13.5 mm de Hg) y su medición por sí sola no tiene valor excesivo debido al efecto Bohr (WILLCOURT, 1981); la presión de dióxido de carbono que aumenta de 44.5 a 51.1 mm de Hg y la cifra límite es de 70 mm de Hg; las bases tampón disminuyen de 41.1-42.6 mEq/L a 36.9 mEq/L; el bicarbonato estándar disminuye de 20.27 a 16.48 mEq/L; el exceso de bases aumenta negativamente de (-)4.19 a (-)10.13 mEq/L; el pH que es el parámetro más fiable que refleja la presencia de hipoxia fetal y acidosis, presenta una gran correlación con el S.F.A. cuando está por debajo de 7.15 en cuero cabelludo, en presencia de un pH sanguíneo materno normal (FISHER, 1977; CRUZ, 1983). No obstante, parece ser que los diversos autores difieren en cuanto a los valores del pH fetal para diagnosticar un feto con S.F.A., y así, para CABERO ROURA L. (CABERO, 1982) el nivel crítico, a partir del cual se considera que el feto está en acidosis es cuando el pH del mismo se sitúa por debajo de 7.25. Otros autores admiten como cifra límite de pH un valor de 7.20 y por debajo de ésta se aconseja la extracción inmediata del feto (CRUZ, 1983; GONZALEZ, 1983), la medición del ácido láctico tiene un valor similar al del pH como indicador bioquímico de la asfixia perinatal, ya que está aumentado significativamente en niños con asfixia, aceptándose que cifras de lactato superiores a 4 mmol/L pueden ser compatibles con un SFA (PARRILLA, 1980; WILLCOURT, 1981; NAVARRETE, 1983; FERNANDEZ, 1984).

c)-Presencia de meconio en líquido amniótico: es un signo de alarma, pero no de certeza, pues sólo un 50% de aguas teñidas, coinciden en líquido amniótico: es un signo de alarma, pero no de certeza, pues sólo un 50% de aguas teñidas, coincidieron con la presencia de signos ciertos de S.F.A. (BOTELLA, 1980).

Tras el nacimiento, antes de la reanima-

ción, clínicamente el diagnóstico de anoxia neonatal se sustenta en la presencia de una mala readaptación cardiorespiratoria evaluada mediante el test de VIRGINIA APGAR (APGAR, 1953). Este test permite graduar la gravedad de la depresión vital, así como de las medidas necesarias para una correcta reanimación. Al minuto de vida, valores de 10-7 se consideran normales, de 5-3 asfixia grave, de 3-0 asfixia muy grave (CRUZ, 1983). Después de la reanimación las manifestaciones clínicas más frecuentes, secundarias al efecto de la hipoxia, fueron a nivel del sistema nervioso central, siguiéndole en orden de frecuencia, corazón, pulmón, digestivo, riñón y alteraciones de la coagulación (SANCHEZ, 1985).

Se ha demostrado la infiltración grasa en el miocardio de niños que habían sufrido un distress respiratorio, y la presencia de vacuolas grasas en el hígado, más marcadas en el lóbulo derecho, en niños que habían sufrido hipoxia prenatal (AHERNE, 1965).

Determinaciones en sangre de cordón en recién nacidos acidóticos, con pH menor de 7.2, no han señalado diferencias respecto a las Apo A, pero sí niveles inferiores de HDL. Las LDL no sufren variaciones en hijos de madres con gestosis moderada, disminuyendo significativamente en caso de gestosis severa. Hay descensos de Apo A y B en los casos de distress respiratorio, tanto en los nacidos a término como en los pretérmino AEG (LANE, 1983). Se han encontrado niveles elevados de VLDL-c y LDL-c en recién nacidos con asfixia intraparto (ANDERSEN, 1979).

En sangre de cordón no se encuentran diferencias en las concentraciones de CT entre recién nacidos acidóticos (pH menor de 7.2) y no acidóticos sin problemas crónico materno-fetales. Se han señalado niveles de CT en cordón significativamente menores en los recién nacidos de madre con gestosis severa y moderada respecto a los hijos de madres sanas. Se ha visto que existen niveles inferiores en recién nacidos con distress respecto a los normales, en cambio, se encuentran aumentados en la inmadurez (ANDERSEN, 1979; LA ROSA, 1980; SKRZYDLEWSKI, 1980; MARTINSEN,

1981; LANE, 1983). Existe una elevación significativa de TG en aquellos recién nacidos acidóticos con pH sanguíneo menor de 7.2 (ANDERSEN, 1979; LA ROSA, 1980; MARTINSEN, 1981; LANE, 1983).

Apoproteínas, lipoproteínas, colesterol y triglicéridos en la diabetes

ALAUPOVIC P. (ALAUPOVIC, 1980) señala unos niveles muy superiores de Apo B en los enfermos diabéticos respecto a los sanos, siendo las cifras superiores en los diabéticos no insulino-dependientes. Las Apo A-I están disminuidas en los insulino-dependientes y las Apo A-II aumentadas en los no insulino-dependientes, respecto a las personas sanas. EWALD V., et al. (EWALD, 1982) han observado concentraciones de Apo A-I más altas en niños diabéticos, tratados con insulina, que en los sanos. Otros autores como STROBL W, et al. (STROBL, 1985) no encuentran diferencias significativas de Apo A-I, A-II y B entre los niños diabéticos y los sanos. También se han hallado reducciones significativas de Apo D en hijos de madres diabéticas que han sufrido alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en el período postnatal (LANE, 1983).

Los niveles de VLDL y LDL están aumentados y los de HDL descendidos en el enfermo diabético, y se pueden normalizar muy eficazmente mediante tratamiento con insulina por bomba continua (DUNN, 1981; EDER, 1981; SCHULTZ, 1981). Los niveles séricos aumentados de VLDL-c sin incremento de TG séricos sugieren una alteración de la composición de las VLDL (STROBL, 1985). ANDERSEN et al. (ANDERSEN, 1983), encuentran una fuerte correlación entre los niveles de TG y VLDL-c y la regulación metabólica en el niño diabético. STROBL W, et al. (STROBL, 1985), sin embargo, no encuentran diferencias significativas en los niveles de LDL-c y HDL-c entre los niños diabéticos y los sanos. La proporción de LDL-c/HDL-c se correlaciona significativamente con los niveles de Hemoglobina A-1 (indicador del grado de control metabólico). Esto coincide con otras publicaciones en las que diversos autores llegan a la conclusión de que

los niveles de CT y de LDL-c aumentan a medida que se deteriora la regulación metabólica. Los cambios en la concentración de LDL-c y CT tienen mayor probabilidad de reflejar cambios intermedios del control de glucosa, que de las fluctuaciones a corto plazo indicadas por los niveles reales de glucosa en suero, o los cambios a largo plazo reflejados por variaciones en la concentración de Hb A-1. Por tanto, en los niños diabéticos existen relaciones significativas entre lípidos y LP séricas aterogénicas (CT, LDL-c) y el grado de control metabólico, incluso en ausencia de dislipoproteinemia importante. Además existe una correlación estrecha entre LDL-c y CT y las proteínas séricas glucosiladas en los diabéticos debido a una glucosilación de las LDL.

El tratamiento con insulina, mediante perfusión continua, desciende significativamente las concentraciones de TG y CT. Así mismo, el tratamiento convencional con insulina desciende los TG que se encuentran elevados en los diabéticos (DUNN, 1981; SOLTESC, 1982). Existe una fuerte correlación entre los niveles de colesterol y las Apo A-I y A-II en los niños sanos, no ocurriendo esto en los diabéticos (EWALD, 1982).

Los niveles de TG están más bajos en los niños diabéticos tratados (insulino-dependientes) que en los sanos, y las concentraciones de colesterol total y HDL están más altas. En el diabético la concentración de HDL-c, sin embargo, no se correlaciona con la regulación metabólica. La insulina influye sobre tres enzimas esenciales en el metabolismo de la HDL: lipoproteín lipasa, lipasa hepática y LCAT. Los niños diabéticos insulino-dependientes tratados con insulina, presentan unos niveles de insulina periférica elevados, no fisiológicos, que estimularían a la lipoproteín lipasa, la cual actuaría sobre las partículas ricas en TG aumentando indirectamente los niveles de HDL-c en suero. La razón por la que las HDL-c del suero no se correlacionan directamente con la regulación metabólica, y niveles de TG y VLDL-c, se explica por la alteración hepática de la síntesis y degradación de las HDL (ANDERSEN,

1983).

El niño diabético presenta, sin tratamiento, una hipertrigliceridemia cuya etiología no está clara. Se ha establecido la hipótesis de una alteración del turnover de la VLDL-TG durante la disregulación metabólica en los diabéticos insulino-dependientes junto a una reducción de la actividad de la lipoproteín lipasa (ANDERSEN, 1983). No obstante, se han encontrado reducciones importantes en los niveles de TG en niños que han sufrido alteraciones metabólicas de los carbohidratos en el período postnatal (LA ROSA, 1980; MARTINSEN, 1981; LANE, 1983).

Así mismo, se encontraron niveles elevados de LDL-c durante el período de disregulación metabólica en algunos niños mientras en otros permanecían normales, lo que explicaría la falta de correlación entre la regulación metabólica y las concentraciones de LDL-c en el suero, al realizar el estudio conjunto. El riesgo de arteriosclerosis y enfermedad coronaria es muy elevado en los niños que presentan una mala regulación metabólica, y además existe una alta probabilidad de que siga aumentando si esta no se controla (ANDERSEN, 1983).

En hijos de madres diabéticas se encontraron tasas más elevadas de LDL-c, TG y pre- β -lipoproteínas respecto al grupo de control. Mientras los valores de colesterol total, de lípidos totales y de betalipoproteínas se pueden considerar idénticos, la α lipoproteína y la HDL-c presentaban valores más bajos (COLOMBO, 1986).

Influencia hormonal en las concentraciones séricas de lípidos y lipoproteínas

Las HDL disminuyen por el efecto de los andrógenos, progestágenos y tiroxina y aumentan por los estrógenos y glucocorticoides. De diversa manera resultan también afectados los niveles de VLDL y LDL (SOLER, 1975; EDER, 1981; WALKER, 1982). El glucagón y el cortisol disminuyen el CT, mientras que la tiroxina y la insulina lo aumentan (SCHULTZ, 1981).

INTRODUCCION

La insulina y el glucagón disminuyen la concentración de TG; sin embargo, son hipertriglicéridemiantes las catecolaminas, los glucocorticoides y la tiroxina (SOLER, 1975).

Efectos beneficioso del ejercicio físico y perjudicial de la obesidad sobre los lípidos del plasma

El ejercicio físico y la reducción de peso tienen un efecto beneficioso en el sentido de aumentar las HDL, por el contrario, en la obesidad existe una relación inversa. El ejercicio físico disminuye significativamente los niveles de TG (SOLER, 1975; NIZANKOWSKA, 1983).

Lípidos, apoproteínas y lipoproteínas e insuficiencia coronaria

Se acepta universalmente que las HDL y Apo A son antiaterógenas, pues evacúan colesterol de los tejidos, o bien porque compiten con las LDL en la fase de captación de los tejidos. En cambio son aterógenas las LDL y las Apo B (MILLER, 1975; AVORAGO, 1978a, 1978b, 1979, 1981; IOVINE, 1980; EDER, 1981; WEIDMAN, 1981).

Las VLDL como precursoras de LDL, seguramente tienen el aspecto más importante en su potencial aterógeno. El hallazgo de receptores de alta afinidad para Apos B y E en las células de la pared arterial apoya la hipóte-

sis de que los quilomicrones remanentes, que pasan a VLDL, y estas a LDL, son aterogénicos (EDER, 1981; BROWN, 1985; GOLDSTEIN, 1986).

No se puede quitar importancia a los lípidos (CT y TG) en la génesis de la arteriosclerosis y en consecuencia de isquemia coronaria o ictus cerebral, sin embargo, son más decisivos los niveles de apoproteínas y LP; por ejemplo, no es tan decisivo el nivel de CT sérico como el nivel de las HDL para predecir el riesgo de isquemia coronaria (CASTELLI, 1977; AVORAGO, 1978a, 1978b; WALKER, 1982).

Suponen riesgo de isquemia coronaria, enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular periférica: a)-Niveles bajos de Apo A (sobre todo Apo A-I), b)-Niveles bajos de HDL, c)- Niveles elevados de Apo B, d)-Niveles elevados de LDL y e)-Niveles elevados de CT (KANNEL, 1972; MILLER, 1975; SOLER, 1975; CASTELLI, 1977; AVORAGO, 1978a, 1978b, 1979; VERGANI, 1978; WILLIAMS, 1979; SCOTT, 1980; EDER, 1981; SRINIVASAN, 1982; WALKER, 1982). Ese riesgo alcanza especial importancia si se asocian varios de los puntos anteriores de forma negativa.

Algunos autores señalan que el hecho de niveles elevados de Apo B persistentes, comenzando a los 6 meses de edad, aún con diferentes niveles de CT, son de gran valor en la enfermedad coronaria (STRONG, 1969; KANNEL, 1972; GLUECK, 1980; SRINIVASAN, 1982; VARTIANEN, 1982) de ahí que sea conveniente comenzar la prevención de este grave problema desde la infancia.

TRANSPORTE DE METABOLITOS A TRAVES DE LA PLACENTA

La placenta es un órgano altamente especializado, que sirve de conexión entre la madre y el feto desde la implantación hasta su separación definitiva durante el alumbramiento (DANCIS, 1975; ELPHICK, 1978; GONZALEZ-MERLO, 1982; WRIGHT, 1986).

La placenta utiliza los mecanismos que le ofrece su gran versatilidad fisiológica: acelerado metabolismo, alta capacidad endocrina y enorme superficie de intercambio (barrera placentaria), con un selectivo control de la transferencia de sustancias a su

través que dibuja en este órgano una clara polaridad entre la madre y el feto (ELPHICK, 1978; PALACIN, 1984; WRIGHT, 1986).

Mecanismos de transferencia de metabolitos

Desde el punto de vista general, el traslado de sustancias entre la madre y el feto está condicionado por diversos factores principales (TSANG, 1975; PALACIN, 1984): a) Concentración arterial materna, b) Concentraciones arterial y venosa fetales, c) Flujo sanguíneo uterino y distribución, d) Flujo sanguíneo umbilical, e) Disposiciones y valores relativos de ambos flujos, f) Mecanismos de transferencia placentaria, g) Metabolismo (consumo/producción) placentario, h) Condición de barrera placentaria y plasticidad placentaria.

En la placenta humana, el sincitiotrofoblasto no es homogéneo, existiendo zonas especializadas en mecanismos de transferencia. Dichas zonas son llamadas "membranas vasculosincitiales" y representan las zonas α donde el trofoblasto está localmente adelgazado en estrecho contacto con la pared del vaso fetal (MORRIS, 1981), favoreciendo fenómenos de intercambio por simple difusión (por ejemplo: intercambio gaseoso) (GONZALEZ-MERLO, 1982).

El transporte de sustancias libremente difusibles a través de la placenta está limitado por el flujo sanguíneo o por la relación de flujos materno-fetal. En la transferencia mediada por transportadores (transporte activo, difusión facilitada) está limitado por la permeabilidad de la barrera y por la concentración de sustrato (WILKENING, 1982).

El paso de sustancias de la madre al feto puede realizarse varios mecanismos:

Difusión simple o pasiva: Regida por la "ley de Fick" es el paso de un lado a otro de la membrana placentaria condicionado por las concentraciones o gradientes químicos o electroquímicos de las sustancias, que tienden a igualarse a ambos lados. No comporta consumo

de oxígeno (GONZALEZ-MERLO, 1982). La velocidad de transferencia disminuye con el tamaño molecular y la hidrosolubilidad (ejemplo: ácidos grasos, electrolitos, gases).

Difusión facilitada: El paso a través de la barrera placentaria está condicionado también, por una diferencia de concentración a ambos lados de la membrana, pero se realiza a una velocidad muy superior de la que pasaría por difusión simple. Todas las sustancias transferidas por difusión facilitada poseen un cierto componente de difusión simple. Se precisa transportador esteroespecífico (ejemplo: lactato, glucosa) (DANCIS, 1975; TSANG, 1975; GONZALEZ-MERLO, 1982; PALACIN, 1984).

Transporte activo: Contra gradiente, específico, y dependiente de energía. Mediado por transportadores (ejemplo: vitaminas hidrosolubles, aminoácidos, y algunos cationes) (GONZALEZ-MERLO, 1982).

Pinocitosis y endocitosis: Absorción de microgotas del plasma materno del espacio vellositario por las células de la membrana placentaria, que aparecen como vacuolas dentro del citoplasma al microscopio electrónico. El contenido de estas vacuolas puede ser vertido a la circulación fetal o destruido, y parece ser que representa un importante papel en el transporte de globulinas, lipoproteínas, fosfolípidos y otras moléculas de gran tamaño y difícil difusión (DANCIS, 1975; TSANG, 1975; GONZALEZ-MERLO, 1982; PALACIN, 1984).

Pequeños desgarros: Producidos en la membrana placentaria, pueden permitir el paso de hemáties del feto a la madre o a la inversa.

Intercambio de agua y electrolitos: El agua pasa a través de la placenta en respuesta al gradiente osmótico, por mecanismo de libre difusión. Los electrolitos contribuyen a las fuerzas osmóticas que controlan los movimientos de agua, en mayor o menor cuantía, dependiendo de la permeabilidad placentaria a estas sustancias. De modo general, puede decirse que, excluyendo la libre difusión del agua, la barrera placentaria actúa de modo

permisivo protegiendo al plasma fetal de las variaciones en el ambiente electrolítico del plasma materno (GONZALEZ-MERLO, 1982).

Glucosa

Se considera el principal sustrato del metabolismo oxidativo fetal y, aunque existen diferencias inespecíficas, su origen es mayoritariamente materno. Su paso transplacentario es de suma importancia para el mantenimiento de funciones vitales, como son las del cerebro y el corazón fetales, mientras que otros tejidos son capaces de utilizar la oxidación de otros productos, como los aminoácidos (GONZALEZ-MERLO, 1982). La transferencia placentaria de glucosa se da por difusión facilitada, lo cual se ha comprobado en diferentes especies (SCHNEIDER, 1981; SMITH, 1981).

Las concentraciones materna y fetal de glucosa son muy similares, y existen mínimas diferencias que en condiciones de ayuno no exceden de 8 mg/dl en el plasma. El paso transplacentario tiende a equilibrar las glucemias y, el metabolismo y consumo feto-placentario tienden a aumentarlo. Al elevarse los niveles de glucosa en sangre materna, tales diferencias mínimas se mantienen hasta que se alcanzan niveles elevados de glucosa en sangre materna (del orden de 180-200 mg/dl), a partir de los cuales el sistema de transporte placentario se satura, y la concentración fetal no se elevará ya más. Este fenómeno es característico del denominado mecanismo de "difusión facilitada", aunque no requiere energía porque va a favor de gradiente (GONZALEZ-MERLO, 1982). Además también está demostrado un mecanismo de transferencia de glucosa de "difusión simple" (PALACIN, 1984). La placenta sintetiza glucógeno a partir de la glucosa materna, y existe un constante intercambio entre glucosa materna, glucógeno placentario y glucosa fetal (GONZALEZ-MERLO, 1982).

Lactato

El lactato cruza la placenta por difusión facilitada, a favor de gradiente. La concen-

tración de lactato en el plasma fetal es superior a la materna, por lo cual el flujo de lactato, en situación fisiológica, debe ir en el sentido feto-madre (PALACIN, 1984). La placenta produce lactato en cantidad elevada en condiciones de perfecta oxigenación (DIAMANT, 1975). Un 80% de la glucosa que entra en la vía glucolítica es metabolizada hasta lactato, debido a una disminución de la capacidad oxidativa mitocondrial. El lactato es liberado por la placenta de modo que un 90% es vertido al compartimento materno y sólo el 10% al fetal. El feto humano es productor neto de lactato, pues el cociente de consumo de glucosa/oxígeno es muy elevado.

Glicerol

Parece que el paso de glicerol a través de la placenta se da por difusión simple. La concentración plasmática de glicerol en la madre es superior a la fetal. La administración de glicerol a la madre implica su inmediata transformación en glucosa, por lo que las disponibilidades de glicerol para la placenta son muy limitadas (PALACIN, 1984).

Acidos grasos

Los ácidos grasos son metabolizados por las células para la obtención de energía y también son necesarios como elementos estructurales y almacenamiento. Los ácidos grasos pueden provenir: de la madre a través de la placenta (vía de entrada de los ácidos grasos esenciales); de la síntesis por parte del hígado fetal (DANCIS, 1975; TSANG, 1975; HULL, 1978; GONZALEZ-MERLO, 1982; PALACIN, 1984).

La concentración materna de ácidos grasos en plasma es superior a la fetal. En los humanos el paso de ácidos grasos por la placenta es muy limitado. WARSHAW JB, et al. (WARSHAW, 1979) afirman que existe un paso transplacentario de ácidos grasos en base de una diferencia arteriovenosa en sangre de cordón. Este viene determinado por la concentración de ácidos grasos en el compartimento materno (VILLACAMPA, 1982), que a su vez depende, tanto de la actividad de la lipopro-

teín lipasa presente en tejido placentario, como de los ácidos grasos de la dieta de la madre. Las fluctuaciones que durante el curso del día experimentan los ácidos grasos libres circulantes van a influir, lógicamente, en el flujo neto al feto. La afinidad por la albúmina y la cantidad de la misma en los componentes vasculares a cada lado de la placenta son los que determinan el flujo neto en una dirección, no existiendo una captación selectiva de ácidos grasos por el feto (HULL, 1978).

Otro posible mecanismo de transferencia de ácidos grasos de madre a feto por la placenta, supone un estado intermedio de esterificación en la placenta, con una rápida liberación al lado fetal de aquellos. En este mecanismo jugaría un papel fundamental la lipoproteín lipasa placentaria. La función de este enzima se relacionaría tanto con la hidrólisis de triglicéridos maternos como de la propia placenta, asumiendo la placenta un papel de reservorio y moduladora de la composición de las grasas que se suministran al feto (DIAMANT, 1980). Este mecanismo permite la llegada de ácidos grasos y glicerol al feto, ya que ambos son productos de la hidrólisis de triglicéridos.

La contribución de los ácidos grasos al metabolismo oxidativo del feto es mucho más importante que su síntesis en el primer trimestre de gestación. Sin embargo, en el tercer trimestre de embarazo hay requerimientos de ácidos grasos para la formación de estructuras y para el gran crecimiento del tejido adiposo. Los ácidos grasos que atraviesan la placenta junto a los de la lipogénesis endógena se almacenan en el hígado fetal, y de aquí se liberan al plasma donde, por medio de las lipoproteínas, son vehiculizados a los lugares de utilización. La contribución cuantitativa del transporte de ácidos grasos a través de la placenta para el depósito en el último trimestre del embarazo se estima en un 20% (WARSHAW, 1979; LOCKWOOD, 1986).

La placenta segrega una hormona polipeptídica hacia la madre y el feto que es el lactógeno placentario (HPL). Esta hormona, a

través de una modulación de los efectos de la insulina materna, produce disminución de la utilización de glucosa y estimula la liberación de ácidos grasos libres maternos y de aminoácidos. De este modo, los nutrientes quedan disponibles para el feto, siendo sobre todo en periodos de ayuno cuando más aumentan los niveles de HPL (WARSHAW, 1979; MORRIS, 1981; GONZALEZ-MERLO, 1982).

Colesterol

Según GONZALEZ-MERLO, et. al. (GONZALEZ-MERLO, 1982) el colesterol materno cruza la placenta lentamente, y su concentración fetal es menor que la materna debido a que se halla normalmente unido a una β -lipoproteína, cuya concentración fetal es sólo una tercera parte de la materna.

Después de diversos estudios en animales de experimentación, se puede afirmar que hay transferencia libre de colesterol materno-fetal. Se estimó que un 10% del colesterol fetal total del cuerpo de la rata durante la segunda mitad de la preñez provenía de la madre. Sin embargo, la concentración plasmática materna de colesterol no guarda relación con la fetal.

En embarazos humanos normales a término no es posible precisar el porcentaje verdadero del transporte materno-fetal de colesterol (TSANG, 1975), pero se sabe que atraviesa la placenta aunque más lentamente que los ácidos grasos libres, siendo la concentración en el feto menor, lo que pudiera deberse a la reducida presencia de LDL en la sangre fetal (constituye sólo un 30% de la concentración materna). Así mismo, las diferencias en los caracteres raciales, socioeconómicos, geográficos y de la dieta materna tienen poco efecto sobre el colesterol plasmático neonatal (TSANG, 1975). Cuando se eleva la cifra de colesterol en plasma materno, aumenta la transferencia materno fetal, sin embargo, no se sigue de elevación de colesterol en plasma fetal. Se postuló que el aumento del transporte pudo haber inhibido la síntesis endógena de colesterol fetal por un mecanismo de retroalimentación.

INTRODUCCION

En seres humanos, el hígado y las suprarrenales fetales son los sitios más activos de la síntesis endógena de colesterol. La utilización de glucosa para la síntesis endógena de colesterol por la placenta o el feto (sobre todo el cerebro fetal) contrasta netamente con las cifras insignificantes de utilización de glucosa para la síntesis de colesterol por el adulto. La concentración de colesterol (total y fraccionada) en la sangre del cordón umbilical es muy inferior a la del adulto, y la composición de lipoproteínas suele diferir de la observada en adultos (TSANG, 1975).

Cuerpos cetónicos

Las enzimas mitocondriales necesarias para la utilización de cuerpos cetónicos están presentes en el cerebro, riñón, corazón e hígado fetales y en la placenta. En la oveja, la concentración sanguínea arterial de la madre de β -hidroxibutirato es muy superior a la del feto, y también la de cetoacetato. SECOMBE DW., et al. (SECOMBE, 1977) administraron 3-hidroxibutirato- C^{14} a ratas preña-

das, y observaron que el marcaje de lípidos y colesterol en el feto fue muy superior al de la madre, lo que sugiere la direccionalidad de la adsequibilidad de cuerpos cetónicos para el feto (WARSHAW, 1986)

En condiciones de ayuno materno (en ratas) tanto el β -hidroxibutirato como el acetoacetato pueden inhibir la oxidación por el cerebro y otros tejidos fetales de glucosa, lactato y leucina, posibilitando el ahorro de estos sustratos para su uso anabólico (SHAMBAUGH, 1977a, 1977b, 1983). La utilización de cuerpos cetónicos en el feto depende de su concentración.

Lipoproteínas

Las LDL sufren un proceso de internalización por el mecanismo de pinocitosis ya explicado. Se ha demostrado que la placenta humana es capaz de reconocerlas e internalizarlas formando vesículas endocitósicas, las cuales se fusionan a lisosomas, hidrolizándose los componentes de las lipoproteínas (SIMPSON, 1981).

OBJETIVO

El paso de la vida intrauterina a la extrauterina implica, entre otros muchos, complejos y delicados fenómenos de adaptación metabólico-funcionales, un cambio de sustratos energéticos para subvenir a las considerables necesidades impuestas por el metabolismo basal, las pérdidas calóricas, el elevado ritmo de crecimiento y la actividad física de los recién nacidos.

El feto ha ido acumulando aceleradamente tejido adiposo en el último trimestre de la gestación, tejido en el que predominan los triglicéridos (98%) formados fundamentalmente por palmitato y oleato (>70%), compuestos estos de amplia utilización metabólico-energética.

El neonatólogo y el nutriólogo que atienden recién nacidos, sobre todo si estos no completan la gestación y pierden la ocasión de almacenar el ingente paquete energético que supone el acúmulo de tejido adiposo, tienen ante sí un verdadero reto a la hora de subvenir o suplir mediante aportes exógenos la demanda impuesta por las antes mencionadas enormes necesidades energéticas.

El conocimiento, tan sólo parcial, de la transferencia de lípidos a través de la placenta, del transporte plasmático de los mismos, de la actividad de los enzimas que in-

tervienen en este, tales como la lecitin-colesterol-acil-transferasa en el plasma, la acetil-colesterol-acil-transferasa intracelular, las lipoproteín lipasas, y las fosfolipasas, dificulta ajustar los aportes y necesidades de estos compuestos, aún sin tener en cuenta la limitada capacidad de digestión y absorción de las grasas por el recién nacido.

El problema se ve acrecentado cuando se tiene en cuenta que los lípidos no son exclusivamente sustratos energéticos, sino que fundamentalmente forman estructuras de suma importancia biológica y son base o precursores de sustancias con un papel teleológico de trascendentales consecuencias, como podría quedar justificado en el caso del colesterol, que guarda una relación directa con el contenido protéico del sistema nervioso central en los vertebrados, se comporta como un estabilizador anticristalizante de los lípidos que componen las bicapas lipoprotéicas de las membranas celulares y de las monocapas lipoprotéicas de las lipoproteínas del suero incluso a temperatura corporal, y es precursor de hormonas esteroideas y de ácidos biliares. También podría quedar justificado en el caso de los ácidos grasos esenciales o poliinsaturados de la serie w3 y w6 que además de su papel estructural son precursores de prostaglandinas, leucotrienos y tromboxa-

OBJETIVO

nos. Y ello, sin entrar a considerar aquellas vitaminas liposolubles como las vitaminas A, E, D y K que pueden precisar bien de un transportador plasmático específico como la proteína transportadora de retinol en el caso

de la vitamina A, bien carecer de un transportador específico como la vitamina E, que podría formar parte estructural o estabilizadora de las lipoproteínas plasmáticas, al margen de la evidencia de su participación en

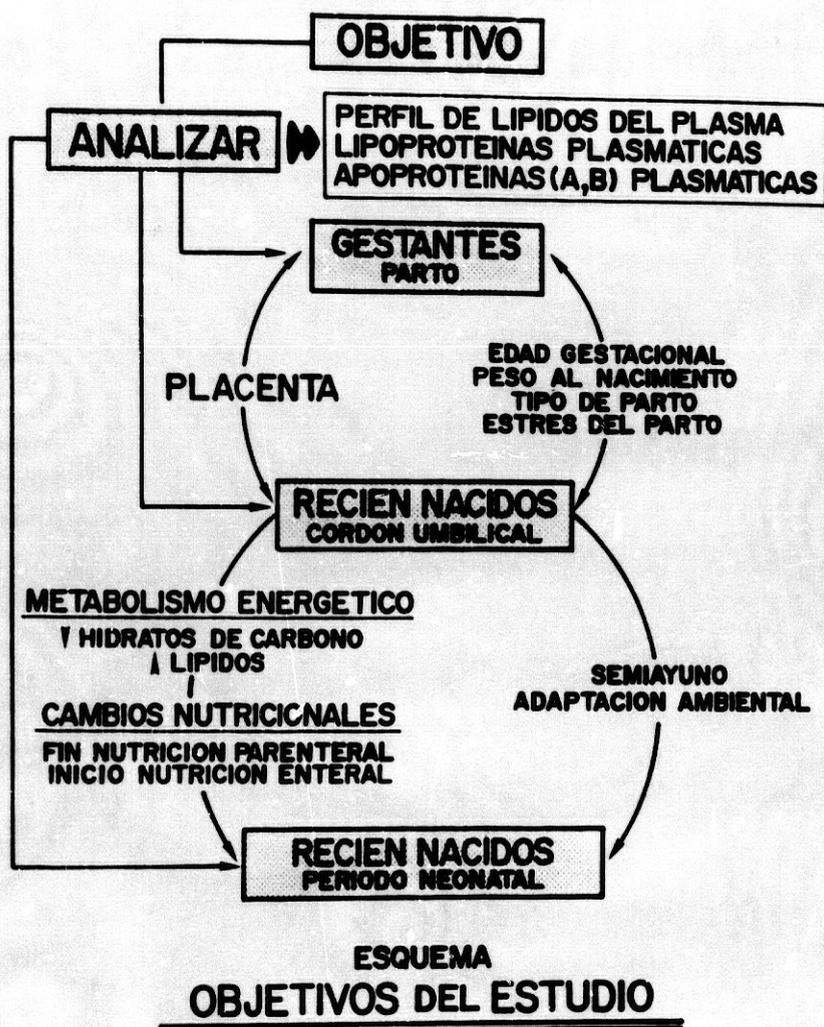


FIGURA 1.- Esquema del objetivo del estudio: Analizar el perfil de lípidos del plasma [colesterol y colesterol unido a lipoproteínas (VLDLc, LDLc y HDLc), triglicéridos y fosfolípidos]; lipoproteínas del plasma de muy baja, baja y alta densidad (VLDL, LDL y HDL respectivamente) y apoproteínas A y B en: a) sangre de vena umbilical de recién nacidos, en función de la madurez fetal (edad gestacional y peso al nacimiento), tipo de parto y el grado de acidosis intraparto, estableciendo las comparaciones y relaciones con los mismos parámetros en la sangre materna en el momento del parto; y, b) en sangre venosa de recién nacidos obtenida en el período neonatal de adaptación (semiayuno y adaptación ambiental) a los cambios de sustratos energéticos que implican el paso de la vida uterina a la extrauterina estudiando las variaciones respecto a los parámetros determinados en cordón umbilical.

la reacción de esterificación del colesterol a las lipoproteínas del plasma mediante la lecitin-colesterol-acil-transferasa que es vitamino E dependiente.

Otro problema adicional, muy a tener en cuenta, es el hecho constatado de los fenómenos de infiltración grasa tisular en forma de triglicéridos o fosfolípidos, en neonatos con independencia de que hayan o no recibido emulsiones grasas intravenosas y con independencia del grado de estrés que pudiera inducir una brusca lipólisis con aumento de lípidos plasmáticos, fenómeno conocido desde hace más de dos décadas y que ha cobrado un renovado interés al no faltar autores que lo incluyen entre los factores patogénicos de la displasia broncopulmonar que complica a menudo situaciones de insuficiencia respiratoria y ventiloterapia en el prematuro.

Estas breves consideraciones acerca de la importancia del metabolismo de los lípidos en el período neonatal justifican plenamente que nuestro grupo de investigación incluido en un proyecto de investigación sobre "Metabolismo y Nutrición Infantil", esté desarrollando una línea de trabajo sobre "Metabolismo de los lípidos plasmáticos en el período perinatal: interequilibrio y factores de riesgo de alteraciones", y cuyos objetivos actuales pueden sintetizarse en los puntos siguientes:

1. Analizar en recién nacidos en el momento del parto (vena umbilical): a) el perfil de lípidos del plasma (CT: colesterol total; VLDLc, LDLc y HDLc: colesterol unido a lipoproteínas de muy baja, baja y alta densidad respectivamente; TG: triglicéridos; F: fosfolípidos; LT: lípidos totales. b) El patrón porcentual electroforético de las lipoproteínas séricas (VLDL, LDL y HDL: lipoproteínas de muy baja, baja y alta densidad o pre- β , β y α lipoproteínas, respectivamente). c) El patrón de apoproteínas del suero (Apo A y Apo B).

2. Analizar en gestantes en el momento del parto: a) el perfil de lípidos del plasma (CT: colesterol total; VLDLc, LDLc y HDLc: colesterol unido a lipoproteínas de muy baja,

baja y alta densidad respectivamente; TG: triglicéridos; F: fosfolípidos; LT: lípidos totales. b) El patrón porcentual electroforético de las lipoproteínas séricas (VLDL, LDL y HDL: lipoproteínas de muy baja, baja y alta densidad o pre- β , β y α lipoproteínas, respectivamente). c) El patrón de apoproteínas del suero (Apo A y Apo B).

3. Analizar en recién nacidos en el período neonatal: a) el perfil de lípidos del plasma (CT: colesterol total; VLDLc, LDLc y HDLc: colesterol unido a lipoproteínas de muy baja, baja y alta densidad respectivamente; TG: triglicéridos; F: fosfolípidos; LT: lípidos totales. b) El patrón porcentual electroforético de las lipoproteínas séricas (VLDL, LDL y HDL: lipoproteínas de muy baja, baja y alta densidad o pre- β , β y α lipoproteínas, respectivamente).

4. Establecer las interrelaciones entre el perfil de lípidos, patrón porcentual de la electroforesis de lipoproteínas y patrón de apoproteínas A y B, determinados en sangre de vena umbilical de los recién nacidos con el de sus respectivas madres.

5. Estudiar la evolución del perfil de lípidos, patrón porcentual de la electroforesis de lipoproteínas y patrón de apoproteínas A y B, determinados en sangre de vena umbilical de los recién nacidos con a la edad gestacional.

6. Analizar las influencias de la lipemia materna sobre el peso fetal al nacimiento.

7. Estudiar las influencias del tipo de parto, según sea un parto vaginal o nacimiento por cesárea, sobre el perfil de lípidos, patrón porcentual de la electroforesis de lipoproteínas y patrón de apoproteínas A y B, determinados en sangre de vena umbilical de los recién nacidos y la posible repercusión en los de sus madres.

8. Analizar las influencias del estrés del parto sobre el perfil de lípidos, patrón porcentual de la electroforesis de lipoproteínas y patrón de apoproteínas A y B, deter-

OBJETIVO

minados en sangre de vena umbilical de los recién nacidos y la posible repercusión en los de sus madres.

9. Establecer la evolución y diferencias del perfil de lípidos y patrón porcentual de la electroforesis de lipoproteínas de recién nacidos en el período neonatal respecto al patrón de estos parámetros bioquímicos determinados en la vena umbilical.

Una vez analizados y estudiados estos

aspectos indicados:

1.- Se expondrán los "resultados" en forma de tablas y gráficos para su mejor lectura y comprensión. 2.- Los resultados se contrastarán, en forma de "discusión", con las aportaciones realizadas por otros autores y expertos en el metabolismo de los lípidos en el período perinatal. 3.- Una vez realizada la discusión de los resultados y en base a los mismos, se extraerán las "conclusiones" más notorias.

MATERIAL Y METODOS

CASUÍSTICA

Se estudian recién nacidos con una edad gestacional entre 28 a 42 semanas, calculada según la fecha de la última regla, y/o el método de DUBOWITZ (DUBOWITZ, 1977), con un peso al nacimiento entre 1000 y 4740 g, y un grado de acidosis intraparto (pH de arteria umbilical) entre 6.75 y 7.36, según el análisis del equilibrio ácido/base y gasometría realizados en un AUTOMATIC BLOOD GAS SYSTEM AVL 940. Bajo estos criterios, 16 recién nacidos fueron pretérmino [<37 semanas de EG: 34.50 ± 0.58 (media \pm SEM) semanas] y 109 nacidos completaron la gestación naciendo a término (≥ 37 semanas de EG: 39.72 ± 0.13 semanas). Cuarenta y ocho tuvieron un sufrimiento fetal intraparto (pHau < 7.20), con una valoración media de pHau: 7.11 ± 0.018 ; y, 67 recién nacidos tuvieron un pHau ≥ 7.20 , con una valoración media de 7.26 ± 0.005 .

Se valora, en muestras obtenidas de sangre de vena umbilical tras el pinzamiento del cordón los parámetros bioquímicos que a continuación se relacionan:

- a) Perfil de lípidos del plasma (CT, VLDL, LDL, HDL, TG y F) (n:125).
- b) La relación porcentual electroforética de lipoproteínas del plasma (VLDL, LDL y HDL) (n:29).

- c) Apoproteínas séricas (Apo A y Apo B) (n:22).

Concomitantemente se obtuvieron muestras de sangre venosa materna en el momento del parto (n:82), para establecer las relaciones existentes entre los parámetros bioquímicos analizados en las muestras de cordón umbilical de los recién nacidos con el de sus respectivas madres. Además, se tuvo en cuenta si el tipo de parto fue vaginal (n:40) o por cesárea lectiva o no (n:42).

De este análisis bioquímico concomitante madre-hijo, se pudieron establecer comparaciones mediante test "t" de STUDENT para muestras apareadas, análisis de correlación "r" de PEARSON y regresión en:

- a) Perfil de lípidos del plasma (CT, VLDL, LDL, HDL, TG y F) (n:82).
- b) La relación porcentual electroforética de lipoproteínas del plasma (VLDL, LDL y HDL) (n:28).
- c) Apoproteínas séricas (Apo A y Apo B) (n:22).

En el período neonatal a los 2.57 ± 0.47 días de vida, en 41 recién nacidos a término (39.39 ± 0.26 semanas de EG) y peso al naci-

miento de 3400±102 g se analiza:

(n:26).

a) Perfil de lípidos del plasma (CT, VLDLc, LDLc, HDLc, TG y F) (n:41).

b) La relación porcentual electroforética de lipoproteínas del plasma (VLDL, LDL y HDL)

Este último grupo analizado se compara con el patrón bioquímico determinado en muestras de sangre de vena umbilical de recién nacidos a término (n:109).

METODO ANALITICO

Recogida de muestras

La extracción de las muestras de cordón umbilical se realizó mediante aspiración de la sangre contenida en un amplio segmento de cordón umbilical, tras ser clampado del extremo placentario y antes del alumbramiento. Las muestras (3 cc de sangre) se recogieron en dos tubos de hemólisis para cada caso: una de vena umbilical (n:125) y la segunda tercera de sangre venosa materna (n:82).

El suero correspondiente se extrajo por

decantación tras centrifugación a 3000 r.p.m. durante cinco minutos, y el análisis del lipidograma se realizó de inmediato.

Las muestras (1.5 ml de sangre venosa) de los recién nacidos en el período neonatal se obtuvieron en el contexto de los escrutinios clínicos rutinarios para descartar sepsis, poliglobulias, diselectrolitemias, etc. y con la correspondiente autorización de los padres tras ser informados.

Material de Laboratorio

Termostato pacisa; Espectrofotómetro LKB, modelo 7400; Centrifuga Beckman, modelo TJ-6; Fuente de electroforesis tipo "SHANDON SOUTHERN", Vokan[®], Ref. SAE 2761; Cámara de electrofores. "TITAM GEL CHAMBER", Helena

Laboratories Beaumont[®] (Texas, USA), N^o catálogo 4063; Densitómetro "CELOSYSTEM SEBIA[®]" marca Atom (Francia); Micropipetas automáticas; Tubos de centrifuga; Tubos de hemólisis; y, reactivos.

Reactivos

COLESTEROL: Reactivo BOEHRINGER INGELHEIN DIAGNOSTIKA:

- 25 mmol/L de fenol.
- 0.25 mmol/L de 4 aminoantipirina.
- 5 mmol/L de peroxidasa.
- 100 mmol/L de colesterol oxidasa.
- 150 mmol/L de colesterol esterasa.
- 30 mmol/L de Tampón fosfato.
- pH=6.5±0.1

HDLc: Reactivo BOEHRINGER INGELHEIN DIAGNOSTIKA compuesto por reactivo precipitante que contiene 0.55 mmol/L de ácido fosfotúngstico y 25 mmol/L de cloruro de magnesio y reactivo del colesterol.

TRIGLICERIDOS: Reactivo BIOMAN:

- Disolución tampón a pH=8.6.
- 1.5 mmol/L de ATO.P.
- 4 mmol/L de NAD⁺.
- 500 U/L de Diaforasa.
- 360 U/L de glicerol kinasa.
- 14000 U/L de glicerol-1-fosfato deshidrogenasa.
- 15x10000 U/L de lipasas.
- 0.5 mmol/L de iones magnesio.
- 0.5 mmol/L de INT (azul de yodo-nitrotetrazolio).

FOSFOLIPIDOS: Reactivo BIO-MERIEUX:

- 20 mmol/L de Tris pH 7.8.

MATERIAL Y METODOS

- 3 mmol/L de surfactante.
- 10 mmol/L de fenol.
- 2000 UI/L de colinoxidasa.
- 600 UI/L de fosfolipasa D.
- 1000 UI/L de peroxidasa.
- 0.5 mmol/L de amino-4-antipirina.

ELECTROFÓRESIS DE LIPOPROTEINAS (VLDL, LDL y HDL):

- Kit comercial: "LIPOFILM-SE31A" de Atom (Francia).

APOPROTEINA A (Apo A): Placas M-PARTIGEN para Inmunodifusión radial simple de BEHRING.

- 5 µl de suero humano estándar de

Apolipoproteína A (liofilizado).

- Placas M-Partigen para la determinación de Apo A provistas de antisuero específico de Apo A (α -lipoproteína/HDL) preparadas en placas de gel-agar.
- 0.5 ml de agua destilada.

APOPROTEINA B (Apo B): Placas M-PARTIGEN de BEHRING para Inmunodifusión radial simple.

- 5 µl de suero humano estándar de Apolipoproteína B (liofilizado).
- Placas M-Partigen para la determinación de Apo B provistas de antisuero específico de Apo B (β -lipoproteína/LDL) preparadas en placas de gel-agar.
- 5ml de agua destilada.

Procedimiento de análisis:

COLESTEROL: Prueba colorimétrica enzimática para la determinación del colesterol total en el suero y plasma. Método CHOD/pap.

Fundamento de la prueba (ALLAIN, 1974) (Figura 2). La quinonimina, producto resultante de la reacción, es un colorante rojo que posee el máximo de extinción a 500 nm.

Técnica.- La prueba ha sido realizada por semimicrométodo, empleando 10 µl de suero y mezclándolos con 1000 µl de reactivo. Paralelamente se hace un standard con una concentración conocida de colesterol. El blanco se obtiene con 1000 µl de reactivo. La mezcla se incuba a 37°C durante 10 minutos. La lectura se realiza en espectrofotómetro a 500 nm de longitud de onda, ajustando a 0 con el blanco reactivo.

Cálculo.- La concentración de colesterol se obtiene mediante la siguiente fórmula: $C=200 \Delta EM/\Delta Est$. La valoración se hace en mg/dl.

HDLc.- Determinación de HDLc en suero y plasma mediante reactivo precipitante. Determinación enzimática del colesterol seguidamente.

Fundamento de la prueba (LOPES-VIRELLA, 1977): Los quilomicrones y las lipoproteínas

de muy baja densidad (VLDL) y de baja densidad (LDL) contenidas en la muestra se precipitan por acción del ácido fosfotúngstico y cloruro de magnesio. El sobrenadante obtenido, después de centrifugar, contiene las lipoproteínas de alta densidad (HDL), cuyo colesterol se valora con el reactivo del colesterol anteriormente citado.

Técnica.- La prueba ha sido realizada por semimicrométodo, empleando 200 µl de suero mezclándolos con 500 µl de reactivo precipitante. Se deja reposar 10 minutos, procediéndose a centrifugar a 4000 r.p.m. como mínimo durante 10 minutos. Seguidamente se mezcla 100 µl de sobrenadante claro con 1000 µl de reactivo de colesterol. El blanco se obtiene con 100 µl de agua destilada junto a 1000 µl de reactivo de colesterol. Paralelamente se hace un standard con una concentración conocida de colesterol. La mezcla se incuba a 37°C durante 10 minutos. La lectura se realiza como anteriormente hemos citado.

Cálculo.- La concentración del colesterol se obtiene mediante la siguiente fórmula: $C=50 \Delta EM/\Delta Est$, valorando el resultado en mg/dl.

TRIGLICERIDOS.- Prueba colorimétrica totalmente enzimática realizada en el suero o el

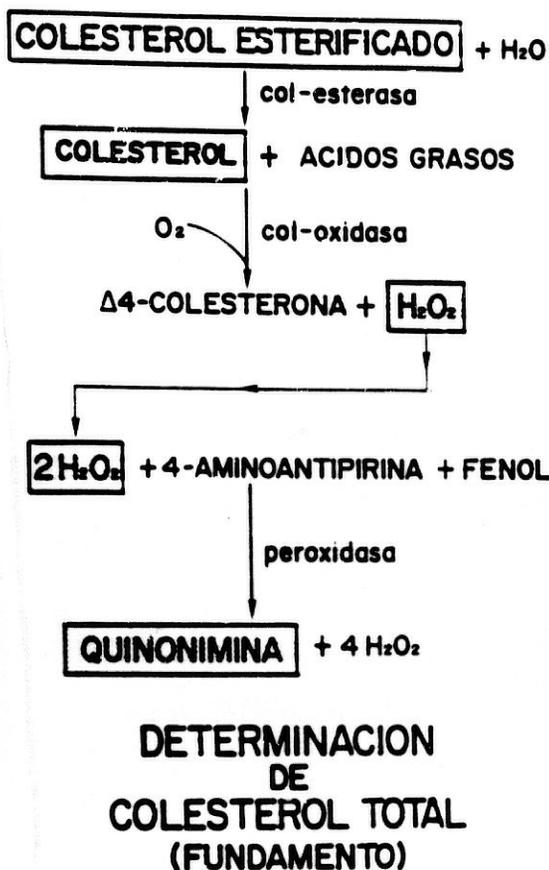


FIGURA 2.- Esquema de las reacciones químicas, base del fundamento, para la determinación (semimicrométrica) por colorimetría de la concentración de colesterol del plasma (ALLAIN, 1974)

plasma. Los triglicéridos son hidrolizados enzimáticamente por lipasas. El indicador es Formazán, formada a partir del INT y NADH bajo acción catalítica de la diaforasa. Fundamento de la prueba (HOPPE, 1980) (Figura 3).

Técnica.- Se mezclan . μl de suero problema con 1000 μl de reactivo. El blanco se obtiene

con 1000 μl de reactivo. Se incuba a temperatura ambiente durante 20 minutos. La lectura se hará en los 10 minutos siguientes en el espectrofotómetro a 500 nm.

Cálculo.- La concentración valorada en mg/dl nos da la fórmula siguiente : $C = \frac{200AM}{Ast}$.

FOSFOLIPIDOS.- Determinación enzimática de los fosfolípidos.

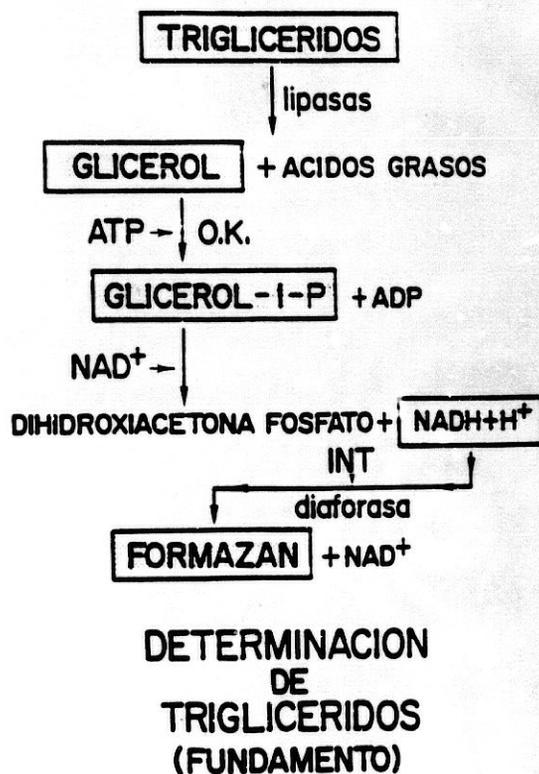
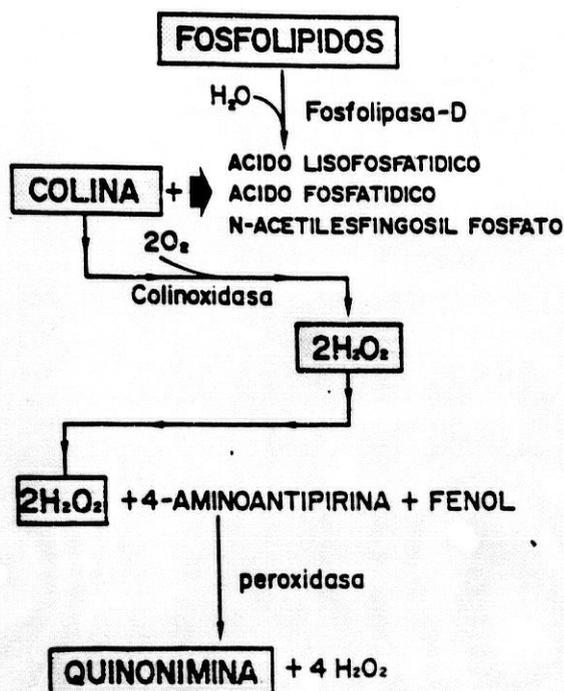


FIGURA 3.- Esquema de las reacciones químicas, base del fundamento, para la determinación (semimicrométrica) por colorimetría de la concentración de triglicéridos del plasma (HOPPE, 1980).

Fundamento de la prueba (TAKAYAMA, 1977) (Figura 4): Los fosfolípidos (lecitina, lisolecitina y esfingomielina) son hidrolizados



DETERMINACION
DE
FOSFOLIPIDOS
(FUNDAMENTO)

FIGURA 4.- Esquema de las reacciones químicas, base del fundamento, para la determinación (semimicrométrica) por colorimetría de la concentración de fosfolípidos del plasma (TAKAYAMA, 1977).

por la acción de la fosfolipasa D, originando colina libre que se determina por la reacción de Trinder.

Técnica.- La prueba se ha realizado mezclando 10 µl de suero problema con 1000 µl de la solución de trabajo. El blanco lo constituye 100 µl de solución de trabajo. El tubo patrón contiene 10 µl de reactivo standard y 1 ml de solución de trabajo. La intensidad de coloración debido a la quinonimina es proporcional

al contenido de fosfolípidos, el cual se obtiene midiendo la absorción del calor a 500 nm.

Cálculo.- La concentración de los fosfolípidos se calcula mediante la siguiente fórmula: $C = 310 \cdot \Delta T / \Delta Est.$

VLDLc y LDLc.- Su determinación es fácil, conocida la correlación establecida por otros investigadores (FRIEDWALD, 1972), y utilizada por otros autores con los que se cotejan nuestros resultados (BAEZA, 1986; CENAL, 1986; COLOMBO, 1986), que relaciona el CT, HDLc y TG con la $LDLc: LDLc = CT - (TG/5 + HDLc).$

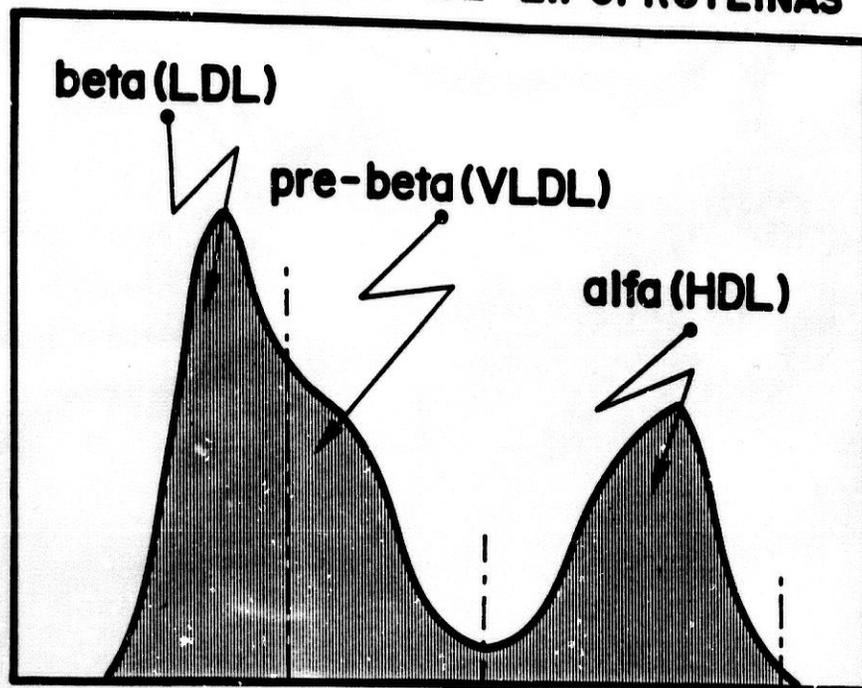
ELECTROFORESIS DE LIPOPROTEINAS (VLDL, LDL y HDL: Técnica basada en el método de HALPERIN, STOLIAR, GOSMAN y WIKINSKI, y descrita "in extenso" por IOVINE y MOLLERACH EN 1980 (Figura 5).

APOPROTEINA A (Apo A): Prueba basada en el principio de inmunodifusión radial simple para la determinación de apoproteína A en suero y plasma.

Fundamento de la prueba: Técnica de MANCINI (HUDSON, 1978). El reactivo de Apolipoproteína A M-Partigen contiene un antisuero específico para la apolipoproteína A (α_2 -lipoproteína/HDL) preparado en una lámina de gel-agar lista para su uso. Este antisuero se obtiene inmunizando por pases a conejos, corderos y otros animales. El suero problema se pone en contacto con este antisuero en la lámina gel-agar, y tras un período de 1-2 días se produce una inmunodifusión de la Apo A en base a una reacción Ag-Ac.

Técnica: La prueba ha sido realizada sobre una placa de agar-gel preparada con 12 "pocillos". El pocillo número 1 se rellena con 5 µl de suero humano de Apo A diluido 1/2 (control). La Apo A de suero humano estándar para el control se debe conservar entre +2 y +8°C y reconstruir exactamente con 0.5 ml de agua destilada.

ELECTROFORESIS DE LIPOPROTEINAS



fracción	relación (%)	rangos de referencia
Qm	0,1	0 - 0
VLDL	25,5	0 - 21,7
LDL	39,7	48,1 - 73,7
HDL	33,7	23,0 - 34,2

FIGURA 5.- Patrón porcentual de la electroforesis de las lipoproteínas del plasma de vena umbilical de los recién nacidos. En la columna de la derecha se relacionan las fracciones analizadas (Qm: quilomicrones; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad o prebeta-lipoproteínas; LDL: lipoproteínas de baja densidad o beta-lipoproteínas; HDL: lipoproteínas de alta densidad o alfa-lipoproteínas). En la columna central la relación porcentual determinada. Y, en la columna de la derecha los rangos de referencia.

Los depósitos del 2 al 12 se rellenan con 5 μ l en cada caso de los sueros problema en la dilución 1/2 y 1/5.

La lectura se realiza a los 2 días de la

reacción. tras producirse la inmunodifusión, se mide el diámetro de los precipitados con una seguridad de 0.1 mm, usando una lupa "Mini Comparater 7x Peak" de uso común en radioinmunoanálisis.

Cálculo y Evaluación: La lectura de las concentraciones de Apo A se corresponde con el diámetro de los precipitados, que se comparan con la tabla de valores de referencia que se adjunta con el reactivo, y se multiplica por el factor de dilución respectivo. Los resultados son reales cuando el valor que se encuentra para el suero humano control de Apo A en el "depósito" 1 queda comprendido en el rango de confianza que se establece en la tabla de valores específicos para suero humano control de Apo A (Figura 6).

APOPROTEINA B (Apo B): Prueba basada en el principio de inmunodifusión radial simple

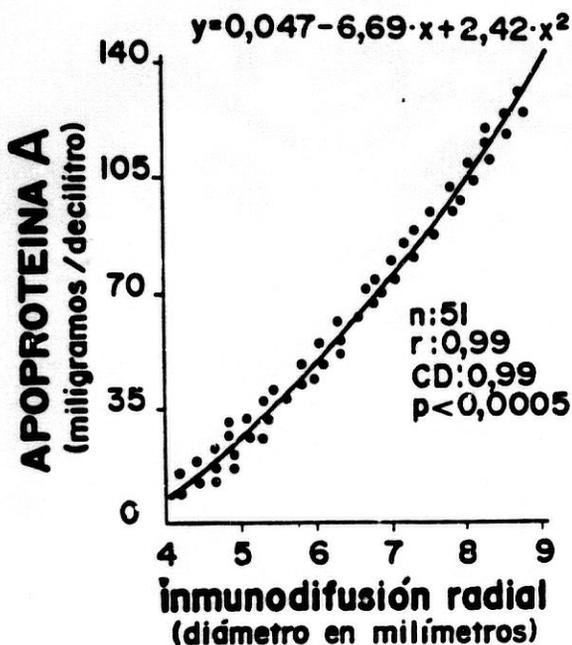


FIGURA 6.- Correlación de "orden N" obtenida a partir de los datos de referencia de las placas para inmunodifusión radial simple (M-PARTIGEN® de BEHRING) que permite el cálculo de las concentraciones de Apoproteína A (miligramos/decilitro) en función del diámetro (milímetros) de la inmunodifusión medida mediante la lente "Mini Comparater 7x Peak".

para la determinación de apoproteína B en suero y plasma.

Técnica: La prueba ha sido realizada sobre una placa de agar-gel preparada con 12 "pocillos". Tras abrir el sobre de aluminio por la marca señalada, se agita y se deja abierto durante 5 minutos a temperatura ambiente para favorecer cualquier condensación de agua que pudiera haber penetrado en el sobre. El pocillo número 1 se rellena con 5 μ l de suero humano de Apo B diluido 1/2 (control) que se estandariza en el rango comprendido entre 7 y 97 mg/dl. La Apo B de suero humano estándar para el control se debe conservar entre +2 y +8°C.

Los depósitos del 2 al 12 se rellenan con 5 μ l en cada caso de los sueros problema en la dilución 1/2 y 1/5.

Después de un período de 5 días en el que se produce la inmunodifusión, se mide el diámetro de los precipitados con una seguridad de 0.1 mm, usando una lupa "Mini Comparater 7x Peak" de uso común en radioinmunoanálisis.

Fundamento de la prueba: Técnica de MANCINI (HUDSON, 1978). El reactivo de Apolipoproteína B M-Partigen contiene un antisuero monoespecífico para la apolipoproteína B (β -lipoproteína/LDL) preparado en una lámina de gel-agar lista para su uso. Este antisuero se obtiene inmunizando por pases a conejos, corderos y otros animales. El suero problema se pone en contacto con este antisuero en la lámina gel-agar, y tras un período de 5 días se produce una inmunodifusión de la Apo A en base a una reacción Ag-Ac.

Cálculo y Evaluación: Cada diámetro se corresponde con una concentración en mg/dl de Apo B que queda reflejada en la tabla de valores de referencia que se adjunta con el reactivo. Los resultados son reales sólo si el valor encontrado para el "pocillo" 1 de plasma humano control cae dentro del rango de confianza que aparece en la tabla. Tras este paso las concentraciones de las muestras a examinar se obtienen de la tabla de referen-

cia por equivalencia al diámetro de precipitado medido. Si los diámetros del precipitado son pequeños ($D=4-5$ mm) el error absoluto de la determinación de la concentración puede ser mayor de 0.1 mm (Figura 7).

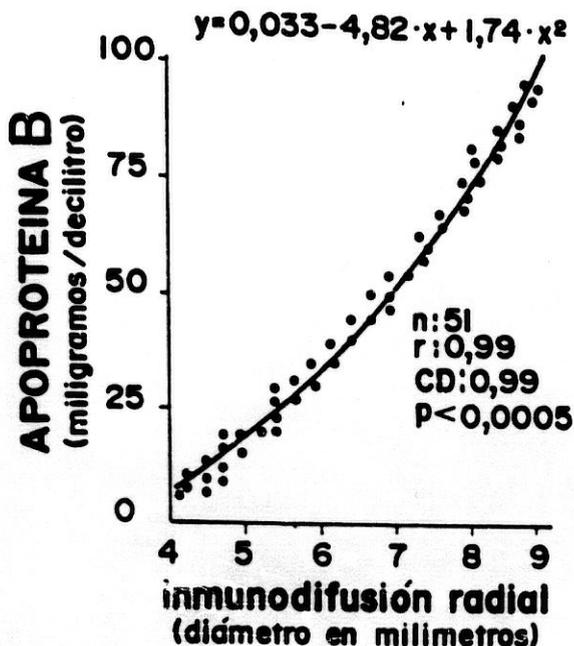


FIGURA 7.- Correlación de "orden N" obtenida a partir de los datos de referencia de las placas para inmunodifusión radial simple (M-PARTIGEN de BEHRING) que permite el cálculo

de las concentraciones de Apoproteína B (miligramos/decilitro) en función del diámetro (milímetros) de la inmunodifusión medida mediante la lente "Mini Comparater 7x Peak".

METODO DE ANALISIS BIOESTADISTICO

Se han tomado criterios paramétricos y no paramétricos de la casuística y los resultados de laboratorio, aplicándose para su tabulación y análisis (DIEM, 1975; SOKAL, 1979; CARRASCO, 1983; MARTIN, 1986), un programa estadístico ABSTAT y utilizado en ordenadores AMSTRAD PC1512DD e INVES 640.

Tests aplicados

- Media (\bar{x}), Desviación standard (DS) y Error standard de la media (SEM).
- Análisis de la varianza.
- Test "t" de Student.
- Test "t" de datos apareados.
- Criterios de Bonferroni y/o Test de Welch.
- Test exacto de Fisher.
- Correlación lineal simple de Pearson.
- Correlación lineal múltiple (por el método de mínimos cuadrados).
- Regresión de orden-N.
- Comparación mediante la transformación de "r" en "z" de FISHER.

RESULTADOS

CONCENTRACIONES MEDIAS DEL PERFIL DE LIPIDOS, DISTRIBUCION DEL COLESTEROL EN LAS LIPOPROTEINAS SERICAS, PORCENTAJE DE COLESTEROL UNIDO A LIPOPROTEINAS DEL SUERO, INDICES ATEROGENICOS, PATRON PORCENTUAL ELECTROFORETICO DE LAS LIPOPROTEINAS SERICAS Y CONCENTRACIONES DE APOPROTEINAS (A y B) EN RECIEN NACIDOS EN EL MOMENTO DEL PARTO

En la Tabla VIII se recopilan las concentraciones medias, el error estándar de la media (\pm SEM) y los valores mínimos y máximos de la edad gestacional (EG), peso al nacimiento, grado de estrés intraparto (pHau: pH de arteria umbilical), perfil de lípidos, distribución del colesterol en las lipopro-

teínas séricas, porcentaje de colesterol unido a las lipoproteínas del suero, índices aterogénicos, y patrón porcentual electroforético de las lipoproteínas séricas, y apoproteínas séricas A y B de 125 muestras obtenidas de sangre de vena umbilical de recién nacidos en el momento del parto.

CONCENTRACIONES MEDIAS DEL PERFIL DE LIPIDOS, DISTRIBUCION DEL COLESTEROL EN LAS LIPOPROTEINAS SERICAS, PORCENTAJE DE COLESTEROL UNIDO A LIPOPROTEINAS DEL SUERO, INDICES ATEROGENICOS, PATRON PORCENTUAL ELECTROFORETICO DE LAS LIPOPROTEINAS SERICAS Y CONCENTRACIONES DE APOPROTEINAS (A y B) EN MUJERES GESTANTES EN EL MOMENTO DEL PARTO:

En la Tabla IX se resumen los valores medios del perfil de lípidos, distribución del colesterol en las lipoproteínas séricas, porcentaje de colesterol unido a lipoproteínas, índices aterogénicos, y patrón porcen-

tual electroforético de las lipoproteínas séricas, así como las concentraciones de apoproteínas A y B en muestras obtenidas de sangre venosa de gestantes en el momento del parto.

RESULTADOS

TABLA VIII. EDAD GESTACIONAL (EG); PESO AL NACIMIENTO; GRADO DE ACIDOSIS INTRAPARTO (pHau: pH de arteria umbilical); ESTADO VITAL NEONATAL (TEST DE V. APGAR); PERFIL DE LIPIDOS, COLESTEROL UNIDO A LIPOPROTEINAS, PORCENTAJE DE COLESTEROL UNIDO A LIPOPROTEINAS, INDICES ATEROGENICOS, PATRON PORCENTUAL ELECTROFORETICO DE LIPOPROTEINAS Y APOPROTEINAS (A y B) DEL SUERO (VU: VENA UMBILICAL) DE RECIEN NACIDOS EN EL MOMENTO DEL PARTO.

	n	x	SEM	RANGO
EG (semanas)	125	39.04	0.21	28-42
PESO (gramos)	125	3300	55.77	1000-4740
pHau	115	7.20	0.01	6.75-7.36
APGAR 1'	125	-	-	1-10
LIPIDOS SERICOS				
CT (mg/dl)	125	68.02	1.49	33-115
TG (mg/dl)	125	50.06	1.82	13-135
F (mg/dl)	107	117.03	2.66	49-201
LT (mg/dl)	107	230.71	4.13	122-361
TG/CT+F	107	0.28	0.01	0.08-0.85
VLDLc (mg/dl)	125	10.11	0.39	2.60-28.0
LDLc (mg/dl)	125	30.51	1.18	0.00-68.0
HDLc (mg/dl)	125	27.39	0.86	8.00-55.0
VLDLc (% de CT)	125	15.84	0.76	4.19-53.51
LDLc (% de CT)	125	43.64	1.16	0.00-68.75
HDLc (% de CT)	125	40.51	1.05	16.06-76.00
VLDLc+LDLc/HDLc	125	1.69	0.07	0.31-5.23
CT/HDLc	125	2.69	0.08	1.12-6.25
LDLc/HDLc	125	1.20	0.06	0.00-3.38
ELECTROFORESIS LIPOPROTEINAS				
VLDL (%)	29	9.36	3.26	0.00-55.60
LDL (%)	29	56.84	3.04	15.30-80.90
HDL (%)	29	34.06	2.20	0.30-52.70
APOPROTEINAS				
Apo A (mg/dl)	22	129.77	6.82	63.50-185.0
Apo B (mg/dl)	22	37.20	2.95	20.00-77.00
Apo B/Apo A	22	0.29	0.02	0.19- 0.61

n: número de casos; x: media; SEM: error estándar de la media; EG: edad gestacional; pHau: pH de arteria umbilical; CT: colesterol total; TG: triglicéridos; F: fosfolípidos; LT: lípidos totales; TG/CT+F: relación del interequilibrio de los lípidos del suero;

VLDLc: colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad; LDLc: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; HDLc: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; VLDLc, LDLc, HDLc (% de CT): porcentaje de colesterol unido a lipoproteínas del suero; VLDLc+LDLc/HDLc: índice de la distribución del colesterol en las lipoproteínas séricas; CT/HDLc y LDLc/HDLc: índices aterogénicos; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad; Apo A: apoproteínas A; Apo B: apoproteínas B.

TABLA IX. PERFIL DE LIPIDOS, COLESTEROL UNIDO A LIPOPROTEINAS, PORCENTAJE DE COLESTEROL UNIDO A LIPOPROTEINAS, INDICES ATEROGENICOS ELECTROFORESIS DE LIPOPROTEINAS Y APOPROTEINAS (A y B) DEL SUERO (SANGRE VENOSA) DE GESTANTES EN EL MOMENTO DEL PARTO.

	n	x	SEM	RANGO
LIPIDOS SERICOS				
CT (mg/dl)	82	231.54	5.61	129-347
TG (mg/dl)	82	223.35	8.08	76-498
F (mg/dl)	66	252.36	5.14	172-373
LT (mg/dl)	66	708.47	16.89	458-1071
TG/CT+F	66	0.45	0.02	0.15-0.95
VLDLc (mg/dl)	82	44.67	1.62	15.2-99.6
LDLc (mg/dl)	82	131.47	4.82	53-250
HDLc (mg/dl)	82	57.66	1.54	23-91
VLDLc (% de CT)	82	19.50	0.67	7.6-45.4
LDLc (% de CT)	82	55.18	0.88	31.0-70.9
HDLc (% de CT)	82	25.31	0.68	10.4-39.2
VLDLc+LDLc/HDLc	82	3.25	0.15	1.55-8.60
CT/HDLc	82	4.22	0.15	2.36-9.60
LDLc/HDLc	82	2.41	0.12	0.97-6.70
ELECTROFORESIS LIPOPROTEINAS				
VLDL (%)	29	18.79	1.76	0.0-38.9
LDL (%)	29	53.82	2.14	30.6-80.5
HDL (%)	29	27.32	1.17	12.6-40.1
APOPROTEINAS				
Apo A (mg/dl)	24	275.02	11.12	170-365
Apo B (mg/dl)	24	147.68	9.66	56.2-250
Apo B/Apo A	24	0.55	0.04	0.17-0.94

n: número de casos; x: media; SEM: error

estándar de la media; CT: colesterol total; TG: triglicéridos; F: fosfolípidos; LT: lípidos totales; TG/CT+F: relación del interequilibrio de los lípidos del suero; VLDLc: colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad; LDLc: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; HDLc: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; VLDLc, LDLc, HDLc

(% de CT): porcentaje de colesterol unido a lipoproteínas del suero; VLDLc+LDLc/HDLc: índice de la distribución del colesterol en las lipoproteínas séricas; CT/HDLc y LDLc/HDLc: índices aterogénicos; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad; Apo A y Apo B: apoproteínas A y B.

CONCENTRACIONES MEDIAS DEL PERFIL DE LÍPIDOS, DISTRIBUCION DEL COLESTEROL EN LAS LIPOPROTEINAS SERICAS, PORCENTAJE DE COLESTEROL UNIDO A LIPOPROTEINAS DEL SUERO, INDICES ATEROGENICOS, Y PATRON PORCENTUAL ELECTROFORETICO DE LAS LIPOPROTEINAS SERICAS EN RECIEN NACIDOS DURANTE EL PERIODO NEONATAL

En la Tabla X se recogen las características de madurez fetal (EG: edad gestacional y Peso al nacimiento) y el grado de estrés intraparto según el pHau y se refieren los valores medios del perfil de lípidos, distribución del colesterol en las lipopro-

teínas séricas, porcentaje de colesterol unido a lipoproteínas, índices aterogénicos, y patrón porcentual electroforético de las lipoproteínas séricas de muestras obtenidas de sangre venosa de recién nacidos en el período neonatal.

COMPARACION DEL PERFIL DE LÍPIDOS, DISTRIBUCION DEL COLESTEROL UNIDO A LIPOPROTEINAS E INDICES ATEROGENICOS DEL SUERO (VU: VENA UMBILICAL) DE RECIEN NACIDOS Y SUS MADRES AL FINAL DE LA GESTACION (PARTO)

Perfil de lípidos plasmáticos (CT, TG, F y LT)

El colesterol total (CT) en suero obtenido de vena umbilical de recién nacidos resultó de 65.83 ± 1.86 mg/dl (CV: 25.56%; rango: 33-115; asimetría: 0.39 y kurtosis: 3.03) y en sus madres de 231.54 ± 5.61 mg/dl (CV: 21.94%; rango: 129-347; asimetría: 0.40 y kurtosis: 2.45) valor más elevado y estadísticamente significativo (test "t" de muestras apareadas: n:82; t:29.17; p<0.0005) (Tabla XI).

La concentración de triglicéridos (TG) en suero de vena umbilical de recién nacidos resultó de 51.16 ± 2.50 mg/dl (CV: 44.27%; rango: 13-135; asimetría: 1.05 y kurtosis: 4.77) y en sus madres de 223.35 ± 8.08 mg/dl (CV: 32.75%; rango: 76-4.98; asimetría: 1.03 y

kurtosis: 5.15) (test "t" de muestras apareadas: n:82; t:20.22; p<0.0005) (Tabla XI).

La concentración de fosfolípidos (F) en suero de vena umbilical de recién nacidos fue de 106 ± 2.96 mg/dl (CV: 22.12%; rango: 59-172; asimetría: 0.73 y kurtosis: 3.74) y en sus madres de 263.48 ± 5.22 mg/dl (CV: 15.73%; rango: 172-373; asimetría: 0.27 y kurtosis: 2.66) (n: 63; t: 26.08; p<0.0005) (Tabla XI).

La concentración de lípidos totales (LT) en suero de vena umbilical de recién nacidos resultó de 217.13 ± 5.14 mg/dl (CV: 18.79%; rango: 122-319; asimetría: 0.30 y kurtosis: 3.10) y en sus respectivas madres de 714.60 ± 17.24 mg/dl (CV: 19.14%; rango: 458-1071; asimetría: 0.69 y kurtosis: 3.10) (n: 63; t:

RESULTADOS

TABLA X. EDAD GESTACIONAL (EG); PESO AL NACIMIENTO; GRADO DE ACIDOSIS INTRAPARTO (pHau: pH de arteria umbilical); DIAS DE VIDA EN EL MOMENTO DE LA TOMA DE LA MUESTRA; ESTADO VITAL NEONATAL (TEST DE V. APGAR); PERFIL DE LIPIDOS, COLESTEROL UNIDO A LIPOPROTEINAS, PORCENTAJE DE COLESTEROL UNIDO A LIPOPROTEINAS, INDICES ATEROGENICOS Y ELECTROFORESIS DE LIPOPROTEINAS DEL SUERO (SANGRE VENOSA) DE RECIEN NACIDOS EN EL PERIODO NEONATAL.

	n	x	SEM	RANGO
EG (semanas)	41	39.39	0.26	37-43
PESO (gramos)	41	3400	102	2140-4500
pHau	41	7.18	0.02	6.92-7.42
Dias de vida	41	2.57	0.47	0.06-16.1
APGAR 1'	41	-	-	1-10
LIPIDOS SERICOS				
CT (mg/dl)	41	106.24	5.00	42-182
TG (mg/dl)	41	97.59	7.19	32-259
F (mg/dl)	41	169.93	6.50	92-269
LT (mg/dl)	41	373.76	15.94	177-683
TG/CT+F	41	0.35	0.02	0.10-0.64
VLDLc (mg/dl)	41	19.52	1.44	6.40-21.8
LDLc (mg/dl)	41	54.93	3.60	17-103
HDLc (mg/dl)	41	31.85	1.78	10-54
VLDLc (% de CT)	41	18.79	1.04	4.9-36.8
LDLc (% de CT)	41	50.05	1.53	20.7-68.9
HDLc (% de CT)	41	31.15	1.56	11.5-54.9
VLDLc+LDLc/HDLc	41	2.67	0.25	0.82-7.70
CT/HDLc	41	3.67	0.25	1.8-8.70
LDLc/HDLc	41	1.93	0.17	0.5-5.40
ELECTROFORESIS LIPOPROTEINAS				
VLDL (%)	26	27.78	2.16	7.9-54.7
LDL (%)	26	34.24	2.23	11.7-61.0
HDL (%)	26	35.96	2.38	2.5-58.6

n: número de casos; x: media; SEM: error estándar de la media; EG: edad gestacional; pHau: pH de arteria umbilical; CT: colesterol total; TG: triglicéridos; F: fosfolípidos; LT: lípidos totales; TG/CT+F: relación del interequilibrio de los lípidos del suero; VLDLc: colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad; LDLc: colesterol unido a

lipoproteínas de baja densidad; HDLc: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; VLDLc, LDLc, HDLc (% de CT): porcentaje de colesterol unido a lipoproteínas del suero; VLDLc+LDLc/HDLc: índice de la distribución del colesterol en las lipoproteínas séricas; CT/HDLc y LDLc/HDLc: índices aterogénicos; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad.

TABLA XI. COMPARACION (TEST "t" DE DATOS APAREADOS) DEL PERFIL DE LIPIDOS, COLESTEROL UNIDO A LIPOPROTEINAS E INDICES ATEROGENICOS DEL SUERO ENTRE RECIEN NACIDOS (VENA UMBILICAL) Y SUS RESPECTIVAS MADRES (SANGRE VENOSA) EN EL MOMENTO DEL PARTO.

LIPIDOS	MADRES x ± SEM	RECIEN NACIDOS x ± SEM
CT (mg/dl)	231.54 ± 5.61	65.83 ± 1.86 *
TG (mg/dl)	223.35 ± 8.08	51.16 ± 2.50 *
F (mg/dl)	263.48 ± 5.22	106.30 ± 2.96 *
LT (mg/dl)	714.60 ± 17.24	217.13 ± 5.14 *
TG/CT+F	0.45 ± 0.02	0.30 ± 0.02 *
VLDLc (mg/dl)	44.67 ± 1.62	10.38 ± 0.54 *
LDLc (mg/dl)	131.47 ± 4.82	30.08 ± 1.37 *
HDLc (mg/dl)	57.66 ± 1.54	25.30 ± 0.99 *
VLDLc (% de CT)	19.50 ± 0.67	16.91 ± 1.07 *
LDLc (% de CT)	55.18 ± 0.88	44.66 ± 1.26 *
HDLc (% de CT)	25.31 ± 0.68	38.42 ± 1.04 *
VLDLc+LDLc/HDLc	3.25 ± 0.15	1.78 ± 0.08 *
CT/HDLc	4.22 ± 0.15	2.78 ± 0.09 *
LDLc/HDLc	2.41 ± 0.12	1.28 ± 0.06 *

x: media; SEM: error estándar de la media; *: nivel de significancia, p<0.0005; CT: colesterol total; TG: triglicéridos; F: fosfolípidos; LT: lípidos totales; TG/CT+F: relación del interequilibrio de los lípidos séricos; VLDLc: colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad; LDLc: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; HDLc: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; VLDLc, LDLc, HDLc (% de CT): porcentaje de colesterol en las lipoproteínas del suero;

RESULTADOS

VLDLc+LDLc/HDLc: relación de la distribución del colesterol en las lipoproteínas del suero; CT/HDLc y LDLc/HDLc: índices aterogénicos.

26.96; $p < 0.0005$) (Tabla XI).

La relación por cociente entre la concentración de TG y la suma de las concentraciones de F más CT (TG/CT+F) resultó significativamente más baja en los recién nacidos que en sus respectivas madres: 0.30 ± 0.02 (CV: 50.48%; rango: 0.08-0.85; asimetría: 1.29 y kurtosis: 5.56) vs 0.45 ± 0.02 (CV: 29.99%; rango: 0.15-0.95; asimetría: 0.99 y kurtosis: 5.74) (n: 63; t: 6.05; $p < 0.0005$) (Tabla XI).

Distribución del colesterol en las lipoproteínas plasmáticas e índices aterogénicos

La distribución del colesterol unido a lipoproteínas en las muestras de vena umbilical de los recién nacidos fue como sigue: VLDLc: 10.38 ± 0.54 mg/dl (CV: 47.5%; rango: 2.6-28; asimetría: 1.28 y kurtosis: 5.34); LDLc: 30.08 ± 1.37 mg/dl (CV: 41.13%; rango: 4-68; asimetría: 0.36 y kurtosis: 3.20) y HDLc: 25.30 ± 0.99 mg/dl (CV: 35.61%; rango: 8-52; asimetría: 0.60 y kurtosis: 3.44) y en sus madres los valores fueron de 44.67 ± 1.62 mg/dl (CV: 32.75%; rango: 15.2-99.6; asimetría: 1.03 y kurtosis: 5.15) (n: 82; t: 20.10; $p < 0.0005$); 131.47 ± 4.82 mg/dl (CV: 33.17%; rango: 53-250; asimetría: 0.60 y kurtosis: 2.80) (n: 82; t: 20.36; $p < 0.0005$) y 57.66 ± 1.54 mg/dl (CV: 24.13%; rango: 23-91; asimetría: -0.13 y kurtosis: 2.41) (n: 82; t: 18.10; $p < 0.0005$) respectivamente (Tabla XI).

El índice CT/HDLc en el suero de vena umbilical de los recién nacidos resultó de 2.78 ± 0.09 (CV: 29.91%; rango: 1.47-6.25; asimetría: 1.52 y kurtosis: 6.29) y el de sus madres fue de 4.22 ± 0.15 (CV: 32.68%; rango: 2.35-9.61; asimetría: 1.93 y kurtosis: 7.53) (n: 82; t: 7.78; $p < 0.0005$) y el índice LDLc/

HDLc en los recién nacidos fue de 1.28 ± 0.06 (CV: 45.86%; rango: 0.24-3.38; asimetría: 0.90 y kurtosis: 4.38) y el de sus respectivas madres de 2.41 ± 0.12 (CV: 44.90%; rango: 0.96-6.70; asimetría: 1.84 y kurtosis: 7.10) (n: 82; t: 7.65; $p < 0.0005$).

El valor de estos dos índices aterogénicos es equivalente tanto en los recién nacidos como en sus respectivas madres dada la correlación lineal simple y directa en ambos grupos [para los recién nacidos: (n: 82; r: 0.87; CD: 0.76; $F_{exp 1,80}$: 259; t: 16.12; $p < 0.0005$; regresión: $y = 0.61 \cdot x - 0.43$) y para sus madres: n: 82; r: 0.96; CD: 0.91; $F_{exp 1,80}$: 854; t: 29.22; $p < 0.0005$; regresión: $y = 0.75 \cdot x - 0.75$] (Tabla XI).

La relación proporcional del colesterol unido a VLDL, LDL y HDL en los recién nacidos resultó de $16.91 \pm 1.07\%$ (n: 82; CV: 31.38%; rango: 7.6-45.39; asimetría: 1.04 y kurtosis: 6.04), $44.66 \pm 1.26\%$ (n: 82; CV: 14.57%; rango: 31.06-70.98; asimetría: -0.44 y kurtosis: 3.27) y $38.42 \pm 1.04\%$ (n: 82; CV: 24.28%; rango: 10.41-39.15; asimetría: -0.24 y kurtosis: 2.79), y en sus respectivas madres del $19.50 \pm 0.68\%$ (n: 82; CV: 31.39%; rango: 7.61-45.39; asimetría: 1.04 y kurtosis: 6.04), $55.18 \pm 0.89\%$ (n: 82, CV: 14.57%; rango: 31.06-70.98; asimetría: -0.44 y kurtosis: 3.27) y $25.31 \pm 0.68\%$ (n: 82; CV: 24.28%; rango: 10.41-39.16; asimetría: -0.24 y kurtosis: 2.80). La comparación de esta distribución proporcional del colesterol en las lipoproteínas del recién nacido fue estadísticamente distinta a la de sus madres (t: 2.10, $p < 0.05$; t: 6.53, $p < 0.0005$ y t: 10.12, $p < 0.0005$, respectivamente).

El índice VLDLc+LDLc/HDLc, que refleja el grado de distribución del colesterol lipoprotéico, en los recién nacidos resultó de: 1.78 ± 0.08 (CV: 44.84%; rango: 0.49-5.22; asimetría: 1.62 y kurtosis: 6.88) y en sus madres de 3.25 ± 0.15 (CV: 41.87%; rango: 1.55-8.60; asimetría: 1.97 y kurtosis: 7.63) (test "u" de muestras apareadas: n: 82; t: 8.0' $p < 0.0005$) (Tabla XI).

RESULTADOS

COMPARACION DE LOS VALORES PORCENTUALES RESULTANTES DE LA ELECTROFORESIS DE LIPOPROTEINAS SERICAS EN RECIEN NACIDOS Y SUS MADRES AL FINAL DE LA GESTACION (PARTO)

La proporción de VLDL en la electroforesis de las lipoproteínas del suero de vena umbilical de los recién nacidos resultó más baja que la de sus respectivas madres $8.53 \pm 3.27\%$ (CV:202.6%; rango:0-55.6; asimetría:1.87 y kurtosis:4.83) vs $18.07 \pm 1.66\%$ (CV:48.77%; rango:0-35.1; asimetría:-0.12 y kurtosis:2.71) (test "t" de muestras apareadas: n:28; t:2.69; p<0.02). La proporción de LDL no fue estadísticamente diferente cuando se compararon ambos grupos; $56 \pm 2.98\%$ (CV:27.72%; rango:15.30-80.90; asimetría:-0.92 y kurtosis:3.39) vs $54.65 \pm 2.04\%$ (CV:19.78%; rango:38.6-80.5; asimetría:0.51 y kurtosis:2.61) (n:28; t:0.65; p:NS) y se constató una proporción de HDL más elevada en los recién nacidos que en sus madres, $33.87 \pm 2.28\%$ (CV:35.55%; rango:0.30-52.70; asimetría:-0.55 y kurtosis:3.42) vs $27.21 \pm 1.21\%$ (CV:23.54%; rango:12.60-40.1; asimetría:-0.22 y kurtosis:2.88) (n:28; t:2.89; p<0.01) (Tabla XII).

TABLA XII. COMPARACION (TEST "t" DE DATOS APAREADOS) DEL PATRON PORCENTUAL ELECTROFORETICO DE LIPOPROTEINAS DEL SUERO DE RECIEN NACIDOS Y EL DE SUS RESPECTIVAS MADRES (n:28).

LIPOPROTEINAS	MADRES x ± SEM	RECIEN NACIDOS x ± SEM
VLDL(%)	18.07 ± 1.66	8.53 ± 3.27 *
LDL(%)	54.65 ± 2.04	56.84 ± 2.98
HDL(%)	27.21 ± 1.21	33.87 ± 2.28 **

n:número de casos; x:media; SEM:error estándar de la media; LIPOPROTEINAS: VLDL:lipoproteínas de muy baja densidad; LDL:lipoproteínas de baja densidad; HDL:lipoproteínas de alta densidad. *:nivel de significancia: p<0.02; **:p<0.01.

APOPROTEINAS A y B FETO-MATERNAS AL FINAL DE LA GESTACION

COMPARACION DEL PERFIL DE APOPROTEINAS DEL SUERO DE MUJERES GESTANTES Y DE SUS HIJOS EN EL MOMENTO DEL PARTO

Para una edad gestacional de 38.75 ± 0.69 semanas (peso al nacimiento de 3392 ± 170 gramos) los recién nacidos (n:22) tienen unos valores medios de Apo A y Apo B de 129.77 ± 6.82 mg/dl (CV:24.6%; rango:63.5-185; asimetría:0.22 y kurtosis: 2.68) y 37.20 ± 2.94 mg/dl (CV:37.14%; rango: 20-77; asimetría:1.16 y kurtosis:4.04) respectivamente, valores significativamente más bajos que los de sus madres (n:22) cuyas cifras medias resultaron de 276.04 ± 12.03 mg/dl (CV:20.44%; rango:170-365; asimetría: 0.02 y kurtosis: 2.20) (test "t" de muestras apareadas: t: 13.68; p<0.0005) y 150.11 ± 10.38 mg/dl (CV: 32.44%; rango:56.20-250.00; asimetría:0.26 y kurtosis 2.44) (t:11.8; p<0.0005) respectivamente (Tabla XIII).

TABLA XIII.COMPARACION DE LAS CONCENTRACIONES SERICAS MEDIAS DE APOPROTEINAS A y B DE LA MADRE (n:22) Y EL FETO (n:22) EN EL MOMENTO DEL PARTO.

	MADRES x ± SEM	RECIEN NACIDOS x ± SEM
Apo A (mg/dl)	276.04±12.03	129.77±6.82 *
Apo B (mg/dl)	150.11±10.38	37.20±2.95 *
Apo B/Apo A	0.56± 0.04	0.29±0.02 *
Apo A (%)	100	47.90±2.55 f
Apo B (%)	100	26.24±2.12

n: número de casos; x:media; SEM: error es-

RESULTADOS

tándar de la media; $p < 0.0005$; Apo A: Apoproteína A; Apo B: Apoproteína B; f : relación porcentual respecto a las apoproteínas maternas.

El índice Apo B/Apo A en las muestras de cordón umbilical de los recién nacidos resultó de 0.29 ± 0.02 (CV: 36.10%; rango: 0.19-0.61; asimetría: 1.71 y kurtosis: 5.49) y el materno

de 0.56 ± 0.04 (CV: 35.35%; rango: 0.16-0.94; asimetría: 0.53 y kurtosis: 2.91) (t : 7.81; $p < 0.0005$). Esta relación por cociente (Apo B/Apo A) más baja en los neonatos se debe fundamentalmente a una menor concentración relativa de Apo B, ya que mientras estas representan tan sólo el $26.24 \pm 2.12\%$, las Apo A suponen el $47.90 \pm 2.55\%$ de las de sus respectivas madres (Tabla XIII).

INFLUENCIAS DE LA MADUREZ FETAL (EDAD GESTACIONAL Y PESO AL NACIMIENTO), EL GRADO DE ESTRES INTRAPARTO (pH DE ARTERIA UMBILICAL) Y EL TIPO DE PARTO (VAGINAL/EXTRACCION FETAL POR CESAREA) SOBRE EL PERFIL DE LIPIDOS SERICOS DE RECIEN NACIDOS (CORDON UMBILICAL)

INFLUENCIAS DE LA MADUREZ FETAL (EDAD GESTACIONAL Y PESO AL NACIMIENTO) SOBRE EL PERFIL DE LIPIDOS DEL SUERO DE RECIEN NACIDOS (CORDON UMBILICAL)

Comparación según la edad gestacional: (<37 semanas/≥37 semanas), para un grado de estrés intraparto homogéneo

Los recién nacidos pretérmino [n:16; EG: 34.50 ± 0.58 semanas (CV: 6.77%; rango: 28-36; asimetría: -1.59 y kurtosis: 4.74); Peso al nacimiento: 2381 ± 167 gramos (CV: 28.14%; rango: 1000-3350; asimetría: -0.27 y kurtosis: 2.44)] muestran un perfil de lípidos séricos notablemente diferenciado de los recién nacidos a término [n:109; EG: 39.71 ± 0.13 semanas (CV: 3.51%; rango: 37-42; asimetría: -0.01 y kurtosis: 2.16); Peso al nacimiento: 3439 ± 46 gramos (CV: 14.06%; rango: 2350-4740; asimetría: 0.12 y kurtosis: 2.78)] para un mismo grado de estrés intraparto [pHau: (n:13) 7.18 ± 0.004 vs (n:102) 7.21 ± 0.009 ; t : 0.72; p : NS] (Tabla XIV) y consistente en:

Perfil de lípidos (CT, TG, F y LT)

Presentan una colesterolemia significativamente más elevada: (n:16) 76.81 ± 4.67 mg/dl vs (n:109) 66.30 ± 1.50 mg/dl (t : 2.46; $p < 0.02$) y una fosfolipemia también más alta: (n:15) 136.00 ± 5.24 mg/dl vs (n:92) 113.94 ± 2.86 mg/dl

(t : 2.96; $p < 0.005$), que condicionan una elevación de los lípidos totales en los pretérmino respecto a los recién nacidos a término (n: 15) 257.46 ± 10.28 mg/dl vs (n:92) 226.35 ± 4.36 mg/dl (t : 2.66; $p < 0.01$) (Tabla XIV).

Índice TG/CT+F

En cuanto al índice TG/CT+F, o relación del interequilibrio de los lípidos séricos no presentó diferencias estadísticamente significativas al comparar los valores medios de recién nacidos pretérmino frente a los recién nacidos a término (n:15) 0.23 ± 0.02 (CV: 44.64%; rango: 0.1-0.64; asimetría: 1.79 y kurtosis: 6.18) vs (n:91) 0.28 ± 0.01 (CV: 50.33%; rango: 0.08-0.84; asimetría: 1.77 y kurtosis: 7.36) respectivamente, (t : 1.33; p : NS) (Tabla XIV).

Distribución del colesterol en las lipoproteínas plasmáticas e índices aterogénicos

Las concentraciones de CT más elevadas en los recién nacidos pretérmino se reflejan en una redistribución de colesterol en las lipoproteínas mostrando fundamentalmente una elevación del colesterol unido a LDL en los pretérmino frente a los término (n:16) 42.40 ± 3.62 mg/dl vs (n:109) 28.76 ± 1.16 mg/dl (t : 4.33; $p < 0.001$) haciendo que los índices

RESULTADOS

TABLA XIV. INFLUENCIAS DE LA MADUREZ FETAL [EDAD GESTACIONAL (EG) Y PESO AL NACIMIENTO] SOBRE EL PERFIL DE LIPIDOS, COLESTEROL UNIDO A LIPOPROTEINAS E INDICES ATEROGENICOS EN SANGRE DE VENA UMBILICAL DE RECIEN NACIDOS PRETERMINO (n:16) Y A TERMINO (n:109).

	x ± SEM <37 semanas	x ± SEM ≥37 semanas
EG (semanas)	34.50± 0.58	39.72±0.13 *
PESO (gramos)	2381± 167	3439± 47 *
pHau	7.18±0.03	7.21±0.009
LIPIDOS SERICOS		
CT (mg/dl)	76.81± 4.67	66.72± 1.54 *
TG (mg/dl)	48.06±13.81	50.34± 2.02
F (mg/dl)	136.00± 5.24	113.94± 2.86 *
LT (mg/dl)	257.46±10.28	226.35± 4.36 *
TG/CT+F	0.23± 0.03	0.29± 0.02
VLDLc (mg/dl)	9.53± 0.67	10.19± 0.43
LDLc (mg/dl)	42.40± 3.62	28.76± 1.16 *
HDLc (mg/dl)	24.75± 1.78	27.78± 0.95
VLDLc (% de CT)	14.03± 2.34	16.11± 0.81
LDLc (% de CT)	53.33± 3.11	42.22± 1.19 *
HDLc (% de CT)	32.63± 1.89	41.67± 1.13 *
VLDLc+LDLc/HDLc	2.24± 0.21	1.61± 0.08 *
CT/HDLc	3.24± 0.21	2.61± 0.08 *
LDLc/HDLc	1.31± 0.21	1.18± 0.05

n: número de casos; x: media; SEM: error estándar de la media; *: estadísticamente significativo; CT:colesterol total; TG: triglicéridos; F:fosfolípidos; LT:lípidos totales; TG/CT+F:relación del interequilibrio de los lípidos séricos; VLDLc: colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad; LDLc: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; HDLc: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; VLDLc, LDLc, HDLc (% de CT): porcentaje de colesterol unido a las lipoproteínas séricas VLDLc+LDLc/HDLc: relación de la distribución del colesterol en las lipoproteínas del suero; CT/HDLc y LDLc/HDLc: índices aterogénicos.

aterogénicos, sobre todo el CT/HDLc, se encuentran más elevados en los primeros que en

los segundos: CT/HDLc (n:16) 3.24±0.21 vs (n:109) 2.61±0.08 (t:2.81; p<0.01) (Tabla XIV).

La relación proporcional del colesterol unido a VLDL, LDL y HDL en los recién nacidos pretérmino resultó de: 14.03±2.34% (n:16; CV:66.83%; rango:5.94-45.45; asimetría:2.58 y kurtosis:9.16), 53.33±3.11% (n:16; CV:23.36%; rango:12.12-65.79; asimetría:-2.44 y kurtosis:8.73) y 32.63±1.89% (n:15; CV:23.25%; rango:18.75-44.26; asimetría:-0.04 y kurtosis:1.95) frente a la constatada en los recién nacidos a término que fue de: 16.11±0.81% (n:109; CV:52.32%; rango:4.19-53.51; asimetría:1.66 y kurtosis:6.68), 42.22±1.19% (n:109; CV:29.44%; rango:0-68.75; asimetría:-0.85 y kurtosis:4.23) y 41.67±1.13% (n:109; CV:28.31%; rango:16.06-76; asimetría:0.48 y kurtosis: 3.13) (t:0.91, p:NS; t: 3.34, p<0.005; t:2.98, p<0.005, respectivamente). La relación por cociente VLDLc+LDLc/HDLc, como índice de distribución del colesterol en las lipoproteínas séricas, presentó valores más altos en los recién nacidos pretérmino, (n:16) 2.24±0.21 (CV:37.3%; rango: 1.25-4.33; asimetría:0.91 y kurtosis:3.39) frente a los recién nacidos a término (n:109) 1.61±0.078 (CV:51.04%; rango:0.31-5.22; asimetría: 1.39 y kurtosis: 6.11) (t: 4.91; p<0.0005) (Tabla XIV).

INFLUENCIAS DEL ESTRES DEL PARTO (pH DE ARTERIA UMBILICAL) SOBRE EL PERFIL DE LIPIDOS DEL SUERO DE RECIEN NACIDOS (CORDON UMBILICAL)

Comparación según el grado de acidosis intraparto: (pHau<7.20/≥7.20) para un grado de madurez fetal homogéneo

Los recién nacidos con acidosis intraparto (pHau<7.20; 7.11 ± 0.018), [n:48; EG: 39.21±0.30 semanas (CV:5.26%; rango:33-42; asimetría:-0.7 y kurtosis:3.30); Peso al nacimiento: 3267±75 gramos (CV:15.93%; rango:1960-4510; asimetría:-0.24 y kurtosis: 3.22)] y para un grado de madurez fetal homogéneo respecto a los recién nacidos normales [n:67; EG:39.21±0.24 semanas (CV:5.07%; ran-

RESULTADOS

go:33-42; asimetría:-1.00 y kurtosis:4.28) (t:0.05, p:NS); Peso al nacimiento:3398±71 gramos (CV:17.11%; rango:1880-4740; asimetría:-0.34 y kurtosis: 3.14) (t:1.26, p:NS)] (Tabla XV) muestran:

Perfil de lípidos (CT, TG, F y LT)

Presentan una hipertrigliceridemia relativa, (n:48) 54.81±2.96 mg/dl vs (n:67) 45.74±2.10 mg/dl (t:2.57; p<0.02), sin diferencias estadísticamente significativas entre las concentraciones de CT, F y LT (Tabla XV).

Índice TG/CT+F

El índice TG/CT+F resultó más alto en los recién nacidos con pHau<7.20, 0.32±0.02 (n:47; CV:52.86%; rango:0.08-0.85; asimetría: 1.6 y kurtosis:5.59) que en los recién nacidos que presentaron un pHau>7.20, 0.24±0.01 (n:54; CV:39.95%; rango:0.08-0.60; asimetría: 0.86 y kurtosis:4.82) (t:3.74; p<0.0005) (Tabla XV).

Distribución del colesterol en las lipoproteínas séricas e índices aterogénicos

Se observa un aumento del colesterol unido a VLDL, (n:48) 10.95±0.59 mg/dl vs (n:67) 9.36±0.50 mg/dl (t:2.04; p<0.05), y un descenso altamente significativo del colesterol unido a HDL, (n:48) 24.00±1.30 mg/dl vs (n:67) 29.62±1.12 mg/dl (t:3.25; p<0.005) con altos índices aterogénicos, C₁/HDLc: (n:48) 2.99±0.14 vs (n:67) 2.48±0.08 y LDLc/HDLc: (n:48) 1.38±0.10 vs (n:67) 1.07±0.06 (t:3.22; p<0.005 y t:2.76; p<0.01 respectivamente) (Tabla XV).

Mediante la comparación individual de la relación proporcional del colesterol unido a VLDL, LDL y HDL en los recién nacidos con hipoxia intraparto (pHau<7.20) frente a los que presentaron un pHau>7.20 se constataron unos valores medios entre ambos grupos de (n:48) 17.95±1.32% (CV:50.92%; rango:4.53-53.51; asimetría:1.56 y kurtosis:6.36), 45.47±1.71% (CV:26.06%; rango:0-62; asimetría:-1.31 y kurtosis:5.76), y 36.57±1.61% (CV:30.43%; rango:16.06-73.21; asimetría:0.76

TABLA XV. INFLUENCIAS DEL ESTRES DEL PARTO (pH DE ARTERIA UMBILICAL: pH<7.20/pH>7.20) SOBRE EL PERFIL DE LÍPIDOS, COLESTEROL UNIDO A LIPOPROTEÍNAS, PORCENTAJE DE COLESTEROL UNIDO A LIPOPROTEÍNAS E ÍNDICES ATEROGENICOS EN SANGRE DE VENA UMBILICAL DE RECIEN NACIDOS EN EL MOMENTO DEL PARTO.

	pH<7.20 (n:48) x ± SEM	pH>7.20 (n:67) x ± SEM
pHau	7.11±0.018	7.26±0.005 *
EG (semanas)	39.19± 0.30	39.21± 0.24
PESO (gramos)	3266±75.00	3400±72.00
LÍPIDOS SÉRICOS		
CT (mg/dl)	65.58± 2.36	70± 2.04
TG (mg/dl)	54.81± 2.96	45.74± 2.10 *
F (mg/dl)	113.51± 3.54	121.07± 4.14
LT (mg/dl)	231.76± 5.56	232.09± 6.42
TG/CT+F	0.32± 0.02	0.24± 0.01 *
VLDLc (mg/dl)	10.95± 0.59	9.36± 0.50 *
LDLc (mg/dl)	30.52± 1.78	30.71± 1.74
HDLc (mg/dl)	24.00± 1.30	29.62± 1.12 *
VLDLc (% de CT)	17.96± 1.32	14.06± 0.85 *
LDLc (% de CT)	45.47± 1.71	42.75± 1.67
HDLc (% de CT)	36.57± 1.61	43.19± 1.42 *
VLDLc+LDLc/HDLc	2.00± 0.14	1.28± 0.08 *
CT/HDLc	2.99± 0.14	2.48± 0.08 *
LDLc/HDLc	1.38± 0.10	1.07± 0.06 *

n:número de casos; x:media; SEM:error estándar de la media; *:estadísticamente significativo; CT:colesterol total; TG:triglicéridos; F:fosfolípidos; LT:lípidos totales; TG/CT+F:relación del interequilibrio de los lípidos séricos; VLDLc:colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad; LDLc:colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; HDLc:colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; VLDLc,LDLc,HDLc (% de CT):distribución porcentual de colesterol en las lipoproteínas séricas; VLDLc+LDLc/HDLc:relación de la distribución del colesterol en las lipoproteínas del suero; CT/HDLc y LDLc/HDL : índices aterogénicos.

RESULTADOS

y kurtosis:4.17) vs (n:67) 14.06±0.85% (CV:49.76%; rango:4.19-42.42; asimetría:1.83 y kurtosis:7.68), 42.75±1.67% (CV:31.96; rango:0.80-68.75; asimetría:-0.64 y kurtosis:3.36) y 43.19±1.42% (CV:26.95%; rango:23.68-76.00; asimetría:0.56 y kurtosis:2.93); (t:2.61, p<0.05; t:1.14, p:NS; t:3.11, p<0.005, respectivamente. La relación por cociente VLDLc+LDLc/HDLc, tomada como índice de distribución del colesterol en las lipoproteínas séricas, resultó significativamente más alta en los recién nacidos hipóxicos frente a los recién nacidos que presentaron un pHau≥7.20, 2.00±0.14 (n:48; CV:49.18%; rango:0.36-5.22; asimetría:1.2 y kurtosis:4.6) vs 1.48±0.08 (n:67; CV:45.33%; rango:0.31-3.22; asimetría:0.57 y kurtosis:2.66) respectivamente (t:4.75; p<0.0005) (Tabla XV).

**INFLUENCIAS DEL TIPO DE PARTO
(VAGINAL/EXTRACCIÓN DEL FETO POR CESAREA)
SOBRE EL PERFIL DE LIPIDOS DEL PLASMA,
COLESTEROL UNIDO A LIPOPROTEINAS E INDICES
ATEROGENICOS DE VENA UMBILICAL DE RECIEN
NACIDOS EN EL MOMENTO DEL PARTO**

Comparación entre los nacidos por extracción fetal mediante cesárea y los nacidos por vía vaginal, para un grado de madurez (EG y Peso al nacimiento) y de acidosis (pH de arteria umbilical) homogéneos

Los recién nacidos extraídos mediante cesárea, lectiva o no, [n:42; EG:39.07±0.45 semanas (CV:7.46%; rango:28-42; asimetría:-1.93; y kurtosis:7.4); Peso al nacimiento: 3270±114 gramos (CV:22.73%; rango:1000-4740; asimetría:-0.87; y kurtosis:4.16); grado de acidosis: pHau:7.21±0.01 (CV:0.96%; rango:7.00-7.31; asimetría:-1.11; y kurtosis:4.53)] muestran un perfil de lípidos séricos diferenciado del de los recién nacidos por vía vaginal [n:40; EG:39.87±0.22 semanas (CV:3.46%; rango:37-42; asimetría:-0.07; y kurtosis:2.11); Peso al nacimiento:3481±71 gramos (CV:12.88%; rango:2620-4520; asimetría:0.52; y kurtosis:3.15); y grado de estrés intraparto: pHau:7.20±0.02 (CV:1.53%; rango:6.75-7.36; asimetría:-1.52; y kurtosis:8.12)] para un grado de madurez fetal y acidosis homogé-

neos (t:1.63, p:NS; t:1.55, p:NS; y t:0.41, p:NS, respectivamente) (Tabla XVI).

TABLA XVI. INFLUENCIAS DEL TIPO DE PARTO [VAGINAL (n:40)/CESAREA (n:42)] SOBRE EL PERFIL DE LIPIDOS, COLESTEROL UNIDO A LIPOPROTEINAS, PORCENTAJE DE COLESTEROL UNIDO A LIPOPROTEINAS E INDICES ATEROGENICOS DE RECIEN NACIDOS EN EL MOMENTO DEL PARTO.

	PARTO VAGINAL x ± SEM	CESAREA x ± SEM
EG (semanas)	39.90± 0.22	39.07± 0.45
PESO (gramos)	3481±71.00	3270± 114
pHau	7.20± 0.02	7.21± 0.01

LIPIDOS SERICOS

CT (mg/dl)	60.02± 1.97	71.36± 2.88 *
TG (mg/dl)	48.92± 3.17	53.28± 3.85
F (mg/dl)	99.02± 2.69	118.96± 5.82 *
LT (mg/dl)	207.97± 5.23	233.04±10.07 *
TG/CT+F	0.32± 0.02	0.28± 0.03
VLDLc (mg/dl)	9.78± 0.63	10.94± 0.87
LDLc (mg/dl)	27.20± 1.54	32.82± 2.16 *
HDLc (mg/dl)	22.57± 1.06	27.90± 1.57 *
VLDLc (% de CT)	17.24± 1.29	16.60± 1.70
LDLc (% de CT)	44.73± 1.45	44.59± 2.06
HDLc (% de CT)	38.02± 1.41	38.81± 1.53
VLDLc+LDLc/HDLc	1.81± 0.13	1.76± 0.12
CT/HDLc	2.81± 0.14	2.75± 0.12
LDLc/HDLc	1.28± 0.09	1.28± 0.09

x: media; SEM: error estándar de la media; CT: colesterol total; TG: triglicéridos; F: fosfolípidos; LT: lípidos totales; TG/CT+F: relación del interequilibrio de los lípidos séricos; VLDLc: colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad; LDLc: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; HDLc: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; VLDLc, LDLc, HDLc (% de CT): distribución porcentual del colesterol en las lipoproteínas séricas; VLDLc+LDLc/HDLc: índice de la distribución del colesterol en las lipoproteínas del suero; CT/HDLc y LDLc/HDLc: índices aterogénicos; *: estadísticamente significativo.

Perfil de lípidos (CT, TG, F y LT)

Los recién nacidos extraídos por cesárea presentan una hipercolesterolemia y una hiperfosfolipemia relativas respecto a los nacidos por vía vaginal: CT(n:42):71.36±2.88 mg/dl vs (n:40) 60.02±1.97 mg/dl (t:3.22, p<0.005); F(n:23) 118.96±5.82 mg/dl vs (n:40): 99.02±2.69 mg/dl (t:3.53, p<0.001), que condicionan una elevación de los LT [(n:23) 233.04±10.07 mg/dl vs (n:40) 207.97±5.23 mg/dl (t:2.44, p<0.02)]. No hubo diferencias significativas en las concentraciones de TG entre ambos grupos: TG (n:42) 53.28±3.84 mg/dl vs (n:40) 48.92±3.17 mg/dl (t:0.87, p:NS) (Tabla XVI).

Índice TG/CT+F

En cuanto al índice TG/CT+F, o relación del interequilibrio de los lípidos séricos no presentó diferencias estadísticamente significativas al comparar los valores medios de recién nacidos extraídos por cesárea frente a los recién nacidos vía vaginal (n:23) 0.28±0.03 (CV:57.82%; rango:0.10-0.82; asimetría:1.77 y kurtosis:6.43) vs (n:40) 0.32±0.02 (CV:46.78%; rango:0.08-0.84; asimetría:1.03 y kurtosis: 5.43) respectivamente, (t: 0.99; p:NS) (Tabla XVI).

Distribución del colesterol en las lipoproteínas plasmáticas e índices aterogénicos

Las concentraciones de CT más elevadas en los recién nacidos que nacieron mediante extracción fetal por cesárea se reflejan en una redistribución del colesterol en las lipoproteínas mostrando una elevación del colesterol unido a LDL y a HDL frente a los

que nacieron por vía vaginal: LDLc: (n:42) 32.82±2.16 mg/dl vs (n:40) 27.20±1.54 mg/dl (t:2.10, 0.10)p>0.05); HDLc:(n:42) 27.90±1.57 mg/dl vs (n:40) 22.57±1.05 mg/dl (t:2.79, p<0.01). No se constata ninguna diferencia estadísticamente significativa en las concentraciones de VLDLc ni de los índices aterogénicos (CT/HDLc y LDLc/HDLc) entre ambos grupos: VLDLc (n:42):10.94±0.87 mg/dl vs (n:40) 9.78±0.63 mg/dl (t:1.07, p:NS); CT/HDLc (n:42): 2.75±0.12 vs (n:40) 2.81±0.14 (t:0.33, p:NS); LDLc/HDLc: (n:42) 1.28±0.09 vs (n:40) 1.28±0.08 (t:0.0001, p:NS) (Tabla XVI).

La relación proporcional del colesterol unido a VLDL, LDL y HDL en los nacidos por cesárea (n:42) resultó de:16.60±1.70% (CV: 66.50%; rango:5.94-53.51; asimetría:1.83 y kurtosis:5.74), 44.59±2.06% (CV:29.93%; rango:12.12-68.75; asimetría:-0.87 y kurtosis: 3.35) y 38.81±1.53% (CV:25.53%; rango:19.43-67.10; asimetría:0.38 y kurtosis:3.28) frente a la constatada en los recién nacidos por vía vaginal (n:40) que fue de:17.24±1.29% (CV: 47.47%; rango:4.20-40.00; asimetría:0.69 y kurtosis:3.51), 44.73±1.45% (CV:20.45%; rango:15.90-63.93; asimetría:-0.58 y kurtosis: 3.87) y 38.02±1.41% (CV:23.53%; rango:16.06-63.60; asimetría:0.08 y kurtosis:3.75) (t: 0.30, p:NS; t:0.06, p:NS; t:0.38, p:NS, respectivamente). La relación por cociente VLDLc+LDLc/HDLc, como índice de distribución del colesterol en las lipoproteínas séricas, no presentó diferencias significativas al comparar los nacidos por extracción fetal mediante cesárea (n:42) 1.76±0.12 (CV:43.64%; rango:0.49-4.14; asimetría:1.01; y, kurtosis: 3.89) frente a los nacidos por vía vaginal (n:40) 1.81±0.13 (CV:46.49%; rango:0.57-5.22; asimetría:2.09; y, kurtosis:8.83) (t:0.28; p:NS) (Tabla XVI).

LÍPIDOS DEL PLASMA MATERNO (CT, TG, F y LT) EN FUNCION DEL GRADO DE ESTRES INTRAPARTO DE SUS HIJOS

Cuando se subdividen las madres en 2 subgrupos según que el pHau del recién nacido fuera <7.20 (acidosis fetal intraparto) (n:28) o ≥7.20 (n:44), y para un grado de

madurez fetal homogéneo (EG: 40.03±0.26 vs 39.61±0.28 semanas, t:1.03, p:NS; Peso al nacimiento: 3407±83 vs 3480±83 gramos, t:0.59, p:NS), el perfil de lípidos de las

madres de los neonatos afectados de acidosis intraparto resultó significativamente más bajo que el de las madres que tuvieron recién nacidos sin acidosis (CT:207.79±5.89 vs 250.11±8.08 mg/dl, t:3.78, p<0.0005; TG: 203.14±13.79 vs 237.59±11.08 mg/dl, t:1.94, 0.10>p>0.05; F:245.26±5.75 vs 278.82±7.43 mg/dl, t:3.43, p<0.0005; LT:651.19±17.89 vs 760.79±25.09 mg/dl, t:3.38; p<0.0005) (Tabla XVII).

Indice TG/CT+F

A pesar de mostrar unos niveles más bajos de los tres componentes lipídicos antes señalados (CT, TG y F), las madres de los niños acidóticos mantienen el mismo interequilibrio (TG/CT+F:0.44±0.03) que las madres de los niños sin acidosis (TG/CT+F: 0.46±0.02) (t: 0.54; p:NS) (Tabla XVII).

Distribución del colesterol en las lipoproteínas del plasma e índices aterogénicos

Así mismo, el colesterol unido a lipoproteínas está más bajo en las primeras que en las segundas (VLDLc:40.63±2.76 vs 47.52±2.22 mg/dl, t:1.94, 0.10>p>0.05; LDLc:110.3±5.00 vs 145.85±7.21 mg/dl, t:3.59, p<0.0005; HDLc: 55.54±2.72 vs 60.02±1.99 mg/dl, t:1.35, p:NS) (Tabla XVII).

Por otra parte, los índices aterogénicos (CT/HDLc y LDLc/HDLc) de las madres gestantes de recién nacidos afectados de acidosis no mostraron diferencias estadísticamente significativas con los de las madres de niños normales (CT/HDLc:3.95±0.20 vs 4.39±0.24, t:1.29, p:NS; LDLc/HDLc:2.12±0.15 vs 2.59±0.19, t:1.76, 0.10>p>0.05) (Tabla XVII).

La proporción de colesterol unido a VLDL, LDL y HDL en las mujeres gestantes madres de los niños con acidosis intraparto (n:28) resultó de 20.04±1.43% (CV:37.6%; rango:7.95-45.39; asimetría:1.22; y, kurtosis:5.69), 53.09±1.38% (CV:13.77%; rango:31.06-66.10; asimetría:-0.67; y, kurtosis:4.44) y 26.87±1.11% (CV:21.93%; rango:13.80-39.15; asimetría:-0.19; y, kurtosis:2.94), respectivamente.

TABLA XVII. INFLUENCIAS DEL PERFIL DE LÍPIDOS, COLESTEROL UNIDO A LIPOPROTEÍNAS E ÍNDICES ATEROGÉNICOS DE LAS MUJERES GESTANTES EN EL MOMENTO DEL PARTO SOBRE EL GRADO DE ACIDOSIS INTRAPARTO SEGUN EL pHau (pH DE ARTERIA UMBILICAL) DE SUS HIJOS PARA UN GRADO DE MADUREZ FETAL HOMOGÉNEO.

	pHau<7.20 n:28 x ± SEM	pHau≥7.20 n:44 x ± SEM
pHau	7.12± 0.01	7.26±0.007
EG (semanas)	40.03± 0.26	39.61± 0.28
PESO (gramos)	3407±83.50	3480±83.00

LÍPIDOS SÉRICOS MATERNOS

CT (mg/dl)	207.79± 5.89	250.11± 8.08 *
TG (mg/dl)	203.14±13.79	237.59±11.08 #
F (mg/dl)	245.26± 5.75	278.82± 7.43 *
LT (mg/dl)	651.19±17.89	760.79±25.09 *
TG/CT+F	0.44± 0.03	0.46± 0.02
VLDLc (mg/dl)	40.63± 2.76	47.52± 2.22 #
LDLc (mg/dl)	110.32± 5.00	145.85± 7.21 *
HDLc (mg/dl)	55.54± 2.72	60.02± 1.99
VLDL (% de CT)	20.04± 1.43	19.08± 0.82
LDL (% de CT)	53.09± 1.38	56.38± 1.30
HDL (% de CT)	26.87± 1.11	24.53± 0.95
VLDLc+LDLc/HDLc	2.93± 0.20	3.43± 0.23
CT/HDLc	3.95± 0.20	4.39± 0.24
LDLc/HDLc	2.12± 0.15	2.59± 0.19 #

x: media; SEM: error estándar de la media; *:p<0.0005; #:0.10>p>0.05; CT: colesterol total; TG: triglicéridos; F: fosfolípidos; LT: lípidos totales; TG/CT+F: relación del interequilibrio de los lípidos séricos; VLDLc: colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad; LDLc: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; HDLc: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; VLDLc, LDLc y HDLc (% de CT): porcentaje de colesterol unido a lipoproteínas del suero; VLDLc+LDLc/HDLc: índice de la distribución del colesterol en las lipoproteínas del suero; CT/HDLc y LDLc/HDLc: índices aterogénicos; n: número de casos.

te, y la de las madres de recién nacidos con pH \geq 7.20 (n:44) fue de 19.08 \pm 0.82% (CV:28.65%; rango:7.61-36.67; asimetría:0.67; y, kurtosis: 4.32, 56.38 \pm 1.29% (CV:15.28%; rango:35.35-70.98; asimetría:-0.46; y, kurtosis: 2.78), 24.53 \pm 0.95% (CV:21.56%; rango:10.41-36.47; asimetría:-0.33; y, kurtosis:2.77), respectivamente. La comparación de esta distribución proporcional del colesterol en las lipoproteínas de las mujeres gestantes en el

momento del parto no presentó diferencias estadísticamente significativas (t:0.63, p:NS; t:1.57, p:NS; t:1.51, p:NS, respectivamente). El índice VLDLc+LDLc/HDLc, que refleja el grado de distribución del colesterol lipoprotéico, en las madres de niños con acidosis intraparto no fue estadísticamente diferente respecto a las madres de niños con pH \geq 7.20 (VLDLc+LDLc/HDLc:2.93 \pm 0.20 vs 3.43 \pm 0.23, t:1.52, p:NS) (Tabla XVII).

INFLUENCIAS DEL TIPO DE PARTO (VAGINAL/CESAREA)
SOBRE EL PERFIL DE LIPIDOS, COLESTEROL UNIDO A LIPOPROTEINAS
E INDICES ATEROGENICOS DE LAS MUJERES GESTANTES
EN EL MOMENTO DEL PARTO

Para un grado de madurez fetal (EG y Peso al nacimiento) y un grado de estrés intraparto (pH de arteria umbilical) homogéneos, las gestantes cuyo parto acabó extracción del feto por cesárea (lectiva o no) tienen un per-

fil de lípidos, colesterol unido a lipoproteínas, índices aterogénicos y distribución porcentual del colesterol en las lipoproteínas del plasma, equivalentes a los de las gestantes con parto vaginal (Tabla XVIII).

COMPARACION DEL PERFIL DE LIPIDOS, COLESTEROL UNIDO A LIPOPROTEINAS
E INDICES ATEROGENICOS EN SANGRE VENOSA EN EL PERIODO NEONATAL CON
LOS DETERMINADOS EN MUESTRAS DE SANGRE DE VENA UMBILICAL DE
RECIEN NACIDOS HOMOGENEOS PARA EDAD GESTACIONAL, PESO AL NACIMIENTO
Y GRADO DE ESTRES INTRAPARTO

El perfil de lípidos obtenido de suero de sangre venosa de recién nacidos a término a los 2.57 \pm 0.47 días de vida postnatal [n:41; EG:39.39 \pm 0.26 semanas (CV: 4.32%; rango:37-43; asimetría:0.14 y Kurtosis:2.22); Peso al nacimiento: 3400 \pm 102 gramos (CV:19.28%; rango:2140-4500; asimetría: 0.06 y Kurtosis: 2.19); pHau:7.18 \pm 0.02 (CV:1.4%; rango:6.92-7.42; asimetría:-0.06 y Kurtosis:2.97)] muestra diferencias notables respecto al que se constata en sangre venosa de cordón umbilical de recién nacidos a término en el momento del parto [n:109; EG:39.72 \pm 0.13 semanas (CV: 3.51%; rango:37-42; asimetría:-0.01 y kurtosis:2.16) (t:1.23, p:NS); Peso al nacimiento: 3439 \pm 46 g mos (CV:14.06%; rango:2350-4740; asimetría:0.12 y Kurtosis:2.78) (t:0.39, p: NS); pHau(n:102):7.21 \pm 0.009 (CV:1.24%; rango: 6.75-7.36; asimetría:-1.34; kurtosis: 8.32;)

(t:1.75, p:NS)], (Tabla XIX) consistente en:

Perfil de lípidos plasmáticos (CT, TG, F y LT)

Los niveles plasmáticos de colesterol en muestras de sangre venosa de recién nacidos en el período neonatal se encuentran significativamente más elevadas que los constatados en cordón umbilical [(n:41) 106.24 \pm 5 mg/dl; t:10.02, p<0.0005 vs (n:109) 66.72 \pm 1.54 mg/dl]. Así mismo, las concentraciones de triglicéridos, fosfolípidos y lípidos totales son estadísticamente superiores en el primer grupo [TG: (n:41) 97.59 \pm 7.19 mg/dl vs (n:109) 50.34 \pm 2.02 mg/dl; t:8.63, p<0.0005; F: (n:41) 169.93 \pm 6.5 mg/dl vs (n:92) 113.94 \pm 2.86 mg/dl; t:9.34, p<0.0005; LT: (n:41) 373.76 \pm 15.94 mg/dl vs (n:92) 226.35 \pm 4.36 mg/dl; t:11.83, p<0.0005] (Tabla XIX).

Indice TG/CT+F

El índice TG/CT+F, o relación del interequilibrio de los lípidos circulantes en la sangre, resultó más elevado en el período neonatal (n:41, 0.35±0.02) que el determinado en el cordón umbilical (n:92, 0.29±0.02), pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa (t:1.84, p:NS) (Tabla XIX).

TABLA XVIII. INFLUENCIAS DEL TIPO DE PARTO [VAGINAL (n:40)/CESAREA (n:42)] SOBRE EL PERFIL DE LÍPIDOS, COLESTEROL UNIDO A LIPOPROTEÍNAS, PORCENTAJE DE COLESTEROL UNIDO A LIPOPROTEÍNAS DEL SUERO E ÍNDICES ATEROGENICOS DE LAS MUJERES GESTANTES EN EL MOMENTO DEL PARTO.

	PARTO VAGINAL x ± SEM	CESAREA x ± SEM
EG (semanas)	39.90± 0.22	39.07± 0.45
PESO (gramos)	3481±71.00	3270± 114
pHau	7.20± 0.02	7.21± 0.01
LÍPIDOS SÉRICOS		
CT (mg/dl)	238.60± 7.67	224.79± 8.11
TG (mg/dl)	221.70±11.98	224.93±11.03
F (mg/dl)	267.65± 6.74	254.23± 7.80
LT (mg/dl)	727.98±22.86	678.46±23.86
TG/CT+F	0.44± 0.02	0.48± 0.03
VLDLc (mg/dl)	44.34± 2.39	44.99± 2.21
LDLc (mg/dl)	132.93± 6.30	130.08± 7.31
HDLc (mg/dl)	60.30± 2.27	55.14± 2.03
VLDL (% de CT)	18.76± 0.84	20.21± 1.04
LDL (% de CT)	55.21± 1.16	55.16± 1.34
HDL (% de CT)	26.03± 1.03	24.63± 0.89
VLDLc+LDLc/HDLc	3.16± 0.23	3.34± 0.20
CT/HDLc	4.18± 0.22	4.27± 0.21
LDLc/HDLc	2.37± 0.18	2.46± 0.16

x: media; SEM: error estándar de la media; CT: colesterol total; TG: triglicéridos; F: fosfolípidos; LT: lípidos totales; TG/CT+F: relación del interequilibrio de los lípidos séricos; VLDLc: colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad; LDLc: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; HDLc: colesterol unido a lipoproteínas de alta

densidad; VLDLc, LDLc y HDLc (% de CT): porcentaje de colesterol unido a lipoproteínas del suero; VLDLc+LDLc/HDLc: índice de la distribución del colesterol en las lipoproteínas del suero; CT/HDLc y LDLc/HDLc: índices aterogénicos; *: estadísticamente significativo.

TABLA XIX. COMPARACION DEL PERFIL DE LÍPIDOS, COLESTEROL UNIDO A LIPOPROTEÍNAS E ÍNDICES ATEROGENICOS DE MUESTRAS DE CORDON UMBILICAL (n:109) CON LAS DEL PERIODO NEONATAL (n:41) DE RECIEN NACIDOS HOMOGÉNEOS PARA EDAD GESTACIONAL, PESO Y GRADO DE ESTRES INTRAPARTO.

	VENA UMBILICAL x ± SEM	PNP x ± SEM
EG (semanas)	39.72± 0.13	39.39± 0.26
PESO (gramos)	3439± 47	3400± 102
pHau	7.20± 0.009	7.18± 0.02
LÍPIDOS SÉRICOS		
CT (mg/dl)	66.72± 1.54	106.24± 5.00 *
TG (mg/dl)	50.34± 2.02	97.59± 7.19 *
F (mg/dl)	113.94± 2.86	169.93± 6.50 *
LT (mg/dl)	226.35± 4.36	373.76±15.94 *
TG/CT+F	0.29± 0.02	0.35± 0.02
VLDLc (mg/dl)	10.19± 0.43	19.52± 1.44 *
LDLc (mg/dl)	28.76± 1.16	54.93± 3.60 *
HDLc (mg/dl)	27.78± 0.95	31.85± 1.78 *
VLDLc (% de CT)	16.11± 0.81	18.79± 0.01
LDLc (% de CT)	42.22± 1.19	50.05± 0.01 *
HDLc (% de CT)	41.67± 1.13	31.15± 0.01 *
VLDLc+LDLc/HDLc	1.61± 0.08	2.61± 0.25 *
CT/HDLc	2.61± 0.08	3.67± 0.25 *
LDLc/HDLc	1.18± 0.05	1.93± 0.17 *

n: número de casos; x: media; SEM: error estándar de la media; *: estadísticamente significativo; PNP: periodo neonatal precoz; CT: colesterol total; TG: triglicéridos; F: fosfolípidos; LT: lípidos totales; TG/CT+F: relación del interequilibrio de los lípidos séricos; VLDLc: colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad; LDLc: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; HDLc: colesterol unido a lipoproteínas de alta

RESULTADOS

densidad; *VLDLc*, *LDLc* y *HDLc* (% de CT): porcentaje de colesterol unido a lipoproteínas del suero; *VLDLc+LDLc/HDLc*: relación de la distribución del colesterol en las lipoproteínas del suero; *CT/HDLc* y *LDLc/HDLc*: índices aterogénicos.

Distribución del colesterol en las lipoproteínas séricas e índices aterogénicos

Tanto las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas (*VLDLc*, *LDLc* y *HDLc*) como los índices aterogénicos (*CT/HDLc* y *LDLc/HDLc*) resultaron estadísticamente superiores en el suero de sangre venosa en el período neonatal (n:41) que en las muestras obtenidas en el cordón umbilical en el momento del parto (n:109): *VLDLc*:19.52±1.44 mg/dl vs 10.19±0.43 mg/dl (t:8.41, p<0.0005); *LDLc*:54.93±3.60 mg/dl vs 28.76±1.16 mg/dl (t:9.07, p<0.0005); *HDLc*:31.85±1.78 mg/dl vs 27.78±0.95 mg/dl (t:2.16, p<0.01); *CT/HDLc*:

3.67±0.25 vs 2.61±0.08 (t:5.27, p<0.0005); *LDLc/HDLc*:1.93±0.17 vs 1.18±0.05 (t:5.65, p<0.0005) (Tabla XIX).

Tras la comparación individual de la relación proporcional del colesterol unido a *VLDL*, *LDL* y *HDL* se pudo comprobar que en el período neonatal (n:41) se produce un aumento estadísticamente significativo del porcentaje de colesterol unido a *LDL* respecto al cordón umbilical (n:109) (50.05±0.01% vs 42.22±1.19%; t:3.63, p<0.0005) y una disminución significativa del unido a *HDL* (31.15±0.01% vs 41.67±1.13%; t:5.06, p<0.0005). El porcentaje de colesterol unido a *VLDL* no se modificó respecto al cordón umbilical (18.79±0.01% vs 16.11±0.81%; t:1.81, p:NS). La relación *VLDLc+LDLc/HDLc*, como índice de distribución del colesterol en las lipoproteínas séricas, fue estadísticamente más alta en el período neonatal que en el cordón umbilical (2.67±0.25% vs 1.61±0.08%; t:5.27, p<0.0005) (Tabla XIX).

COMPARACION DE LOS VALORES PORCENTUALES RESULTANTES DE LA ELECTROFORESIS DE LIPOPROTEINAS SERICAS DE RECIEN NACIDOS EN EL MOMENTO DEL PARTO (VENA UMBILICAL) Y DE RECIEN NACIDOS EN EL PERIODO NEONATAL (SANGRE VENOSA)

La proporción de *VLDL* en la electroforesis de las lipoproteínas del suero de sangre venosa de recién nacidos en el período neonatal resultó significativamente más elevada que en sangre de vena umbilical 27.78±2.16% (CV:39.64%; rango:7.9-54.7; asimetría:0.35; kurtosis:3.38) vs 8.36±3.29% (CV:200.5%; rango:0.00-55.6; asimetría:1.86; y, kurtosis:4.92) (t:3.51, p<0.0005). La proporción de *LDL* fue más baja en los recién nacidos a los 2.57 días de vida que en el momento del parto, 34.24±2.23% (CV:33.18%; rango:11.7-61; asimetría:0.48; y, kurtosis:3.18) vs 55.99±3.35% (CV:30.49%; rango:15.30-80.90; asimetría: -0.65; y, kurtosis: 2.85) (t:3.86, p<0.0005), respectivamente. En cuanto a la proporción *HDL* no se comprobaron diferencias estadísticas cuando se compararon ambos grupos, 35.96±2.38% (CV:33.76%; rango:2.5-58.6; asimetría:-0.64; kurtosis:3.69) vs 34.82±1.99% (CV:29.24%; rango:17.1-52.7; asimetría:

0.075; y, kurtosis:2.10) (t:0.32, p:NS) (Tabla XX).

TABLA XX. COMPARACION DEL PATRON PORCENTUAL ELECTROFORETICO DE LIPOPROTEINAS DEL SUERO DE RECIEN NACIDOS EN EL MOMENTO DEL PARTO (n:29) (VENA UMBILICAL) Y EL DE SANGRE VENOSA DE RECIEN NACIDOS EN EL PERIODO NEONATAL (n:26).

LIPOPROTEINAS	VENA UMBILICAL x ± SEM	PNP x ± SEM
<i>VLDL</i> (%)	8.36±3.29	27.78±2.16 *
<i>LDL</i> (%)	55.99±3.35	34.24±2.23 *
<i>HDL</i> (%)	34.82±1.99	35.96±2.38

n:número de casos; x:media; SEM:error estándar

RESULTADOS

dar de la media; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad; *: nivel de significancia.

ANÁLISIS DE CORRELACION Y REGRESION DEL PERFIL DE LÍPIDOS, COLESTEROL UNIDO A LIPOPROTEÍNAS E ÍNDICES ATEROGENICOS DEL SUERO DE RECIEN NACIDOS (CORDON UMBILICAL) CON EL GRADO DE MADUREZ FETAL (EDAD GESTACIONAL Y PESO AL NACIMIENTO) Y EL GRADO DE ESTRES INTRAPARTO (pH DE ARTERIA UMBILICAL)

El CT sigue una correlación lineal múltiple con los parámetros de madurez fetal (EG y Peso al nacimiento) y el grado de acidosis intraparto (pH de arteria umbilical) (n:115; r:0.28; $F_{exp3,111}:3.14$; $F_{teor3,111}:2.69$; $p<0.05$; regresión: $W=-0.90 \cdot x - 0.05 \cdot y + 16.52 \cdot z + 3.15$, donde $W=CT$, $x=EG$, $y=Peso$ al nacimiento y $Z=pH_{au}$), y estos mismos parámetros influyen en la distribución del colesterol en las

lipoproteínas (VLDL: $r:0.48$, $F_{exp3,111}:11.16$, $F_{teor3,111}:3.96$, $p<0.01$, regresión: $W=1.01 \cdot x - 0.003 \cdot y - 9.31 \cdot z + 46.12$; LDL: $r:0.38$, $F_{exp3,111}:6.16$, $p<0.01$, regresión: $W=-2.54 \cdot x + 6 \cdot 10^{-5} \cdot y - 2.86 \cdot z + 105.5$; y, HDL: $r:0.32$, $F_{exp3,111}:4.30$, $p<0.01$, regresión: $W=0.75 \cdot x - 0.003 \cdot y + 29.63 \cdot z - 205.8$, donde $x=EG$, $y=Peso$ al nacimiento, $z=pH_{au}$ y $W=colesterol$ unido a cada una de las lipoproteínas respectivamente) (Tabla XXI).

TABLA XXI.- CORRELACION LINEAL MULTIPLE DEL PERFIL DE LÍPIDOS, DEL COLESTEROL UNIDO A LIPOPROTEÍNAS DEL SUERO, Y DE LOS ÍNDICES ATEROGENICOS CON LOS PARAMETROS DE MADUREZ FETAL (EG Y PESO AL NACIMIENTO) Y GRADO DE ESTRES INTRAPARTO (pH DE ARTERIA UMBILICAL).

LÍPIDOS/ÍNDICES	n	r	a	b	c	d	F(v ₁ , v ₂)	p
CT	125	0.28	-0.90	-0.05	16.52	3.15	3.14(3, 111)	<0.05
TG	125	0.45	3.96	-0.009	51.39	294.27	9.48(3, 111)	<0.01
F	106	0.29	-2.10	-0.008	42.04	82.38	2.95(3, 98)	<0.05
LT	106	0.20	-0.31	-0.001	0.98	286.70	1.40(3, 98)	NS
TG/CT+F	106	0.48	0.03	$-3.7 \cdot 10^{-5}$	-0.45	2.54	9.53(3, 97)	<0.01
VLDLc	125	0.48	1.01	-0.003	-9.31	46.12	11.16(3, 111)	<0.01
LDLc	125	0.38	-2.54	$6.0 \cdot 10^{-5}$	-2.86	150.50	6.16(3, 111)	<0.01
HDLc	125	0.32	0.75	-0.003	29.63	205.80	4.30(3, 111)	<0.01
VLDLc+LDLc/HDLc	125	0.46	-0.09	$8.0 \cdot 10^{-5}$	-3.78	32.48	9.97(3, 111)	<0.01
CT/HDLc	125	0.46	-0.10	$6.5 \cdot 10^{-5}$	-3.82	34.04	10.00(3, 111)	<0.01
LDLc/HDLc	125	0.41	-0.07	$3.0 \cdot 10^{-4}$	-240	20.61	7.36(3, 111)	<0.01

n: número de casos; r: coeficiente de correlación "r" de PEARSON; REGRESION: $W=a \cdot x + b \cdot y + c \cdot z + d$, siendo W=lípido o índice de que se trate, x=Edad gestacional, y=Peso al nacimiento y z=pH de arteria umbilical; a, b, c y d: coeficientes de la ecuación de regresión. F: "F" de Snedecor; (v₁, v₂): grados de libertad; p: nivel de significancia; NS: no significativo; CT: colesterol total; TG: triglicéridos; F: fosfolípidos; LT: lípidos totales; TG/CT+F: relación del interequilibrio de los lípidos séricos; VLDLc: colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad; LDLc: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; HDLc: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; VLDLc+LDLc/HDLc: relación de la distribución del colesterol en las lipoproteínas del suero; CT/HDLc y LDLc/HDLc: índices aterogénicos.

La relación VLDLc+LDLc/HDLc, como índice de distribución del colesterol en las lipoproteínas séricas se ve notablemente influenciada por la madurez fetal (EG y Peso al nacimiento) y el estrés del parto (pHau) (n:115; r:0.46; $F_{exp3,111}:9.97$; $p<0.01$; regresión: $W=-0.09 \cdot x + 8 \cdot 10^{-5} \cdot y - 3.78 \cdot z + 32.48$, donde $W=VLDLc+LDLc/HDLc$, $x=EG$, $y=$ Peso al nacimiento y $z=pHau$ (Tabla XXI).

El nivel de trigliceridemia está influenciado por el grado de madurez (EG y Peso al nacimiento) y el de acidosis intraparto (pHau) (n: 115; r: 0.45; $F_{exp3,111}:9.48$; $F_{te6r3,111}:3.96$; $p<0.01$; regresión: $W=3.96 \cdot x - 0.009 \cdot y - 51.39 \cdot z + 294.27$, donde $W=$ TG, $x=EG$, $y=$ Peso al nacimiento y $z=pHau$) (Tabla XXI).

La fosfolipemia guarda una correlación lineal múltiple con la EG, el peso al nacimiento y el grado de estrés intraparto según el pHau (n:102; r:0.29; $F_{exp3,98}:2.95$; $F_{te6r3,98}:2.70$; $p<0.05$; regresión: $W=-2.10 \cdot x - 0.006 \cdot y + 42.04 \cdot z - 82.38$, donde $W=$ F, $x=EG$, $y=$ Pe-

so al nacimiento y $z=pHau$) (Tabla XXI).

El índice TG/CT+F, o relación del interequilibrio de los lípidos del plasma, guarda una correlación lineal múltiple con los parámetros de madurez fetal (EG y Peso) y el grado de acidosis intraparto (n: 111; r: 0.48; $F_{exp3,97}:9.53$; $F_{te6r3,97}:3.98$; $p<0.01$; regresión: $W=0.03 \cdot x - 3.7 \cdot 10^{-5} \cdot y - 0.45 \cdot z + 2.54$, donde $W=$ TG/CT+F, $x=EG$, $y=$ Peso al nacimiento y $z=pHau$) (Tabla XXI).

Los índices aterogénicos CT/HDLc y LDLc/HDLc siguen una correlación lineal múltiple con los parámetros de madurez fetal (EG y Peso) y el grado de acidosis intraparto (pHau) (n:115, r:0.46, $F_{exp3,111}:10.00$, $F_{te6r3,111}:3.96$, $p<0.01$, regresión: $W=-0.10 \cdot x + 6.5 \cdot 10^{-5} \cdot y - 3.82 \cdot z + 34.04$ y r:0.41, $F_{exp3,111}:7.36$, $p<0.01$ y regresión: $W=-0.07 \cdot x + 3 \cdot 10^{-4} \cdot y - 240 \cdot z + 20.61$, donde $x=EG$, $y=$ Peso al nacimiento, $z=pHau$ y $W=$ índices aterogénicos respectivamente) (Tabla XXI).

ANALISIS DE CORRELACION Y REGRESION DEL PERFIL DE LIPIDOS DEL PLASMA CON EL GRADO DE MADUREZ FETAL ALCANZADO EN EL MOMENTO DEL PARTO Y LA EVOLUCION DEL MISMO CON LOS DIAS DE VIDA POSTNATAL

La trigliceridemia de los recién nacidos en el período postnatal tiende a aumentar en función del grado de madurez alcanzado al nacer (n:41, r:0.27, $0.10 > p > 0.05$) y el índice TG/CT+F, reflejo del interequilibrio de los lípidos séricos, aumenta en el período postnatal en relación a la madurez que hubiera alcanzado el feto al nacer (EG) (n:41; r:0.40; $p<0.01$; y, recta de regresión: $y=0.79+0.03 \cdot x$) (Tabla XXII).

Los niveles séricos de CT, de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y las concentraciones de LT siguen una correlación lineal simple y directa con los días de vida postnatal: CT(n:41): r:0.33 $p<0.05$ y recta de regresión: $y=96.99+3.6 \cdot x$; HDLc(n:41): r:0.39, $p<0.01$ y recta de regresión $y=28.05+1.48 \cdot x$; y, LT(n:41): r:0.30, $p<0.05$ y recta de regresión: $y=347.36+10.28 \cdot x$ (Tabla XXII).

TABLA XXII. CORRELACIONES DEL COLESTEROL TOTAL Y COLESTEROL UNIDO A LIPOPROTEINAS (mg/dl) CON LOS DIAS DE VIDA POSTNATAL.

	r	g.l.	t	p
CT	0.33	39		<0.05
VLDLc	0.20	39		NS
LDLc	0.19	39		NS
HDLc	0.39	39		<0.01

r: coeficiente de correlación "r" de PEARSON; g.l.: grados de libertad; t: test "t" de STUDENT; p: nivel de significancia; CT:colesterol total; VLDLc, LDLc, HDLc: colesterol unido a lipoproteínas de muy baja, baja y alta densidad.

ANALISIS DE CORRELACION Y REGRESION DEL PERFIL DE LIPIDOS, COLESTEROL UNIDO A LIPOPROTEINAS E INDICES ATEROGENICOS DEL SUERO DE VENA UMBILICAL DE RECIEN NACIDOS CON EL DE SUS MADRES (SANGRE VENOSA) EN EL MOMENTO DEL PARTO

Perfil de lípidos del plasma (CT, TG, F y LT)

No existe una correlación simple de los lípidos analizados en el suero de cordón umbilical de recién nacidos con los lípidos cuantificados en sangre venosa de sus madres en el momento del parto, cuyos coeficientes de correlación resultaron como siguen: CT: (n: 82; r: 0.13; p:NS), TG: (n: 82; r:-0.002; p:NS), F: (n:63; r:-0.008; p:NS), LT: (n: 63; r:-0.09; p:NS). La distribución del colesterol en las lipoproteínas del recién nacido y en sus madres tampoco estuvo correlacionada: VLDLc (n: 82; r: -0.002; p:NS), LDLc: (n: 82; r: 0.02; p:NS) y HDLc: (n: 82; r: 0.05; p:NS). Sin embargo, el índice LDLc/HDLc de los recién nacidos muestra una relación inversa altamente significativa con el determinado en sus respectivas madres (n:82; r:-0.54; p<0.001), con un ajuste curvilíneo potencial cuya expresión es $y=0.05 \cdot x^{1.44}$, siendo y=índice aterogénico LDLc/HDLc materno y x=índice aterogénico LDLc/HDLc determinado en suero de cordón umbilical de sus hijos (Tabla XXIII).

El interequilibrio entre las distintas fracciones del perfil de lípidos expresado como TG/CT+F de los recién nacidos no mostró correlación con el de sus madres (n:63; r:0.08; p:NS) (Tabla XXIII).

TABLA XXIII. ANALISIS DE CORRELACION Y REGRESION LINEAL DEL PERFIL DE LIPIDOS, DISTRIBUCION DEL COLESTEROL UNIDO A LIPOPROTEINAS SERICAS E INDICES ATEROGENICOS DEL SUERO DE RECIEN NACIDOS (VENA UMBILICAL) CON EL DE SUS RESPECTIVAS MADRES.

LIPIDOS	n	r	p
CT (mg/dl)	82	0.13	NS
TG (mg/dl)	82	-0.02	NS
F (mg/dl)	63	-0.008	NS
LT (mg/dl)	63	-0.09	NS
TG/CT+F	63	0.08	NS
VLDLc (mg/dl)	82	-0.002	NS
LDLc (mg/dl)	82	0.02	NS
HDLc (mg/dl)	82	0.05	NS
VLDLc+LDLc/HDLc	82	-0.12	NS
CT/HDLc	82	-0.09	NS
LDLc/HDLc	82	-0.54	<0.001

n: número de casos; r: coeficiente de correlación de Pearson; p: nivel de significancia; CT: colesterol total; TG: triglicéridos; F: fosfolípidos; LT: lípidos totales; VLDLc: colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad; LDLc: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; HDLc: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; CT/HDLc y LDLc/HDLc: índices aterogénicos.

ANALISIS DE CORRELACION Y REGRESION ENTRE EL PORCENTAJE DE LA ELECTROFORESIS DE LIPOPROTEINAS DEL SUERO DE LOS RECIEN NACIDOS (SANGRE DE VENA UMBILICAL) CON EL DE SUS MADRES (SANGRE VENOSA) EN EL MOMENTO DEL PARTO

No existe una relación simple entre el porcentaje de lipoproteínas del suero (VLDL, LDL y HDL) de cordón umbilical de recién na-

cidos y el determinado en muestras de sangre venosa en sus madres en el momento del parto (r:-0.09;r:0.16 y r:0.24; p:NS) (Tabla XXIV).

RESULTADOS

TABLA XXIV: ANALISIS DE CORRELACION Y REGRESION LINEAL DEL PATRON ELECTROFORETICO POR-CENTUAL DE LIPOPROTEINAS SERICAS DE RECIEN NACIDOS (VENA UMBILICAL) CON EL DE SUS MADRES EN EL MOMENTO DEL PARTO.

LIPOPROTEINAS	n	r
VLDL(%)	28	-0.09 *
LDL(%)	28	0.16 *
HDL(%)	28	0.24 *

n: número de casos; r: correlación "r" de PEARSON; LIPOPROTEINAS: VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad; *: nivel de significancia: p: NS.

TABLA XXV. ANALISIS DE CORRELACION Y REGRESION LINEAL DEL PERFIL APOPROTEICO (Apo A, Apo B) Y DEL INDICE "Apo B/Apo A" DE VENA UMBILICAL DE RECIEN NACIDOS CON EL DE SUS MADRES EN EL MOMENTO DEL PARTO.

	n	r	t	p
Apo A	22	0.47	2.37	<0.05
Apo B	22	0.41	1.99	0.10 > p > 0.05
Apo B/Apo A	22	0.59	3.25	<0.005

n: número de casos; r: coeficiente de correlación "r" de PEARSON; t: "t" de STUDENT; p: nivel de significancia; Apo A: apoproteína A; Apo B: apoproteína B.

ANALISIS DE CORRELACION Y REGRESION DEL PERFIL APOPROTEICO DE VENA UMBILICAL DE RECIEN NACIDOS CON EL DE SUS MADRES EN EL MOMENTO DEL PARTO

Se constata una correlación de las Apo A de los recién nacidos con las de sus madres (n:22; r:0.47; t:2.37; p<0.05) y una tendencia a aumentar las Apo B de los recién nacidos conforme se incrementan las concentraciones de estas en sus madres (n:22; r:0.41; t:1.99; 0.10 > p > 0.05). El índice Apo B/Apo A de los recién nacidos sigue una fuerte correlación con el calculado para sus madres (n: 22; r: 0.59; t: 3.25; p<0.005) (Tabla XXV).

La influencia relativa de los dos factores que constituyen el índice Apo B/Apo A sobre el mismo, tanto en los recién nacidos como en

sus madres, es semejante en ambos grupos. Cuando se toma el índice Apo B/Apo A como variable dependiente y las Apo B/Apo A como variables independientes en un análisis de regresión múltiple, se constata que las variaciones de las Apo B muestran una influencia más marcada sobre las oscilaciones de dicho índice que la que ejercen las Apo A. (Para las madres: n:22; CD:0.96; r:0.98; $F_{exp} 2.19:236$, donde "t" para las Apo A:12.87 y para las Apo B:19.48; y para los recién nacidos: n:22; CD:0.98; r:0.98; $F_{exp} 2.19:389$, donde "t" para las Apo A:17.43 y para las Apo B: 27.01) (Tabla XXV).

INFLUENCIAS DEL PERFIL DE LIPIDOS, COLESTEROL UNIDO A LIPOPROTEINAS E INDICES ATEROGENICOS EN MUJERES GESTANTES SOBRE EL PESO AL NACIMIENTO Y EL GRADO DE ACIDOSIS (pH DE ARTERIA UMBILICAL) DE SUS RESPECTIVOS HIJOS

No hubo una correlación simple del tiempo de gestación (EG), en los límites de la casuística analizada que estuvo comprendida entre las 28 y 42 semanas, con las variacio-

nes del perfil de lípidos de la madre (CT-EG: n:82, r:0.04, p:NS; TG-EG: n:82, r:0.02, p:NS; F-EG: n:66, r:0.008, p:NS; LT-EG: n:66, r:0.05, p:NS). La distribución del colesterol

en las lipoproteínas séricas y los índices aterogénicos maternos derivados de esta distribución, tampoco se correlacionaron con el tiempo de gestación transcurrido arriba señalado. El porcentaje electroforético de las lipoproteínas del suero tampoco se pudo correlacionar con este parámetro.

El peso de los recién nacidos sigue una correlación simple con la lipemia de sus respectivas madres (n:66; r:0.25; $F_{exp1.64}$: 4.43; t:2.10; p<0.05; regresión: $y=1.07 \cdot x + 2636.49$, donde y=Peso al nacimiento en gramos y x=lípidos totales maternos en mg/dl). La lipemia (LT) materna influyó en el grado de

estrés intraparto dado que se pudo establecer una correlación lineal simple y directa del pHau con los lípidos totales maternos (n:61; r:0.42; $F_{exp1.59}$:12.78; t:3.57; p<0.001; regresión: $y=3.09 \cdot 10^{-4} \cdot x + 6.98$, donde y=pHau y x=lípidos totales maternos en mg/dl), y con cada uno de los componentes de los lípidos totales [CT:n:72, r:0.38, $F_{exp1.70}$:11.84, t: 3.34, p<0.001, regresión: $y=7.08 \cdot 10^{-4} \cdot x + 7.04$, correlación que aumenta al ajustar una curva logarítmica (n:72; r:0.41; p<0.001; regresión: $y=0.15+6.29 \cdot \ln \cdot x$, donde y=pHau y x=CT); TG: n:72, r: 0.24, $F_{exp1.70}$: 4.24, t: 2.06, p<0.05, regresión: $y=3.01 \cdot 10^{-4} \cdot x + 7.14$; F:n:61, r:0.45, $F_{exp1.59}$: 15.45, t:3.93, p<0.001, regresión: $y=1.10 \cdot 10^{-3} \cdot x + 6.91$].

INTERCORRELACIONES DEL PERFIL DE LÍPIDOS (CT, TG, F y LT), DE LA DISTRIBUCION DEL COLESTEROL EN LAS LIPOPROTEINAS DEL PLASMA Y DE LOS INDICES ATEROGENICOS DE LAS GESTANTES (n:82), DE LOS RECIEN NADIDOS EN EL MOMENTO DEL PARTO (n:125) Y DE RECIEN NADIDOS EN EL PERIODO NEONATAL (n:41)

Como se recopila en las tablas XXVI, XXVII y XXVIII hay una correlación lineal simple y directa entre los niveles plasmáticos de F y CT en las muestras de cordón umbilical (r_2 :0.68, p<0.0005), en las gestantes en el momento del parto, (r_1 :0.80, p<0.0005), y en las muestras obtenidas de sangre venosa de recién nacidos normales en el período neonatal precoz (r_3 :0.78, p<0.0005), siendo una característica homogénea para los tres grupos de población analizadas al no haberse podido constatar diferencias estadísticamente significativas entre los coeficientes de correlación mediante el test de transformación de "r" en "z" de FISHER (Tabla XXIX).

Los recién nacidos cuyas muestras de sangre fueron analizadas en cordón umbilical presentan características diferenciales en las intercorrelaciones del perfil de lípidos (CT, TG y F) consistentes en: no hay correlación entre las concentraciones de TG con las de CT (r_2 :0.03, p:NS), ni con las de F (r_2 :-0.08, p:NS) que si se constatan en las gestantes en el momento del parto (r_1 :0.43, p<0.005; y, r_1 :0.44, p<0.005, respectivamente) y en los recién nacidos, cuyas muestras

TABLA XXVI.- MATRIZ DE INTERCORRELACION DEL PERFIL DE LÍPIDOS (CT, TG y F) EN CORDON UMBILICAL EN EL MOMENTO DEL PARTO.

LIPIDOS	CT	TG	F
CT	1.00(125)*		
TG	0.03(125)	1.00(125)	
F	0.68(107)#	-0.08(107)	1.00(107)

LIPIDOS: CT:Colesterol total; TG: triglicéridos; F:fosfolípidos; Unidades: mg/dl; *:r(n): "r" de PEARSON (n:número de casos correlacionados); #:p<0.0005.

se obtuvieron de sangre venosa en el período neonatal (r_3 :0.53, p<0.0005; y, r_3 :0.49, p<0.005, respectivamente) (Tabla XXVIII). Entonces, los recién nacidos cuyas muestras se obtuvieron en el período neonatal, tienen una intercorrelación de los lípidos analizados, homogénea o indiferenciable de la que existe en el patrón de lípidos plasmáticos de las mujeres gestantes en el momento del parto.

TABLA XXVII.- MATRIZ DE INTERCORRELACION DEL PERFIL DE LIPIDOS (CT, TG y F) DE LAS GESTANTES EN EL MOMENTO DEL PARTO.

LIPIDOS	CT	TG	F
CT	1.00(82)*		
TG	0.43(82)&	1.00(82)	
F	0.80(66)#	0.44(66)&	1.00(66)

LIPIDOS: CT: Colesterol total; TG: triglicéridos; F: fosfolípidos; Unidades: mg/dl; *:r(n): "r" de PEARSON (n: número de casos correlacionados); n: número de casos; &: p<0.005; #: p<0.0005.

Se constata una correlación directa y positiva de los índices aterogénicos con la lipemia en sangre venosa de recién nacidos en el periodo de vida postnatal [CT/HDLc (n:41): r₃:0.58, p<0.0005 y recta de regresión: y=0.24+0.009·x; y LDLc/HDLc (n:41): r₃:0.59, p<0.0005 y recta de regresión: y=-0.48+0.006·x] y en mujeres gestantes en el momento del parto [CT/HDLc (n:66): r₁:0.45, p<0.0005 y recta de regresión: y=0.99+0.004·x; y LDLc/HDLc (n:66): r₁:0.40, p<0.0005 y recta de regresión: y=0.14+0.003·x], que no se comprueba en muestras de vena umbilical de

TABLA XXVIII.- MATRIZ DE INTERCORRELACION DEL PERFIL DE LIPIDOS (CT, TG y F) EN RECIEN NACIDOS DURANTE EL PERIODO NEONATAL

LIPIDOS	CT	TG	F
CT	1.00(41)*		
TG	0.53(41)#	1.00(41)	
F	0.78(41)#	0.49(41)&	1.00(41)

LIPIDOS: CT: Colesterol total; TG: triglicéridos; F: fosfolípidos; Unidades: mg/dl; *:r(n): "r" de PEARSON (n: número de casos correlacionados); &: p<0.005; #: p<0.0005.

recién nacidos en el momento del parto [CT/HDLc (n:107): r₂:0.02, p:NS; y, LDLc/HDLc (n:107): r₂:0.06, p:NS] (Tabla XXX). El índice o relación de la distribución del colesterol lipoprotéico VLDLc+LDLc/HDLc, sigue una correlación simple y directa con la trigliceridemia tanto en vena umbilical como en el periodo neonatal y en mujeres gestantes en el momento del parto [(n:125), r₂:0.39, p<0.05, y recta de regresión: y=0.87+1.64·x; (n:41), r₃:0.67, p<0.0005, y recta de regresión: y=0.38+0.02·x; (n:82), r₁:0.43, p<0.05, y recta de regresión: y=0.38+0.02·x].

INTERCORRELACIONES DE LAS LIPOPROTEINAS PLASMATICAS
(RELACION PORCENTUAL: VLDL, LDL y HDL) DE LAS GESTANTES,
DE LOS RECIEN NACIDOS EN EL MOMENTO DEL PARTO (VENA UMBILICAL)
Y DE SANGRE VENOSA DE RECIEN NACIDOS EN EL PERIODO NEONATAL

En las mujeres gestantes, en el momento del parto, se constata una correlación lineal simple e inversa entre las concentraciones porcentuales de las LDL con las VLDL (r₁: -0.84, p<0.0005) y de las HDL con las LDL (r₁: -0.57, p<0.005), y no se demuestra una correlación simple entre las HDL con las VLDL (r₁: 0.02, p:NS) (Tabla XXXI).

En las muestras obtenidas de cordón umbilical se mantiene la correlación entre las LDL con las VLDL (r₂: -0.73, p<0.0005), y se pierde la correlación de las HDL con las LDL

(r₂: -0.22, p:NS), aunque la comparación de r₂ vs r₁ no es estadísticamente diferente, por lo que se puede catalogar de característica homogénea para estos dos grupos objeto de estudio. Se prueba así mismo, la existencia de una correlación lineal simple e inversa de las HDL con las VLDL (r₂: -0.43, p<0.005) y al establecer la comparación de r₂ vs r₁ no se pudieron demostrar diferencias estadísticamente significativas entre estos coeficientes de correlación (Tablas XXXII y XXXIII).

En las muestras obtenidas de recién naci-

TABLA XXIX.- COMPARACION (mediante la transformación de "r" en "z" de FISHER) DE LAS CORRELACIONES ENTRE LOS LIPIDOS DEL PLASMA EN GESTANTES EN EL MOMENTO DEL PARTO (r_1), EN CORDON UMBILICAL (r_2) Y EN EL PERIODO NEONATAL PRECOZ (r_3).

LIPIDOS	MADRES r_1	RN-CU r_2	RN-PNP r_3
CT-TG	0.43(82)	0.03(125)*	0.53(41)&
CT-F	0.80(66)	0.68(107)	0.78(41)
TG-F	0.44(66)	-0.08(107)	0.49(41)&

RN-CU: Recién nacidos en el momento del parto. Muestras obtenidas de cordón umbilical. RN-PNP: Recién nacidos en el período neonatal inmediato-precoz. Muestras obtenidas de sangre venosa. r_1, r_2 y r_3 : Correlación "r" de PEARSON. CT: Colesterol total; TG: Triglicéridos; F: Fosfolípidos. Unidades: mg/dl; *: r_1 vs r_2 ; #: r_1 vs r_3 ; &: r_2 vs r_3 ($\alpha: 0.05/n$, donde n: número de correlaciones que se comparan; $0.05/3: 0.02, p<0.02$); #, *, &: $p<0.02$.

TABLA XXXI.- MATRIZ DE INTERCORRELACION DE LAS LIPOPROTEINAS SERICAS (RELACION PORCENTUAL: VLDL, LDL y HDL) DE LAS GESTANTES EN EL MOMENTO DEL PARTO.

LIPOPROTEINAS	VLDL	LDL	HDL
VLDL	1.00(29)*		
LDL	-0.84(29)#	1.00(29)	
HDL	0.02(29)	-0.57(29)&	1.00(29)

LIPOPROTEINAS: VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad; LDL: Lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad; Unidades:%; *:r(n):"r" de PEARSON (n:número de casos correlacionados); &:p<0.005; #:p<0.0005.

TABLA XXX.- COMPARACION (mediante la transformación de "r" en "z" de FISHER) DE LAS CORRELACIONES DE LOS LIPIDOS TOTALES DEL PLASMA CON LOS INDICES ATEROGENICOS (CT/HDLc y LDLc/HDLc) EN GESTANTES EN EL MOMENTO DEL PARTO (r_1), EN CORDON UMBILICAL (r_2) Y EN EL PERIODO NEONATAL PRECOZ (r_3).

LIPIDOS	MADRES r_1	RN-CU r_2	RN-PNP r_3
LT-CT/HDLc	0.45(66)*	0.02(107)\$	0.58(41)*&
LT-LDLc/HDLc	0.40(66)*	0.06(107)\$	0.59(41)*&

RN-CU: Recién nacidos en el momento del parto. Muestras obtenidas de cordón umbilical. RN-PNP: Recién nacidos en el período neonatal inmediato-precoz. Muestras obtenidas de sangre venosa. r_1, r_2 y r_3 : Correlación "r" de PEARSON. LT:lípidos totales; CT/HDLc y LDLc/HDLc:índices aterogénicos; \$:n vs r_2 ; #: n vs r_3 ; &: r_2 vs r_3 ($\alpha: 0.05/n$, donde n: número de correlaciones que se comparan; $0.05/3: 0.02, p<0.02$); #, \$, &: $p<0.02$; *:p<0.0005.

TABLA XXXII.- MATRIZ DE INTERCORRELACION DE LAS LIPOPROTEINAS SERICAS (RELACION PORCENTUAL: VLDL, LDL y HDL) DE RECIEN NACIDOS EN EL MOMENTO DEL PARTO.

LIPOPROTEINAS	VLDL	LDL	HDL
VLDL	1.00(29)*		
LDL	-0.73(29)#	1.00(29)	
HDL	-0.43(29)&	-0.22(29)	1.00(29)

LIPOPROTEINAS: VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad; LDL: Lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad; Unidades:%; *:r(n):"r" de PEARSON (n:número de casos correlacionados); &:p<0.005; #:p<0.0005.

dos durante el período neonatal precoz, se aprecia también una correlación lineal simple e inversa de las LDL con las VLDL ($r_3: -0.56$, $p < 0.005$) y de las HDL con las VLDL ($r_3: -0.59$, $p < 0.005$), no mostrando diferencias significativas respecto a las correlaciones halladas en las muestras de cordón umbilical de recién nacidos, ni de las gestantes en el momento del parto. Sin embargo, las HDL no se correlacionaron con las LDL ($r_3: 0.11$, $p: NS$), siendo una característica diferencial respecto a la que se constata en cordón umbilical (Tabla XXXIII y XXXIV).

TABLA XXXIII.-MATRIZ DE INTERCORRELACION DE LAS LIPOPROTEINAS SERICAS (RELACION PORCENTUAL: VLDL, LDL y HDL) DE RECIEN NACIDOS EN EL PERIODO NEONATAL.

LIPOPROTEINAS	VLDL	LDL	HDL
VLDL	1.00(26)*		
LDL	-0.56(26)&	1.00(26)	
HDL	-0.59(26)&	0.11(26)	1.00(26)

LIPOPROTEINAS: VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad; LDL: Lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad; Unidades: %; *: $r(n)$: "r" de PEARSON (n: número de casos correlacionados); &: $p < 0.005$.

mero de casos correlacionados); &: $p < 0.005$.

TABLA XXXIV.-COMPARACION (mediante la transformación de "r" en "z" de FISHER) DE LAS CORRELACIONES ENTRE LAS CONCENTRACIONES ELECTROFORETICAS PORCENTUALES DE LIPOPROTEINAS DEL PLASMA EN GESTANTES EN EL MOMENTO DEL PARTO (r_1), EN CORDON UMBILICAL (r_2) Y EN EL PERIODO NEONATAL PRECOZ (r_3).

LIPIDOS	MADRES	RN-CU	RN-PNP
	r_1	r_2	r_3
VLDL-LDL	-0.84(29)	-0.73(29)	-0.56(26)
VLDL-HDL	0.02(29)	-0.43(29)	-0.59(26)
LDL-HDL	-0.57(29)	-0.22(29)	0.11(26)#

RN-CU: Recién nacidos en el momento del parto. Muestras obtenidas de cordón umbilical. **RN-PNP:** Recién nacidos en el período neonatal inmediato-precoz. Muestras obtenidas de sangre venosa. r_1, r_2 y r_3 : Correlación "r" de PEARSON. **LIPOPROTEINAS:** VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad; LDL: Lipoproteínas de baja densidad; HDL: Lipoproteínas de alta densidad. Unidades: %; *: r_1 vs r_2 ; #: r_1 vs r_3 ; &: r_2 vs r_3 ($\alpha: 0.05/n$, donde n: número de correlaciones que se comparan; $0.05/3: 0.02$, $p < 0.02$); *, #, &: $p < 0.02$.

INTERCORRELACIONES DE LAS APOPROTEINAS PLASMATICAS (APO A y APO B) DE LAS MUESTRAS OBTENIDAS DE VENA UMBILICAL DE RECIEN NACIDOS Y LAS DE SUS RESPECTIVAS MADRES EN EL MOMENTO DEL PARTO

Existe una correlación lineal simple y directa de las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) con las de Apo A ($n: 22$; $r_2: 0.63$; $p < 0.01$) en sangre de vena umbilical de recién nacidos, que también se comprueba en sangre venosa de sus respectivas madres en el momento del parto ($n: 24$; $r_1: 0.52$; $p < 0.01$). El colesterol unido a LDL tiende a aumentar conforme se

incrementan las Apo B del cordón umbilical ($n: 22$; $r_2: 0.36$; $0.10 > p > 0.05$). En las gestantes la correlación entre estos dos parámetros es significativa ($n: 24$; $r_1: 0.74$; $p < 0.01$). La comparación de los coeficientes de correlación madre-hijo mediante el test de transformación de "r" en "z" de FISHER (r_2 vs r_1 , $p: NS$) demostró que la relación de las LDLc-Apo B es una característica homogénea.

DISCUSION

El metabolismo de los lípidos es importante durante el desarrollo embrionario y fetal y trasciende al período perinatal de adaptación al paso de la vida uterina a la extrauterina. El requerimiento de lípidos estructurales y para la composición de las reservas energéticas implica una homeostasis metabólica bien desarrollada. El transporte de lípidos a través de la placenta y la síntesis de lípidos fetales se complementan para satisfacer las exigencias filogenéticas del crecimiento y desarrollo fetal, destacando su papel estructural y cumpliendo funciones específicas en ciertos tejidos tales como cerebro, pulmones, glándulas suprarrenales y tejido adiposo. Los lípidos cumplen también importantes funciones al ser precursores de prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos, etc. Además, los ácidos grasos linoléico y linolénico (ácidos grasos precursores de las series ω -6 y ω -3), únicos considerados como esenciales para el ser humano junto con las vitaminas liposolubles (A, D, E y K), deben llegar al feto vía transplacentaria.

RELACIONES ENTRE EL PERFIL DE LÍPIDOS PLASMÁTICOS FETO-NEONATALES Y MATERNO

Durante el embarazo las concentraciones de lípidos plasmáticos aumentan en el transcurso de la gestación, con incremento porcentual

del 30% para la colesterolemia y de un 64% para la trigliceridemia (TABLA XXXV) (ARGENTI, 1983; GONZALEZ-MERLO, 1982; MASSO, 1985; BAYES, 1988a).

Paralelamente al ascenso de los lípidos plasmáticos se observa un incremento en las concentraciones séricas de apoproteínas. MASSO et al. (MASSO, 1985) han cifrado en mujeres gestantes sanas unos valores séricos de Apo A₁ de 162 mg/dl para el percentil 50 (p₅₀) y de 125 y 200 mg/dl para los p_{2.5} y p_{97.5}, respectivamente, y los niveles séricos de Apo B en 102 mg/dl para el p₅₀ y de 77 y 143 mg/dl para los p_{2.5} y p_{97.5}. En gestantes entre 26 y 27 semanas de gestación, no obesas antes del embarazo y con un incremento de peso normal para el tiempo de gestación, las concentraciones séricas de Apo A₁ son de 228 mg/dl para el p₅₀ y de 190 y 270 mg/dl para los p_{2.5} y p_{97.5}, respectivamente, cifrando los valores de Apo B en 118 mg/dl para el p₅₀ y 85 y 220 mg/dl para el p_{2.5} y el p_{97.5}, respectivamente.

Las gestantes del presente estudio tienen unas concentraciones de Apo A y Apo B algo superiores a las referidas por el grupo anterior (MASSO, 1985). Las diferencias podrían justificarse por la diferencia del tiempo de gestación (38.75±0.69 semanas) en que fueron determinadas (Tabla XIII). Las concentracio-

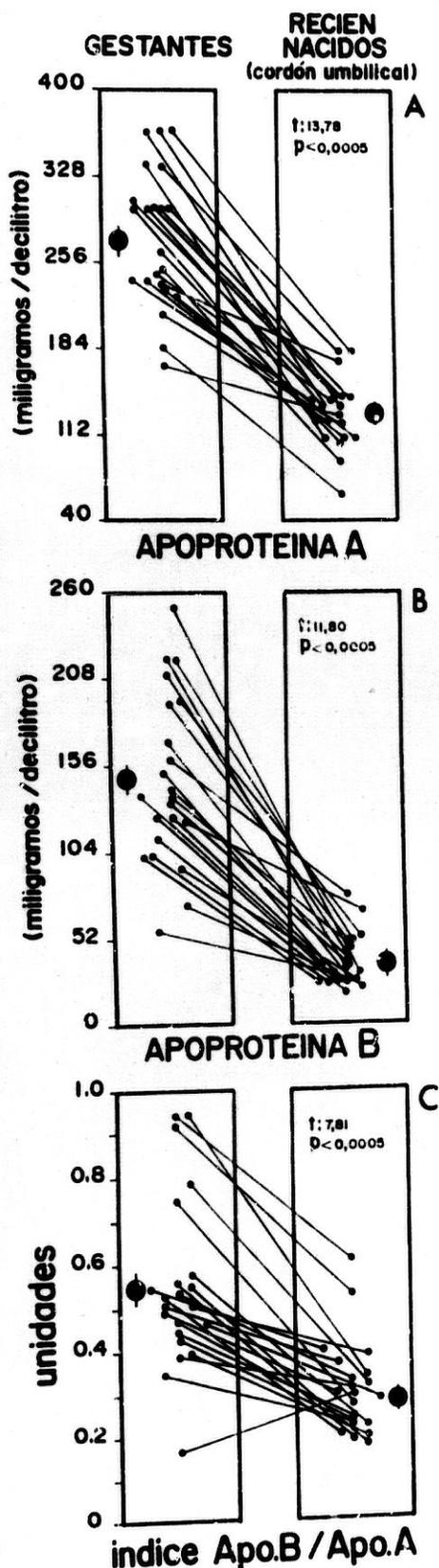


FIGURA 8.- Representación gráfica de la com-

paración, mediante test "t" de STUDENT para muestras apareadas (madre-hijo, n:22) de las concentraciones séricas (mg/dl) de Apoproteína A (A), Apoproteína B (B) y del índice Apo B/Apo A (C) en el momento del parto.

nes séricas de Apo A y Apo B en cordón umbilical de sus respectivos hijos fueron significativamente más bajas ($p < 0.0005$). La relación por cociente entre Apo B/Apo A de los recién nacidos resultó, también, significativamente más baja que las de sus madres, 0.29 ± 0.02 vs 0.56 ± 0.04 ($p < 0.0005$); esta relación por cociente significativamente más baja en los neonatos se debe fundamentalmente a una menor concentración relativa de Apo B, ya que mientras esta representa el $26.24 \pm 2.12\%$ de la de sus madres, las Apo A suponen el $47.90 \pm 2.55\%$ (Figura 8).

TABLA XXXV.- PERFIL DE LIPIDOS PLASMATICOS EN MUJERES EMBARAZADAS AL FINAL DE LA GESTACION Y EN MUJERES SANAS NO EMBARAZADAS (BAYES, 1988).

LIPIDOS	MUJERES ADULTAS CONTROL (n:25)	GESTANTES PARTO (n:22)
C	183.00±5.40	262.55±10.23 *
TG	93.00±6.60	256.77±14.62 *
HDLc	50.00±2.80	61.32± 3.27 *
LDLc	112.00±5.60	144.41±10.60 *
F	-	290.41± 8.33

Todos los datos están expresados como media ± SEM; n: número de casos; C: colesterol total; TG: triglicéridos; HDLc: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; LDLc: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; F: fosfolípidos. *: $p < 0.0005$.

Estos resultados son acordes con los reportados por otros autores (STROBL, 1983; AMR, 1988). Las menores concentraciones séricas y las diferencias porcentuales relativas de Apo A y Apo B en cordón umbilical, deben relacionarse con el papel teleológico que estas proteínas séricas juegan como cofactores de hidrolasas, lipasas y fenómenos de

esterificación del colesterol en relación a las lipoproteínas de transporte de lípidos en el plasma. Probablemente, estas diferencias que los neonatos muestran respecto a las gestantes, estén en relación a la especial situación de acúmulo energético y funciones estructurales que los lípidos desempeñan en el último trimestre de la gestación.

La correlación estadísticamente significativa de las Apo A del feto con las Apo A maternas, y la tendencia a aumentar los niveles séricos de Apo B del feto conforme se incrementan las concentraciones en la sangre materna, como más adelante se discute, pueden jugar algún papel en la función placentaria del transporte de lípidos en relación a la lipoproteína lipasa, lipasa hepático-placentaria (en cuya actividad la Apo A interviene como cofactor), y en el metabolismo de las VLDL y LDL en éste órgano, que intervendrían en el transporte transplacentario de colesterol libre, fosfolípidos, y sobre todo, triglicéridos reesterificados (Figura 9) (TSANG, 1975; SIMPSON, 1981; BREWER, 1982).

Los fosfolípidos, el colesterol y los triglicéridos circulan en el plasma formando las complejas asociaciones lipoprotéicas. Las lipoproteínas circulantes en el compartimento materno son hidrolizadas en la placenta por las lipoproteínlipasas, y resintetizadas en el hígado fetal o en la propia placenta. La cantidad de lípidos que el feto obtiene por este mecanismo es limitada. La tasa de transferencia de colesterol de la madre al feto es también pequeña (DANCIS, 1975).

Las concentraciones de los lípidos plasmáticos, determinados en vena umbilical de recién nacidos, son significativamente más bajas que las de sus respectivas madres (Tabla XI) (Figuras 10 y 11) (TSANG, 1975; BAYES, 1988a). Esto reflejaría probablemente un doble fenómeno: el primero un elevado aclaramiento plasmático fetal que favorecería el acúmulo de lípidos en el tejido adiposo, sobre todo a partir de las 28 semanas de gestación (LOCKWOOD, 1986), de importancia en términos de obtención de energía en el período postnatal, de mayor trascendencia biológica

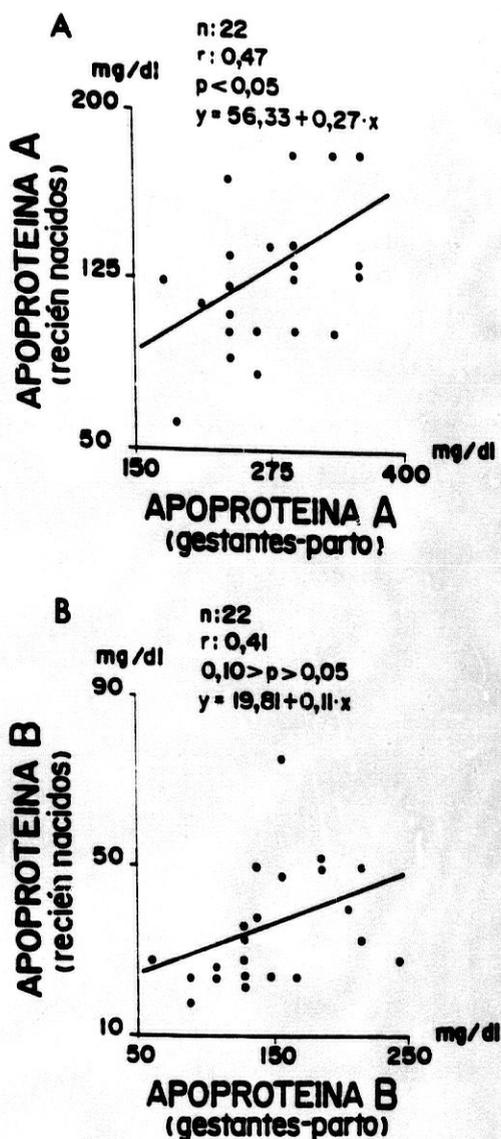


FIGURA 9.- Representaciones gráficas de las correlaciones existentes de las concentraciones de Apoproteína A (Figura 9-A), Apoproteína B (Figura 9-B) e índice Apoproteína B/Apoproteína A (Figura 9-C) determinadas en las muestras de vena umbilical de recién nacidos (n:22) con las de sus respectivas madres el momento del parto.

ca para el feto en la formación de múltiples estructuras y su utilización como precursores hormonales y sustancias de mucho interés biológico como prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos, etc., en los que la placenta puede participar; y el segundo, porque el feto utiliza fundamentalmente hidratos de

DISCUSION

carbono para la obtención de energía, y en este sentido tendría una menor necesidad de movilizar triglicéridos del acervo placentario o de sus propios depósitos del tejido adiposo (OGATA, 1986), como demuestra el bajo índice formado por los lípidos circulantes triglicéridos/colesterol total+fosfolípidos.

No se han establecido correlaciones simples entre los niveles de lípidos feto-neonatales y los de sus respectivas madres (KORC, 1959; TSANG, 1975; GINSBURG, 1980a, 1980b; VAN VIERBLIET, 1980, 1981; HARDELL, 1981; PARKER, 1981; CHOW, 1982; JOHNSON, 1982;

SEVILLA, 1982; ARGENTI, 1983; MEDINA, 1983; STROBL, 1983; FABIANI, 1984; COLOMBO, 1986; GENZEL-BOROVICZENY, 1986; BAYES-CAMPOY, 1988a). En el presente estudio tampoco se han podido demostrar correlaciones simples entre las concentraciones de los lípidos determinados en cordón umbilical de recién nacidos con los analizados en sus madres en el momento del parto (Tabla XXIII). Sin embargo, la relación por cociente entre el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y el unido a las de alta densidad (LDLc/HDLc) del plasma de vena umbilical, sigue una función potencial con el índice LDLc/HDLc de la san-

PERFIL DE LIPIDOS DEL PLASMA

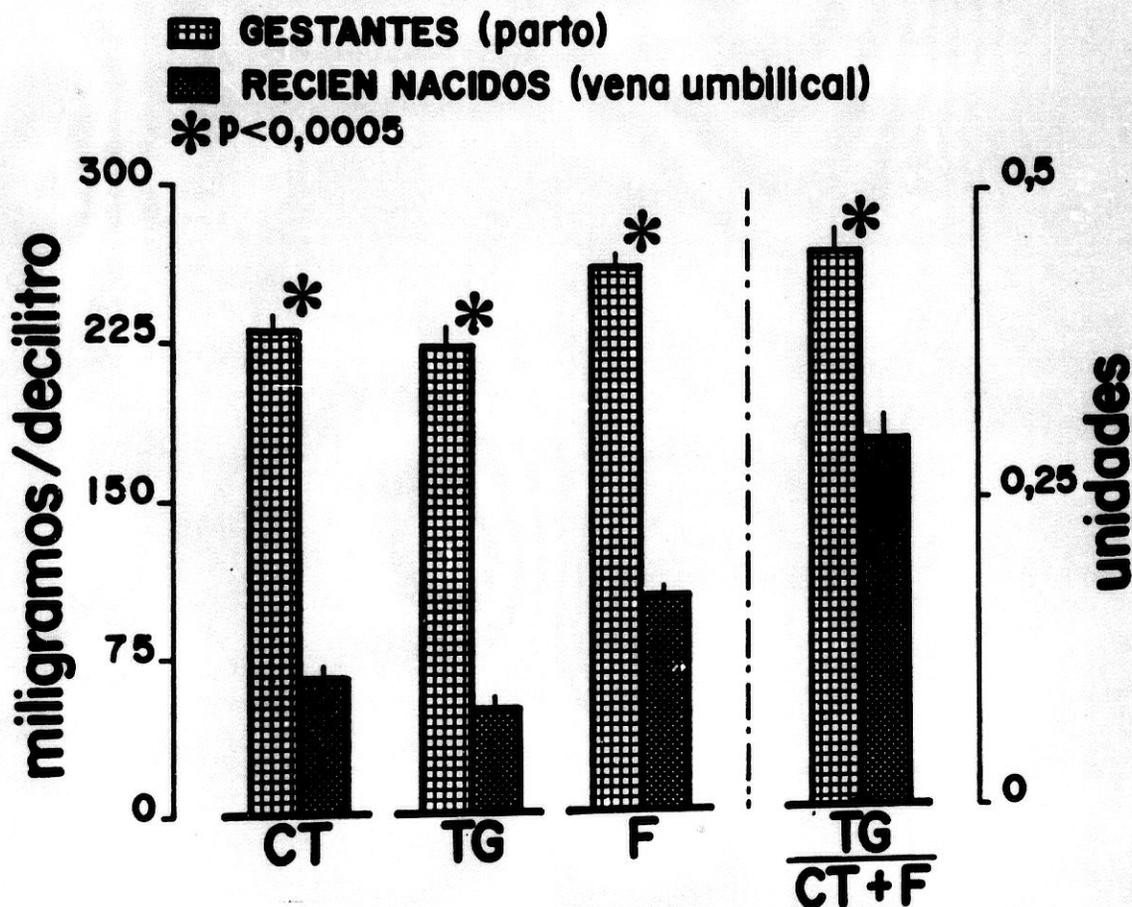


FIGURA 10.- Representación gráfica de la comparación (test "t" de STUDENT para muestras apareadas) de los valores (mediatSEM) (mg/dl) del colesterol total (CT), triglicéridos (TG), fosfolípidos (F) y en la parte derecha de la figura la relación del interequilibrio de los lípidos del plasma (TG/CT+F) de mujeres gestantes y sus respectivos hijos (vena umbilical) en el momento del parto.

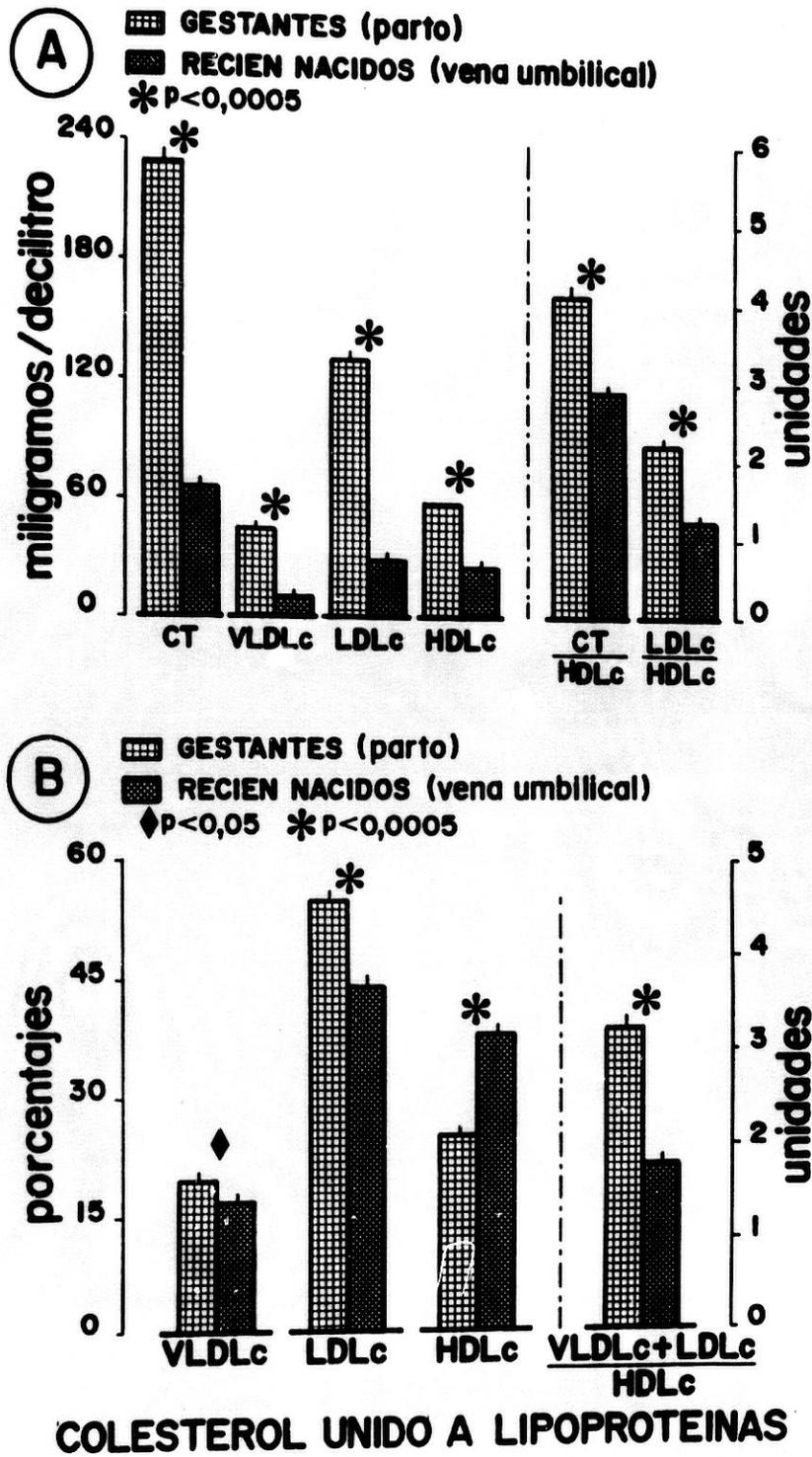


FIGURA 11.- A: Representación gráfica de la comparación (test "t" de STUDENT para muestras apareadas) de los valores (media±SEM) (mg/dl) del colesterol total (CT) y la distribución en las distintas fracciones lipoprotéicas del suero (VLDLc,LDLc,HDLc:colesterol total unido a lipoproteínas de muy baja, baja y alta densidad). Los histogramas de la parte derecha representan la comparación de los índices aterogénicos CT/HDLc y LDLc/HDLc. B:Representación gráfica de la comparación (test "t" de STUDENT para muestras apareadas), de la distribución

porcentual del colesterol total lipoprotéico (porcentaje de colesterol total) en gestantes en el momento del parto y en vena umbilical de sus respectivos hijos.

gre materna en el momento del parto, cuya expresión es $y=0.05 \cdot x^{1.44}$ ($r:-0.54$, $p<0.001$) (Figura 12). Esta relación potencial de la distribución del colesterol en las lipoproteínas a ambos lados placentarios, hacen muy probable que el colesterol transferido de la madre al feto ejerza alguna influencia sobre la síntesis de lipoproteínas del plasma, los sistemas de esterificación del colesterol y de la redistribución de los ésteres de colesterol formados entre las diferentes partículas y subfracciones lipoprotéicas del feto.

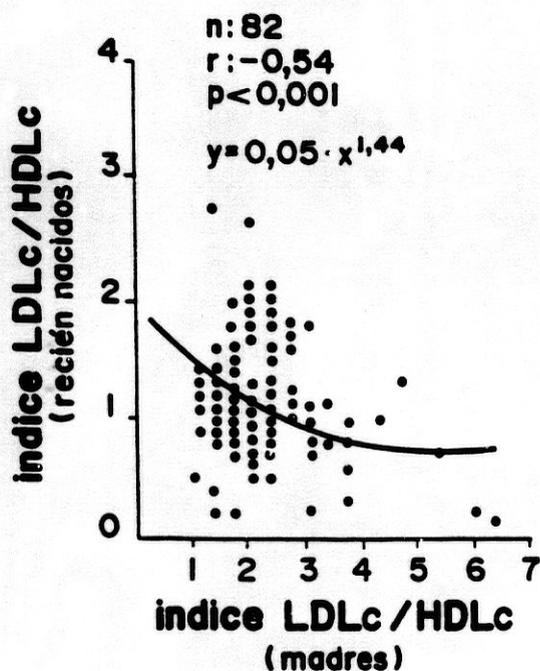


Figura 12.- Representación gráfica de la correlación existente del índice aterogénico LDLc/HDLc determinado en las muestras de cordón umbilical de recién nacidos con el calculado en sus respectivas madres en el momento del parto.

Acorde con esta hipótesis, los recién nacidos tienen un porcentaje electroforético de HDL significativamente más elevado que sus madres, $33.87 \pm 2.28\%$ vs $27.21 \pm 1.21\%$ ($p<0.01$), un VLDL más bajo, $8.53 \pm 3.27\%$ vs $18.07 \pm 1.66\%$ ($p<0.02$), y un mayor porcentaje de colesterol

unido a HDL, $38.42 \pm 1.04\%$ vs $25.31 \pm 0.68\%$ ($p<0.0005$) (Tablas XI y XII) (Figura 13). Estos resultados concuerdan con la existencia de un sistema de esterificación del colesterol fetal bien desarrollado y en el que el complejo Apo A₁-Apo D-LCAT es muy activo, preservando al feto de los efectos negativos que supondría una sobreoferta de colesterol exógeno que no se esterificara en la HDL.

TSANG y GLÓECK (TSANG, 1975), en una amplia revisión del metabolismo del colesterol en la gestante y el feto sitúan a este en el contexto de un componente más en el "pool" materno de colesterol de recambio lento, y hacen la observación de que en los embarazos humanos normales no es posible precisar con exactitud el porcentaje real del transporte de colesterol de la madre al feto.

El feto tiene muy desarrollada la capacidad de síntesis de colesterol a partir de glucosa y acetato desde el período embrionario precoz (URIACH, 1973; JOHNSON, 1982; HORROCKS, 1985; LASTRA, 1985). Las concentraciones del colesterol plasmático del feto varían con la edad gestacional, siendo muy elevadas y comparables a las del adulto al principio de la gestación, para descender a partir de las 30 semanas hasta el final de la misma (TSANG, 1975; HARDELL, 1981; LANE, 1983; CAMPOY, 1988b).

En el presente estudio se ha establecido una correlación lineal múltiple, en el límite de la significación estadística ($n:125$; $r:0.28$; $p<0.05$; regresión: $W=-0.90 \cdot x - 0.05 \cdot y + 16.52 \cdot z + 3.15$), del colesterol total (W) determinado en cordón umbilical con los parámetros de madurez alcanzados por el feto al nacer [edad gestacional (x), peso al nacimiento (y) y grado de acidosis intraparto (pH de arteria umbilical:z)] (Tabla XXI). JOHNSON et al. (JOHNSON, 1982) han comprobado que las concentraciones de colesterol en el plasma de cordón umbilical a las 10-16 semanas de edad gestacional es de 85.4 ± 30.7 mg/dl (media±DS). Entre las 16.5-20 semanas postconcepcionales,

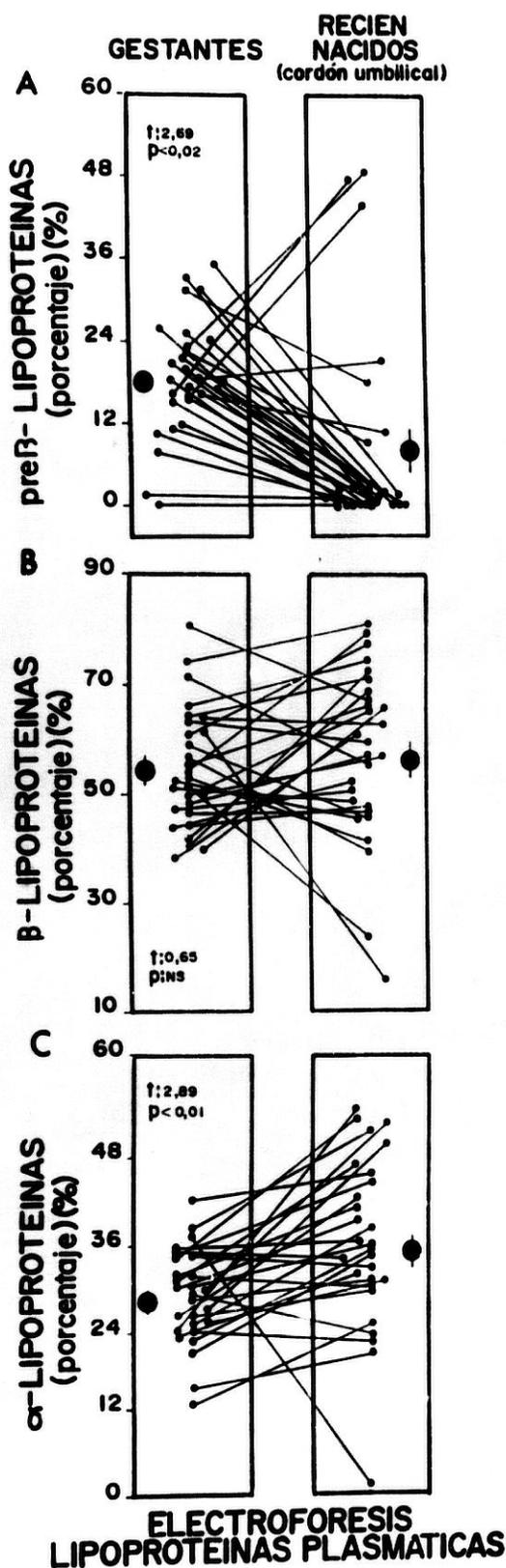


FIGURA 13.- Representación gráfica de la com-

paración mediante el test "t" de STUDENT para muestras apareadas (madre-hijo) de los valores porcentuales de VLDL (Figura 13-A), LDL (Figura 13-B) y HDL (Figura 13-C) resultantes de la electroforesis de lipoproteínas del plasma.

el colesterol de cordón umbilical desciende a 39.9 ± 21.0 mg/dl ($p < 0.001$), para aumentar de nuevo entre las 26.5 y 32 semanas de gestación a unos valores de 67.8 ± 24.0 mg/dl ($p < 0.001$), y nuevamente se observa un descenso entre las 32.5 y 36 semanas, cuyas cifras son de 51.4 ± 11.5 mg/dl ($p < 0.01$) vs las 26.5-32 semanas de gestación. Estos autores justifican los cambios observados en las concentraciones de colesterol total por las modificaciones en la síntesis de lipoproteínas y del colesterol que se une a las mismas que comportan variaciones en el aclaramiento plasmático de este lípido esteroide, sobre todo relacionado con la síntesis hormonal de las glándulas suprarrenales fetales.

Nuestro grupo de trabajo, como ya han reportado otros autores (TSANG, 1975; HARDELL, 1981; LANE, 1983), ha comunicado que las concentraciones séricas de colesterol total tienden a descender al final de la gestación en relación inversa al peso fetal ($r: -0.30, 0.10 > p > 0.05$) (Figura 14), y además, se modifica la distribución del colesterol en las lipoproteínas séricas, ya que el HDLc sigue una correlación positiva con la edad gestacional ($r: 0.47, p < 0.0005$) y el LDLc y el índice LDLc/HDLc lo hacen negativamente ($r: -0.54, p < 0.0005$ y $r: -0.66, p < 0.0005$, respectivamente) (Figuras 15 y 16). Esta evolución que sigue la distribución del colesterol en las lipoproteínas séricas se relaciona con la actividad de la LCAT, que es más baja en los recién nacidos pretérmino (43.3 ± 15.4 nmol/ml/h) que en los niños que completan la gestación (57.8 ± 11.0 nmol/ml/h) (BAYES, 1989) (Figura 17).

Los requerimientos fetales de colesterol pueden cambiar a lo largo de la gestación, incluso la capacidad del feto para sintetizar colesterol puede variar en cada órgano en función de su período crítico de crecimiento

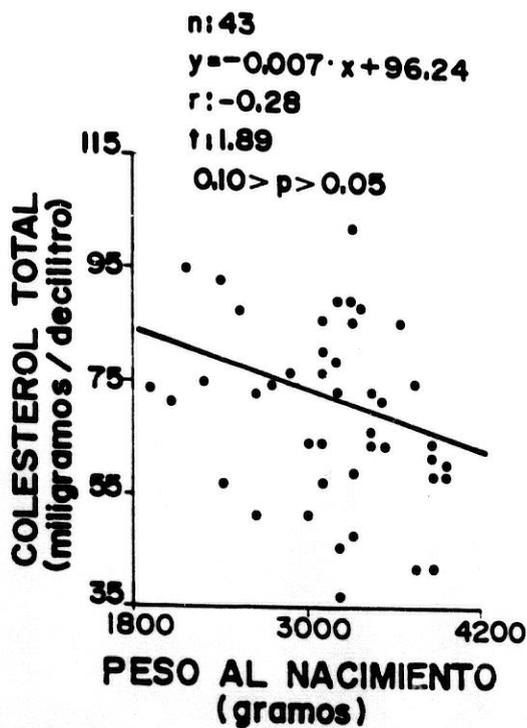


FIGURA 14.- Las concentraciones de colesterol total del suero de cordón umbilical tienden a descender al final de la gestación en función inversa al peso del recién nacido (Datos de la Clínica Universitaria de Pediatría de Granada).

y desarrollo. Así, dicha capacidad es elevada en el sistema nervioso central en la fase de la activa mielinización que acontece en el período perinatal e independiente del aporte exógeno de colesterol, puesto que el cerebro dispone de todos los sistemas enzimáticos que intervienen en la síntesis endógena y sólo el aclaramiento y catabolismo dependen de la HDL circulante, que extrae el colesterol del sistema nervioso hacia los órganos de catabolización, fundamentalmente el hígado (BORROCKS, 1985).

Mediante técnicas isotópicas se ha demostrado la existencia de un paso transplacentario de colesterol marcado de la madre al feto, y se ha señalado que el 20% del colesterol medido en sangre de cordón umbilical proviene directamente del compartimento materno (POTTER, 1987); en apoyo de estos tra-

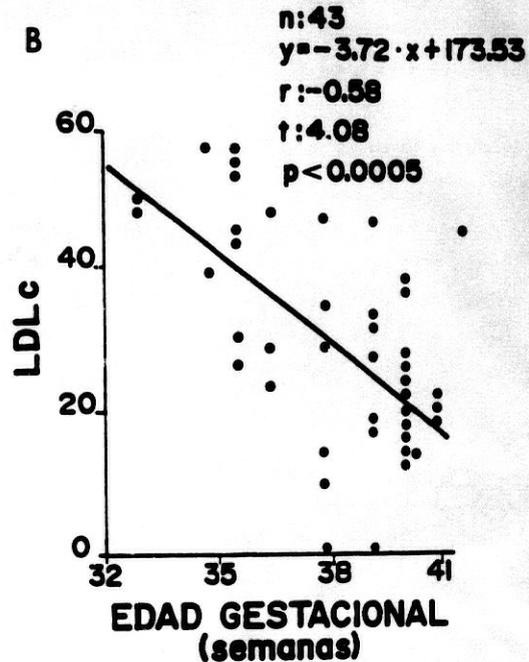
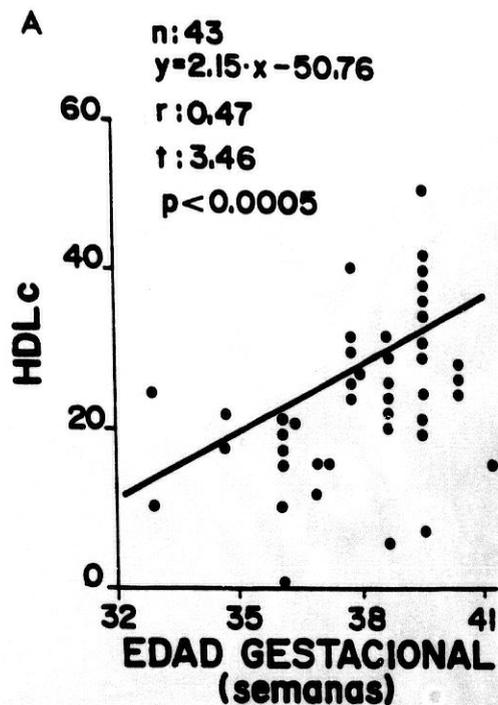


FIGURA 15.- Las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad aumentan en correlación directa con la edad de gestación (A), en tanto que el unido a lipoproteínas de baja densidad lo hacen negativamente (B) (Datos de la Clínica Universitaria de Pediatría de Granada).

DISCUSION

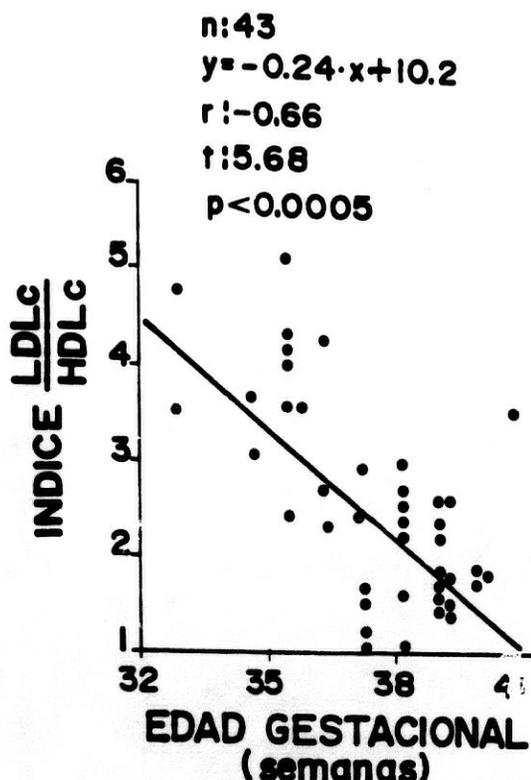


FIGURA 16.- El índice aterogénico, o relación por cociente entre el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y el unido a lipoproteínas de alta densidad (LDLc/HDLc), debido a la distribución del colesterol esterificado, al final de la gestación, en las lipoproteínas, sigue una correlación inversa con la madurez fetal, indicando una mayor actividad del complejo molecular Apo A-I-Apo D-LCAT o una inhibición del sistema inhibidor del sistema "colesterol esterificado/proteínas de intercambio" (Datos de la Clínica Universitaria de Pediatría de Granada).

bajos, HARDELL (HARDELL, 1981) encuentra una correlación positiva entre las concentraciones de colesterol total de la sangre de cordón umbilical y la duración del primer período del parto, que confirma el paso de colesterol materno-fetal a través de la placenta.

Aunque se ha referido que los niveles de colesterol determinados en cordón umbilical no parecen estar influidos por la raza o modificados por los niveles elevados de co-

lesterolemia de los padres, circunstancia que sí ha sido plenamente establecida al estudiar la colesterolemia en el niño en otras épocas de la vida (BANG, 1971; DE GROOT, 1977; ANDERSEN, 1981; MEDINA, 1983; CENAL, 1986; SARRIA, 1988; RUBIES-PRAT, 1983), la relación inversa entre los índices LDLc/HDLc fetal y materno sugiere que el feto posee mecanismos de autorregulación o de "feed back" para la obtención de colesterol del "pool" circulante de la madre. Los sistemas de transporte de colesterol fetal están influidos, en alguna medida, por los sistemas de transporte del colesterol materno.

TSANG y GLÜECK (TSANG, 1975) afirman que al aumentar el colesterol alimentario materno se produce una elevación en el plasma con un incremento de transferencia de colesterol materno-fetal que no se refleja en las concentraciones del plasma fetal. Es probable, y en base a los resultados del presente estudio, que las ofertas aumentadas de colesterol materno a la placenta influyan en la síntesis de HDL, en la esterificación del colesterol a la HDL y en la transferencia de ésteres de colesterol de las HDL a las VLDL, y en menor medida a las LDL y por tanto, sobre el transporte plasmático de colesterol fetal a los órganos de utilización, inhibiendo la síntesis

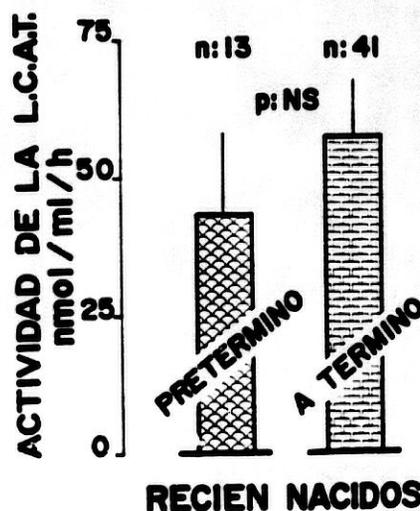


FIGURA 17.- La actividad de la LCAT es más baja en los recién nacidos pretérmino que en los nacidos a término (Datos de la Clínica Universitaria de Pediatría de Granada).

sis "de novo", manteniendo los niveles de colesterol del plasma en los límites de normalidad impuestos por los condicionantes filogenéticos en la formación de estructuras y necesidades funcionales.

ADAPTACION DEL METABOLISMO LIPIDICO EN EL PERIODO PERINATAL

Adaptación metabólico-energética del feto y del recién nacido

La transición de la vida intrauterina a la extrauterina se acompaña necesariamente de modificaciones de la homeostasis energética (HEIM, 1986), que ha dependido, hasta el nacimiento, fundamentalmente de la glucosa (SPARKS, 1979; OGATA, 1986). Aunque el neonato humano es capaz de producir glucosa a un ritmo de 6 mg/kg/minuto aproximadamente (BIER, 1977), cantidad suficiente para mantener las necesidades energéticas cerebrales (JONES, 1979), no lo es para satisfacer los requerimientos mínimos del metabolismo basal, para la actividad física y para mantener su acelerado crecimiento (GRANDE, 1974; FOMON, 1979; NAVARRETE, 1981).

La cantidad de glucógeno hepático, que se acumula rápidamente durante las últimas etapas de la gestación en los fetos de todas las especies de mamíferos (HAY, 1979), alcanza en los recién nacidos humanos a término una concentración que oscila entre 80 y 180 mg/g de tejido hepático, y si bien constituyen una reserva y fuente de glucosa durante el período postnatal inmediato, se agota en 12 a 14 horas de vida o antes si hubo un sufrimiento fetal agudo, debido a la movilización estimulada por las catecolaminas (SHELLEY, 1961; HÄGNEVIK, 1984) y otras hormonas hipofisarias liberadas en el momento del parto en respuesta al estrés, que también ejercen una acción lipolítica sobre el tejido adiposo (BAYES, 1986).

Por otra parte, la posibilidad de proveer aportes calóricos exógenos quedan generalmente muy por debajo de lo que sería deseable durante el período neonatal inmediato y pre-

coz (CAMPOY, 1988a), de manera que el neonato tiene una absoluta necesidad de recurrir a otros sustratos energéticos endógenos (NESTEL, 1987) para subvenir a las demandas del organismo, fundamentalmente activando el metabolismo lipídico que genera energía, sustratos para la gluconeogénesis y cuerpos cetónicos que el cerebro del neonato es capaz de utilizar (HULL, 1978; HORROCKS, 1985).

Como en el adulto, el origen de esta energía necesaria, ante la interrupción brusca del aporte de glucosa, será la movilización y la oxidación de ácidos grasos. Inmediatamente después del nacimiento, hay un aumento intenso de los ácidos grasos libres circulantes (CHRISTENSEN, 1974; HÄGNEVIK, 1984; WARSHAW, 1987), y simultáneamente disminuye el cociente respiratorio, situado por encima de 0.9 a 0.7 durante los tres primeros días de vida (KARLBERG, 1952).

NOVAK et al. (NOVAK, 1985), estudiando la liberación de ácidos grasos del tejido adiposo en recién nacidos demostraron que: a) el nivel de máxima liberación acontecía alrededor de las 24 horas postnatales para ir decayendo paulatinamente después; b) el perfil de ácidos grasos del suero se correspondía con los acumulados en el tejido adiposo; c) "in vitro", la adición de glucosa (200 mg/dl) a un medio de incubación a 37°C (solución buffer-fosfato de KREBS-RINGER, con un 4% de albúmina), suprimía la liberación de ácidos grasos al medio desde los tejidos adiposos obtenidos de pacientes a cualquier edad, excepto si el tejido pertenecía a recién nacidos entre el nacimiento y las 15 horas de vida postnatal.

Comparada con otras especies, el recién nacido humano tiene un intenso acúmulo de panículo adiposo en el último trimestre de la gestación, que pasa de unos 10 g del peso corporal alrededor de las 28 semanas a unos 400 g al final de la gestación (10-15% del peso al nacimiento) (LOCKWOOD, 1986). BRANS et al. (BRANS, 1975) afirma que el peso medio de un feto a la vigésima séptima semana de gestación es de unos 1000 g., y se duplica en el curso de las cinco semanas siguientes.

DISCUSION

Durante este período se depositan aproximadamente 120 g. de proteína, 10 g. de mineral y 120 g. de grasa. El resto del peso formado se atribuye a un aumento del contenido acuoso. Esto implica un aumento diario de 3.4 g. de proteína, 0.3 g. de mineral, 3.4 g. de grasa y 21.3 g. de agua. En el estudio que aquí se discute se ha podido constatar una correlación positiva del peso fetal al nacer y las concentraciones de lípidos del plasma materno en el momento del parto (Figura 18). Aunque los mecanismos exactos por los que los ácidos grasos son transportados al feto se desconocen, se sabe que los constituyentes lipídicos de las lipoproteínas, así como los ácidos grasos séricos libres, son captados por las células de la placenta después de ser fraccionados por las lipoproteínlipasas o lipasas placentarias. Dentro de las células de la placenta, los ácidos grasos captados directamente, o los que han sido liberados por las hidrolasas celulares son transportados al sistema circulatorio del feto. Alternativamente, estos ácidos grasos son reesterificados para formar triacilglicerol que puede ser almacenado como sustrato de reserva.

MARTINEZ-CONDE et al. (MARTINEZ-CONDE, 1986) han reportado que el acúmulo de ácidos grasos implica una especificidad de especie en los mecanismos del depósito tisular, cuyo fundamento estaría en la distinta disposición de los ácidos grasos en la molécula de triacilgliceroles, y que es el funcionamiento sistemático del ciclo lipolisis-reesterificación el que origina un paulatino incremento en la proporción de estos ácidos grasos en el tejido adiposo, al ser específicamente reciclados a la forma de triacilgliceroles. Ello justifica las diferencias entre la madre y el feto de los perfiles de ácidos grasos acumulados en el tejido adiposo y circulantes en el plasma (HULL, 1979).

La retención de ácidos grasos por el feto está en relación directa con los niveles en plasma venoso materno (ELPHICK, 1976), y se ha sugerido que la mayor obesidad de los hijos de madre diabética puede ser debida a mayores índices de ácidos grasos del compartimento materno al fetal, dada la alta inci-

dencia de hipertrigliceridemia en estas pacientes (GRUNDY, 1986), además del exceso de glucosa que atraviesa la placenta (WARSHAW, 1987).

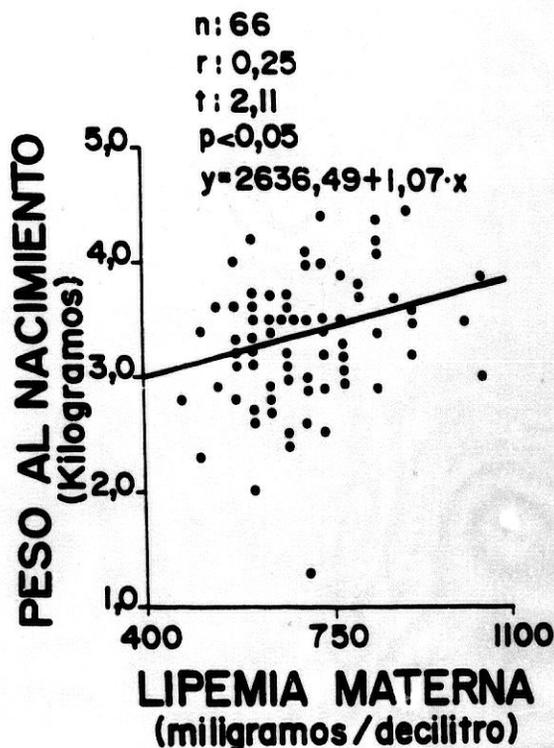


FIGURA 18.- Representación gráfica de la correlación existente del peso al nacimiento con la lipemia de sus respectivas madres en el momento del parto.

QUERO et al. (QUERO, 1983), en el desarrollo de la Ponencia presentada a la IV Reunión Nacional de Medicina Perinatal sobre "Endocrinología Neonatal", que versó acerca del "Hijo de madre diabética", revisan ampliamente los aspectos metabólicos durante el embarazo de la diabética y destacan que la hipertrigliceridemia materna potencia el objetivo de ahorro de glucosa para el feto al servir como sustrato energético alternativo para la madre, y que la macrosomía fetal se relacionaría con un aumento de la transferencia facilitada de glucosa, el mayor paso transplacentario de ácidos grasos y glicerol, y fundamentalmente, por el hiperinsulinismo fetal (HAY, 1979).

Sin embargo, a pesar de esta constatación irrefutable de que la lipemia materna influye notablemente sobre el peso fetal al nacimiento, se ha comprobado que el aumento de peso de la madre durante la gestación y el peso antes del embarazo son los dos factores de influencia más intensa (excepto el tiempo de gestación) sobre el peso al nacer (JACOBSON, 1975).

En los últimos años se han señalado los peligros potenciales para la madre y el niño, de restringir el aumento de peso a las cifras de 4.5 kg a 7 kg durante el embarazo (señalándose como cifras óptimas de aumento de peso materno de 11 a 13.5 kg), ya que el bajo peso al nacer se ha relacionado negativamente con la morbilidad infantil, con un peor desarrollo cerebral, dificultades del aprendizaje en la vida ulterior, en tanto que un peso adecuado a la edad de gestación para un niño a término es un índice práctico de la salud y nutrición de una población (JACOBSON, 1975). Entonces, y según se desprende de los resultados en discusión sería deseable un cierto grado de hiperlipemia al final de la gestación, con tal de asegurar unas adecuadas reservas energéticas fetales para superar satisfactoriamente el paso de la vida intra a la extrauterina en términos metabólico-energéticos. Esta aseveración no es gratuita si se tiene en cuenta que en el presente estudio las gestantes con una hipolipemia relativa tuvieron neonatos afectados de un mayor grado de acidosis intraparto (Figuras 38 y 39).

El tejido adiposo es capaz de liberar cantidades importantes de ácidos grasos (NOVAK, 1965, 1972), y además la lipólisis de los triglicéridos de este tejido también libera glicerol a la circulación, como han demostrado HÅGNEVIK et al. (HÅGNEVIK, 1984) y relacionado con una elevación de noradrenalina y adrenalina por la acidosis intraparto, y que en un 75% puede ser convertido en glucosa en el hígado, representando entre un 5% y 6% de la glucosa producida en este órgano (BOUGNERES, 1982). Sin embargo, cabe señalar que sólo a partir de las 24 horas del nacimiento existe una correlación significativa entre triglicéridos y ácidos grasos libres

plasmáticos ($r:0.60$; $p<0.001$), y entre ácidos grasos libres y glicerol plasmático ($r:0.61$; $p<0.001$) (CHRISTENSEN, 1974,1981; KAO, 1984).

La infusión de emulsiones grasas a recién nacidos de muy bajo peso (30.6 ± 2.0 semanas de edad gestacional) provoca un aumento paralelo de triglicéridos y glicerol (recta de regresión: $y=13.16+0.08\cdot x$, donde y =triglicéridos y x =glicerol) indicando el potencial papel neoglucogénico del glicerol aún en los nacidos pretérmino (COOKE, 1986). La oxidación de los ácidos grasos, sustratos de elección para los tejidos con altos requerimientos energéticos tales como el corazón, la corteza renal y la mucosa del intestino delgado, también contribuye a la homeostasis glucídica al ahorrar glucosa (WARSHAW, 1987). En los años 60, NOVAK et al. (NOVAK, 1965) se preguntaban el por qué la administración endovenosa de glucosa a los recién nacidos se asociaba a un incremento de los niveles séricos de ácidos grasos esterificados y lanzaban la idea de la probable existencia de un sistema de esterificación de ácidos grasos independiente del "pool" del tejido adiposo. Actualmente se sabe, como se refirió en la introducción de este trabajo y más adelante se discute que la acción de la LCAT en el plasma es esterificar ácidos grasos de la lecitina a colesterol formando ésteres del colesterol que serán incorporados a las HDL circulantes en el plasma, en tanto que la acción de la ACAT es esterificar colesterol en el interior de las células, promoviendo así su almacenamiento tisular.

Consideraciones acerca de la hiperlipemia relativa en el período neonatal

En el período neonatal precoz, y aún en estado de semiayuno, los recién nacidos estudiados mostraron una hiperlipemia relativa respecto a la lipemia determinada en el cordón umbilical (373.76 ± 15.94 mg/dl vs 226.35 ± 4.36 mg/dl; $p<0.0005$), con un aumento altamente significativo de la trigliceridemia, colesterolemia y fosfolipemia, manteniéndose el interequilibrio entre los triglicéridos (o grasa neutra componente del núcleo

PERFIL DE LIPIDOS DEL PLASMA

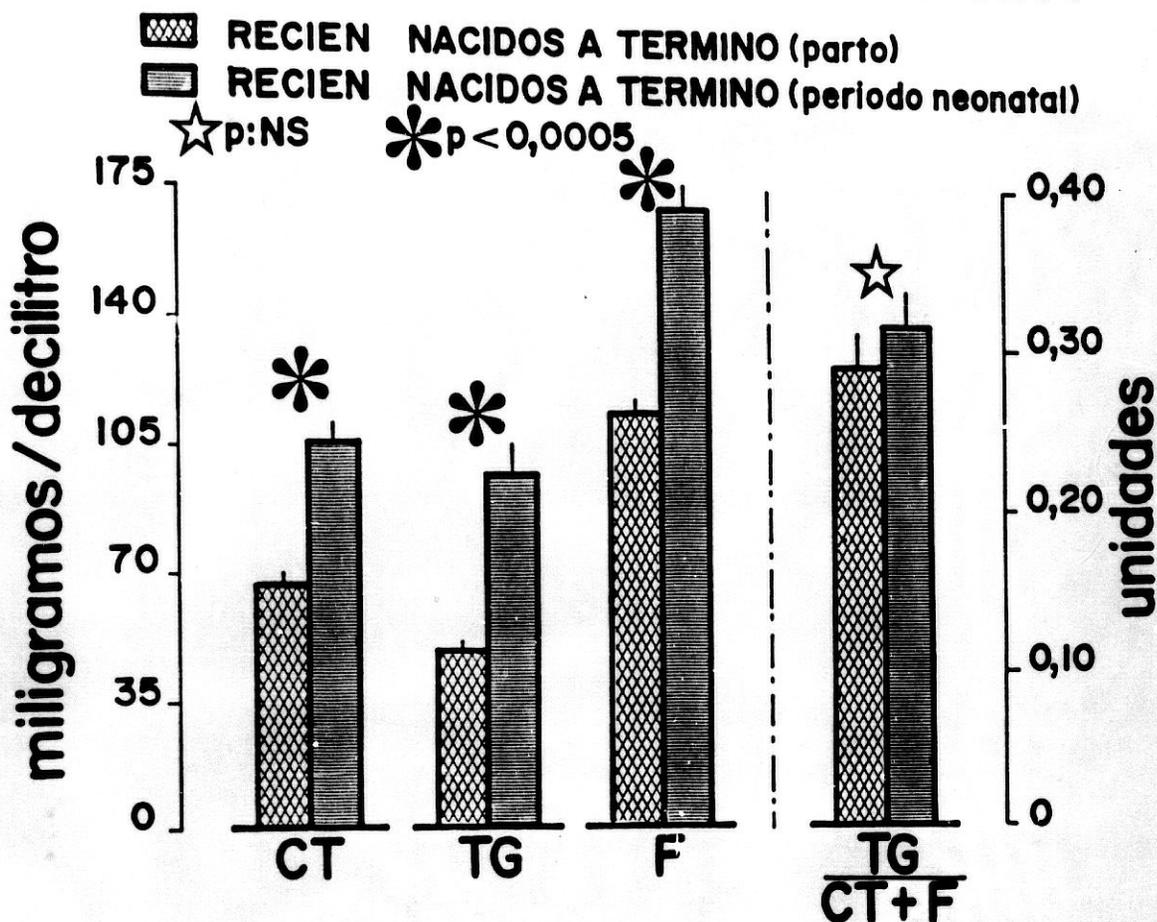


FIGURA 19.- Representación gráfica de la comparación (test "t" de STUDENT/WELCH) de los valores (mg/dl) de colesterol total (CT), triglicéridos (TG), fosfolípidos (F), y en la parte derecha de la figura se representa la comparación del interequilibrio de los lípidos (TG/CT+F) del suero de vena umbilical de recién nacidos a término (n:109) en el momento del parto y de sangre venosa de recién nacidos a término en el periodo neonatal (n:41) para un grado de estrés intraparto homogéneo.

de las lipoproteínas plasmáticas junto con los ésteres de colesterol) y los lípidos que componen la envoltura lipoprotéica (colesterol libre y fosfolípidos) (Figura 19). Además, la lipemia tiende a aumentar en relación directa al grado de madurez alcanzado por el feto al nacer (n:41; r:0.27; $0.10 > 10p > 0.05$) y con los días de vida postnatal (n:41; r:0.30; $p < 0.05$) (Figura 20). Estos resultados permiten aseverar que los recién nacidos más maduros y de peso adecuado a la edad de gestación, tienen desarrollada una buena capacidad

lipolítica y de adaptación al cambio de sustratos energéticos a partir de las reservas grasas. La movilización de ácidos grasos libres a partir de los depósitos de triglicéridos es un proceso muy activo durante los primeros días de vida (HAGNEVIK, 1984), incluso en los recién nacidos pretérmino (BOUGNERES, 1982).

Cabe hacer una observación acerca del punto de obtención de la muestra para el análisis del perfil de lípidos del plasma.

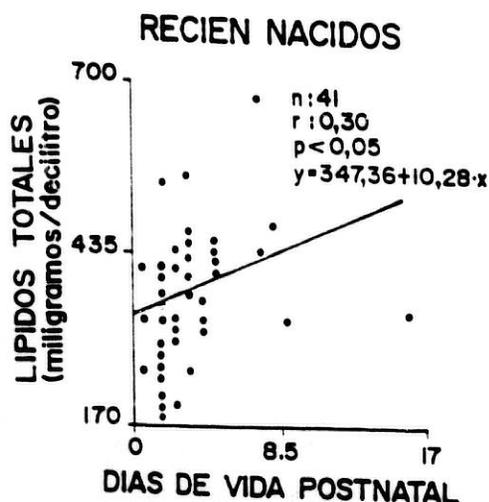


FIGURA 20. - Representación gráfica de la correlación lineal, simple y directa de la lipemia con los días de vida postnatal de sangre venosa de recién nacidos (n:41).

Quando se obtienen muestras concomitantemente de cordón umbilical y sangre venosa periférica, se han señalado diferencias que suponen entre un 15% y un 20% de concentraciones de lípidos más elevadas en la segundas respecto a las primeras. No obstante, esto no justifica la elevación tan significativa de los lípidos en el período neonatal respecto a los determinados en el cordón umbilical, ya que las diferencias porcentuales oscilan entre el 45% y el 54% dependiente del lípido que se considere (BAYES, 1988a).

Esta acelerada movilización lipídica en el período neonatal podría servir a su vez para preservar al organismo de la utilización de otros sustratos neoglucogénicos (SPARKS, 1979) de mayor importancia biológica, como son los aminoácidos de cadena ramificada (valina, leucina e isoleucina) que intervienen en el ciclo alanina-glucosa (ADIBI, 1980; FARRIOL, 1984; BAYES, 1987).

Paralelamente a la elevación de triglicéridos, colesterol y fosfolípidos, en el período neonatal respecto al cordón umbilical, se observan notables modificaciones en el patrón porcentual de la electroforesis de las lipoproteínas del plasma, que sin lugar a dudas responde al cambio impuesto por la

demanda tisular de sustratos energéticos. Aumenta la proporción de VLDL ($27.78 \pm 2.16\%$ vs $8.36 \pm 3.29\%$; $p < 0.0005$), íntimamente relacionado con el incremento rápido de las concentraciones de triglicéridos plasmáticos circulantes (97.59 ± 7.19 mg/dl vs 50.34 ± 2.02 mg/dl; $p < 0.0005$) y sostenido en el período neonatal inmediato. Disminuye la proporción de LDL ($34.24 \pm 2.23\%$ vs $55.99 \pm 3.35\%$; $p < 0.0005$) (Figura 21), resultado de un enlentecimiento en la transformación, mol a mol, de las VLDL a LDL e interpretado como un mecanismo para el mantenimiento de las LDL dentro de niveles normales, a pesar de la sobreproducción de su precursor (EISENBERG, 1983; EGUSA, 1985).

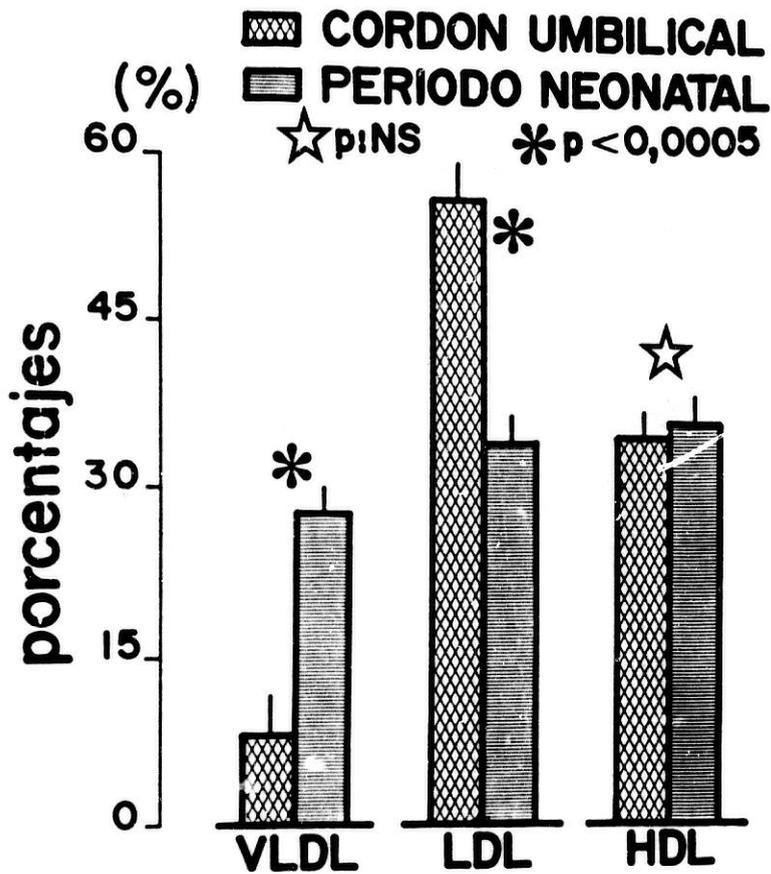
Cambios adaptativos del colesterol plasmático en el período neonatal

Los conocimientos acerca del metabolismo del colesterol en el período neonatal son incompletos. Nada más nacer, se observa un aumento de las concentraciones plasmáticas de colesterol (Figura 22). Se han postulado varios mecanismos intentando explicar el aumento sérico de éste lípido, por ejemplo, por la inmediata y progresiva colonización del tubo digestivo por bacterias que producen 7-deshidroxilación, y que degradan los ácidos biliares favoreciendo la absorción y circulación de éstos y la remetabolización del colesterol en el hígado (círculo enterohepático del colesterol), ya que la catabolia del colesterol se realiza principalmente en este órgano, dando lugar a la producción de sales biliares; otro mecanismo podría ser el cambio nutricional que supone pasar de un metabolismo fundamentalmente hidrocarbonado, vía transplacentaria, a unos aportes orales bien con lactancia materna, bien con lactancia artificial, en la que la previsión energética en forma de grasas puede llegar a suponer un 50% (BIER, 1977; GIORGIEFF, 1986; OGATA, 1986; CAMPOY, 1988a); aunque esta última posibilidad tiene retractoros que afirman no hallar diferencias significativas cuando se estudia el perfil de lípidos y la proporción entre los mismos en el plasma de neonatos alimentados por vía oral o que reciben exclusivamente aportes intravenosos de suero

glucosado al 10% (GINSBURG, 1980b). Por último, quizás tenga mayor fundamento científico la hipótesis que aboga por cambios en los mecanismos reguladores endógenos, mal conocidos, de la síntesis "de novo" del colesterol,

y que no sea el resultado de la nueva vía de aportes, o de la instauración de la digestión-absorción de grasas y colesterol condicionadas por el inicio de la alimentación oral (TSANG, 1975).

RECIEN NACIDOS



ELECTROFORESIS LIPOPROTEINAS PLASMATICAS

FIGURA 21.- Representación gráfica de la comparación (test "t" de STUDENT) de la distribución porcentual de las lipoproteínas séricas entre los valores medios (media±SEM) de recién nacidos en cordón umbilical (n:29) y en sangre venosa el período neonatal (n:26).

El aumento de colesterolemia en el período neonatal implica a su vez, modificaciones de la distribución del colesterol en las lipoproteínas circulantes, aumentando fundamentalmente en las LDL que pasan de unos niveles de 28.76±1.16 mg/dl en las muestras de cordón umbilical a 54.93±3.60 mg/dl en las obtenidas

en sangre venosa a los 2.57±0.47 días de vida postnatal (p<0.0005), aunque también se incrementa el colesterol unido a VLDL (10.19±0.43 mg/dl vs 19.52±1.44 mg/dl, p<0.0005) y en menor medida el unido a HDL (27.78±0.95 mg/dl vs 31.85±1.78 mg/dl, p<0.01) (Figura 23-A).

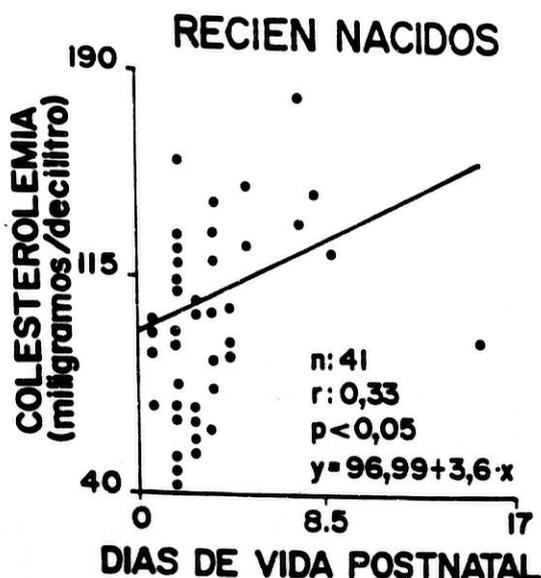


FIGURA 22.- Correlación lineal, simple y directa, de la colesterolemia con los días de vida postnatal en recién nacidos (n:41) a término.

Al aumentar el colesterol total, probablemente como resultado de un incremento de la síntesis endógena, paralelamente al establecimiento de una lipólisis del tejido adiposo con aumento de ácidos grasos y triglicéridos circulantes, que deben ser vehiculizados por las partículas lipoprotéicas de las que el colesterol es parte integrante, se produciría obligadamente un incremento de la actividad esterificante del plasma, determinada por el complejo molecular "Apo A₁-Apo D-LCAT" que actúa fundamentalmente sobre las HDL, y a su vez un aumento del sistema "colesterol esterificado/proteínas de intercambio" con una elevación de la transferencia de ésteres de colesterol de las HDL a las VLDL y LDL, y también de las VLDL a las LDL.

Nuestros resultados apoyan este fenómeno propuesto por BARTER et al. (BARTER, 1983), ya que la proporción de colesterol esterificado en las lipoproteínas se modifica en los primeros días de vida de forma altamente significativa. Así, la distribución porcentual de colesterol en las lipoproteínas del plasma de cordón umbilical fue de: VLDL:16.11±0.8%, LDL:42.22±1.19% y HDL:41.67±

1.13%; y, en el período neonatal de: 18.79±0.01%, 50.05±0.01% (p<0.0005) y 31.15±0.01% (p<0.0005), respectivamente (Figura 23-B).

Por otra parte, el aumento de colesterol plasmático en el período postnatal se correlaciona con los días de vida y se refleja en un aumento paralelo de las HDL lo que debería interpretarse como que el propio sustrato es el que activa el sistema Apo A₁-Apo D-LCAT de esterificación del colesterol a las HDL (Figura 24). Este colesterol esterificado en las HDL sería transferido a VLDL y LDL, cerrando el círculo propuesto por GOLDSTEIN y BROWN en 1986, que regula la síntesis endógena de colesterol.

GINSBURG et al. (GINSBURG, 1980a,1980b) ya señalaron al principio de la década de los 80, en estudios realizados sobre el perfil de lípidos del plasma en el período neonatal, elevaciones del colesterol total y unido a lipoproteínas, respecto a los valores hallados en cordón umbilical. VAN BIERVLIET et al. (VAN BIERVLIET, 1980,1981), en un estudio realizado en 80 neonatos a término, en los que determinan CT, VLDLc, LDLc, HDLc, Apo A₁, Apo A₁I y Apo B, demuestran un aumento significativo a los 7 y 30 días de vida respecto a los valores de cordón umbilical independientemente de que la alimentación fuera lactancia materna o con fórmula láctea. Estos últimos autores destacan, por otra parte, que cuando la fórmula láctea se enriquece con ácidos grasos poliinsaturados, las concentraciones plasmáticas de VLDLc, LDLc y Apo B son más bajas que en las fórmulas no adicionadas de los mismos.

JOHNSON et al. (JOHNSON, 1982) señalan que la elevación tanto del colesterol total como la del unido a lipoproteínas en el período postnatal, podría guardar relación con una rápida involución de la zona fetal de la corteza suprarrenal y el cese de la esteroidogénesis que precisa una proporción importante de colesterol para la síntesis hormonal a partir de LDLc.

SRINIVASAN et al. (SRINIVASAN, 1982), en un estudio longitudinal de los cambios que

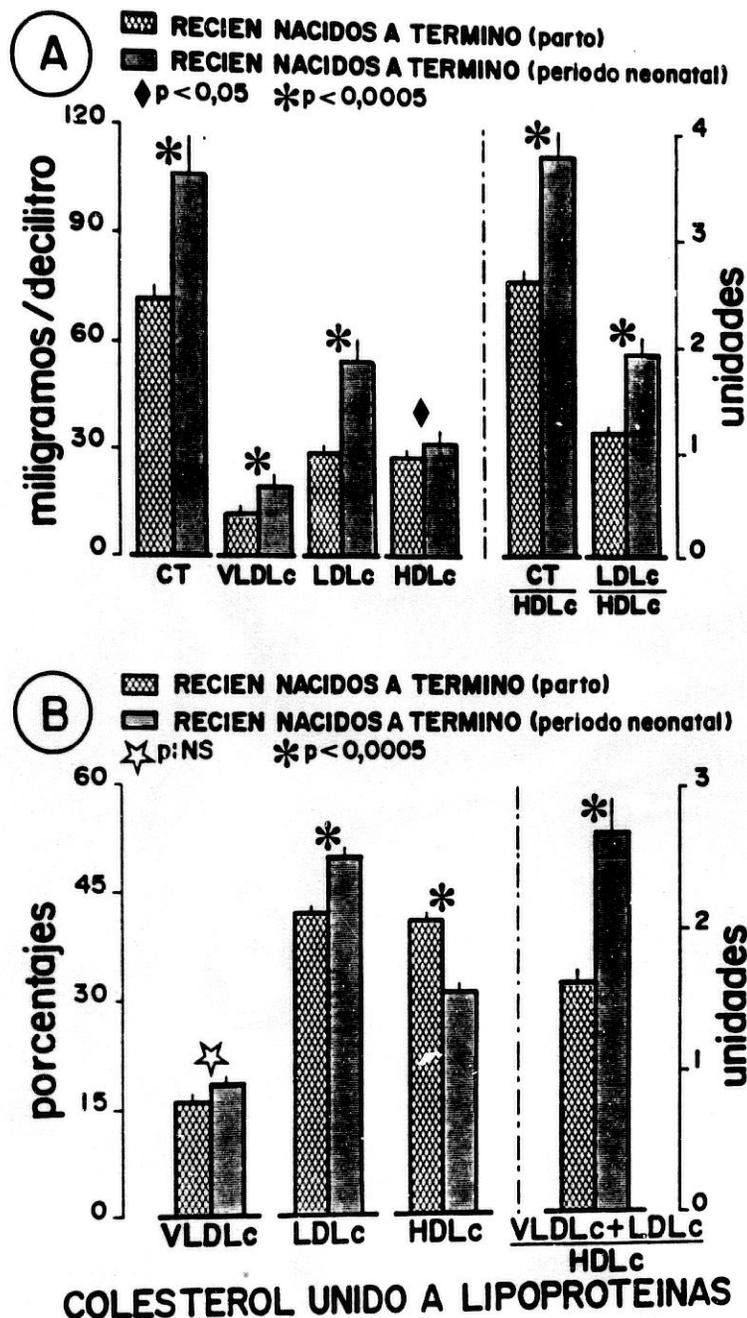


FIGURA 23.- A: Representación gráfica de la comparación (test "t" de STUDENT/WELCH) de los valores (mg/dl) de colesterol total (CT), colesterol unido a lipoproteínas de muy baja, baja y alta densidad (VLDLc, LDLc y HDLc), y en la parte derecha de la figura se representan los índices aterogénicos (CT/HDLc, LDLc/HDLc); B: Representación gráfica de la comparación (test "t" de STUDENT/WELCH) de la distribución porcentual de colesterol en las lipoproteínas del suero (VLDLc, LDLc, HDLc % de CT), y en la parte derecha de la figura se representa la relación de la distribución del colesterol en las lipoproteínas del suero (VLDLc+LDLc/HDLc) de muestras obtenidas de sangre de vena umbilical de recién nacidos a término (n:109) en el momento del parto y de sangre venosa de recién nacidos a término en el periodo neonatal (n:41) para un grado de estrés intraparto homogéneo.

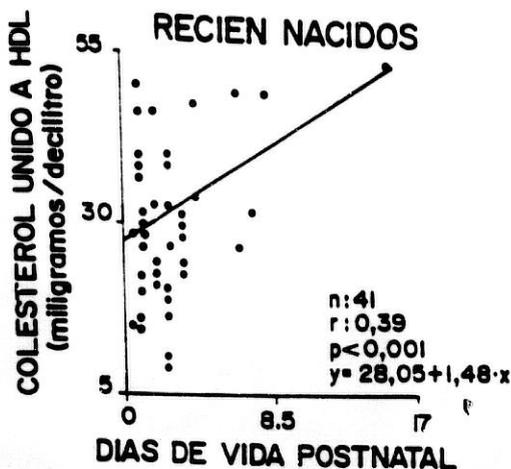


FIGURA 24.- Representación gráfica de la correlación lineal, simple y directa del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad con los días de vida postnatal de recién nacidos (n:41).

acontecen en las concentraciones plasmáticas de colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas β +pre β (LDLc+VLDLc) y Apo B, demuestran que hay una correlación entre los valores determinados en cordón umbilical y a los seis meses de edad. Además, de confirmar una elevación de los niveles de colesterol y triglicéridos en este período de lactante, respecto a los valores de cordón umbilical, señalan que el colesterol sigue aumentando hasta los 3 años de edad, y por el contrario los triglicéridos tienden a descender.

GOLDSTEIN y BROWN (GOLDSTEIN, 1986) han demostrado que las LDL se catabolizan fuera del hígado (fibras musculares de las arterias, células del tejido linfático, fibroblastos, células endoteliales, etc.). Las células no hepáticas toman el colesterol circulante necesario para la formación de membranas y otros procesos metabólicos que requieren el anillo de los esteroides. Las LDL se unen a las células mediante un receptor específico para las Apo B de las LDL (BROWN, 1976). La cantidad de este receptor específico para LDL de las membranas celulares varía según la necesidad de colesterol que las funciones biológicas demandan, y en este sentido, constituye un mecanismo de control de la entrada de LDLc al interior de las células. La LDL unida a su receptor entra

a las células por endocitosis y se fusiona con los lisosomas, donde las hidrolasas (lipasa ácida y enzimas proteolíticas) la descomponen en aminoácidos y colesterol que son liberados al citosol celular. El colesterol pasa a formar parte del "pool" utilizable en la biosíntesis de membranas celulares y sustancias que requieren el ciclo de los esteroides (v.g., hormonas esteroideas) y a su vez, inhibe la síntesis "de novo" de colesterol por acción sobre la HMG-CoA reductasa, enzima limitante de la velocidad en el proceso de biosíntesis del colesterol. (BROWN, 1974). El colesterol unido a LDL controla también el número de receptores de las membranas celulares, regulando con ello la captación de LDL y colesterol. El colesterol no utilizado en la formación de estructuras celulares o en la biosíntesis de otras sustancias es reesterificado en el interior de la célula con oleato (18:1) o palmitato (16:1), reacción que cataliza el enzima intracelular Acetil-CoA: colesterol acil-transferasa (ACAT), y cuya actividad es LDL-dependiente. Cabe señalar que los ésteres de colesterol que se forman e incorporan al núcleo de grasas neutras de LDL son predominantemente ésteres de linoleato (18:2) (Figura 25).

En síntesis, el LDLc que penetra a las células regula el número de receptores de LDL de la membrana celular, inhibe la síntesis "de novo" del colesterol y evita de esta forma un acúmulo intracelular excesivo de ésteres de colesterol. Sin embargo, cuando se elevan las concentraciones plasmáticas de LDLc, hasta el punto que superan la compleja y refinada capacidad de autorregulación integrada por el colesterol y los receptores de LDL de las células, éstas incorporan LDLc por fagocitosis inespecífica (mecanismo conocido como "pinocitosis de fase global"), que conduce a la acumulación patológica de este lípido alcohólico en el interior de las células (BHAGAVAN, 1983).

El aumento de la concentración y la especial distribución del colesterol plasmático en los recién nacidos en el período neonatal respecto al cordón umbilical, hace que aumen-

DISCUSION

ten rápidamente, en el curso de pocas horas o días de vida postnatal, los índices aterogénicos VLDLc+LDLc/HDLc, CT/HDLc y LDLc/HDLc:

2.67 ± 0.25 vs 1.61 ± 0.08 , $p < 0.0005$; 3.67 ± 0.25 vs 2.61 ± 0.08 , $p < 0.0005$; y, 1.93 ± 0.17 vs 1.18 ± 0.05 , $p < 0.0005$, respectivamente (Figura 23).

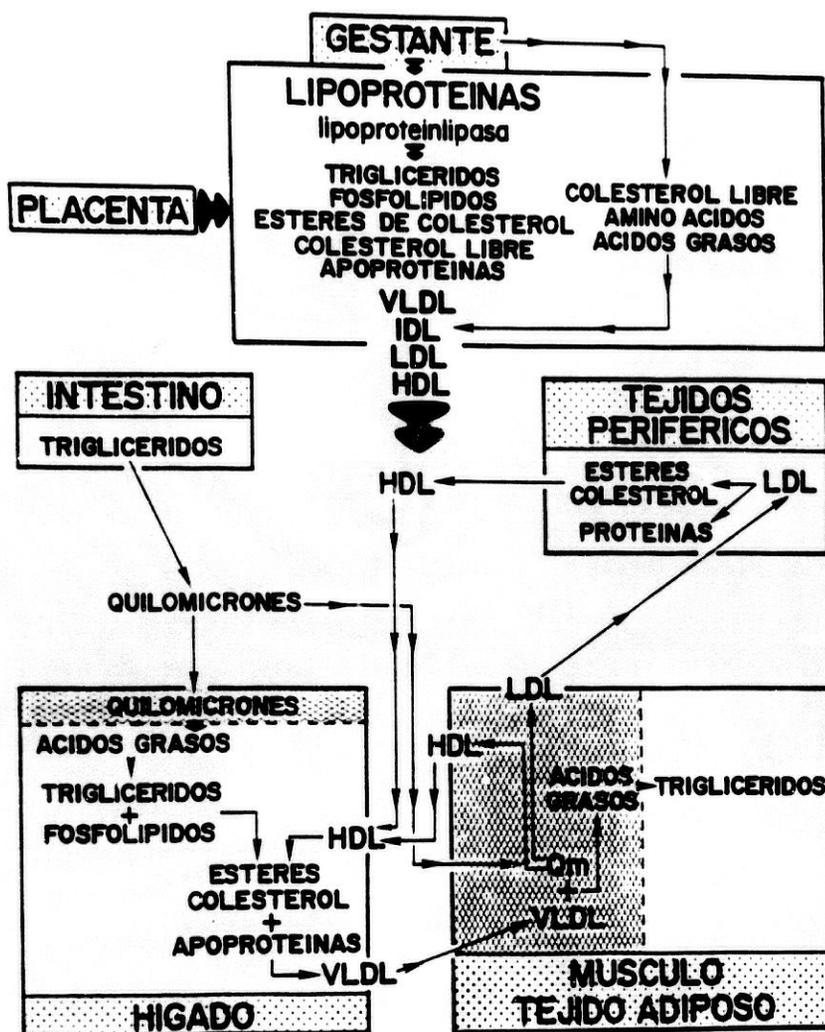


FIGURA 25.- El colesterol, los ésteres de colesterol y los triglicéridos se procesan a través de ciclos metabólicos entrelazados. El metabolismo de los quilomicrones (Qm) y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) acontece por la interacción de varios enzimas, la hidrólisis de triglicéridos (TG) y la transferencia de ácidos grasos con una reducción del núcleo lipoprotéico. Durante este proceso, el núcleo de estas partículas se modifica pasando de partículas ricas en triglicéridos a partículas predominantemente ricas en ésteres de colesterol. Un paso clave en el metabolismo del colesterol es la captación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) por las células mediante la unión a receptores específicos (de Apo B y también de Apo E). Otro paso no menos importante es la esterificación del colesterol en el plasma, por el complejo molecular "Apo A-I-Apo D-Lecitin colesterol acil-transferasa (LCAT)" unido a las lipoproteínas de alta densidad (HDL), que mediante el sistema "colesterol esterificado/proteínas de intercambio" transferirá ésteres de colesterol a las VLDL y LDL. La esterificación del colesterol intracelular se realiza por la acción de la acetil-CoA: colesterol aciltransferasa (ACAT). (Para mejor comprensión véase texto).

Este brusco incremento del colesterol unido a VLDL y LDL asociado a la hiperlipemia relativa, que se instaura por imperativos de obtención de energía a partir de los depósitos grasos, pueden jugar un papel importante en los fenómenos de infiltración grasa tisular ("pinocitosis global inespecífica") (AHERNE, 1965; SHULMAN, 1987; BARCHET, 1988), remediando situaciones de "hipercolesterolemia familiar" (debido a la carencia de receptores de LDL de la membrana celular), de "síndrome de WOLMAN" (por ausencia total de lipasa ácida de los lisosomas que conduce a un acúmulo masivo de ésteres de colesterol y triglicéridos en casi todas las células), a la llamada "enfermedad por almacenamiento de ésteres de colesterol" (déficit de lipoproteína lipasa), o de "A- β -lipoproteinemia" (debido a un déficit genético de la síntesis de Apo B y consecuentemente de VLDL y LDL, con lo que el colesterol se une a la HDL que no es captado por las células, y por tanto no se inhibe la HMG-CoA reductasa, alterándose el control de la síntesis "de novo" del colesterol) (PERES, 1974; CROCKER, 1976; BHAGAVAN, 1983).

Una vez interrumpida la nutrición parenteral total transplacentaria, tras el pinzamiento del cordón umbilical en el momento del parto, el recién nacido, que será alimentado por vía oral-enteral, debe disponer de una adecuada formación de ácidos biliares, ácidos carboxílicos de 24 carbonos derivados del metabolismo del colesterol (que sintetizados en el hígado serán conjugados con taurina o glicina), necesarios para la solubilización de los lípidos en la fase acuosa del lumen intestinal que interviene en la segunda etapa de la absorción de grasas. Las grasas de la dieta aportan aproximadamente el 40% de las calorías e incluyen triglicéridos (que en un 90% están formados por ácidos grasos de cadena larga de 16 a 18 carbonos, con diferentes grados de saturación, y el 10% restante formados por ácidos grasos de cadena media de 6 a 8 carbonos), fosfolípidos y colesterol, así como vitaminas liposolubles (A,D,E y K) y otros esteroides. Como precursor pues de ácidos biliares, el colesterol cobra una importancia biológica de trascendental importancia

en la digestión de las grasas de la dieta (VANDERHOOF, 1985).

Relaciones entre el colesterol y los fosfolípidos en el periodo perinatal

Las interacciones entre colesterol y fosfolípidos son extremadamente interesantes. Actualmente, existe amplia información acerca de los sistemas lípido-colesterol-acuosos. La adición de colesterol en una monocapa de fosfolípidos sobre superficie acuosa, reduce el área ocupada por los ácidos grasos, sobre todo cuando estos son insaturados y, aumentando la temperatura incluso cuando se trata de ácidos grasos saturados, como se ha podido demostrar mediante técnicas de resonancia nuclear magnética y espectroscopía electrónica.

El colesterol inhibe la movilización lateral de las cadenas de ácidos grasos y evita la cristalización por el efecto que ejerce su pesada molécula, acciones que son dependientes del grado de insaturación de los ácidos grasos. La inhibición de la movilización lateral de las cadenas es mayor en el extremo terminal próximo al grupo polar (CHAPMAN, 1972).

Por ello, podrían quedar justificadas las correlaciones lineales simples y directas constatadas en el presente estudio entre el colesterol y los fosfolípidos circulantes en las muestras obtenidas de cordón umbilical (n:107, r:0.68, p<0.0005) (Figura 26-A), en sangre venosa de recién nacidos en el periodo neonatal (n:41, r:0.73, p<0.0005) (Figura 26-B) y en las gestantes en el momento del parto (n:66, r:0.80, p<0.0005) (Figura 27).

Esta relación constante entre el colesterol y los lípidos polares se halla también en las bicapas de las membranas celulares donde se encuentran en una relación equimolar. La mitad del colesterol se halla situado en la parte interna de la bicapa en la región hidrocarbonada. Esta distribución asimétrica del colesterol resultaría de interacciones específicas con las proteínas.

BEHERENS et al. (BEHERENS, 1982) han reportado en un estudio acerca de la composi-

ción de las lipoproteínas plasmáticas una correlación entre composición protéica y la cantidad de vitamina E que transportan las mismas. Otros autores, señalados más adelante, han establecido claras relaciones entre vitamina E y la distribución de colesterol en las lipoproteínas del plasma. Estos estudios hacen muy sugestiva la idea de que la interacción de los componentes de las lipoproteínas plasmáticas (fosfolípidos, colesterol libre, triglicéridos, ésteres de colesterol y vitamina E) están en un perfecto equilibrio para asegurar su solubilidad en agua y evitar la disrupción en un medio protéico-acuoso.

El colesterol es un constituyente importante de las membranas de mielina, donde el sistema lípido/colesterol guarda una relación molar. La organización del colesterol en la membrana de mielina parece prevenir la cristalización de los lípidos que acontecería en ausencia de este lípido alcohólico, incluso a temperatura corporal. La importancia estructural del colesterol en el sistema nervioso central puede quedar destacada si se tiene en

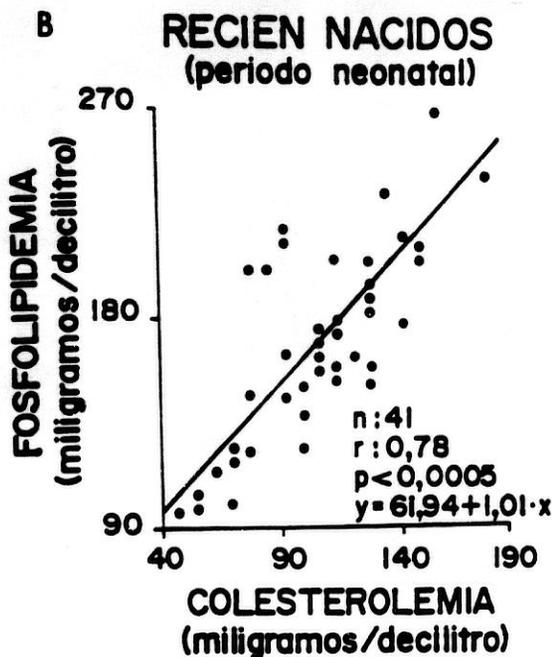
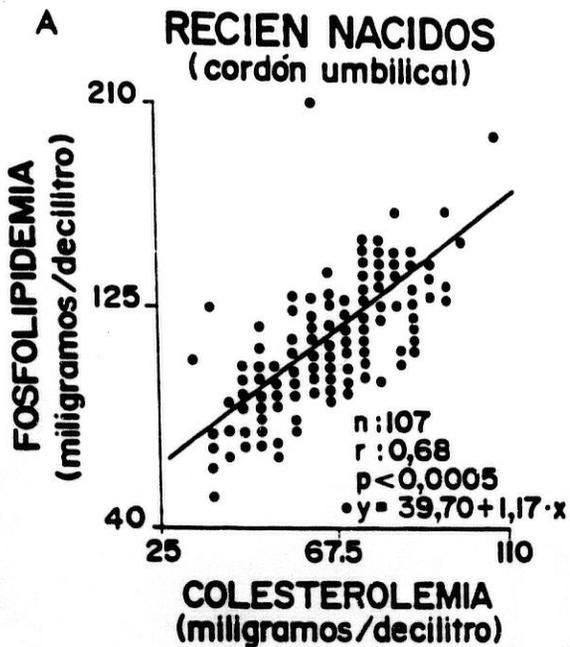


FIGURA 26.- Representación gráfica de la correlación lineal, simple y directa de las concentraciones plasmáticas de fosfolípidos (mg/dl) con las de colesterol (mg/dl) de vena umbilical (n:125) (A) y de sangre venosa en el período neonatal (n:41) (B) de recién nacidos.

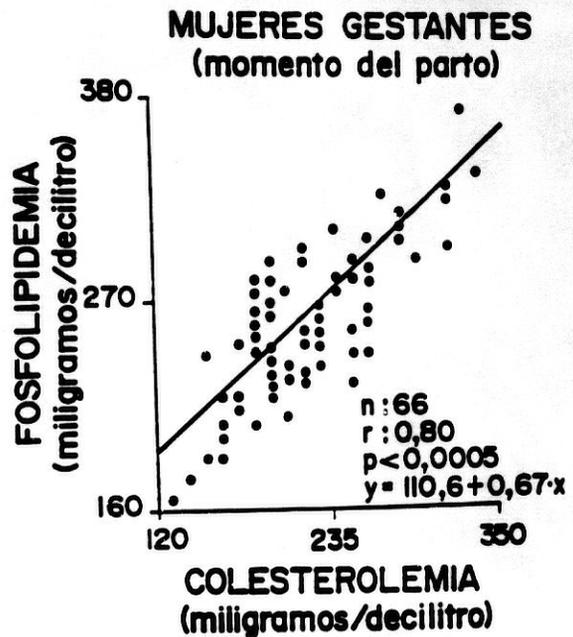


FIGURA 27.- Representación gráfica de la correlación lineal, simple y directa de las concentraciones plasmáticas de fosfolípidos (mg/dl) con las de colesterol (mg/dl) en sangre venosa de mujeres gestantes (n:82) en el momento del parto.

cuenta, por ejemplo, que en las membranas de mielina de varias especies de vertebrados la relación colesterol: fosfolípidos totales: galactolípidos es de 2:2:1, y que se ha demostrado una correlación lineal simple y directa entre las concentraciones de colesterol y proteínas ($n:6$, $r:0.81$, $p<0.0005$) (CHAPMAN, 1972).

El colesterol del cerebro fetal es casi por completo endógeno (TSANG, 1975) (a diferencia de otros órganos fetales como el hígado, las suprarrenales y la placenta que pueden utilizar glucosa y acetato para la síntesis de colesterol) y utiliza con preferencia la glucosa para su síntesis. En las ratas la transferencia de colesterol plasmático al cerebro es baja con una tasa de 7.4 mg/mes, y ello dificulta la detección experimental cuando se emplean inyecciones de colesterol marcado e incorporado a las lipoproteínas plasmáticas (HORROCKS, 1983). Sin embargo, cuando se usa albúmina como "carrier" de colesterol, tras un sólo paso, sólo llegó al cerebro el 63%. La degradación del colesterol cerebral sólo es posible después de su liberación al plasma, ya que su catabolismo sólo ocurre en el hígado y en ciertas glándulas endocrinas. No hay un "pool" cerebral de colesterol inerte en condiciones normales.

El efecto del colesterol sobre las membranas de lecitina que contienen ácidos grasos 18:0 (estearato) y 18:1 (oleato) sería inhibir cualquier movimiento molecular de las cadenas de los lípidos y formar una estructura más compacta influyendo así, sobre la permeabilidad de las membranas (CHAPMAN, 1972). Otra relación importante entre el colesterol y la lecitina de las lipoproteínas circulantes es que la esterificación de colesterol y su incorporación a las HDL, mediante la intervención de la LCAT en presencia de Apo A₁, utiliza como sustrato los fosfolípidos de la envoltura (lecitina), y ello podría justificar la elevación paralela de las concentraciones de colesterol y fosfolípidos en el período neonatal (FIELDING, 1972; SODHI, 1974; MARTINSEN, 1981).

PAUDET et al. (BAUDET, 1988) en una re-

ciente aportación al "Second Symposium on Lipids, Lipoproteins and Nutrition" (Nutritional Control of Enzymes of Lipoprotein and Lipid Metabolism), celebrado en Créteil (Francia), durante el mes de Marzo de 1988, demuestran que hay una relación positiva entre la actividad del sistema de esterificación del colesterol, en el que interviene la LCAT, y el porcentaje de ácido linoléico de los fosfolípidos y de los ésteres de colesterol séricos, y negativamente con el porcentaje de ácido oléico de las mismas fracciones lipídicas.

La relación constante entre colesterol y fosfolípidos en el plasma puede ser de trascendental importancia para la biodisponibilidad y mantenimiento de un adecuado "turnover" de las membranas celulares y de las estructuras cerebrales, sobre todo en el período perinatal (HORROCKS, 1983). HALKS-MILLER et al. (HALKS-MILLER, 1985) demostraron que el tocoferol y el colesterol tienen un efecto similar sobre los liposomas, haciéndolos más grandes, menos permeables en disoluciones acuosas, y altamente resistentes a la disrupción inducida por proteínas. La vitamina E no tiene transportador plasmático específico y es vehiculizada en el plasma por las lipoproteínas, siendo muy probable que no sea un componente pasivo, sino que se encuentre formando parte integrante y estructural de aquellas para contribuir a mantener su estabilidad en un medio acuoso-protéico como el plasma. Desde hace una década se han venido sucediendo aportaciones científicas que intentan relacionar el metabolismo de la vitamina E con el metabolismo del colesterol (LEONHARDT, 1978; HERMANN, 1979; HATAM-KAYDEM, 1981; SUNDARAN, 1981; BARBORIAK, 1982; HOWARD, 1982; KESANTIEMI, 1982; SCHWARZ, 1982; SERFONTEIN, 1983; STAMFFER, 1983).

La etapa cronológica de la mielinización en el ser humano es muy duradera, pues comienza en el segundo trimestre del embarazo y continua hasta la edad adulta (VOLPE, 1977). La mielinización dentro del sistema nervioso central progresa de manera más rápida después del nacimiento. Los fenómenos de mielinización comienzan con una proliferación rápida

DISCUSION

de los oligodendrocitos encargados de la formación de mielina (VOLPE, 1977). La elevación inmediata al parto de las concentraciones de colesterol y fosfolípidos plasmáticos puede guardar relación, por una parte, con las mayores demandas energéticas que inducen la movilización de triacilgliceroles desde los depósitos y que deben ser transportados por los complejos lipoprotéicos, y de otra, por las elevadas demandas plásticas del sistema nervioso central, entre otros tejidos.

Si bien no se han precisado los aspectos cuantitativos del desarrollo de la oligodendroglia en el ser humano, la síntesis de DNA

cerebral indica la existencia de una etapa de rápida formación y depósito después de la 20-30 semanas de gestación, y posterior a la multiplicación de neuroblastos, que en esencia, se ha completado al quinto mes. Entre las 30 semanas de gestación y el término de la misma, se produce un aumento de aproximadamente el doble del DNA total, y acontece otra duplicación desde el nacimiento a los 8 meses de vida extrauterina, después de cuyo período el DNA cerebral sufre pocas modificaciones (VOLPE, 1977). La concentración de colesterol en el cerebro de rata aumenta con la edad hasta los 63 días de vida, incluso se ha demostrado que de los 400 a los 630 días

PERFIL DE LIPIDOS DEL PLASMA

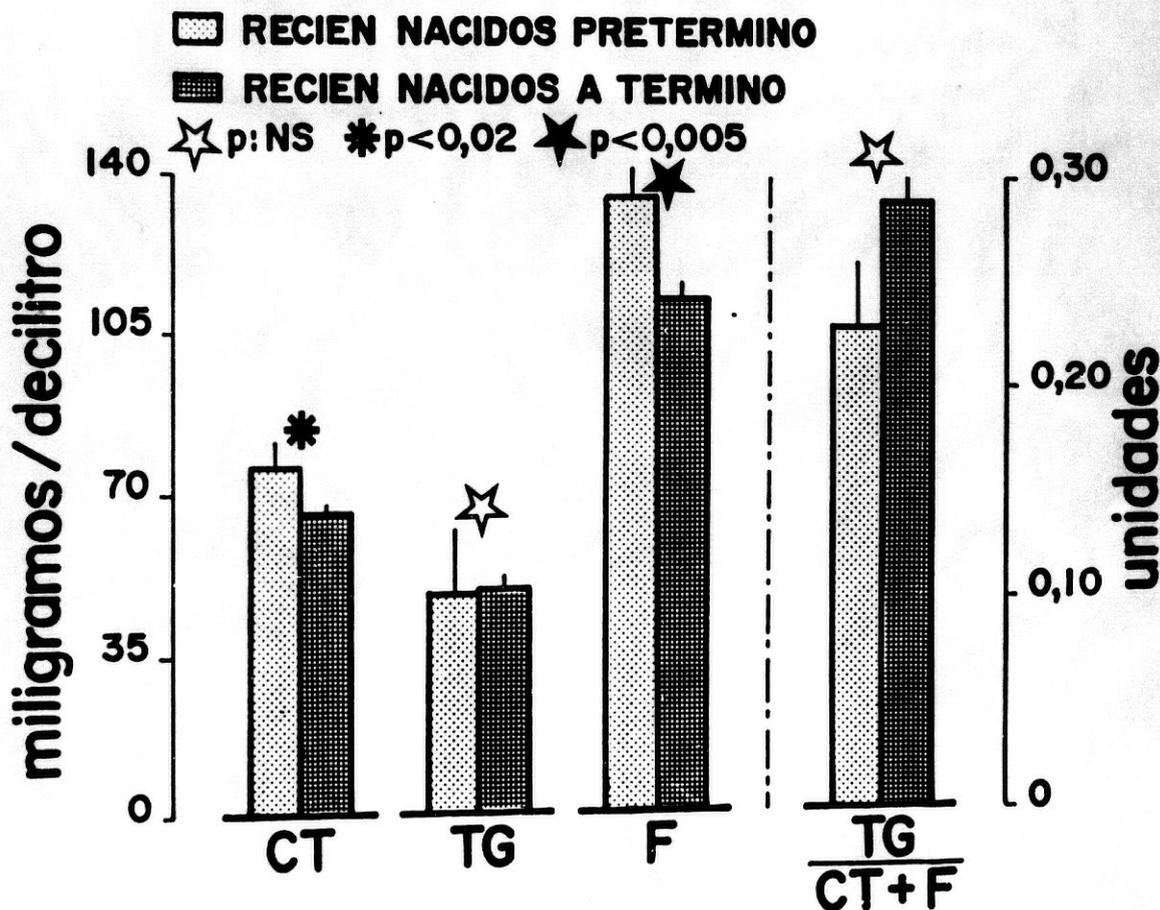


FIGURA 28.- Representación gráfica de la comparación (test "t" de STUDENT/WELCH) de los valores (mg/dl) de colesterol total (CT), triglicéridos (TG), fosfolípidos (F), y en la parte derecha de la figura se representa la comparación del interequilibrio de los lípidos del suero en vena umbilical de recién nacidos pretérmino (<37 semanas, n:16) y a término (>37 semanas, n:109).

DISCUSION

de vida aumenta de 37 a 42 mg/cerebro total. Estos incrementos son más pronunciados en la etapa precoz del desarrollo del cerebro y de la médula espinal. La concentración de colesterol en el cerebro humano adulto, a los 40 años de edad, es aproximadamente de 66.2 mmol/kg de tejido desecado y a los 70 años es un 11% más baja. La distribución del colesterol en el sistema nervioso central de rata difiere de unas regiones a otras, siendo mayor en la médula espinal (95 mmol/kg de sustancia desecada) que en el cerebro (50 mmol/kg de tejido desecado) (VOLPE, 1977).

MADUREZ FETAL Y PERFIL DE LÍPIDOS DEL PLASMA AL NACER

Colesterol y distribución del colesterol en las lipoproteínas del plasma de cordón umbilical

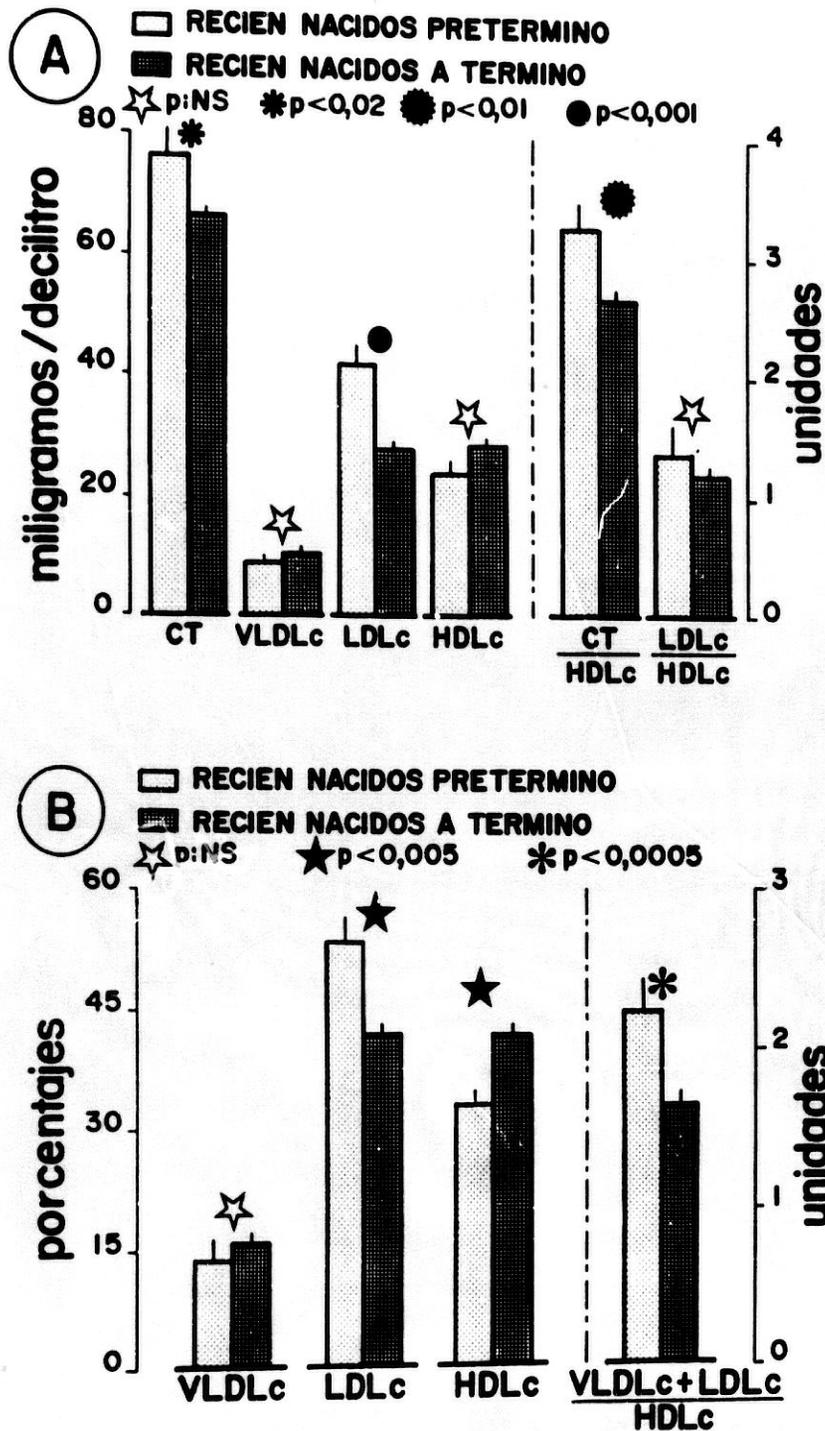
Existen discrepancias bibliográficas acerca de los niveles de colesterol en la sangre de cordón umbilical y el grado de madurez fetal. TSANG y GLÖCK (TSANG, 1975), hace más de una década informaban que la concentración de colesterol en la sangre de cordón umbilical en prematuros era semejante a la de los neonatos a término. En la década de los 70, se planeó un "Estudio en Colaboración de Lípidos de la Sangre de Cordón Umbilical", auspiciado por las Clínicas de Investigación de lípidos de los Institutos Nacionales de Salud de los E.E.U.U., ya que se carecía de datos suficientes sobre los efectos que la madurez fetal, y otros factores perinatales, ejercían sobre los niveles de colesterol en el cordón umbilical.

GINSBURG y ZETTERSTROM (GINSBURG, 1980) han publicado que los recién nacidos inmaduros tienen niveles de colesterol plasmáticos más elevados que los nacidos a término. Los resultados que aquí se discuten son acordes con esta aportación, y con los datos de otros autores (JOHNSON, 1980; NESTEL, 1987). Los recién nacidos pretérmino de 34.50±0.58 semanas de edad gestacional tienen unas concentraciones de colesterol total, en las muestras de cordón umbilical, de 76.81±4.67

mg/dl, significativamente más elevadas que los valores de los recién nacidos a término de 39.71±0.13 semanas de edad gestacional, que resultaron de 66.72±1.54 mg/dl ($p<0.02$). La fosfolipemia en los primeros también fue significativamente más elevada que en los segundos con unos valores de 136.00±5.24 mg/dl frente 113.94±2.86 mg/dl ($p<0.005$) (Figura 28). Además la distribución del colesterol en las lipoproteínas séricas es también distinta. En los neonatos que no han completado la gestación, el colesterol se une fundamentalmente a las LDL (GINSBURG, 1980).

Efectivamente en este estudio, se ha comprobado que la distribución del colesterol en las lipoproteínas de transporte plasmático se modifica con el grado de madurez fetal. Así los recién nacidos pretérmino tienen unos niveles de LDLc en las muestras de cordón umbilical significativamente más elevadas que los neonatos a término (42.40±3.62 mg/dl vs 28.76±1.16 mg/dl, $p<0.001$), y por el contrario, el colesterol unido a HDL fue más bajo (24.75±1.78 mg/dl vs 27.78±0.95 mg/dl), aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa. Porcentualmente, los recién nacidos pretérmino tienen una distribución del colesterol en las lipoproteínas séricas como sigue: VLDLc, 14.03±2.34%; LDLc, 53.33±3.11%; y HDLc, 32.63±1.89%; y en los nacidos a término dicha distribución resultó como sigue: VLDLc, 16.11±0.81% ($p<NS$); LDLc, 42.22±1.19% ($p<0.005$); y, HDLc, 41.67±1.13% ($p<0.005$) (Figura 29). Estas diferencias en la distribución del colesterol en las lipoproteínas de transporte plasmático según el grado de madurez alcanzado por el feto al nacer, queda muy bien reflejado por el índice VLDLc+LDLc/HDLc, que en los nacidos pretérmino es de 2.24±0.21 y en los neonatos que completan la gestación de 1.61±0.08 ($p<0.0005$), el cual informa, en alguna medida, del grado de biodisponibilidad (VLDLc+LDLc) para los "tejidos diana" y el que pudiera considerarse como susceptible de ser metabolizado o reciclado en el "turnover" plasmático-tisular (HDLc).

Estos resultados son acordes con los re-



COLESTEROL UNIDO A LIPOPROTEINAS

FIGURA 29.- A: Representación gráfica de la comparación (test "t" de STUDENT/WELCH) de los valores (mg/dl) de colesterol total (CT), colesterol unido a lipoproteínas de muy baja, baja y alta densidad (VLDLc, LDLc y HDLc), y en la parte derecha de la figura se representan los índices aterogénicos (CT/HDLc, LDLc/HDLc); B: Representación gráfica de la comparación (test "t" de STUDENT/WELCH) de los valores de la distribución porcentual del colesterol en las lipoproteínas del suero (VLDLc, LDLc, HDLc % de CT), y en la parte derecha de la figura se

representa la relación de la distribución del colesterol en las lipoproteínas del suero de muestras obtenidas de sangre de vena umbilical de recién nacidos pretérmino de edad gestacional <37 semanas (n:16) y de recién nacidos a término de edad gestacional ≥37 semanas (n:109), en el momento del parto, para un grado de estrés intraparto homogéneo.

portados por VAN BIERVLIET et al. (VAN BIERVLIET, 1981). LANE y McCONATHY (LANE, 1983) afirman que el aumento de unión del colesterol a las LDL en los nacidos pretérmino se relaciona con concentraciones plasmáticas más elevadas de Apo A y niveles más bajos de Apo B. Hay que tener en cuenta, por otra parte, que la actividad de la LCAT, enzima que ya ha sido ampliamente considerada en esta discusión, aumenta con el tiempo de gestación, y por tanto incrementa notablemente la esterificación de colesterol plasmático a las HDL. En el presente estudio no se ha podido establecer una correlación simple de los niveles séricos de Apo A y Apo B con la edad gestacional (38.8 ± 0.63 semanas; rango: 28-42 semanas) ($r:0.14$ y $r:0.15$, respectivamente, p:NS), y aunque ello no contradice las afirmaciones de estos autores, a nuestro juicio las modificaciones de la distribución del colesterol en las lipoproteínas del plasma se justifican mejor por los cambios de actividad de la LCAT (MARTINSEN, 1981; MEYDANI, 1983; JAIN, 1985; GENZEL-BOROVICZENY, 1986; AMR, 1988; BAYES, 1988) que por las variaciones de Apo A y Apo B en el último trimestre de la gestación.

La hipercolesterolemia e hiperfosfolipemia relativa que muestran los neonatos pretérmino en sangre de cordón umbilical respecto a los nacidos a término, podrían ser la expresión de una mayor biodisponibilidad de estos lípidos para el cumplimiento de las elevadas demandas y necesidades estructurales en esta etapa fetal de rápido crecimiento y desarrollo.

Se ha señalado una correlación positiva de los niveles séricos de ácidos grasos libres y triglicéridos con la edad gestacional y el peso, sobre todo en la segunda hora de vida postnatal (CHRISTENSEN, 1981). Aunque en el presente estudio, las concentraciones de triglicéridos en las muestras de cordón umbilical de los nacidos pretérmino y a término

no fueron estadísticamente diferentes (48.06 ± 13.81 mg/dl y 50.34 ± 2.02 mg/dl, p:NS) y el interequilibrio entre triglicéridos y la suma de colesterol total y fosfolípidos (TG/CT+F) fue homogénea en ambos grupos de neonatos (0.23 ± 0.03 y 0.29 ± 0.02 , p:NS), se constató una correlación lineal múltiple (n:125, $r:0.45$, $F_{3,111}:9.48$, $p<0.01$) de los niveles séricos de triglicéridos (W) con la edad gestacional (x), el peso al nacimiento (y) y el grado de estrés intraparto (pH de arteria umbilical:z), y definida por la expresión: $W=3.96 \cdot x - 0.009 \cdot y - 51.39 \cdot z + 254.27$ (Tabla XXI).

MODIFICACIONES DEL PERFIL DE LÍPIDOS PLASMÁTICOS EN RECIÉN NACIDOS AFECTOS DE ACIDOSIS INTRAPARTO

La circulación feto-placentaria ofrece una posibilidad única para el estudio de los cambios que acontecen en el organismo fetal al vincularse por vías independientes los aportes (vena umbilical) y la eliminación de catabolitos resultantes de su utilización fetal (arterias umbilicales), pudiéndose cuantificar las diferencias que reflejarían los cambios producidos en el feto y la placenta (HÅGNEVIK, 1984). En estudios previos, nuestro grupo de trabajo ha demostrado que los niveles plasmáticos de colesterol, triglicéridos, fosfolípidos y las concentraciones de colesterol en las lipoproteínas de alta y baja densidad no muestran diferencias estadísticamente significativas entre la arteria y la vena umbilical, y ha constatado, así mismo, que las concentraciones de los lípidos mencionados anteriormente se correlacionan de forma lineal y directa en ambos vasos umbilicales (Tablas XXXVI y XXXVII) (BAYES, 1988a).

Los lípidos plasmáticos en el cordón umbilical han sido estudiados por diversos autores (Tabla XXXVIII), aunque la interpretación

DISCUSION

TABLA XXXVI. COMPARACION DEL PERFIL DE LIPIDOS DEL PLASMA (mg/dl) ENTRE MUESTRAS OBTENIDAS EN ARTERIA UMBILICAL (AU) Y VENA UMBILICAL (VU) EN RECIEN NACIDOS NORMALES (n:22) EN EL MOMENTO DEL PARTO (BAYES, 1988a).

LIPIDOS	AU	VU	t	p
	x ± SEM	x ± SEM		
CT	58.45 ± 2.61	58.55 ± 2.66	0.02	NS
TG	43.59 ± 3.06	42.55 ± 3.32	0.23	NS
HDLc	24.05 ± 1.48	24.27 ± 1.43	0.11	NS
LDLc	25.50 ± 2.13	25.55 ± 2.17	0.01	NS
F	95.86 ± 3.54	95.41 ± 3.55	0.09	NS

n:número de casos; x:media; SEM:error estándar de la media; t:"t" de STUDENT; p:nivel de significancia; CT:colesterol total; TG:triglicéridos; HDLc:colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; LDLc:colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; F:fosfolípidos.

TABLA XXXVII. CORRELACIONES DE LOS LIPIDOS ANALIZADOS EN ARTERIA CON LOS DE VENA DE CORDON UMBILICAL DE RECIEN NACIDOS (n:46) EN EL MOMENTO DEL PARTO (BAYES, 1988).

LIPIDOS	r	p	recta de regresión
CT	0.92	<0.0005	y= 6.18+0.89·x
TG	0.95	<0.0005	y=-0.17+0.97·x
HDLc	0.88	<0.0005	y=13.16+0.85·x
LDLc	0.86	<0.0005	y=13.64+0.54·x
F	0.89	<0.0005	y=13.36+0.86·x

n:número de casos; r:coeficiente de correlación "r" de PEARSON; p:nivel de significancia; CT:colesterol total; TG:triglicéridos; HDLc:colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; LDLc:colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; F:fosfolípidos.

de los resultados sigue siendo actualmente controvertida, sobre todo cuando se tiene en cuenta la propia situación estresante del parto y las reacciones endocrino-metabólicas

asociadas al mismo (MOLINA, 1983; HÅGNEVIK, 1984; BAYES, 1986).

El feto ante una agresión hipóxica intraparto (DORAND, 1977; BRANN, 1986) cae en una situación de bajo rendimiento de los procesos catabólicos en la obtención de energía, recurriendo a la vía anaeróbica de la degradación de la glucosa (OGATA, 1986), que disminuye a 1/18 respecto al catabolismo aeróbico. Al mismo tiempo, pone en marcha un proceso de lipólisis con objeto de conseguir energía a partir de los depósitos de lípidos (KALBERG, 1952; NOVAG, 1965; BOUGNERES, 1982), formados en su mayor parte por triglicéridos (98%), siendo los ácidos grasos palmítico y oléico los componentes proporcionalmente más importantes (>70%) (Tabla XXXIX) (Figura 30) (BALLABRIGA, 1972; ANDERSEN, 1987; GARCIA-SALMERON, 1988a).

Estrés del parto e hipertrigliceridemia relativa

Las concentraciones plasmáticas de triglicéridos, en especial, y la distribución del colesterol en las lipoproteínas del plasma, como consecuencia, son influenciadas por el sufrimiento fetal, que se incrementan con el trabajo del parto prolongado y por la hipertensión materna (KORC, 1959; ANDERSEN, 1976; CRESS, 1977; MARTINSEN, 1981; HARDELL, 1981; FABIANI, 1985; NESTEL, 1987; BAYES, 1988). Esto puede contribuir a sobreestimar la incidencia y la magnitud de la hipertrigliceridemia y anomalías de orden genético que alteran el metabolismo del colesterol (CROCKER, 1976; RUBIES-PRAT, 1983; RUIZ-MORENO, 1986).

Los recién nacidos afectados de acidosis intraparto muestran una hipertrigliceridemia relativa respecto a los recién nacidos normales (54.81±2.96 mg/dl vs 45.74±2.10 mg/dl; p<0.02) (Figura 31). Este aumento de los triacilglicéridos plasmáticos altera el interequilibrio entre los lípidos transportados en el núcleo de las lipoproteínas (triglicéridos y ésteres de colesterol) y los lípidos componentes de la envoltura lipoprotéica (colesterol libre y fosfolípidos) cuyas concentraciones plasmáticas no se modifican,

DISCUSION

TABLA XXXVIII. LIPIDOS PLASMATICOS EN CORDON UMBILICAL DE RECIEN NACIDOS.

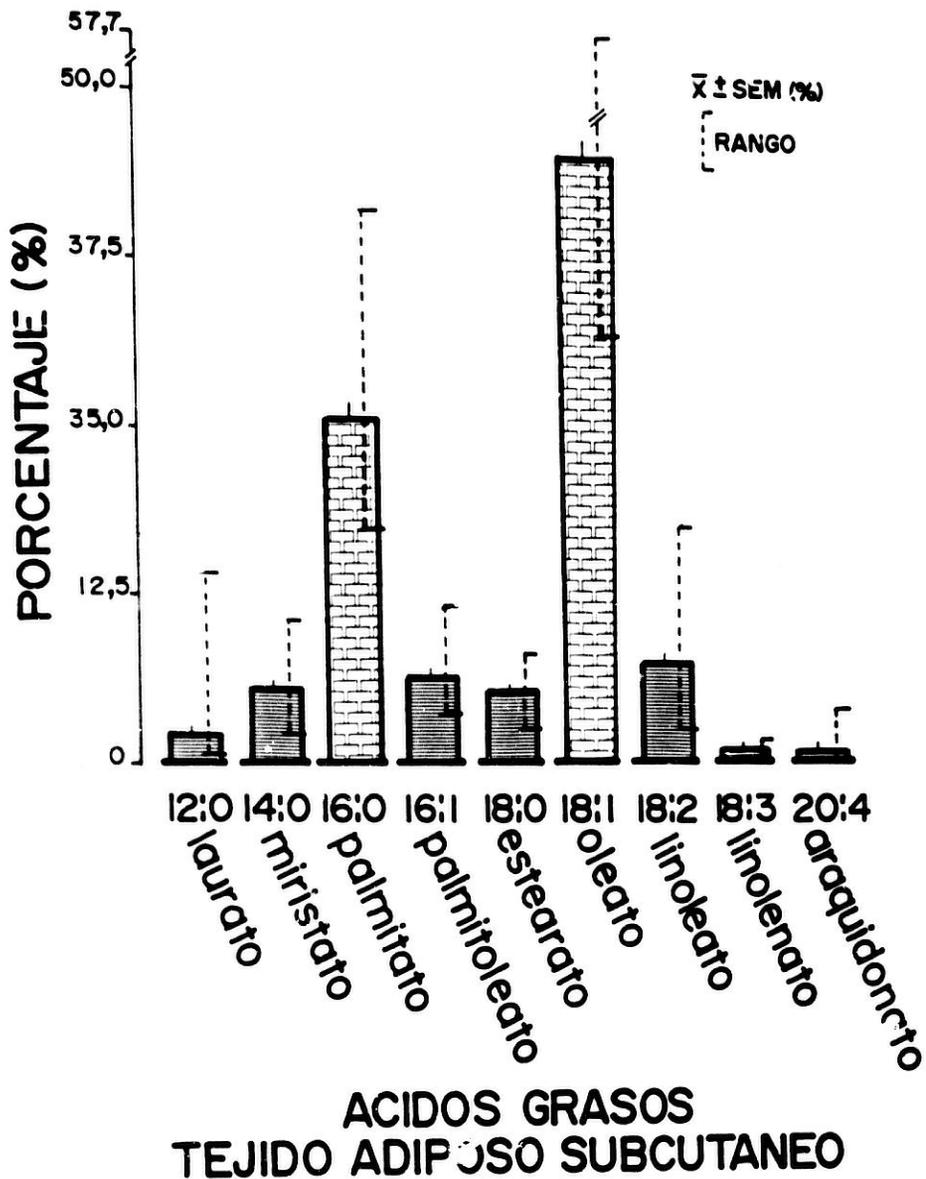
	CT	TG	HDLc	LDLc	F
AMR, 1988	55.00± 3.00	49.00± 4.00	25.00± 1.00	-	-
ARGENT, 1983	73.00±16.00	-	35.60±12.00	-	-
BAYES, 1988	58.45±12.52	43.50±14.63	24.04± 7.08	25.50±10.23	95.86±16.98
COLOMBO, 1986	60.00±14.50	35.00± 8.20	27.40± 6.00	24.50±16.00	-
FABIANI, 1984	64.97±15.95	50.10±18.51	25.54± 7.48	29.64±11.07	-
JOHNSON, 1982	51.40±11.50	-	-	-	-
KORC, 1959	-	35.39± 1.83	-	-	-
LANE, 1983	70.40± 0.77	41.40± 0.82	-	-	-
MEDINA, 1983	57.76±17.32	52.41±19.20	33.38±12.05	-	108.87±25.18
PARKER, 1981	47.00± 3.00	-	18.00± 2.00	27.00± 2.00	-
PITTA, 1984	86.00± 9.00	104.00±16.00	33.00	62.00	-
SEVILLA, 1982	76.00±16.00	-	33.00± 7.00	-	97.00±20.00
SRINIVASAN, 1982	65.00± 2.87	32.90± 3.50	-	-	-

Todos los valores están expresados como $x \pm SEM$; CT: colesterol total; TG: triglicéidos; F: fosfolípidos; HDLc: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; LDLc: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; F: fosfolípidos.

TABLA XXXIX. COMPOSICION PORCENTUAL DE ACIDOS GRASOS DEL TEJIDO ADIPOSITO SUBCUTANEO (y en la leche de mujer).

ACIDOS GRASOS	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
8:0	0.80±0.10	-	0.30±0.20	-	-	-
10:0	1.50±0.10	-	0.10±0.10	-	-	-
12:0	6.30±0.80	-	0.10±0.10	1.92±0.30	0.70±0.03	2.26±0.37
14:0	9.00±1.40	3.70±0.53	3.90±0.20	4.99±0.39	3.30±0.03	5.57±0.35
14:1	0.30±0.10	-	0.60±0.10	-	-	-
16:0	22.30±0.60	39.30±1.80	42.60±0.50	21.06±1.14	19.50±0.60	26.06±0.85
16:1	2.20±0.30	13.70±1.13	14.07±0.80	5.21±0.30	6.90±0.03	6.42±0.36
18:0	8.40±0.20	3.00±0.11	3.20±0.30	6.63±0.38	4.20±0.32	5.57±0.24
18:1	36.00±1.20	35.10±1.78	28.60±0.70	44.86±1.42	41.20±1.27	45.58±1.10
18:2	11.80±0.60	4.90±1.21	2.50±0.30	14.04±1.18	11.40±0.40	7.54±0.59
18:3	0.90±0.30	-	-	-	0.40±0.03	0.71±0.04
20:4	-	indicios	1.00±0.10	-	0.20±0.01	0.39±0.11

Todos los datos están expresados en $media \pm SEM$; (1): Leche de mujer (n:5, por triplicado) (SARDA, 1987); (2): Recién nacidos pretérmino (n:7) (ANDERSEN, 1987); (3) Niños de 45 días a 11 años (n:14) (SANJURJO, 1987); (4): Adultos jóvenes de 25 a 35 años de edad (n:12) (HIRSCH, 1960); (5): Recién nacidos (BALLABRIGA, 1972); (6): (n:36) (GARCIA, 1988).



ACIDOS GRASOS TEJIDO ADIPOSO SUBCUTANEO

FIGURA 30.- Composición porcentual de ácidos grasos del tejido adiposo subcutáneo en niños menores de 12 años de edad, eutróficos y eudénticos, recibiendo una dieta multivariada. Nótese que 6 son los ácidos grasos más importantes (de mayor a menor proporción: 18:1; 16:0; 18:2; 16:1; 14:0; 18:0) y 2 de ellos (18:1 y 16:0) suman más del 70% de los ácidos grasos acumulados en el tejido adiposo.

siendo probablemente un factor muy a tener en cuenta al considerar el riesgo de infiltración grasa tisular (AHERNE, 1965; SHULMAN, 1987; BARCHET, 1988), ya que si se eleva la cantidad de grasa neutra plasmática y no se produce un aumento paralelo y equilibrado de los lípidos de la monocapa lipoprotéica que posibilitan su solubilidad en el medio plasmático, puede ocurrir que los triglicéridos

superen la capacidad de transporte plasmático e infiltren tejidos en lugar de ir a los órganos catabólicos, de utilización o almacenamiento.

La lipólisis y la hipertrigliceridemia neonatal son hechos constatados (HAGNEVIK, 1984) y relacionados con un alto riesgo de infiltración grasa tisular, sobre todo en

PERFIL DE LIPIDOS DEL PLASMA

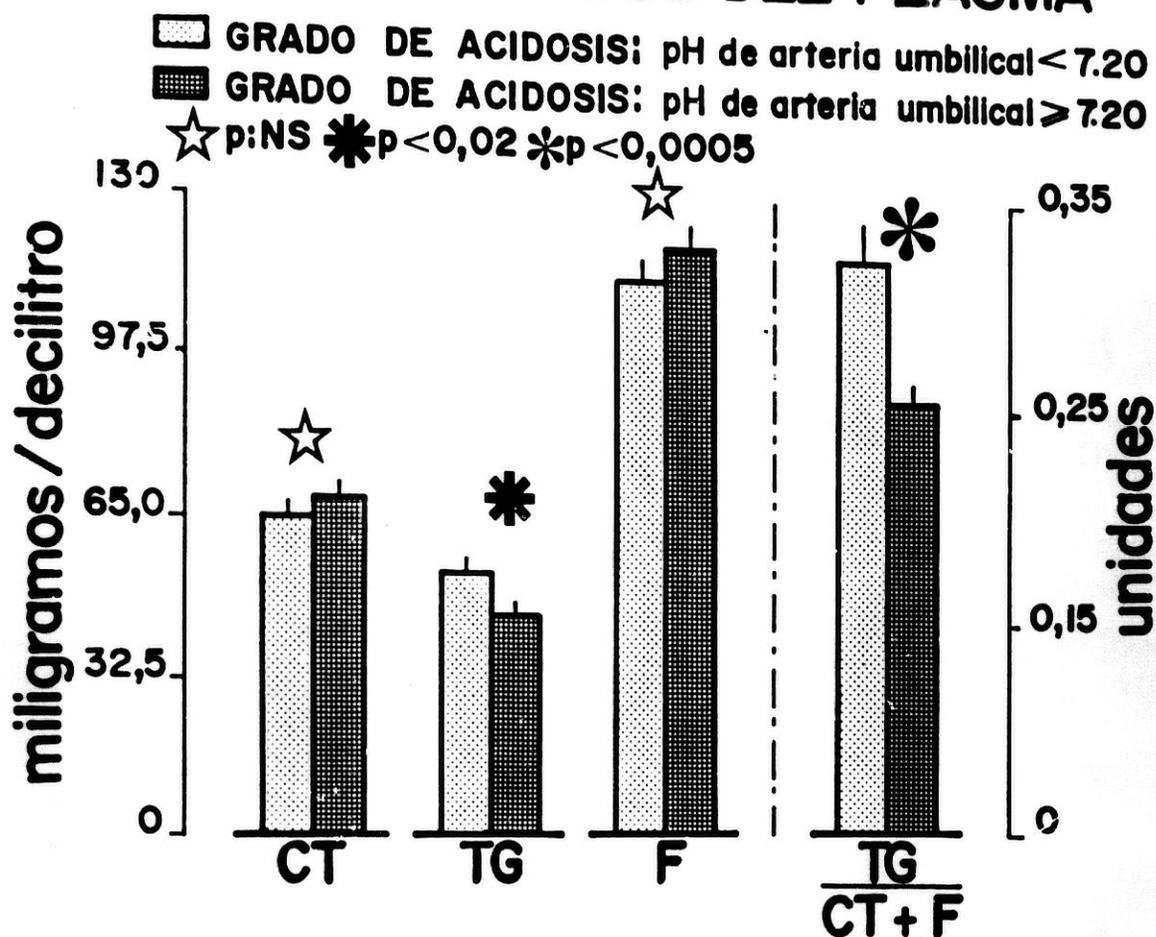


FIGURA 31.- Representación gráfica de la comparación (test "t" de STUDENT/WELCH) de los valores (mg/dl) de colesterol total (CT), triglicéridos (TG) y fosfolípidos (F), y en la parte derecha de la figura se representa la comparación del interequilibrio de los lípidos del suero (TG/CT+F) en vena umbilical de recién nacidos con acidosis intraparto (pHau < 7.20, n:48) y recién nacidos sin acidosis intraparto (pHau ≥ 7.20, n:67), para un grado de madurez fetal (edad gestacional y peso al nacimiento) homogéneo.

situaciones de hipoxia perinatal y/o de aportes de emulsiones grasas parenterales. SHULMAN et al. (SHULMAN, 1987) han reportado hallazgos necrópsicos de infiltración grasa en los vasos pulmonares, incluso en neonatos sin antecedentes de hipoxia o de aportes de emulsiones grasas por vía endovenosa. AHERNE, anatomopatólogo de Oxford describía hace más de dos décadas (AHERNE, 1965), una infiltración grasa sobre todo muscular (corazón, diafragma, fibras lisas vasculares, etc.), relacionada con estados de hipoxia perinatal y remarcaba que dicha infiltración era direc-

tamente proporcional a la madurez fetal, y por tanto al grado de tejido adiposo acumulado y susceptible de ser movilizado de los depósitos, y a la deplección glucogénica del músculo, reflejo del agotamiento de los depósitos hidrocarbonados para la obtención de energía, siendo máxima cuando los neonatos habían fallecido alrededor de las 48 a 72 horas de vida postnatal.

Que el sufrimiento fetal agudo, hipoxia intraparto o acidosis fetal se asocia a una elevación de las concentraciones de triglicé-

DISCUSION

idos en sangre de cordón umbilical, ya ha sido reportado por otros autores, aún sin coincidir en la interpretación patogénica que pudiera motivarla (TSANG, 1975; ANDERSEN, 1976; HARDELL, 1981; LANE, 1983; VENTURA, 1985; GENZEL-BOROVICZENY, 1986; BAYES, 1988) (Tabla XL).

La relación que pueda existir entre la agresión hipóxica y la elevación de triglicéridos plasmáticos en cordón umbilical no se ha podido clarificar de forma absoluta (CRESS, 1977; HARDELL, 1981; FABIANI, 1984; HÅGNEVIK, 1984), y no faltan autores que ponen en duda que una agresión hipóxica aguda

TABLA XL. RELACION ENTRE LOS DATOS GESTACIONALES, FETALES Y DE PARTO CON LOS NIVELES DE TRIGLICERIDOS DEL CORDON UMBILICAL.

PARAMETROS	KORC	ANDERSEN	CRESS	MARTINSEN	HARDELL	FABIANI	VENTURA	BAYES
	1959	1976	1977	1981	1981	1984	1985	1988
Hipertensión arterial	*		*		*			
Postérmino	*		*		*			
Insuficiencia placentaria		*						
CIR					*			
Vueltas de cordón	*							
Parto prolongado	*		*	*	*			
Bradycardia fetal		*					*	*
Meconio	*	*						*
Cesárea						*		*
pHau < 7.20				*			*	*
Apgar bajo	*	*	*		*		*	*
Reanimación vigorosa		*					*	*

*: relación establecida.

y no sostenida pueda modificar notablemente las concentraciones de triglicéridos plasmáticos (VENTURA, 1985), y aún otros desaconsejan tomar una hipertrigliceridemia como parámetro que indique un sufrimiento fetal agudo, ya que esta elevación puede estar condicionada por factores genéticos y maternos (TSANG, 1974; CRESS, 1977; HARDELL, 1981; RUBIESPRAT, 1983; BAEZA, 1986; CEÑAL, 1986; RUIZ, 1986; SARRIA, 1988).

La hipertrigliceridemia relativa que presentan los recién nacidos asociada a la acidosis intraparto, pudiera responder, a nuestro juicio, a cuatro mecanismos asociados o aislados. En primer lugar, a una activación de la lipoproteína lipasa placentaria hidrolizando lipoproteínas tanto del compartimento materno como del acervo placentario, aumentando la oferta de triacilgliceroles para

subvenir al aumento de las demandas energéticas de los tejidos. Esta hipótesis estaría apoyada por el hecho de que las madres de los recién nacidos con acidosis intraparto, tienen concentraciones plasmáticas de colesterol, triglicéridos y fosfolípidos significativamente más bajas que las de las madres de los recién nacidos normales en el momento del parto; en segundo lugar, también se justificaría por un fracaso oxidativo mitocondrial en la situación de hipoxia sufrida en el transcurso del parto, o por la propia inhibición que los ácidos grasos no utilizados en la obtención de energía y acumulados en el citosol celular ejercen sobre el metabolismo oxidativo mitocondrial. Estos ácidos grasos no utilizables energéticamente pueden, bien esterificarse con colesterol intracelularmente, formando fundamentalmente ésteres de palmitato y oleato o formar triacilgliceroles

en el hígado y aumentar los niveles de triglicéridos plasmáticos. En tercer lugar, que el estrés fetal al condicionar una brusca liberación de hormonas lipolíticas (HAGNEVIK, 1984) produzca una movilización de grasas de los depósitos constituidos en un 98% por triglicéridos (CHRISTENSEN, 1974; CHOW, 1982). Y, en cuarto lugar, a un transporte rápido de ácidos grasos libres por simple difusión transplacentaria, o tal vez ligados a la albúmina, hacia el feto (TSANG, 1975; CHOW, 1982; ARGEMI, 1983; MEDINA, 1983; PITTA, 1984; GENZEL-BOROVICZENY, 1986; WARSHAW, 1987).

HAGNEVIK et al. (HAGNEVIK, 1984) han demostrado que en recién nacidos de parto vaginal, con un grado de acidosis (pH de arteria umbilical: 7.29) más intenso que en neonatos nacidos por cesárea lectiva (pH de arteria umbilical: 7.32) ($p < 0.05$), se producía un aumento en el nivel plasmático de arteria umbilical de noradrenalina, 0.15 ± 0.05 mmol/L (mediatSD) vs 0.10 ± 0.03 mmol/L ($p < 0.05$), asociado a incrementos significativos de glicerol, 0.054 ± 0.027 mmol/L vs 0.030 ± 0.016 mmol/L ($p < 0.01$), y de ácidos grasos libres, 0.15 ± 0.05 mmol/L vs 0.10 ± 0.03 mmol/L ($p < 0.05$). Al igual que la noradrenalina, las concentraciones de adrenalina también fueron más altas en los primeros (alrededor de 4 mmol/L) que en los nacidos por cesárea (1 mmol/L aproximadamente) ($p < 0.05$). El aumento de ácidos grasos y glicerol se relaciona con la lipólisis y la movilización lipídica activada por las catecolaminas, aunque no se puede descartar la influencia de una secreción disminuida de insulina, ya que estudios "in vitro" han demostrado que el tejido adiposo de los recién nacidos parece ser menos sensible a las catecolaminas que en otras edades de la vida (NOVAK, 1972; DUNLOP, 1978).

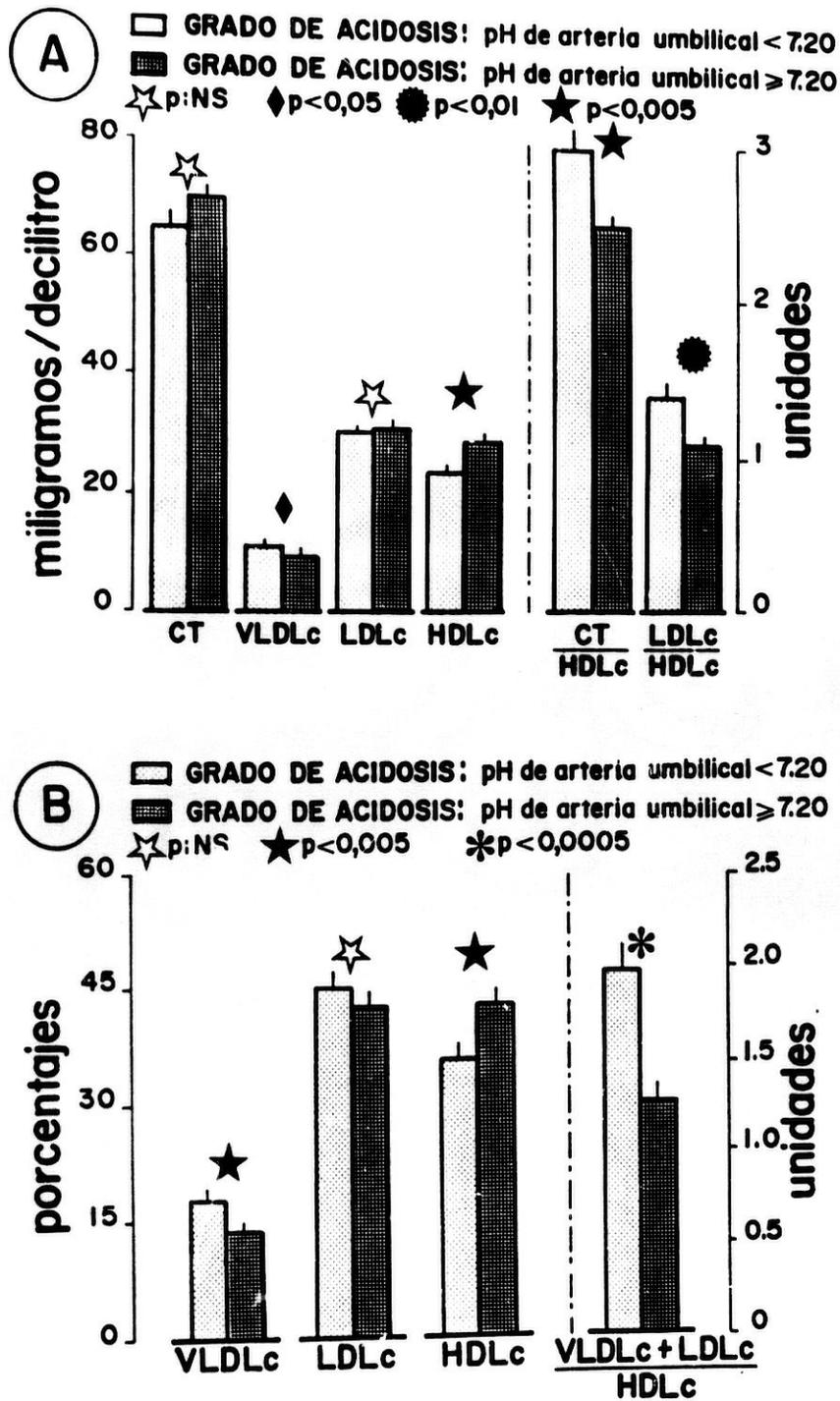
Estrés del parto y redistribución del colesterol en las lipoproteínas del plasma

La agresión hipóxica intraparto modifica cualitativa y cuantitativamente la distribución del colesterol unido a las lipoproteínas

del plasma (Figura 32). Si bien las concentraciones de colesterol total del plasma en los neonatos acidóticos no son significativamente diferentes de los niveles sanguíneos que muestran los neonatos normales (65.58 ± 2.36 vs 69.70 ± 2.04 mg/dl, $p < NS$), se observa un aumento estadísticamente significativo del colesterol unido a VLDL (10.95 ± 0.59 vs 9.36 ± 0.50 mg/dl, $p < 0.05$), y un marcado descenso del unido a HDL (24.00 ± 1.30 vs 29.62 ± 1.12 mg/dl, $p < 0.005$), incrementándose significativamente los índices aterogénicos (VLDLc+LDLc/HDLc, CT/HDLc y LDLc/HDLc). Estos resultados están de acuerdo con los reportados por otros autores (HARDELL, 1981; MARTINSEN, 1981).

La alteración cualitativa es muy probable que radique en una inhibición de la lecitina-colesterol-acil-transferasa (LCAT) (Figura 33). Esta enzima que se sintetiza en el hígado, vitamino E-dependiente, y que actúa en el plasma, con la participación de la Apo A₁ como coenzima, cataliza la esterificación de colesterol libre a ácidos grasos de la lecitina, formando ésteres de colesterol, que como componentes lipídicos neutros del plasma deben ser incorporados al núcleo de las lipoproteínas, fundamentalmente a las HDL, disminuyendo así la relación colesterol libre/colesterol esterificado (MARTINSEN, 1981; BAYES, 1988b; CAMPOY, 1988b) (Figura 34). La LCAT aumenta su actividad desde la semana 26 de gestación hasta el nacimiento alcanzando entre el 27% (AMR, 1988) y el 50% (JAIN, 1985; GENZEL-BOROVICZENY, 1986) de la actividad que tiene en el adulto, aunque a partir de las 32 semanas de gestación dicha actividad puede ser superponible a la de edades posteriores de la vida (GRIJALBA, 1984; BAYES, 1988b). JAIN et al. (JAIN, 1985) han demostrado la existencia de una correlación lineal simple y directa de la LCAT con la edad de gestación ($r: 0.95$, $p < 0.001$).

Nuestro grupo de trabajo ha estimado que la actividad de la LCAT en recién nacidos a término (39.34 ± 0.19 semanas de edad gestacional) es de 57.78 ± 10.98 nmol/ml/h y en recién nacidos pretérmino (35.38 ± 0.31 semanas) resultó de 43.23 ± 15.43 nmol/ml/h (CAMPOY,



COLESTEROL UNIDO A LIPOPROTEINAS

FIGURA 32.- A: Representación gráfica de la comparación (test "t" de STUDENT/WELCH) de los valores (mg/dl) de colesterol total (CT), colesterol unido a lipoproteínas de muy baja, baja y alta densidad (VLDLc, LDLc y HDLc), y en la parte derecha de la figura se representan los índices aterogénicos (CT/HDLc, LDLc/HDLc); B: Representación gráfica de la comparación (test "t" de STUDENT/WELCH) de los valores de la distribución porcentual del colesterol en las lipoproteínas del suero (VLDLc, LDLc, HDLc % de CT), y en la parte derecha de la figura se

representa la relación de la distribución del colesterol en las lipoproteínas del suero de muestras obtenidas de sangre de vena umbilical de recién nacidos con acidosis intraparto (pH de arteria umbilical < 7.20, n:48) y de recién nacidos sin acidosis intraparto (pHau > 7.20, n:67), para un grado de madurez fetal (edad gestacional y peso al nacimiento) homogéneo.

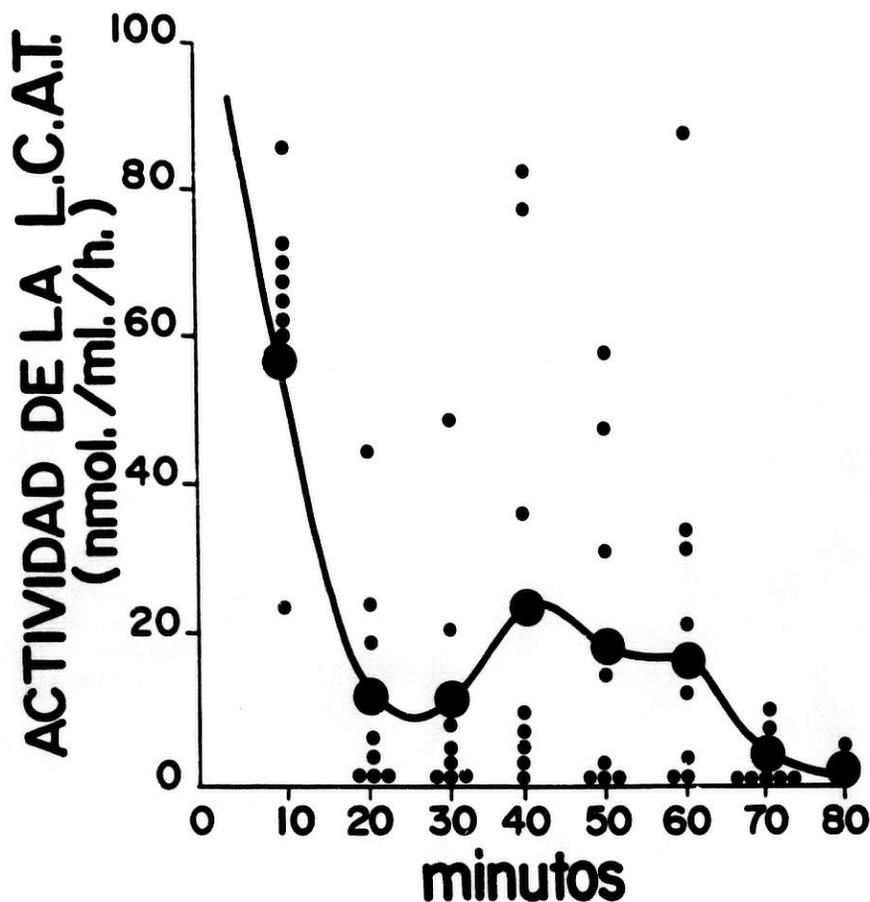


FIGURA 33.- Cinética de la actividad de la LCAT (nmol/ml/h) determinada en la reacción por extinción en 8 sueros de recién nacidos a término de 0 a 80 minutos. La regresión de "orden N" dió una función cuya ecuación es: $y = 2.7 + 56 \cdot x - 6 \cdot x^2 + 0.2 \cdot x^3 + 9 \cdot 10^{-4} \cdot x^4 - 1.2 \cdot 10^{-4} \cdot x^5 + 2 \cdot 10^{-6} \cdot x^6 - 8 \cdot 10^{-9} \cdot x^7$ (Datos de la Clínica Universitaria de Pediatría de Granada).

1988b). La actividad de la LCAT en 29 recién nacidos de 37.72 ± 0.48 semanas de edad gestacional resultó de 51.8 ± 13.03 nmol/ml/h y el colesterol esterificado en la reacción por extinción de la actividad enzimática fue de 0.18 ± 0.05 nmol/L y durante la misma el índice CT/HDLc pasó de 2.78 ± 0.18 al inicio a un valor final de 2.47 ± 0.14 ($t: 2.39$, $p < 0.05$) (BAYES, 1988b), siendo muy demostrativo que la esterificación de colesterol biocatalizada por la LCAT aumenta este lípido alcohólico en

las HDL (Figura 35).

AMR S. et al. (AMR, 1988) en una reciente aportación también informan que las tasas de esterificación del colesterol en el plasma, por acción de la LCAT, aumentan con la edad de gestación, y determinan que a las 28.7 ± 1.3 , a las 33.4 ± 0.5 y a las 39.7 ± 0.2 semanas de edad gestacional las tasas plasmáticas de esterificación de colesterol resultaron de 0.13 ± 0.01 , 0.17 ± 0.01 y 0.26 ± 0.01

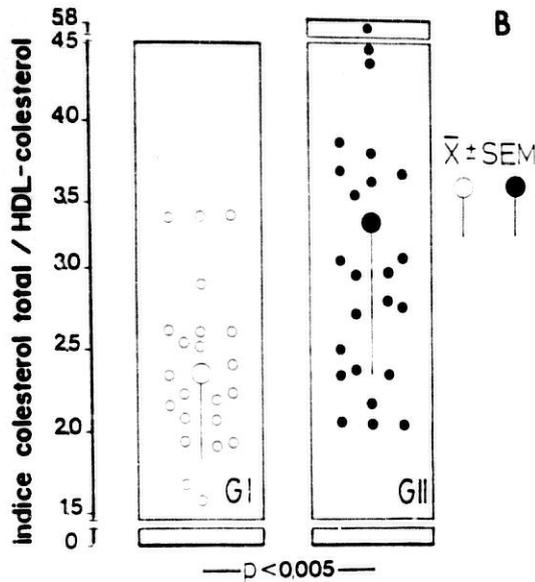
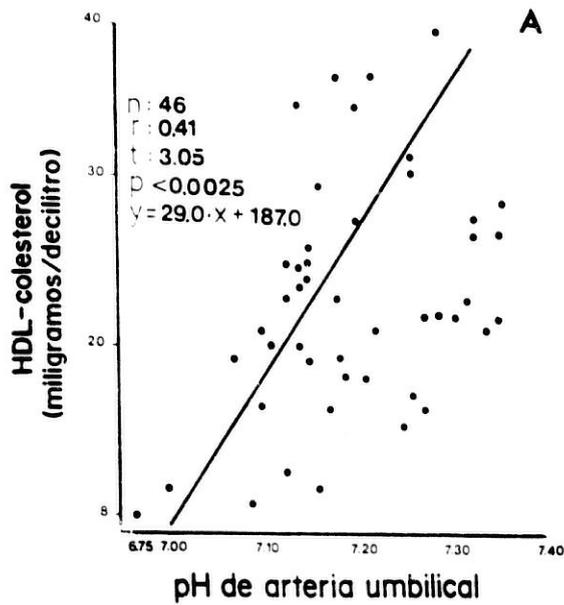


FIGURA 34.- A: Correlación lineal, simple y directa del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y el grado de acidosis intraparto en 46 recién nacidos a término; B: Comparación de los valores medios de la relación por cociente colesterol total/colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad en recién nacidos afectados de acidosis intraparto (G-II, n:24) respecto a un grupo control (G-I, n:22) (Datos de la Clínica Universitaria de Pediatría de Granada).

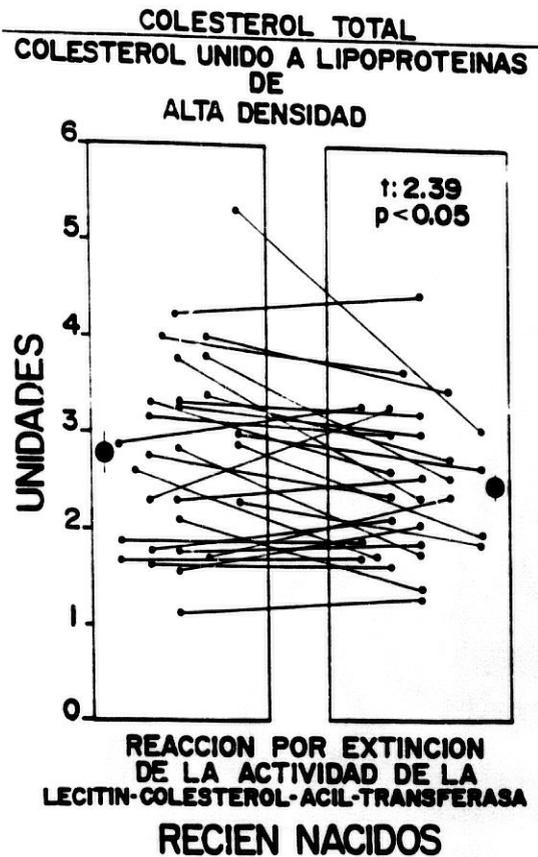


FIGURA 35.- Colesterol esterificado en la reacción por extinción del complejo molecular Apo A-I-Apo D-LCAT a las lipoproteínas de alta densidad (HDLc) del suero de 29 recién nacidos de 39.34 ± 0.19 semanas de edad gestacional (Datos de la Clínica Universitaria de Pediatría de Granada).

nmol/ml/h, respectivamente, en tanto que en el adulto los valores fueron de 0.96 ± 0.01 nmol/ml/h. Una aportación sumamente interesante que hacen estos autores es señalar que la actividad de la LCAT, medida en sangre de cordón umbilical, muestra una escasa correspondencia con los niveles séricos de Apo A₁, e indican que la actividad sérica de LCAT se incrementa significativamente con la madurez fetal ($p < 0.01$), mientras que los niveles de Apo A₁ no cambian significativamente con la misma.

La actividad de la LCAT en el recién nacido a término es significativamente más baja (25-50%) que la del adulto y en el recién

nacido pretérmino será tanto más baja cuanto mayor sea el grado de inmadurez (MARTINSEN, 1981; JAIN, 1985; GENZEL-BOROVICZENY, 1986; BAYES, 1988b). No es de extrañar que estos niños muestren un patrón de lípidos del plasma que remede, aunque sea transitoriamente, el que tienen los sujetos adultos (heterocigotos) afectados de un déficit genético, de herencia autosómica recesiva, de LCAT. FROHLICH et al. (FROHLICH, 1988) han reportado el estudio de 18 miembros de una familia, 8 de ellos no afectados de la tara genética, y 10 con un déficit de actividad de LCAT (8 heterocigotos y 2 homocigotos). La actividad de LCAT en los miembros de la familia no afectados de la tara genética resultó de 27.9 ± 3.1 (media \pm DS) nmol/h/ml, algo más baja que el grupo control (31.7 ± 4.5 nmol/h/ml, p:NS); en los miembros heterocigotos dicha actividad fue de 14.8 ± 1.9 nmol/h/ml y significativamente más baja que los miembros no afectados y que el grupo control ($p < 0.05$); y en los miembros homocigotos no se detectó actividad alguna de la LCAT. La tasa de colesterol esterificado (reacción por extinción enzimática) en el grupo control fue de 67.4 ± 12.2 nmol/h/ml, en los miembros no afectados resultó de 62.6 ± 17.9 nmol/h/ml, en los heterocigotos de 69.5 ± 10.4 nmol/h/ml y en los homocigotos no hubo esterificación de colesterol. La tasa de esterificación en los 3 primeros grupos no difirió y no hubo una correlación entre la cantidad de LCAT y la esterificación de colesterol ($r = 0.44$, $p > 0.05$). La trigliceridemia en el grupo de heterocigotos resultó significativamente más elevada que en los no afectados de la tara genética, 133 ± 43 mg/dl vs 85 ± 24 mg/dl ($p < 0.05$), mostraron un HDLc más bajo, 34 ± 8 mg/dl vs 57 ± 12 mg/dl ($p < 0.05$), un LDLc más elevado, 160 ± 18 mg/dl vs 135 ± 33 mg/dl ($p < 0.05$), y el índice LDLc/HDLc resultó de 4.7 en los heterocigotos y de 2.4 en los miembros de la familia no afectados de la tara genética ($p < 0.05$). Los autores concluyen que los miembros de la familia estudiada, heterocigotos para el déficit de LCAT, tienen una actividad media de LCAT normal, pero con alteraciones cualicuantitativas de HDL, siendo probable que estas alteraciones de las lipoproteínas del plasma sean una consecuen-

cia de una anormal incorporación, y por tanto del transporte, de los ésteres del colesterol en las HDL.

¿Cuales son los mecanismos por los que la acidosis intraparto modifica la distribución del colesterol en las lipoproteínas?

Ya ha sido ampliamente discutido que el estrés intraparto (acidosis) se asocia a una elevación relativa de los triglicéridos plasmáticos en el recién nacido. GENZEL-BOROVICZENY et al. (GENZEL-BOROVICZENY, 1986) han demostrado que niveles elevados de triglicéridos (rango 78-88 mg/dl) se asocian a un descenso de las concentraciones del colesterol unido a HDL (rango 20-30 mg/dl). Nuestro grupo de trabajo ya ha reportado anteriormente que los descensos de colesterol unido a HDL en los neonatos estresados está ligado a elevaciones de los niveles séricos de triglicéridos (BAYES-CAMPOY, 1988a).

En el presente estudio se ha constatado la existencia de una correlación lineal, simple e inversa de los niveles de triglicéridos con el grado de acidosis (pH de arteria umbilical) ($n:115$, $r:0.29$, $t:3.18$, $p < 0.005$; regresión: $y=463.11-57.41 \cdot x$), y el índice VLDLc+LDLc/HDLc se correlaciona positivamente con las variaciones de la trigliceridemia ($n:125$, $r:0.39$, $t:4.73$, $p < 0.001$; regresión: $y=0.87+0.016 \cdot x$). Estos resultados sugieren que la acidosis intraparto reduce la actividad de la LCAT, ya que no aumenta el colesterol total y disminuye la fracción unida a HDL, modificándose la redistribución del colesterol con un aumento en las VLDL fundamentalmente.

BARTER, HOPKINS y CALVERT (BARTER, 1982), en una amplia y profunda revisión acerca de la transferencia e intercambio del colesterol esterificado entre las lipoproteínas del plasma, afirman que cuando el plasma humano es incubado "in vitro" a 37°C hay una transferencia neta de masa de colesterol esterificado desde las HDL y LDL a las VLDL. Sin embargo, cuando esta transferencia se estudia utilizando lipoproteínas marcadas isotópicamente en un medio que contiene colesterol esterificado, se observa que éste es transfe-

rido en ambas direcciones entre VLDL y HDL, entre VLDL y LDL y entre LDL y HDL. El intercambio es mediado por un sistema de transferencia denominado "colesterol esterificado/proteínas de intercambio". Este sistema, en el que no hay nueva formación de ésteres de colesterol, ha demostrado que la transferencia entre LDL y HDL es equivalente en ambas direcciones, sin resultar una transferencia neta de masa.

La tasa de transferencia bidireccional, o intercambio "in vitro", de colesterol esterificado entre LDL y HDL en humanos se sitúa en un rango que va desde 100 a 300 nmol/h/ml de plasma, representando un intercambio horario de 8%-12% y de un 7%-31% de los "pools" de colesterol esterificado de LDL y HDL, respectivamente. Por el contrario, las tasas de catabolismo "in vivo" de LDL y HDL humano (medido como catabolismo de lipoproteínas marcadas isotópicamente en un medio protéico) son del 1%-2% y <1%, respectivamente. En otras palabras, la tasa de transferencia de colesterol esterificado entre HDL y LDL humano es suficientemente grande, en relación a la tasa del catabolismo de las lipoproteínas, para pensar que se produzca un equilibrio virtualmente completo de colesterol esterificado entre las dos fracciones durante su permanencia en el plasma "in vivo"; además, no se ha podido demostrar una transferencia neta de masa de colesterol esterificado en ambas direcciones durante la incubación "in vitro". Sin embargo, en el caso de las VLDL con un catabolismo mucho más rápido, la situación es diferente. La tasa horaria de transferencia de colesterol esterificado hacia o desde las VLDL es del orden del 20% al 30% del "pool" de la VLDL. La tasa de catabolismo de la VLDL humana "in vivo" es, sin embargo, tan alta como del 40% por hora; de manera que, las partículas de VLDL se catabolizan tan rápidamente que el tiempo para que acontezca un equilibrio completo con las otras fracciones lipoprotéicas es insuficiente. Una transferencia neta de masa de colesterol esterificado hacia VLDL desde HDL y LDL durante la incubación "in vitro" puede ser el resultado de la continuación de un proceso de equilibrio que empezó sin haberse completado

"in vivo". Para que se alcance el equilibrio completo "in vitro" tienen que transcurrir de 5 a 8 horas de incubación a 37°C.

Se han descrito los intercambios de colesterol esterificado entre las fracciones de lipoproteínas humanas incubadas bajo condiciones de equilibrio de masas y sin ninguna producción de colesterol esterificado, en términos de un modelo matemático (BARTER, 1982), con capacidad para predecir los resultados experimentalmente con bastante exactitud. El sistema asume que la transferencia de colesterol esterificado se llevaría a cabo mediante la interacción de un sistema protéico de intercambio con las partículas lipoprotéicas hacia las que incorpora y desde las que extrae moléculas de colesterol esterificado. Este sistema protéico de intercambio no tendría "memoria" de la partícula lipoprotéica desde la que ha extraído colesterol esterificado, el modelo mantiene colesterol esterificado para ser bien redepositado en la misma partícula lipoprotéica desde la que lo había extraído, o bien depositado en una fracción diferente. De acuerdo con este modelo se pueden hacer una serie de predicciones: 1) el sistema "colesterol esterificado/proteínas de intercambio" promueve un equilibrio de colesterol esterificado, no solamente entre las diferentes fracciones lipoprotéicas (v.g. VLDL, LDL y HDL), sino también entre partículas diferentes dentro de cada fracción (v.g. HDL₁, HDL₂, HDL₃); 2) más de la mitad de la actividad de transferencia total en el plasma humano involucra los intercambios de colesterol esterificado entre las partículas que componen la fracción HDL; 3) dada la equivalencia de concentración de colesterol esterificado en cada fracción lipoprotéica, la probabilidad de que el sistema de transferencia extraiga (o deposite) una molécula de colesterol esterificado en HDL, VLDL o LDL, mantiene una proporción de aproximadamente 30:7:1; 4) A las concentraciones fisiológicas de lipoproteínas, más de la mitad del sistema de transferencia "colesterol esterificado/proteínas de intercambio" estaría unido a HDL. Tanto modelos experimentales como estudios directos indican una unión mínima o ausente a las LDL. Sin embargo, la predicción

del modelo de que el sistema de transferencia de colesterol se une a VLDL no se sostiene por la observación directa.

Estos estudios de intercambio del colesterol esterificado entre las lipoproteínas del plasma han aportado una visión de que el sistema de transferencia de colesterol esterificado promueve un equilibrio del mismo entre todas las partículas y entre todas las subfracciones. Sin embargo, el modelo aporta poca luz a la hora de considerar estados fisiológicos antes de conseguir un equilibrio completo si se tiene en cuenta la actividad de síntesis de ésteres de colesterol mantenida por la LCAT.

Desde los años 70 (BARTER, 1982) en que aparecieron las primeras indicaciones publicadas acerca de la existencia de proteínas de transferencia del colesterol esterificado entre las distintas fracciones lipoprotéicas, se han intentado caracterizar y definir una serie de globulinas y glicoproteínas implicadas en el sistema anteriormente descrito. Fisiológicamente la LCAT existiría como un complejo con dos HDL-apolipoproteínas: la apolipoproteína A₁ que es un cofactor obligatorio para la esterificación del colesterol y la apolipoproteína D que jugaría un papel en el sistema de transferencia del colesterol esterificado unidireccional desde las HDL a las VLDL y LDL.

Por último, se ha descrito un sistema inhibitor en el plasma humano de este sistema "colesterol esterificado/proteínas de intercambio" entre lipoproteínas. Se desconoce cómo interactúan ambos sistemas o como este sistema inhibitor influye sobre la apolipoproteína D, e incluso es muy prematuro hacer cualquier tipo de especulación sobre su significación teleológica.

Nuestro modelo experimental nos permite aseverar que los descensos del pH sanguíneo en cordón umbilical, sin modificaciones del colesterol total, disminuyen el colesterol unido a HDL y aumentan el unido a VLDL, pero no nos permite más que especular que o bien se estimula el sistema de transferencia de

"colesterol esterificado/proteínas de intercambio", o bien se inhibe el sistema inhibitor del anterior por acción de la propia acidosis o por el incremento de triglicéridos circulantes.

¿Qué consecuencias podrían derivarse de la inhibición de la lecitín-colesterol aciltransferasa, por la acidosis intraparto y/o la hipertrigliceridemia asociada?

La LCAT, al catalizar la reacción que esterifica colesterol libre plasmático con la lecitina de los fosfolípidos de la envoltura de las lipoproteínas plasmáticas, interviene en el aclaramiento plasmático de fosfolípidos (Figura 36). Recientemente, BARCHET et al. (BARCHET, 1988), han informado de una infiltración hepática de fosfolípidos en recién nacidos prematuros que recibían emulsiones grasas parenterales (Intralipid[®], emulsión sueca de aceite de soja y huevo ampliamente utilizada en la nutrición parenteral del prematuro), ricas en estos lípidos. La baja actividad de la LCAT del neonato inmaduro (MARTINSEN, 1981; JAIN, 1985; GENZEL-BOROVICZENY, 1986; BAYES-CAMPOY, 1988), la alta incidencia de "distrés" respiratorio e hipoxia perinatal (STERN, 1978; STHALMAN, 1983) y las posibilidades técnicas actuales de ofrecer nutrición parenteral total a este tipo de neonatos (BRANS, 1977; AVERY, 1983), hacen de ellos un terreno abonado para los desequilibrios entre aportes y necesidades, transporte y aclaramiento plasmático y la correcta utilización tisular de las grasas, que deberán tenerse en cuenta en la patogenia de los fenómenos de infiltración grasa tisular (STAHL, 1986; HAMOSH, 1987; RUBALTELLI, 1987).

Otros efectos de la administración de emulsiones grasas podrían entrar en consideración. TEAGUE et al. (TEAGUE, 1987) han demostrado experimentalmente que la administración parenteral de Intralipid[®] causa efectos dosis-dependientes sobre la tensión arterial pulmonar, que se incrementa notablemente, probablemente debido a una constricción de las arteriolas de las zonas distales en

REACCION DE LA L.C.A.T.

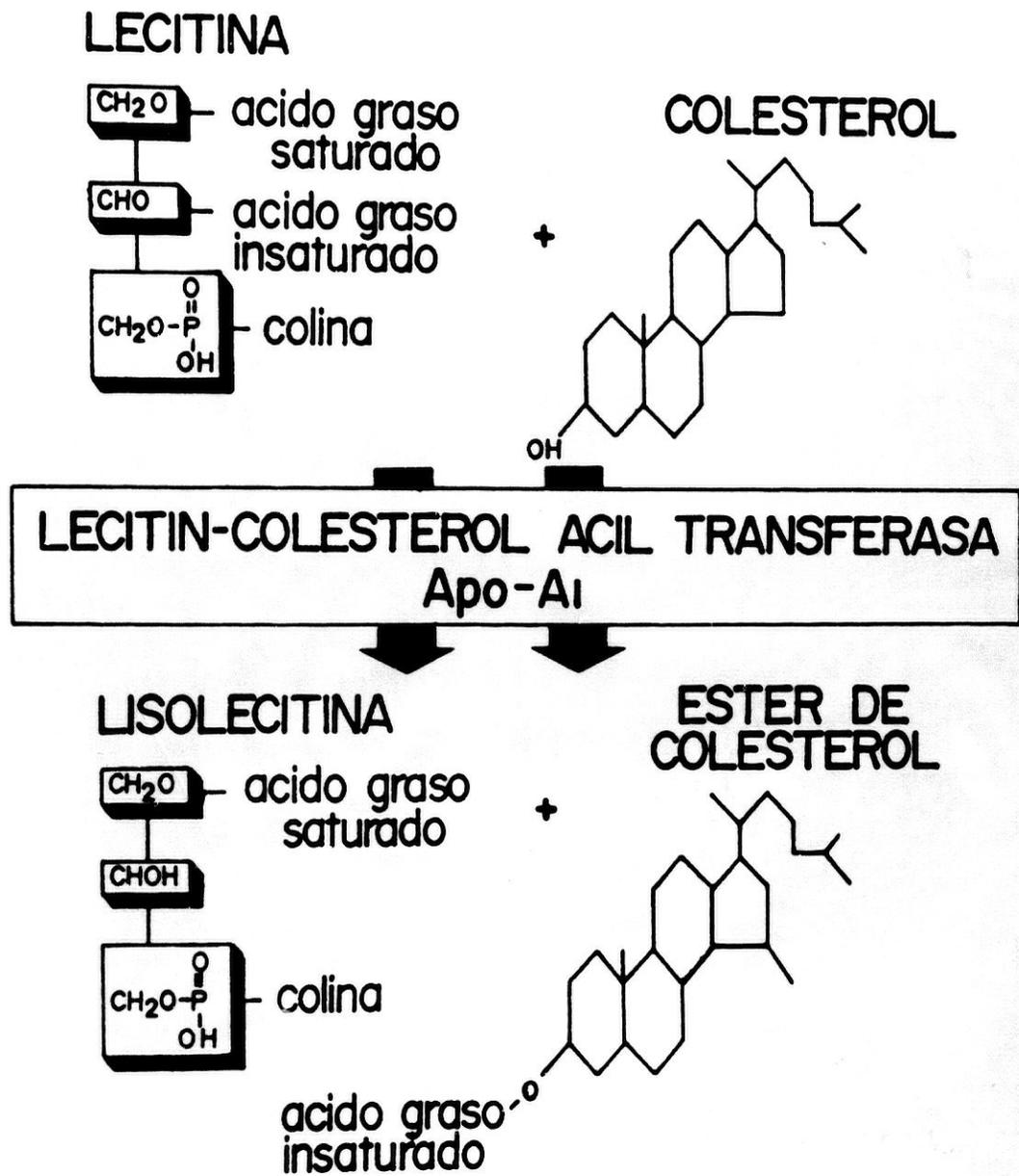


FIGURA 36.- Reacción de esterificación en el plasma del colesterol con un ácido graso de la lecitina de los fosfolípidos lipoprotéicos mediada por el complejo molecular "Apo AI-Apo D-LCAT" unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL).

los puntos de intercambio de fluidos, y este efecto se debía, por lo menos en parte, a un aumento de tromboxano A₂. La infusión de lípidos también se asoció a un discreto descenso de la p_aO₂. La asociación niño prematuro-hipoxemia-administración de lípidos pa-

renterales deberá tenerse muy en consideración a la hora de prever riesgos de infiltración grasa tisular.

El colesterol libre, no esterificado en el plasma por acción de la LCAT, dada su baja

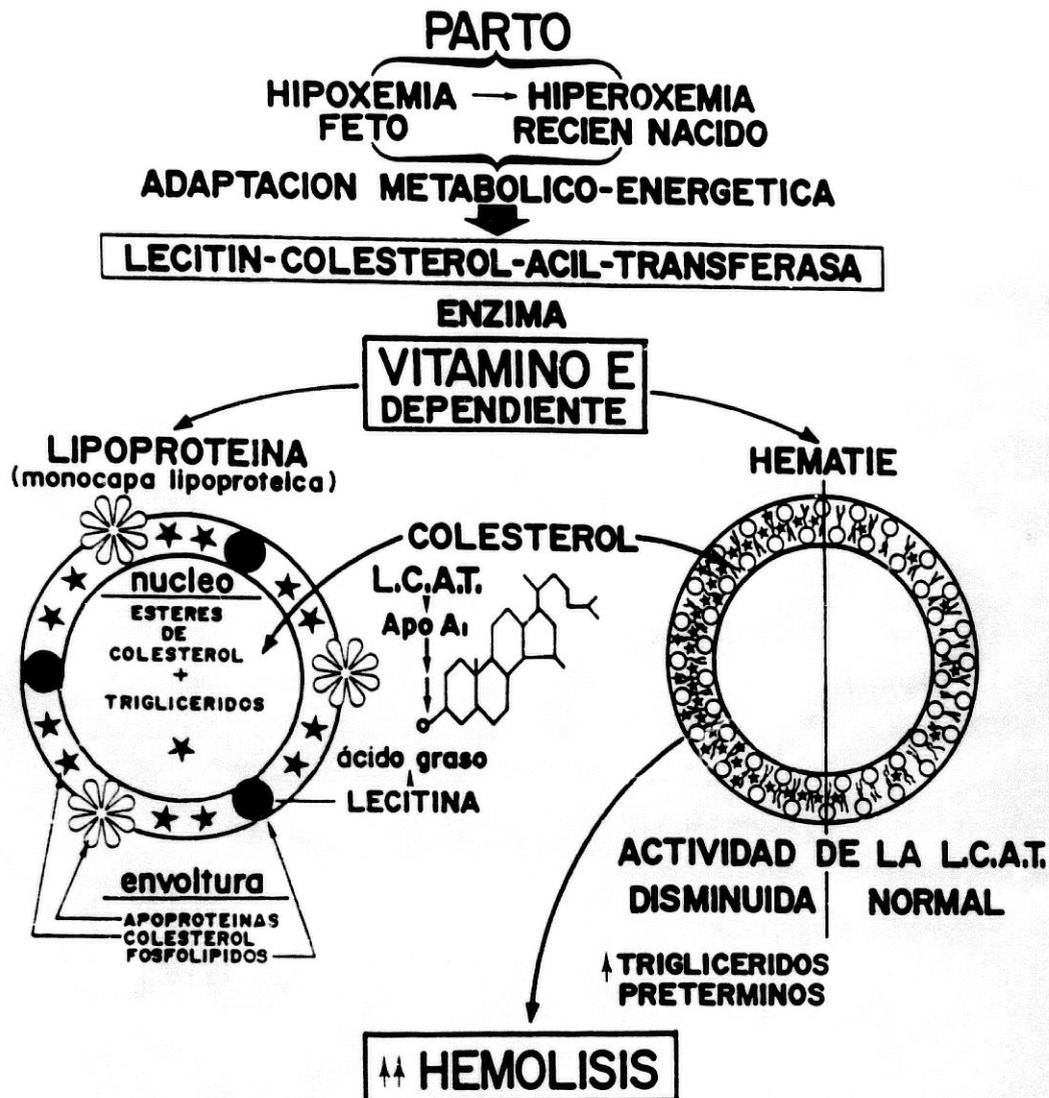


FIGURA 37.- Representación esquemática de las hipótesis que se han sugerido en relación a los efectos que la acidosis fetal y el cambio de la hematosis que acontece de la vida intra a la extrauterina ejercen sobre la activación/inhibición del sistema "colesterol esterificado/proteínas de intercambio" mediado por el complejo molecular Apo "A-I-Apo D-LCAT" unido a las lipoproteínas de alta densidad, y las consecuencias negativas de un incorrecto funcionamiento del mismo.

actividad sérica y la inhibición ejercida sobre dicha actividad por la hipertrigliceridemia asociada a la hipoxia intraparto, como ha demostrado MEYDANI en primates (*Aotus Trivirgatus*) (MEYDANI, 1983), modifica la relación colesterol libre/colesterol esterificado, aumentando además, el índice LDLc/HDLc, modificando no sólo la distribución del colesterol entre ambas partículas, sino que también se altera la redistribución en las

diferentes subfracciones de la HDL con un aumento en las HDL₂ de 2 a 3 veces respecto a las HDL₃. Estos estudios son acordes con la existencia del sistema "colesterol esterificado/proteínas de intercambio", incluso en primates representados por varios cariotipos que desarrollan espontáneamente una anemia hemolítica vitamino E-dependiente y relacionada, a su vez, con una mala absorción de lípidos y un déficit de actividad del comple-

jo molecular Apoproteína D-LCAT. Se produce una incorporación de colesterol libre en las membranas eritrocitarias, modificando la estabilidad y permeabilidad de las mismas, lo que resultaría en un acortamiento de la vida media de los hematíes y aumento de la hemólisis neonatal (GODIN, 1978) (Figura 37).

Perfil de lípidos maternos y acidosis fetal intraparto

Los mecanismos de transporte de lípidos a través de la placenta de la madre al feto o viceversa no están clarificados. Estudios experimentales han confirmado un transporte

PERFIL DE LIPIDOS DEL PLASMA

☐ GRADO DE ACIDOSIS: pH de arteria umbilical < 7.20

▨ GRADO DE ACIDOSIS: pH de arteria umbilical > 7.20

☆ p: NS ▲ 0,10 > p > 0,05 * p < 0,0005

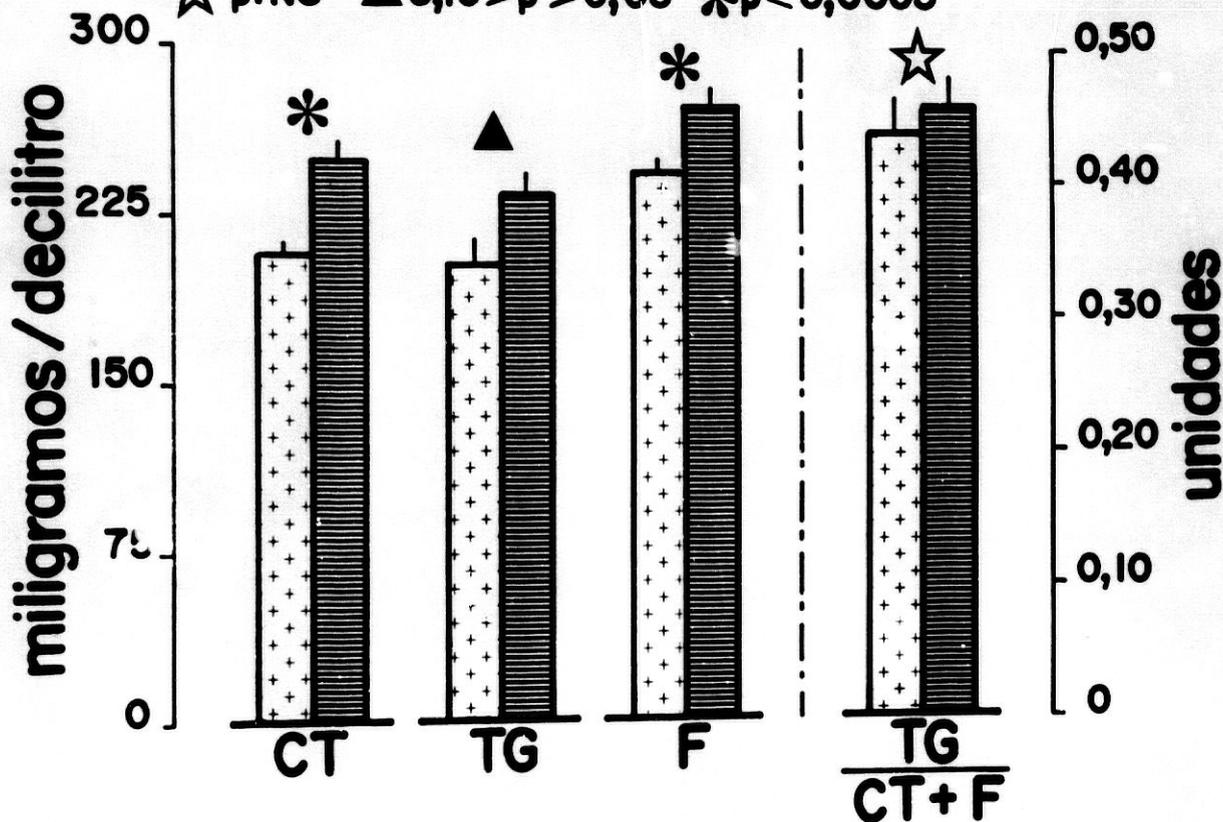


FIGURA 38.- Representación gráfica de la comparación (test "t" de STUDENT/WELCH) de los valores (mg/dl) de colesterol total (CT), triglicéridos (TG) y fosfolípidos (F), y en la parte derecha de la figura se representa la comparación del interequilibrio de los lípidos del suero (TG/CT+F) en sangre venosa de mujeres gestantes madres de recién nacidos con pHau < 7.20 (n:28) y el de madres de recién nacidos con pHau > 7.20 (n:44) en el momento del parto.

rápido y bidireccional de ácidos grasos libres (HUMMEL, 1976) (que utilizan como "carrier la albúmina plasmática) por simple difusión, o tal vez, ligados a la albúmina (CHOW, 1982), o por acción de las lipasas placentarias (lipoproteín lipasa, triacilglicerol lipasa y fosfolipasa) (BENSADOUN, 1987, 1988; HAMOSH, 1987; ETIENNE, 1988; MATHE, 1988) y reesterificación placentaria de los ácidos grasos libres en triglicéridos y fosfolípidos (HUMMEL, 1976; ELPHICK, 1978). La hipertrigliceridemia fetal asociada a un estado de hipoxia intraparto podría deberse a un menor aclaramiento de ácidos grasos libres del compartimento sanguíneo fetal al materno (TSANG, 1975).

Se ha demostrado que el aclaramiento de triglicéridos sanguíneos se bloquea por una antilipoproteín lipasa (BENSADOUN, 1987) y que la actividad de la lipoproteín lipasa se caracteriza por ser óptima a un pH alcalino. Entonces, la hipertrigliceridemia podría justificarse, en alguna medida, por la acidosis fetal intraparto y algún grado de inhibición de la actividad de la lipoproteín lipasa (HAMOSH, 1987; ETIENNE, 1988).

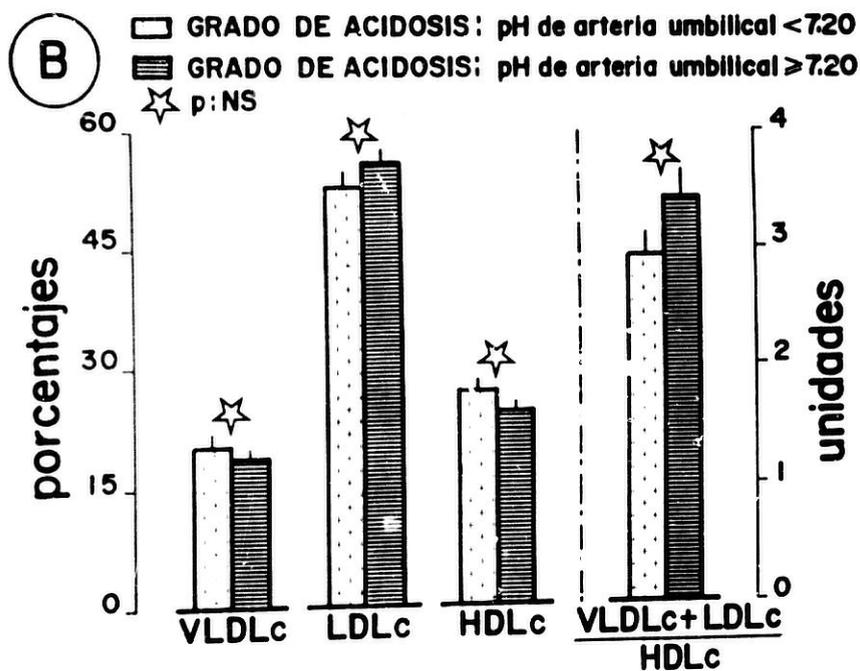
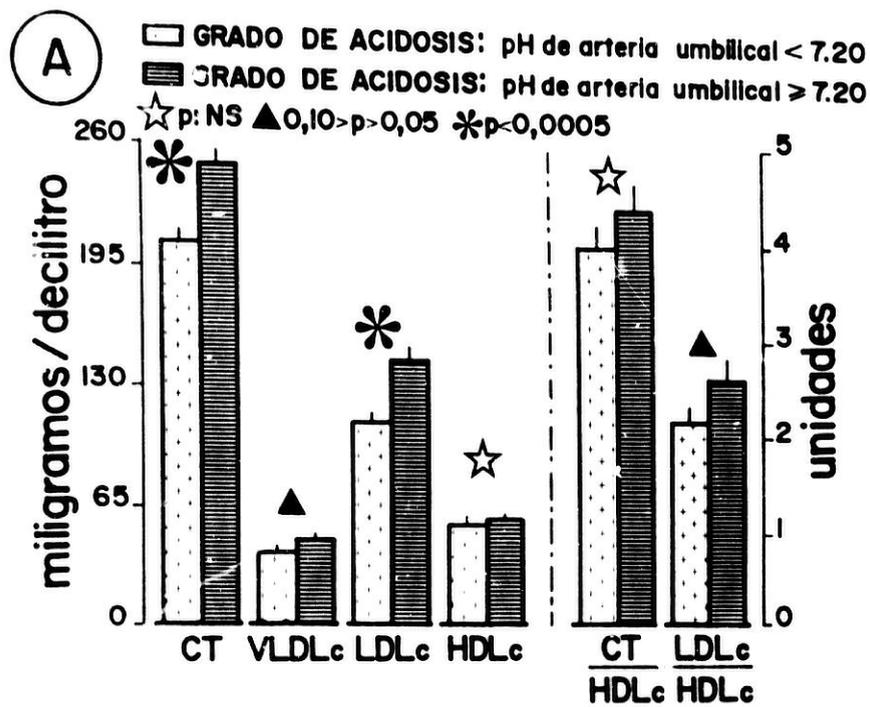
Aunque verdaderamente el modelo experimental planeado en el presente estudio, y condicionado por imperativos ético-deontológicos, no permite más que alcanzar la cota de la hipótesis y especulación, los resultados obtenidos son sumamente interesantes y requerirán posteriores investigaciones.

Las madres de los neonatos afectados de acidosis intraparto (pH de arteria umbilical < 7.20 , 7.12 ± 0.01) tuvieron una lipemia significativamente más baja que las madres de los nacidos tras un estrés fisiológico del parto (pH de arteria umbilical > 7.20 , 7.5 ± 0.07 , $p < 0.0005$) (651.19 ± 17.87 mg/dl vs 760.79 ± 25.09 mg/dl, $p < 0.0005$) (Tabla XVII) (Figura 38) consecuencia de la disminución relativa del colesterol, triglicéridos y fosfolípidos del plasma, aún manteniendo el interequilibrio entre trigliceridemia y la suma de la colesteroemia y fosfolipemia (TG/CT+P). Las primeras muestran, así mismo, una menor concentración de colesterol unido a LDL ($p < 0.0005$),

a VLDL y a HDL aunque en estas dos últimas fracciones lipoprotéicas la diferencia no fue significativa respecto a las madres que tuvieron neonatos sin acidosis fetal intraparto (Figura 39). Los neonatos de ambos grupos fueron homogéneos para la edad gestacional y peso al nacimiento.

Por otra parte, la lipemia materna sigue una correlación lineal simple y directa con el pH de arteria umbilical ($n:61$; $r:0.42$; $p < 0.01$) (Figura 40). La cuestión que se plantea es: ¿esta hipolipemia materna predispone a la acidosis fetal intraparto?. Se carece de datos bibliográficos acerca de este interrogante. Nuestros resultados son muy sugestivos de que la hipolipemia relativa preceda al parto y no sea una consecuencia del mismo. Este será un aspecto a investigar.

En una aportación preliminar de nuestro grupo de trabajo (BAYES, 1988c) ya se había referido que la acidosis fetal intraparto guardaba una regresión de "orden N" con las concentraciones de colesterol, triglicéridos y fosfolípidos del plasma materno. En el presente estudio se han constatado correlaciones lineales del grado de acidosis intraparto con la colesteroemia, trigliceridemia y fosfolipemia maternas (Figuras 41, 42, 43). TSANG et al. (TSANG, 1975) apoyan la teoría de que el sufrimiento fetal agudo se asociaría a un menor aclaramiento de los lípidos plasmáticos feto-maternos, ya que los neonatos afectados de acidosis intraparto muestran una hipertrigliceridemia relativa, demostrada también en el trabajo en discusión. Sin embargo, en términos de intercambio materno-placentario-fetal la cuestión es: ¿la hipolipemia relativa de las madres con fetos afectados de acidosis intraparto, se puede justificar simplemente por un menor aclaramiento feto-materno de lípidos y que a su vez pudieran explicar la hipertrigliceridemia relativa de los niños con acidosis?. A nuestro juicio, ello es muy poco probable. Entonces, ¿cómo se justifica el fenómeno?. La hipertrigliceridemia de los recién nacidos acidóticos responde al estrés fetal y no se justificaría por un paso de triglicéridos maternos que se corresponda con la hipolipemia materna. Por otra



COLESTEROL UNIDO A LIPOPROTEINAS

FIGURA 39.- A: Representación gráfica de la comparación (test "t" de STUDENT/WELCH) de los valores (mg/dl) de colesterol total (CT), colesterol unido a lipoproteínas de muy baja, baja y alta densidad (VLDLc, LDLc y HDLc), y en la parte derecha de la figura se representan los índices aterogénicos (CT/HDLc, LDLc/HDLc); B: Representación gráfica de la comparación (test "t" de STUDENT/WELCH) de los valores de la distribución porcentual del colesterol en las lipoproteínas del suero (VLDLc, LDLc, HDLc % de CT), y en la parte derecha de la figura se

representa la relación de la distribución del colesterol en las lipoproteínas del suero de muestras obtenidas de sangre venosa de mujeres gestantes madres de recién nacidos con $pH_{au} < 7.20$ (n:28) y de madres de recién nacidos con $pH_{au} \geq 7.20$ (n:44), para un grado de madurez fetal (edad gestacional y peso al nacimiento) homogéneo.

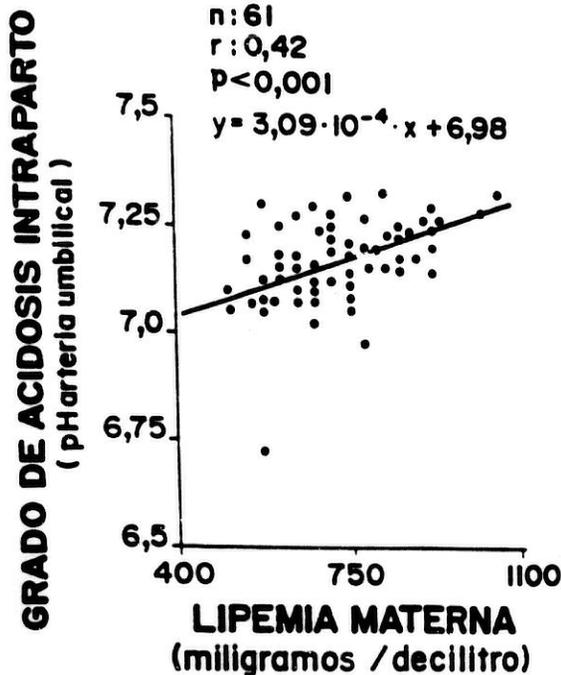


FIGURA 40.- Representación gráfica de la correlación lineal, simple y directa del pH de arteria umbilical de recién nacidos con la lipemia materna en el momento del parto (n:61).

parte, un menor aclaramiento plasmático fetomaterno de triglicéridos podría corresponderse con la hipertrigliceridemia del feto, pero nunca con las bajas concentraciones de triglicéridos de la madre si se tienen en cuenta las concentraciones y volémias a ambos lados de la placenta.

Tipo de parto y perfil de lípidos maternos y de sus hijos

Se han querido relacionar ciertas modificaciones del patrón sérico de colesterol total y unido a lipoproteínas con el esfuerzo físico que supone el parto vaginal. SANCHEZ-LOPEZ et al. (SANCHEZ-LOPEZ, 1985) han determinado las concentraciones de CT y HDLc en 58 mujeres de 17 a 35 años de edad, con un embarazo controlado en el momento de su in-

greso hospitalario al inicio del parto y tras la expulsión de la placenta. Todos los partos tuvieron lugar en un periodo de tiempo entre 8 y 12 horas después del ingreso. Los valores determinados preparto y postparto no mostraron diferencias significativas: CT, 262.95 ± 62.15 mg/dl (media \pm DS) vs 262.68 ± 61.60 mg/dl, y HDLc, 112.55 ± 39.15 mg/dl vs 113.53 ± 39.1 mg/dl (p:NS). A pesar de no hallar diferencias significativas entre las concentraciones de CT y HDLc determinadas antes del parto y después de la expulsión de la placenta, estos autores no descartan que durante el tiempo transcurrido entre la expulsión fetal y el de la placenta, que aproximadamente fue de 15 minutos, las concentraciones de los lípidos mencionados se hubieran elevado en el periodo expulsivo fetal para descender rápidamente hasta la expulsión placentaria, momento en el que se hizo la segunda determinación. Eviden-

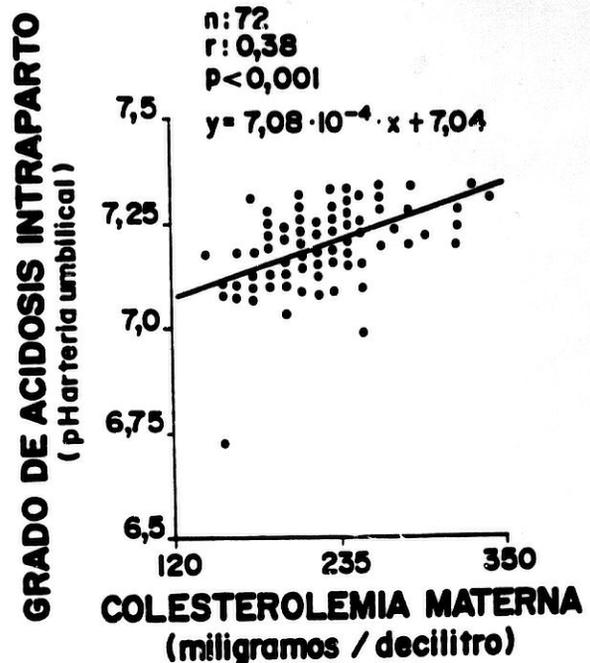


FIGURA 41.- Representación gráfica de la correlación lineal, simple y directa del pH de arteria umbilical de recién nacidos con la colesterolemia materna en el momento del parto (n:72).

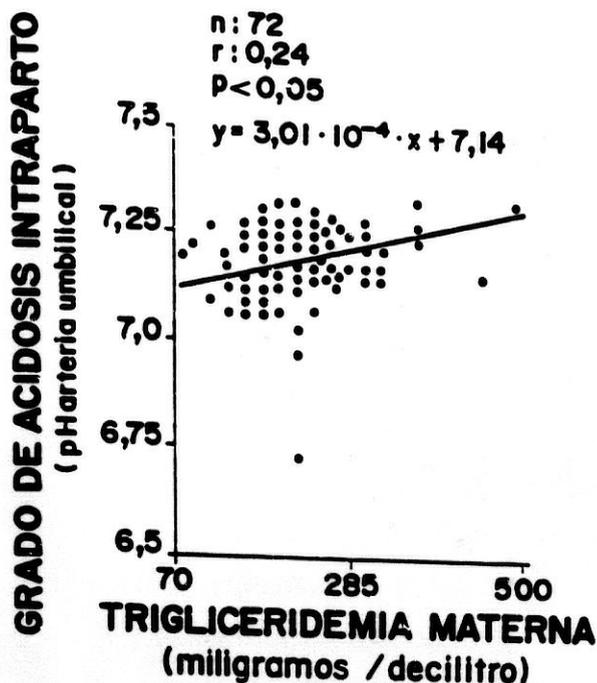


FIGURA 42.- Representación gráfica de la correlación lineal, simple y directa del pH de arteria umbilical de recién nacidos con la trigliceridemia materna en el momento del parto (n:72).

temente esta especulación es insostenible ya que nuestros resultados no apoyan esta idea, puesto que las concentraciones plasmáticas de CT y las de colesterol unido a lipoproteínas (y su distribución porcentual en las mismas), triglicéridos y fosfolípidos no mostraron diferencias significativas entre los partos vaginales o en los casos de extracción fetal por cesárea (lectiva o no) (Figuras 44 y 45).

Los neonatos nacidos por cesárea muestran concentraciones plasmáticas en cordón umbilical de colesterol y fosfolípidos significati-

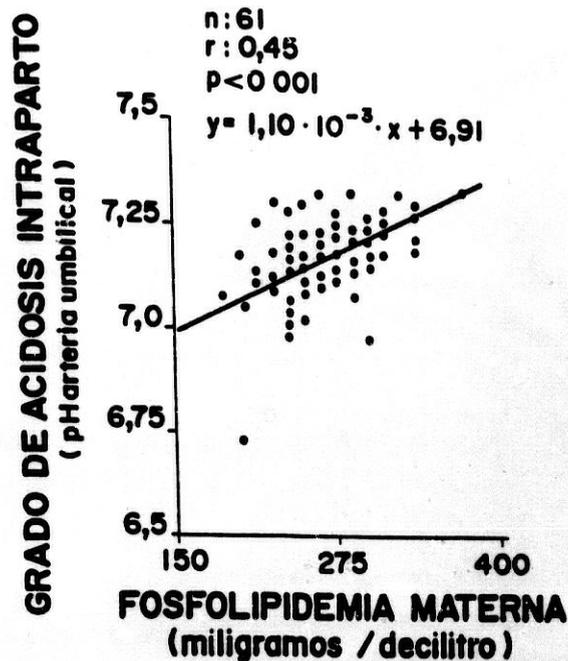
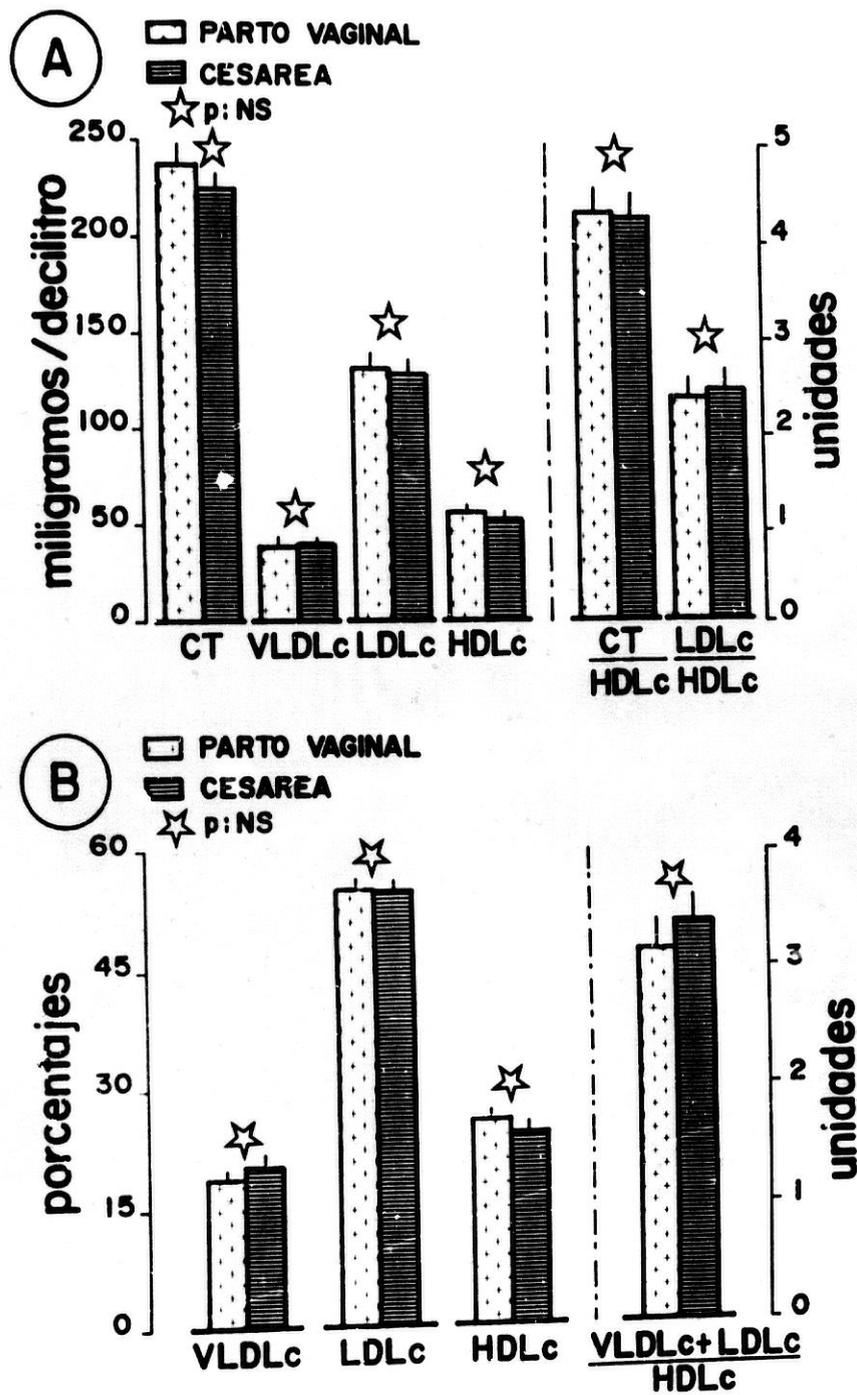


FIGURA 43.- Representación gráfica de la correlación lineal, simple y directa del pH de arteria umbilical de recién nacidos con la fosfolipemia materna en el momento del parto.

vamente más elevadas que los neonatos nacidos de un parto vaginal, y un aumento del colesterol unido a LDL y a HDL manteniendo el índice LDLc/HDLc (Figuras 46 y 47). Estos resultados permiten interpretar que en los nacimientos por cesárea habría un paso transplacentario materno-fetal de lípidos más elevado, probablemente relacionado con la propia situación estresante de la intervención quirúrgica y de los efectos de la anestesia materna, manteniendo el interequilibrio entre TG/CT+F y la distribución del colesterol en las diferentes partículas lipoprotéicas (HARDELL, 1981; POTTER, 1987).



COLESTEROL UNIDO A LIPOPROTEINAS

FIGURA 44.- A: Representación gráfica de la comparación (test "t" de STUDENT/WELCH) de los valores (mg/dl) de colesterol total (CT), colesterol unido a lipoproteínas de muy baja, baja y alta densidad (VLDLc, LDLc y HDLc), y en la parte derecha de la figura se representan los índices aterogénicos (CT/HDLc, LDLc/HDLc); B: Representación gráfica de la comparación (test "t" de STUDENT/WELCH) de los valores de la distribución porcentual del colesterol en las

lipoproteínas del suero (VLDLc, LDLc, HDLc % de CT), y en la parte derecha de la figura se representa la relación de la distribución del colesterol en las lipoproteínas del suero de muestras obtenidas de sangre venosa de madres cuyo embarazo finalizó por extracción fetal mediante cesárea (n:42), y de madres de nacidos por vía vaginal (n:40), para un grado de madurez fetal (edad gestacional y peso al nacimiento) y un grado de estrés fetal intraparto (pH de arteria umbilical) homogéneos.

PERFIL DE LIPIDOS DEL PLASMA

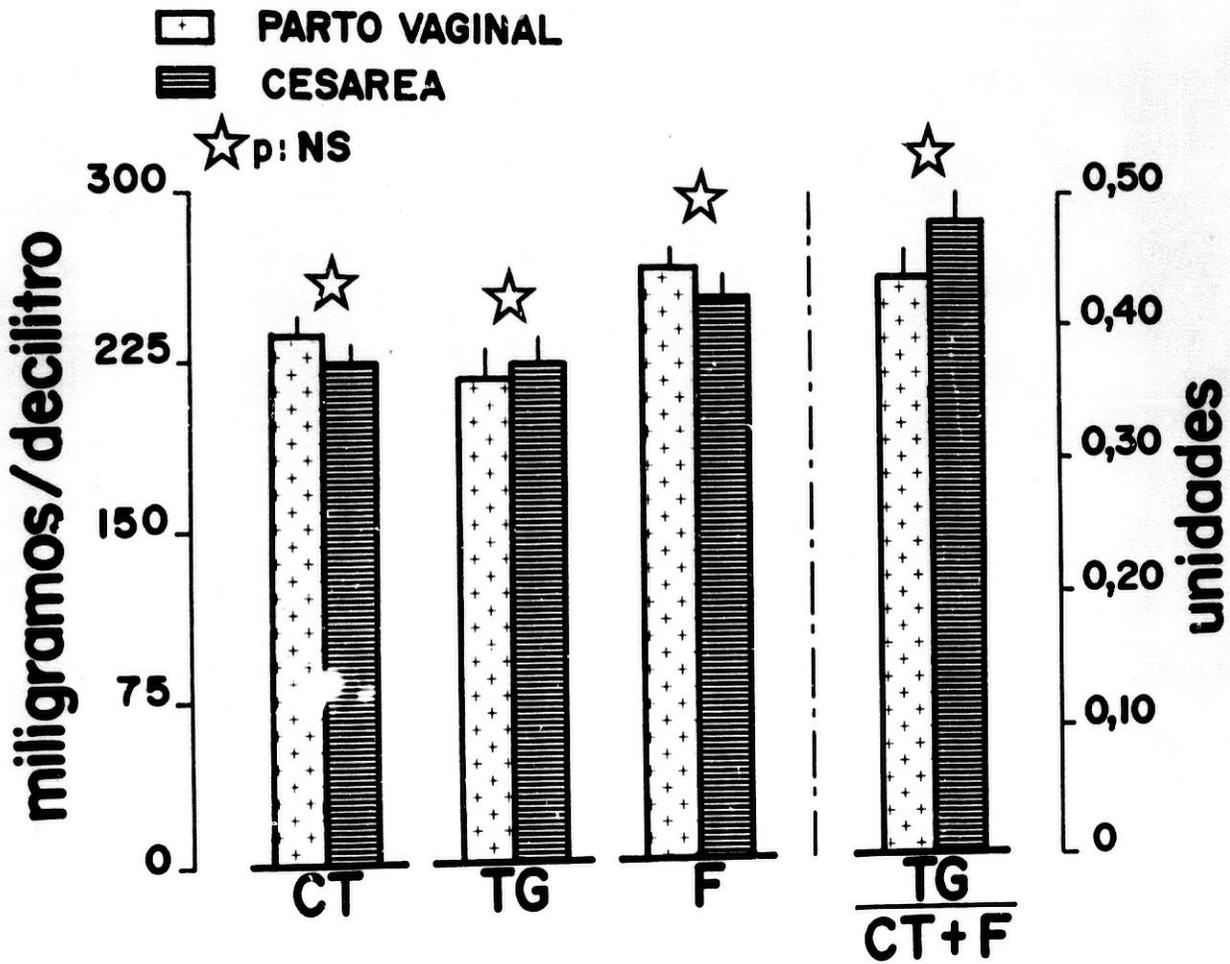
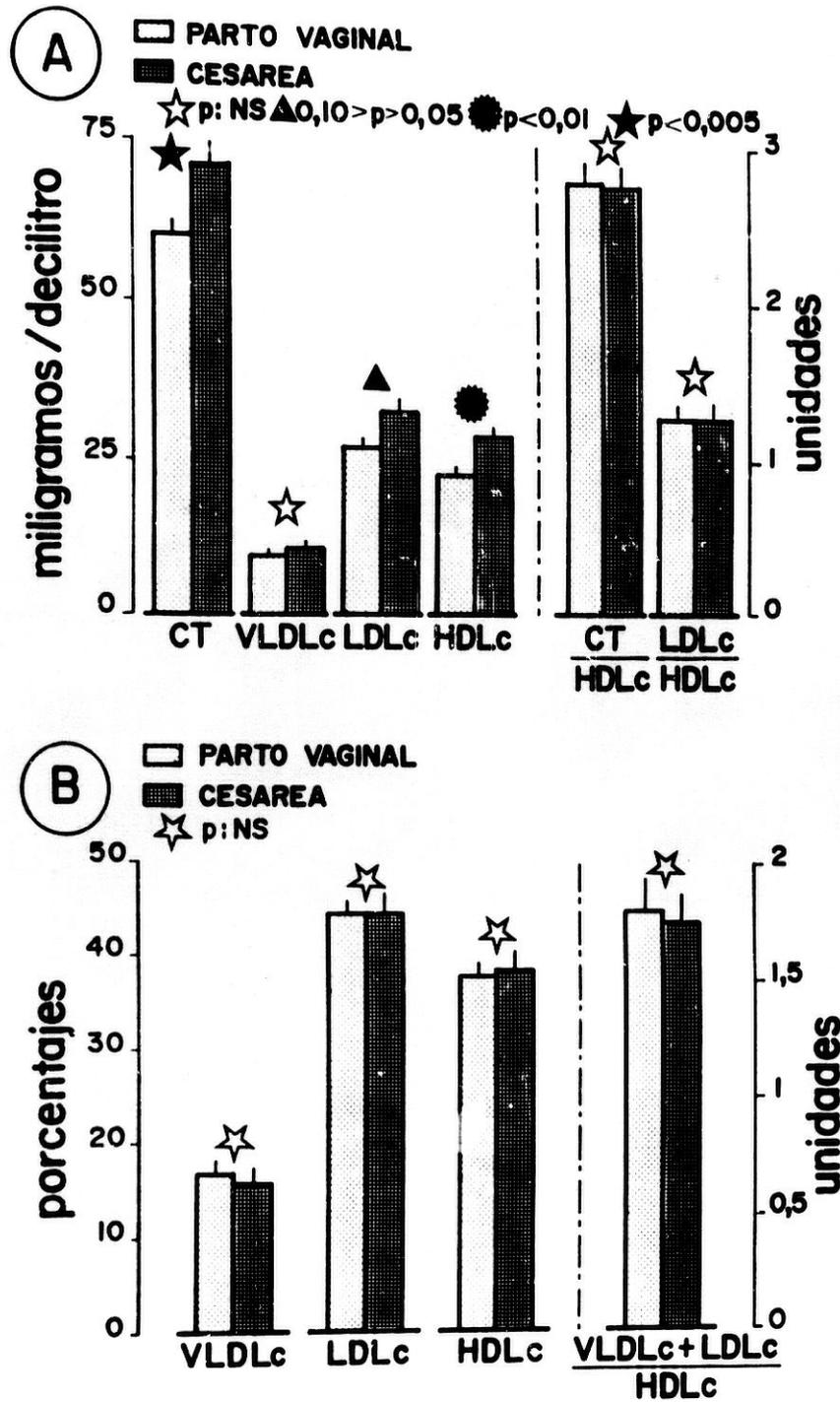


FIGURA 45.- Representación gráfica de la comparación (test "t" de STUDENT/WELCH) de los valores (mg/dl) de colesterol total (CT), triglicéridos (TG) y fosfolípidos (F), y en la parte derecha de la figura se representa la comparación del interequilibrio de los lípidos del suero (TG/CT+F) de sangre venosa de madres de recién nacidos por vía vaginal (n:40) y de madres cuyo embarazo finalizó por extracción fetal mediante cesárea (n:42).



COLESTEROL UNIDO A LIPOPROTEINAS

FIGURA 46.- A: Representación gráfica de la comparación (test "t" de STUDENT/WELCH) de los valores (mg/dl) de colesterol total (CT), colesterol unido a lipoproteínas de muy baja, baja y alta densidad (VLDLc, LDLc y HDLc), y en la parte derecha de la figura se representan los índices aterogénicos (CT/HDLc, LDLc/HDLc); B: Representación gráfica de la comparación (test "t" de STUDENT/WELCH) de los valores de la distribución porcentual del colesterol en las lipoproteínas del suero (VLDLc, LDLc, HDLc % de CT), y en la parte derecha de la figura se

representa la relación de la distribución del colesterol en las lipoproteínas del suero de muestras obtenidas de sangre de vena umbilical de recién nacidos por extracción fetal mediante cesárea (n:42) y en recién nacidos por vía vaginal (n:40), para un grado de madurez fetal (edad gestacional y peso al nacimiento) y un grado de estrés intraparto (pH de arteria umbilical) homogéneos.

PERFIL DE LIPIDOS DEL PLASMA

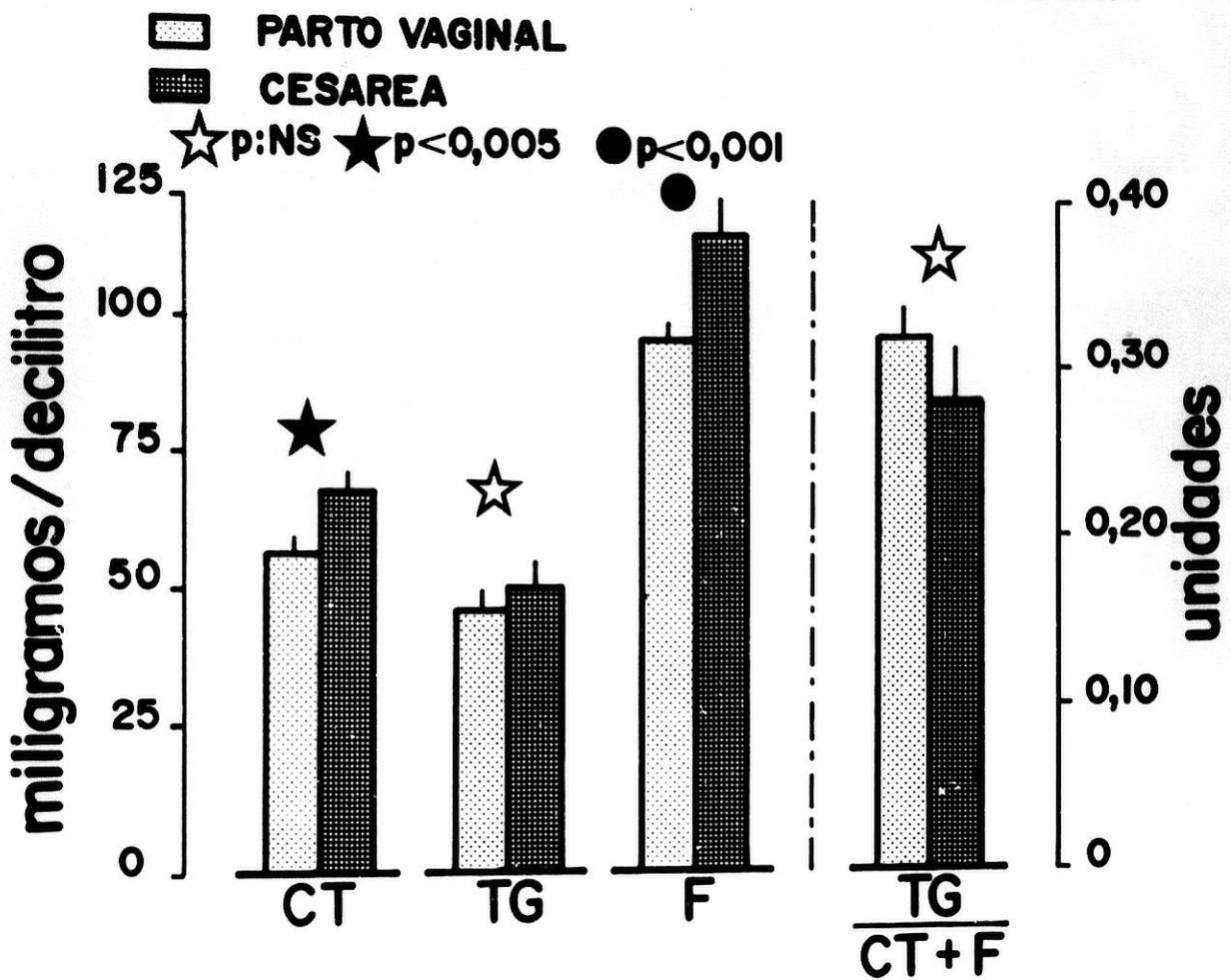


FIGURA 47.- Representación gráfica de la comparación (test "t" de STUDENT/WELCH) de los valores (mg/dl) de colesterol total (CT), triglicéridos (TG) y fosfolípidos (F), y en la parte derecha de la figura se representa la comparación del interequilibrio de los lípidos del suero (TG/CT+F) en vena umbilical de recién nacidos por vía vaginal (n:40) y de recién nacidos que nacieron por extracción fetal mediante cesárea (n:42).

CONCLUSIONES

1. Las concentraciones de los lípidos plasmáticos determinados en vena umbilical de los recién nacidos son significativamente más bajas que las de sus respectivas madres, reflejo de un doble fenómeno: el primero, por un aclaramiento plasmático elevado que favorece el acúmulo de lípidos en el tejido adiposo fetal y el segundo, como consecuencia de una menor necesidad de obtención de energía a partir de estos sustratos como queda demostrado por el bajo índice formado por los lípidos circulantes, TG/CT+F.
2. Los niveles de colesterol plasmáticos de la vena umbilical de los recién nacidos no sólo son inferiores a los de sus madres, sino que además este lípido alcoholico tiene una diferente distribución en las lipoproteínas del plasma, con un predominio de unión a las de alta densidad (HDL), como queda demostrado por los índices aterogénicos (VLDL+LDL/HDL, CT/HDL, LDL/HDL) significativamente más bajos en los recién nacidos, lo que podría interpretarse como un mecanismo de protección frente al riesgo de infiltración grasa tisular.
3. Aunque no hay una relación simple entre los lípidos de sangre venosa materna y los determinados en sangre de cordón umbilical de sus hijos, la correlación demostrada de los índices LDL/HDL entre ambos compartimentos sanguíneos, permiten afirmar que existen mecanismos reguladores del transporte del colesterol a través de la placenta.
4. Los recién nacidos en sangre venosa de cordón umbilical tienen unas proporciones más bajas de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), más elevadas de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y un índice Apo B/Apo A significativamente más bajo que sus respectivas madres, con una clara relación antiaterogénica.
5. La correlación lineal simple y directa existente entre las concentraciones de Apo A del suero fetal con las del suero materno, y la tendencia a aumentar las Apoproteínas B del suero fetal con los aumentos de Apo B del suero materno, aunque no permiten afirmar de forma absoluta que jueguen un papel directo en el transporte de lípidos materno-placentario o en el aclaramiento de lípidos del plasma fetal a través de la placenta hacia el compartimento materno, si hace muy probable la existencia de un intercambio de apoproteínas entre ambos compartimentos, y en íntima relación con el trasiego transplacentario de lípidos.
6. Los recién nacidos prematuros tienen concentraciones de colesterol total y fosfolípidos significativamente más elevadas que los

CONCLUSIONES

recién nacidos a término. Además, la distribución del colesterol en las lipoproteínas es también diferente. En los recién nacidos prematuros el colesterol se une fundamentalmente a las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Probablemente esto refleje una alta biodisponibilidad de estos lípidos para el cumplimiento de las elevadas necesidades estructurales en este período de rápido crecimiento y desarrollo cuando se comparan con recién nacidos más maduros.

7. La relación entre la grasa transportada en el plasma de cordón umbilical en forma de triglicéridos y la envoltura lipídica, cuyos componentes son colesterol libre y fosfolípidos, que posibilitan este transporte en condiciones normales, es constante e independiente de la edad de gestación.

8. Los recién nacidos afectados de acidosis intraparto muestran una hipertrigliceridemia relativa respecto a los recién nacidos normales. Este aumento de los triglicéridos plasmáticos altera el interequilibrio entre el lípido transportado y los lípidos componentes de la envoltura lipoprotéica, aumentando el riesgo de infiltración grasa tisular.

9. La acidosis intraparto produce modificaciones negativas de la distribución del colesterol en las lipoproteínas plasmáticas aumentando el colesterol unido a VLDL y a LDL con elevaciones de los índices aterogénicos, y por tanto, del riesgo de infiltración grasa tisular.

10. Los recién nacidos por cesárea muestran una hiperlipemia relativa respecto a los nacidos de parto vaginal no atribuible a diferentes grados de madurez fetal o de es-

trés intraparto, manteniendo la distribución de colesterol lipoprotéico sin diferencias significativas y sin modificaciones del interequilibrio entre los triglicéridos transportados y los lípidos de la envoltura lipoprotéica. Además, tampoco se justifica por diferencias en el perfil de lípidos plasmáticos de sus madres en el momento del parto.

11. En el período neonatal precoz, y aún en estado de semiayuno, los recién nacidos muestran una hiperlipemia relativa respecto al cordón umbilical con aumento altamente significativo de la trigliceridemia, colesterolemia y fosfolipemia manteniendo el interequilibrio entre los triglicéridos, o grasas neutras del núcleo, y los lípidos de la envoltura lipoprotéica (colesterol libre y fosfolípidos). Además, la lipemia aumenta en relación directa a los días de vida postnatal.

12. El aumento de la colesterolemia en el período neonatal implica modificaciones en la distribución del colesterol en las lipoproteínas, aumentando fundamentalmente en las LDL y observándose modificaciones negativas de los índices aterogénicos que aumentan significativamente, y por tanto el riesgo de infiltración grasa tisular, máxime si se tiene en cuenta que los aumentos de los índices aterogénicos se asocian a incrementos paralelos de la lipemia total.

13. Tras el nacimiento se observa un aumento del porcentaje plasmático de VLDL y un descenso de LDL altamente significativos, lo que hace muy probable o bien que aumente bruscamente la síntesis de VLDL o que se produzca un enlentecimiento en la transformación, mol a mol, de VLDL a LDL.

BIBLIOGRAFIA

- ADIBI SA: Role of branched-chain amino acids in metabolic regulation. *J Lab Clin Med.* 1980; 95: 475-484.
- AHERNE W: Fat infiltration in the tissues of the newborn infant. *Arch Dis Childh.* 1965; 40: 406-410.
- ALAUPOVIC P: Structure and function of plasma lipoproteins with particular regard to hyperlipoproteinemias and atherosclerosis. *Ann Biol Clin.* 1980; 38: 83-93.
- ALAUPOVIC P: Apolipoproteins and lipoproteins. *Atherosclerosis* 1971; 13: 141-146.
- ALLAIN CL, POON CJ, CHAN CSG, RICHMOND WW, and FU PL: Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem.* 1974; 20: 470-476.
- ALLAN WC and VOLPE JJ: Periventricular-intraventricular hemorrhage. *Pediatr Clin North.* 1986; 33: 47-63.
- AMR S, CHOWDHRY P, HAMOSH P and HAMOSH M: Low levels of apolipoprotein A₁ are not contributors to the low lecithin-cholesterol acyl-transferase activity in premature newborn infant. *Ped Res.* 1988; 24:191-193.
- ANDERSEN GE, LOUS P, and FRIIS-HANSEN B: Hyperlipoproteinemia in newborn infants. *Acta Paediatr Scand.* 1979; 68: 683-690.
- ANDERSEN GE and FRIIS-HANSEN B: Neonatal hypertriglyceridemia. A new index of antepartum-intrapartum fetal stress?. *Acta Paediatr Scand.* 1976; 65: 369-374.
- ANDERSEN GE, LIFSCHITZ C, and FRIIS-HANSEN B: Dietary habits and serum lipids during first 4 years of life. *Acta Paediatr Scand.* 1979; 68: 165-170.
- ANDERSEN GE, HEJL M, CHRISTENSEN NC, BOTT H, LOUS P, and FRIIS-HANSEN B: Hyperlipemia among 1.407 danish children whose father have died from ischemic heart disease before age 45. *Acta Paediatr Scand.* 1981; 70: 843-849.
- ANDERSEN GE, CHRISTIANSEN JS, MORTENSEN HB, CHRISTIANSEN KM, PEDERSEN-BJERGAARD L, KASTRUP KW and VESTERMARK S: Serum lipids and lipoproteins in 157 insulin dependent diabetic children and adolescents in relation to metabolic regulation, obesity and genetic hyperlipoproteinemia. *Acta Paediatr Scand.* 1983; 72:361-365.
- ANDERSEN GE, CHRISTENSEN NC, PETERSEN MBU y JOHASEN NB: Composición en ácidos grasos del tejido adiposo subcutáneo en parejas madre-lactante. *Acta Paediatr Scand.* 1987; 4-0

102.

ANDERSEN GE, CHRISTENSEN NC, PETERSEN MBU y JOHANSEN NB: Composición en ácidos grasos del tejido adiposo subcutáneo en parejas madre-lactante. *Acta Paediatr Scand.* 1987; 4:99-102.

APGAR V: A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Anesth Analg.* 1953; 32: 260-267.

ARGEMI J y TAPIA JM: Estudio sobre los niveles de colesterol plasmático en sangre materna y sangre de cordón. Premios de Nutrición Infantil. Sociedad de Pediatría de Andalucía Occidental. Barcelona. Ed. AEP. 1983: 357-397.

ARGILES J y HERRERA E: Lipids and lipoproteins in maternal and fetus plasma in the rat. *Biol Neonat.* 1981; 39: 37-44.

AVERY GB y FLETCHER AB: Nutrición. En: AVERY GB (ed): Neonatología. Fisiopatología y manejo del recién nacido. Buenos Aires. Ed. Inter-Médica. 1983; pp. 981-1039.

AVIGAN J, REDFIELD R, and STEIMBERG D: N-terminal residues of serum lipoproteins. *Biochim Biophys Acta.* 1956: 20: 557-563.

AVOGARO P, BITTOLO BON G, CAZZOLATO G, QUINCI GB and BELUSSI F: Plasma levels of apolipoprotein A-I and apolipoprotein B in human atherosclerosis. *Artery* 1978; 4:385-394.

AVOGARO P, BITTOLO BON G, CAZZOLATO G, QUINCI GB, SANSON A, SPARLA M, ZAGATTI GC and CATURELLI G: Variations in apolipoproteins B and A-I in the course of acute myocardial infarction. *Europ J Clin Invest.* 1978; 8:121-129.

AVOGARO P, CAZZOLATO G, BITTOLO BON G and QUINCI GB: Are apolipoproteins better discriminators than lipids for atherosclerosis?. *Lancet* 1979; 28:901-903.

AVOGARO P, BITTOLO G, CAZZOLATO G and BELUSSI

F: Lípidos y lipoproteínas plasmáticas en supervivientes de infarto de miocardio. In: Carmena R (ed.): Aspectos actuales de las hiperlipoproteinemias. Simposio Internacional sobre Hiperlipoproteinemias. La Manga del Mar Menor, Murcia 5-6 de Diciembre 1980. Madrid. Ed. Garsi. 1981; pp. 64-67.

BAEZA J, PLAZA I, MUÑOZ T, OTERO J, CENAL MJ, RUIZ-JARABO C, ASENSIO J, ORELLANA MA, MODERO R y LOPEZ D: Estudio Fuenlabrada: Lípidos y lipoproteínas en la edad pediátrica. Resumen de comunicaciones. XIX Reunión Anual de la Asociación Española de Pediatría. Bilbao. Ed. AEP. 1986: 4.

BALLABRIGA A, MARTINEZ A and GALLART-CATALA A: Composition of subcutaneous fat depot in prematures in relationship with fat intake. *Helv Paediatr Acta.* 1972; 27:91-98.

BANCALARI E, and BERLIN JA: Aspiración de meconio y otros trastornos asfícticos. *Clin Perinatol (ed. esp.)* 1978; 2: 317-334.

BANCALARI E, and GERDART T: Bronconpulmonary Dysplasia. *Pediatr Clin North.* 1986; 33: 1-23.

BANG NY, DYERBERG NJ, REILAND S, DAVIS CE, and TYHOLER HA: Plasma Lipid and Lipoproteins Patter in Greenlandic Westcoast Eskimos. *Lancet* 1971; 1:1143-1145.

BAXBORIAK JJ: Vitamin E supplements and plasma high-density lipoprotein cholesterol. *Am J Clin Pathol.* 1982; 77:371.

BARCHET M, GOULET D, BEGYOT C, PARIS R, GORAXI AM, BUCHAND C and RICOUR C: Total parenteral nutrition associated phospholipidosis of the liver in infants. *Ped Res.* 1988; 24: 420 (Abstracts nº 91).

BARTER Ph J, HOPKINS GJ and CALVERT GD: Transfer and exchanges of esterified cholesterol between plasma lipoproteins. *Biochem J.* 1982; 208:1-7.

BAUDET MF, MAILLE M, BOISNIER C et JACOTOT B: Effect des graisses alimentaires sur

BIBLIOGRAFIA

l'activité de la lécithine-cholestérol-acyltransferase chez l'humain sain. *Ann Nutr Metab.* 1988; 32:253.

BAYES R, MOJON M-J, NARBONA E, MALDONADO J and MOLINA JA: Plasma beta-endorphin concentrations in newborn infants and relationship with intrapartum hypoxia. In: Grand E.L. Syllm-Raport I and Waner RR (Eds). *Research in Perinatal Medicine: An Interdisciplinary Approach.* Leipzig VEB Georg Thieme. Leipzig 1986a; pp. 267-273.

BAYES R, MALDONADO J, NARBONA E, GIL A y FAUS MJ: Aminoácidos de cadena ramificada: "Indicadores del estado nutritivo fetal". *An Esp Pediat.* 1986b; 25:240-246.

BAYES R, MALDONADO J, VAZQUEZ J, GIL A and MOLINA JA: Branched chain amino acids and perinatal nutritive state. *Ped Res.* 1987; 22: 232 (Abstracts nº 91).

BAYES R y CAMPOY C: Perfil de lípidos plasmáticos: Adaptación al estrés del parto y al semiayuno del período neonatal inmediato-precoz. En: *Premios de Nutrición Infantil 1987.* Barcelona; Ed. Nestlé AEPA S.A. 1988a; pp. 464-534.

BAYES R, CAMPOY C, ACAL C y CANO M-D: Relaciones de la actividad de la lecitina colesterol acil transferasa con los parámetros de madurez fetal y el índice aterogénico colesterol total/colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. *Libro de Ponencias y Comunicaciones. X Congreso Nacional de Medicina Perinatal.* Málaga. Ed. AEP y AEG. 1988b; pp. 373.

BAYES R, QUILES P, NEIRA B y MOLINA JA: Efecto de la hipoxia perinatal sobre la trigliceridemia y el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. *An Esp Pediatr.* 1988c; 29: 15-22.

BAYES R, ACAL C, CAMPOY C y MOLINA JA: Mecanismos de protección fetal frente al riesgo de infiltración grasa tisular perinatal. *XIX Congreso Internacional de Pediatría.* París, Julio 1989 (aceptada).

BEDFORD DK, SHEPHERD J, and MORGAN HG: Radioimmunoassay for human plasma apolipoprotein B. *Clin Chem Acta.* 1976; 70: 267-274.

BEHERENS WA, THOMPSON JN and MADERE R: Distribution of α -tocopherol in human plasma lipoproteins. *Am J Clin Nutr.* 1982; 35:691-696.

BELKNAP WM, KIM W and DIETSCHY M: In vivo cholesterol synthesis in suckling and weaned rats. *Pediat Res.* 1986; 20:235A.

BENSADOUN A and DAGGY BP: Role of lipoprotein lipase and hepatic lipase in the genesis of plasma lipoproteins. In: Horisberger M and Bracco V (eds): *Lipids in Modern Nutrition.* New York Vevey/Raven Press 1987; pp. 17-27.

BENSADOUN A, DAGGY BP and CORNELLY-MOSS: Action of hepatic lipasa on VLDL and chylomicron remnant removal. *Ann Nutr Metab.* 1988; 32:247-248.

BHAGAVAN NV: Lípidos. En: BHAGAVAN NV (ed): *Bioquímica. 2ª Edición.* México D.F. Ed. Interamericana. 1983; pp. 669-815.

BIER DM, LEAKE RD, HAYMOND MW, ARNOLD KJ, GRUENKE LD, SPERLING MA and KIPNIS DM: Measurement of "true" glucosa production rates in infance and childhood with 6,6 didenteroglucosa. *Diabetes* 1977; 26:1016-1023.

BIGORIE B, and GUY-GRAND B: Exploration du metabolisme lipidique. En: Tchobroustsky G, Guy-Grand B (eds): *Nutrition, metabolisme et diététique.* Segunda Ed., París, Flamarian, 1979; pp. 118-134.

BOTELLA J y CLAVERO J: El parto normal (4). El feto durante el parto. En: *Tratado de Ginecología. Vol. I, XII ed.* Barcelona. Ed. Científico Médica. 1980; pp. 463-490.

BOTELLA J y CLAVERO J: Efectos de las distorcias (2). En: *Tratado de Ginecología. Vol. II, XII Ed.* Barcelona. Ed. Científico Médica. 1980; pp. 661-669.

BIBLIOGRAFIA

- BOUGNERES PF, KARL IE, HILLMAN LS, and BIER DM: Lipid transport in the human newborn. Palmitate and glycerol turnover and the contribution of glycerol to neonatal hepatic glucosa output. *J Clin Invest.* 1982; 70: 262-270.
- BRANN AW: Hypoxic Ischemic Encephalopathy (Asphyxia). *Pediat Clin north.* 1986; 33: 451-464.
- BRANS YW: Nutrición parenteral en el recién nacido de peso muy bajo: un estudio crítico. En: DWECK HS (ed): *El neonato diminuto.* México D.F. Ed. Interamericana. 1977; pp. 365-381.
- BRANS YW and CASSIDY G: Fetal nutrition and body composition. In: G dimi H (ed): *Total Parenteral Nutrition: Premises and Promises.* New York. Ed. John Wiley and Sons. 1975; pp. 301-333.
- BREM AS: Hematuria y Proteinuria neonatales. *Clin Perinatol (ed. esp.)* 1981; 2: 321-332.
- BREWER HB, SCHAEFER EJ, GREGG RE, OSBORNE JC and ZECH LA: Human plasma lipoproteins. In: Crepaldi G, Greten H, Schettler G and Baggio G (eds): *Lipoprotein Metabolism and Therapy of Lipid Disorders.* Amsterdam/Oxford/Princeton. Excerpta Médica. 1982; pp. 3-11.
- BROWN WV, LEVY R, and FREDRICKSON DS: Studies of the proteins in human plasma very low density lipoproteins. *J Biol Chem.* 1969; 244: 5687-5691.
- BROWN WV, BAGINSKY ML: Inhibition of lipoprotein lipase by an apoprotein of human very low density lipoprotein. *Biochem Biophys Res Commun.* 1972; 46: 375-381.
- BROWN MS and GOLDSTEIN JL: Familial hypercholesterolemia: defective binding of lipoproteins to cultured fibroblast associated with impaired regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity. *Proc Nat Acad Sci.* 1974; 71: 788-792.
- BROWN MS and GOLDSTEIN JL: Receptor-mediated control of cholesterol metabolism. *Science* 1976; 191: 150-154.
- BROWN MS and GOLDSTEIN JL: Aterosclerosis, colesterol y receptores de LDL. *Investigación y Ciencia* 1985; Enero Nº 100.
- BUSTER JE: Gestational changes in steroid hormone biosynthesis, secretion, metabolism and action. *Clin Perinatol.* 1983; 10: 527-552.
- CABERO L: Sufrimiento fetal (II). *Clin Invest Gin Obs.* 1981; 8: 198-260.
- CABERO L: Sufrimiento fetal (III). *Clin Invest Gin Obs.* 1981; 8: 261-272.
- CABERO L: Sufrimiento fetal (III). *Clin Invest Gin Obs.* 1982; 9: 19-35.
- CACCIARI E, CICOGNANI A, PIRAZOLI P, DALLACASA P, MAZZARACOTTO MA, TASSONI P, BERNARDI F, SALARDI F and ZAPULLA F: GH, ACTH, LH and FSH Behavior in the first seven days of life. *Acta Paediatr Scand.* 1976; 65:337-341.
- CAMPOY C, MALDONADO J, NARBONA E y BAYES R: Consideraciones y criterios generales acerca de los requerimientos nutricionales de los recién nacidos de bajo peso. En: JA. Molina, R. Bayés y E. Narbona (eds): *Nutrición en el período neonatal.* Granada. Ed. Centro de Documentación UNIASA. 1988a; pp. 79-153.
- CAMPOY C, ACAL C y BAYES R: Adaptación antiaterogénica del colesterol plasmático fetal al final de la gestación: actividad de la lecitin colesterol aciltransferasa. *Libro de Ponencias y Comunicaciones. X Congreso Nacional de Medicina Perinatal.* Málaga. Ed. AEP y AEG. 1988b; pp. 372.
- CARRASCO JL: El método estadístico en la Investigación médica. Madrid. Ed. Ciencia 3. 1983; pp. 281-288.
- CASTELLI WP, DOYLE JT, and GORDON T: HDL cholesterol and other lipids in coronary

BIBLIOGRAFIA

- heart disease: the cooperative lipoprotein phenotyping study. *Circulation*. 1977; 55:767-771.
- CENAL MJ, MUÑOZ T, PLAZA I, OTERO J, BAEZA J, LOPEZ D, RUIZ-JARABO C, MODERO R, ASENSIO J y ORELLANA MA: Estudio Fuenlabrada: Relación de los lípidos y lipoproteínas de los niños con las enfermedades cardiovasculares de los familiares. Resumen de Comunicaciones. XIX Reunión Anual de la Asociación Española de Pediatría. Bilbao. Ed. AEP. 1986: 4.
- COLOMBO ML, RICCI BM, and CAMMARANA V: Perfil lipídico del neonato con anamnesis familiar a riesgo aterosclerótico. *Min Ped*. 1986; 38: 195-204.
- COMPANY R and COROMINAS A: Diferencias lipídicas y lipoprotéicas entre sangre materna y cordón umbilical. En: Corominas A, Permanyer JJ (eds): *Lípidos y lipoproteínas*. Barcelona: Ed. Científico Médica 1972; pp. 138-149.
- COMPANY R: Prueba de sobrecarga grasa y ayuno prolongado. En: Corominas A, Permanyer JJ (eds): *Lípidos y lipoproteínas*. Barcelona: Ed. Científico Médica 1972; pp. 157-161.
- COOKE RJ, DEBO D, GIBSON D and BELL G: Glycerol and triglyceride analysis in the preterm infant. *Pediatr Res*. 1986; 20: 407A.
- CRESANTA JL, BURKE GL, DOWNEY AM, FREEDMAN DS and BERENSON GS: Prevention of atherosclerosis in childhood. *Pediatr Clin North*. 1986; 33:835-858.
- CRESANTA JL, SRINIVASAN SR, FOSTER TA, WEBBER LS and BERENSON GS: Serum lipoproteins levels in children: epidemiologic and clinical implications. *J Chronic Dis*. 1982; 35: 41-51.
- CRESS HR, SHAHER RH, LAFFIN R and KARPOWICZ R: Cord blood hyperlipoproteinemia and perinatal stress. *Pediatr Res*. 1977; 11: 19-23.
- CROCKER AC: Errores Innatos del Metabolismo de los Lípidos: Identificación temprana. En: Ampola MG (ed.): *Diagnóstico temprano y tratamiento de errores innatos del metabolismo*. México D.F. Ed. Interamericana. 1976; pp. 99-113.
- CRUZ M: *Tratado de Pediatría*. 5ª Ed. Barcelona. Ed. Espaxs. 1983.
- CURRY MD, ALAUPOVIC P, and SUENRAM CA: Determination of apolipoprotein A and its constitutive A-I and A-II polypeptides by separate electroimmunoassay. *Clin Chem*. 1976; 22: 315-322.
- CHAPMAN D: The role of fatty acids in myelin and other important brain structures. In: *Libra Foundation Symposia: Lipids, Malnutrition and Developing Brain*. Amsterdam/London/New York. Elsevier. Ed. Acta Médica. North-Holland. 1972; pp. 33-57.
- CHAZOV EI, OREKHOV AN, PEROVA NV, KHASHIMOV KHA, TERTOV VU, LYAKISHEV AA, KURDANOV KHA and NOVIKOV ID: Aterogenicidad del suero sanguíneo de pacientes con cardiopatía coronaria. *Lancet (ed. esp.)* 1987; 10:22-25.
- CHEUNG MC and ALBERS JJ: The measurement of apolipoprotein A-I and A-II levels in men and women by immunoassay. *J Clin Invest*. 1977; 60: 43-50.
- CHOW SN, CHEN HY, OUYANG PC, LEE TY, WEI PY and CHEN JS: Serum triglyceride levels in newborn and mothers at parturition. *Int J Biol Res Pregnancy*. 1982; 3: 30-32.
- CHRISTENSEN NC: Free fatty acids glycerol and triglycerides during the first 24 hours in infants with a birth weight (less 2.700 grams). *Acta Paediatr Scand*. 1981; 70: 485-490.
- CHRISTENSEN NC: Lipids in cord serum and free fatty acids in plasma in healthy newborn term infants. *Acta Paediatr Scand*. 1974; 63: 711-714.
- DANCIS J and SCHNEIDER H: Physiology: Transfer and Barrier Function. In: Gruenwald P (ed.): *The placental and its maternal supply line. Effects of insufficiency on the*

BIBLIOGRAFIA

- fetus. Baltimore. Ed. University Park Press 1975; 98-124.
- DAVIS PA and FORTE TM: Neonatal umbilical cord blood lipoproteins. Isolation and characterization of intermediate density and low density lipoproteins. *Atherosclerosis* 1982; 2: 37-43.
- DE GROOT I, MORRISON JA, KELLY KA, RAUH JL, MELLIES MJ, EDWARDS BK and GLUECK CJ: Lípidos en los niños de edad escolar (6-17 años): límites normales superiores. *Pediatrics* (ed. esp.) 1977; 4: 305-310.
- DE-LUCCHI SANGUINETI C: Composición lipídica de la membrana del eritrocito en el recién nacido a término. Efecto de la dieta y de la edad postnatal. Tesis Doctoral. Facultad de Ciencias. Universidad de Granada. 1985.
- DIAMANT YZ, MAYOREK N, NEUMAN S and SHAFIR E: Enzymes of glucose and fatty acids metabolism in early and term human placenta. *J Obst Gin* 1975; 121:58-61.
- DIAMANT YZ, DIAMANT S and FREINKEL N: Lipid deposition and metabolism in rat placenta during gestation. *Placenta* 1980; 1: 319-325.
- DIEM K and LENTNER C (eds.): *Tablas Científicas*. En: *Documenta Geigy*. 7ª Edición. Barcelona. Ed. Geigy División Farmacéutica 1975.
- DORAND RD: Asfixia Neonatal. Enfoque de Fisiología y Tratamiento. *Clin Pediat.* (ed. esp.) 1977; 24: 455-462.
- DOUGLAS-JONES M: Energy Metabolism in the Developing Brain. *Seminars in Perinatology*. 1979; 3:121-129.
- DUNLOP M and COURT JM: Studies on developing adipose tissue: lipolytic activity in human fetal subcutaneous tissue as an indication of adipose potential. *Pediatr Res*. 1978; 12:279-282.
- DUBOWITZ LMS, DUBOWITZ V and GOLDBERG C: Clinical assesment of gestational age in the newborn infant. *J Pediatr*. 1977; 77: 1-10.
- DUNN FL, PIETRI A and RASKIN P: Plasma lipid and lipoprotein levels with continuous subcutaneous insulin infusion in tipe I diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1981; 95:426-431.
- DURRINGTON PN, WHICHER JT, WARREN C, BOLTON CH and HARTOG M: A comparison of methods for the immunoassay of serum apolipoprotein B in man. *Clin Acta*. 1976; 71: 95-108.
- EDER HA: Las lipoproteínas como factor de riesgo. En: Carmena R: Aspectos actuales de las hiperlipoproteinemias. Simposio Internacional sobre hiperlipoproteinemias. La Manga del Mar Menor. Murcia 5-6 Diciembre 1980. Madrid: Ed. Garsi. 1981; pp. 53-63.
- EGUSA G, BELTZ WF, GRUNDY SM and HOWARD BV: Influence of obesity on the metabolism of apolipoprotein B in humans. *J Clin Invest*. 1985; 76:596-603.
- EISENBERG S, BILHEIMER DW and LEVY RI: On the metabolic conversion of human plasma very low density lipoprotein to low density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta*. 1973; 326: 361-377.
- EISENBERG S and LEVY RI: Lipoprotein metabolism. *Adv Lip Res*. 1975; 13: 1-89.
- EISENBERG E: Lipoprotein interconversions: The origin and intravascular metabolism of high density lipoproteins. In: Crepaldi G, Greten H, Schetter G and Baggio G (eds): *Lipoprotein Metabolism and Therapy of Lipid Disorders*. Amsterdam/Oxford/Frinceton. Excerpta Médica. 1982; pp. 12-19.
- EISENBERG S: Lipoproteins and lipoprotein metabolism. *Klin Wochenschr*. 1983; 61:119-132.
- ELPHICK MC, EDSON JL and HULL D: Effect of maternal glucosa infusion on fatty acid transport across the placenta in rabbits. *Biol Neonate*. 1978; 34: 231-237.
- ELPHICK MC and WILKINSON AW: The effects of starvation and surgical injury on the plasma

BIBLIOGRAFIA

- levels of glucose, free fatty acids, and the neutral lipids in newborn babies suffering from various congenital anomalies. *Pediatr Res.* 1981; 15: 313-318.
- ELPHICK MC, HULL D and SANDERS RR: Concentration of free fatty acids in maternal and umbilical cord blood during elective caesarean section. *Brit J Obstet Gyn.* 1976; 83: 539.
- ETIENNE J: Structure et expression de la lipoprotéine-lipase humain. *Ann Nutr Metab.* 1988; 32:246-247.
- EWALD V, TUVENO T, VESSBY B and WALINDER O: Serum apolipoproteins A-I, A-II and B in diabetic children and matched healthy controls. *Acta Paediatr Scand.* 1982; 71:15-18.
- FABIANI F, RODRIGUEZ-FRANCES I, DOMINGUEZ R, DELGADO F, VELA F y DURAN L: Colesterol, triglicéridos y lipoproteínas en sangre de cordón. *Relaciones materno-fetales. Rev Esp Pediatr.* 1984; 40: 199-202.
- FARISH E, SHEPHERD J, LAWRIE TDV and MORGAN HC: Plasma apolipoprotein A levels in healthy human adults. *Clin Chim Acta.* 1975; 62: 97-99.
- FARRIOL M, RODRIGUEZ R, GARCIA E y VENTE E: Niveles plasmáticos e intracelulares de aminoácidos de cadena ramificada. Relación con el estado nutricional. *Nutr Clin.* 1984; 3:125-129.
- FARRIOL M, RODRIGUEZ R y ANTOLIN M: Metabolismo de aminoácidos ramificados. *Nutr. Clin.* 1984; 3: 118-124.
- FELKER T, FAINARU M, HAMILTON RL and HAVEL RJ: Secretion the arginine-rich and A-I apolipoproteins by the isolated perfused rat liver. *J. Lipid Res.* 1977; 18: 465-473.
- FENICHEL GM: Asfixia. En: Fenichel GM: *Neurología neonatal.* Barcelona. Ed. *Pediátrica* 1982; 4: 115-141.
- FERNANDEZ F: Valor del ácido láctico como indicador bioquímico de asfixia perinatal en recién nacidos a término. *Ann. Esp. Pediatr.* 1984; 5: 501-502.
- FIELDING CJ, SHORE VG and FIELDING PE: A Protein Co-factor of Lecithin: Cholesterol Acyltransferase. *Biochim. Biophys. Res. Commun* 1972; 46: 1493-1498.
- FISHER D and BEHMAN RE: Reanimación del recién nacido. En: Klaus M and Fanaroff A: *Asistencia del recién nacido de alto riesgo.* 2ª Edición. Med. Panamericana. Buenos Aires. 1977: 17-48.
- FOMON SJ, FILER LLJ, ANDERSON TA and ZIEGLER EE: Recomendaciones para la alimentación de los niños normales. *Pediatrics (ed. esp.)* 1979; 7: 65-72.
- FORTE TM, KRAUSS RM, LINDGREN T and NICHOLS AV: Changes in plasma lipoprotein distribution and formation of two unusual particles after heparin induced lipolysis in hypertriglyceridemia subjects. *Proc Natl Acad Sci. USA* 1979; 76: 5934-5938.
- FRIEDMAN Z: Polyunsaturated fatty acid metabolism in infants. In: Leibel E (ed.): *Text book of gastroenterology and nutrition in infancy.* Vol. I, New York, Raven Press 1981: 493-520.
- FRIEDMAN Z, DANON A, LAMBERTH EL and MANN WI: Essential fatty acids revisited. *Am. J. Dis. Child.* 1980; 134: 397-408.
- FRIEDMAN Z, DANON A, LAMBERTH EL and MANN WI: Cord blood fatty acids composition in infants and their mothers during third trimester. *J. Pediatr.* 1978; 92: 461-466.
- FRIEDWALD WT, LEVY RI, and FREDERICKSON DS: Estimation of plasma low density lipoprotein cholesterol concentration without use of the preparative ultracentrifugation. *Clin Chem.* 1972; 18: 499-509.
- FROHLICH J, Mc LEOD R, PRITCHARD H, FESMIRE J and McCONATHY W: Plasma lipoprotein

BIBLIOGRAFIA

- abnormalities in heterozygotes for familial lecithin cholesterol acyltransferase deficiency. *Metabolism*. 1988; 37:3-8.
- GALVEZ HE: Fisiopatología del equilibrio ácido-base en la madre y el feto. En: *Fundamentos y técnicas de monitorización fetal*. Barcelona. Ed. Científico Médica. 1982: 13-23.
- GANESAN D and BRADFORD RH: Isolation of apolipoprotein-free lipoprotein lipase from human post-heparin plasma. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 1971; 43: 544-549.
- GARCIA JL: Indicadores plasmáticos y tisulares del estado nutricional de vitamina E en la infancia. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Universidad de Granada. Granada, Marzo 1988a.
- GARCIA JL, GOMEZ JM^a, CAMPOY C y BAYES R: ¿Ejerce la vitamina E efectos antiaterogénicos? XVII Congreso Español de Pediatría. Libro de Actas: Resúmenes de Comunicaciones. Zaragoza. Ed. AEP. 1988b; pp. 180.
- GENZEL-BOROVICZENY O, FORTE TM and AUSTIN MA: High density lipoprotein subclass distribution and human cord blood lipid levels. *Pediatr. Res*. 1986; 20: 487-491.
- GEORGIJEFF MK and SARANOW SR: Nutritional assessment of the neonate. *Clin. Perinatol*. 1986; 13: 73-89.
- GINSBURG BE and ZETTERSTROM R: Serum cholesterol concentrations in newborn infants with gestational ages of 28-42 weeks. *Acta Paediatr. Scand*. 1980; 69: 587-592.
- GINSBURG BE and ZETTERSTROM R: Serum cholesterol concentrations in early infancy. *Acta Paediatr. Scand*. 1980; 69: 581-585.
- GIONE E, SKARBOVIK AJ, BLOMHOFF JP and TEISBERG P: Familial Lecithin: Cholesterol Acyltransferase Deficiency. *Scand J Clin Lab Invest*. 1974; 33 (Suppl. 137): 101-105.
- GLICKMAN RM and GREEN PHR: The intestine as a source of apolipoprotein A-I. *Proc Nat Acad Sci. USA*. 1977; 74: 2569-2573.
- GLICKMAN RM, KHORANA J and KILGORE A: Localization of apolipoprotein B in intestinal epithelial cells. *Science* 1976; 193: 1254-1255.
- GLOMSET JA: The mechanism of the plasma cholesterol esterification reaction: plasma fatty acid transferase. *Biochim Biophys Acta* 1962; 65: 128-132.
- GLOMSET JA and NORUM KR: The metabolic role of lecithin: cholesterol acyltransferase: Perspectives from pathology. *Adv Lipid Res*. 1973; 11: 1-65.
- GLOMSET JA, NORUM KR, NICHOLS AV, FORTE T, KING WC, ALBERS J, MITCHELL CD, APPLIGATE KR and GIONE E: Plasma Lipoprotein Metabolism in Familial Lecithin: Cholesterol Acyltransferase Deficiency. *Scand. J. Clin. Lab. Invest*. 1974; 33 (Suppl. 137): 165-172.
- GLUECK CJ: Detección de los factores de riesgo para la enfermedad coronaria en los niños ¿Recordando a Semmelweis?. *Pediatrics* (ed. esp.). 1980; 10:397-399.
- GODIN DV, GRAY G and FROHLICH J: Erythrocyte membrane alterations in lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency. *Scand J Clin Lab Invest*. 1978; 38 (sup. 150):162-167.
- GOLDBERG IJ, LE NA, PATERNITI JR, GINSBERG HN, LINDGREN FT and BROWN WV: Lipoprotein metabolism during acute inhibition of hepatic triglyceride lipase in the cynomolgus monkey. *J Clin Invest*. 1982; 70: 1184-1192.
- GOLDSTEIN JL y BROWN MS: The low-density lipoprotein pathway and its relation to atherosclerosis. *Ann Rev Biochem*. 1977; 46:897-930.
- GOLDSTEIN JL and BROWN MS: Hipercolesterolemia familiar: una enfermedad de receptores genéticos. *Hospital Practica* (ed. esp.) 1986; 1: 11-24.

BIBLIOGRAFIA

- GONZALEZ GA, IGLESIAS E, CANO M, CARRILLO E, MAGDALENO DF, ORTIZ CJ, FUENTE P y SALCEDO A: Etiopatogenia de la anoxia perinatal de causa obstétrica. V Reunión Nacional de Medicina Perinatal. Córdoba. 1983: 237-256.
- GONZALEZ-MERLO J y DEL SOL JR: Obstetricia. Barcelona. Ed. Salvat S.A. 1982.
- GOODMAN DS: The in vitro turnover of individual cholesterol esters in human plasma lipoproteins. *J Clin Invest.* 1964; 43: 2026-2032.
- GRAND RJ, WATKINS JB and TORTI FM: Development of the human gastrointestinal tract. *Gastroenterology.* 1976; 70:790-810.
- GRANDE RM y ARGUELLES F: Bases metodológicas para la confección de curvas de crecimiento intrauterino. *An Esp Pediat.* 1974; Suppl. I: 33-46.
- GREEN PHR, TALL AR and GLICKMAN RM: Rat intestine secreted discoid high density lipoprotein. *J Clin Invest.* 1978; 61:528-534.
- GRETEN H and DAERR W: Lipoprotein metabolism: Function of lipolytic enzymes. In: Crepaldi G, Greten H, Schetler G and BAGGIO G (eds): *Lipoprotein Metabolism and Therapy of Lipid Disorders.* Amsterdam/Oxford/Princeton. Excerpta Médica. 1982; pp. 20-26.
- GRIJALBA A, PALACIOS M y GARCIA MS: Cinética de esterificación del colesterol y valoración de la L.C.A.T. *Rev Diag Biol.* 1984; 33: 163-168.
- GROSS SJ and STUART MJ: Hemostasis in the premature infant. *Clin Perinatol.* 1977; 4: 259-304.
- GRUNDY SM, ANASTASIA JV, KESANIEMI JA and ABRAMS J: Influence of sucrose polyester on plasma lipoproteins, and cholesterol metabolism in obese patients with and without diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr.* 1986; 44: 620-629.
- GUSTAFSON A, ALAUPOVIC P and FURMAN RH: Studies of composition and structure of serum lipoproteins. Separation and characterization of phospholipid-protein residues obtained by partial delipidation of very low density lipoproteins human serum. *Biochemistry.* 1966; 5: 632-645.
- GUYTON AC: Metabolismo de los lípidos. En: *Tratado de fisiología médica.* 4ª Edición. Madrid. Ed. Interamericana. 1971: 845-858.
- HAGNEVIK K, FAXELIUS G, IRESTEDT L, LAGERCRANTZ H, LUNDELL B y PERSSON B: Aumento de las catecolaminas y adaptación metabólica en el recién nacido tras el parto vaginal y cesárea. *Acta Paediatr Scand.* 1984; 1:627-634.
- HALE DE, WRIGHT JH and HARRIS MC: Increased medium-chain acyl CoA Dehydrogenase activity in cord blood leukocytes. *Pediatr Res.* 1986; 20:411A.
- HALKS-MILLER M, GUD LSS and HAMILTON RL: Tocopherol-phospholipids liposomes: Maximum content and stability to serum proteins. *Lipids.* 1985; 20:195-200.
- HAMILTON RL, WILLIAMS MC, FIELDING CJ and HAVEL RJ: Discoidal bi-layer structure of nascent high density lipoproteins from perfused rat liver. *J Clin Invest.* 1976; 58: 667-680.
- HAMOSH M: Development of lipase activity. In: Stern L (ed): *Feeding the sick infant.* New York. Vevey/Raven Press. 1987; 11:41-61.
- HANSEN AE, WIESE HF, ADAM DJD, BOELSCHKE AN, HAGGARD ME, NEWSOME WT and PESUT L: Influence of diet on blood serum lipids in pregnant women and newborn infants. *Am J Clin Nutr.* 1964; 15: 11-19.
- HARDELL LI: Serum lipids and lipoproteins at birth based on a study of 2815 newborn infants II. *Acta Paediatr Scand.* 1981; (Suppl. 285): 11-20.
- HATAM LJ and KAYDEM HJ: The failure of α -tocopherol supplementation to alter the

BIBLIOGRAFIA

- distribution of lipoproteins cholesterol in normal and hyperlipoproteinemic persons. *Am J Clin Pathol.* 1981; 76:122-126.
- HAVEL RJ, FIELDING CJ, OLIVECRONA T, SHORE VG, FIELDING PE and EGELRUD T: Co-factor activity of protein components of human very low density lipoproteins in the hydrolysis of triglycerides by lipoprotein lipase from different sources. *Biochemistry* 1973; 12: 1828-1833.
- HAVEL RJ, KANE JP and KASHYAP ML: Interchange of apolipoproteins between chylomicrons and high density lipoproteins during alimentary lipemia in man. *J Clin Invest.* 1973; 52: 32-38.
- HAY WW: Fetal Glucose Metabolism. *Seminars in Perinatology.* 1979; 3:157-176.
- HEIM T: Energy Metabolism and Thermoregulation in the newborn infant. In: Stern L (ed): *Feeding the sick infant.* New York. Vevey/Raven Press. 1987; 11:119-144.
- HEISS G, JOHNSON NJ, REILAND S, DAVIS CE and TYROLER HA: The epidemiology of plasma high density lipoprotein cholesterol levels. The lipid Research Clinics Program Prevalence Study. Summary. *Circulation* 1980; 62 (Suppl. IV).
- HERMANN WJ Jr, WARD K and FAUCETT J: The effect of tocopherol in high density lipoprotein cholesterol. A clinical observation. *Am J Clin Pathol.* 1979; 72:848-852.
- HERNANDEZ-GARCIA JM: Niveles de catecolaminas en cordón umbilical de fetos con acidosis. *Clin Invest Gin Obst.* 1984; 11:231-237.
- HERRERA E: Integración del metabolismo de carbohidratos y lípidos. En: *Bioquímica Médica.* 1ª Edición. 1986. Ed. Interamericana.
- HILL A and VOLPE JJ: Hypoxic ischemic brain injury in the newborn. *Seminars in Perinatology.* 1982; 6: 25-41.
- HIRSCH J, FARGURHR JW, AHRENS EH, PETERSON ML and STOFFEL W: Studies of adipose tissue in man. *Am J Clin Nutr.* 1960; 8:499-511.
- HOPPE F: Eine neue einfache methode zur bestimmung der triglyceride. *MTA. Zeitschrift.* 1980; 7: 293-298.
- HORROCKS LLA: Metabolism and function of fatty acids in brain. In: Eichberg J (ed.): *Phospholipids in nervous tissues.* New York. Ed. J. Wiley and Son. Inc. 1985: 173-199.
- HORROCKS LLA and HARDER HW: Fatty Acids and Cholesterol. In: *Abel System Center for Neurochemistry.* 2nd. Ed. Plenum Press. New York/London 1983: 1-16.
- HOWARD DR RUNDELL CA and BATSAKIS JG: Vitamin E does not modify HDL cholesterol. 1982; 77:86-89.
- HUDSON L and HAY FC: Interacción del Anticuerpo con el Antígeno. En: Hudson L y Hay FC (eds): *Inmunología práctica.* Barcelona. Ed. Jims. 1978; pp.119-121.
- HULL D: Fatty acid metabolism before and after birth. In: Visser H. K. A. (ed.): *Nutrition and metabolism of the fetus and infant.* The Hague / Boston / London, Martinus Nijhoff publishers 1978: 109-122.
- HUMMEL L, SCHWARTZ A, SCHIRRMIEISTER W and WAGNER H: Maternal plasma triglycerides as a source of fetal fatty acids. *Acta Biol Med Germ.* 1976; 35: 1635-1641.
- HUMMEL L, SCHIRRMIEISTER W, ZIMMERMANN T and WAGNER H: Quantitative studies on the metabolism of placental triglycerides and phospholipids in the rat. *Acta Biol Med Germ.* 1974; 32: 311-314.
- INFANTE R: Síntesis y secreción de las lipoproteínas plasmáticas. En: Carmena R. *Aspectos actuales de las hiperlipoproteinemia.* Simposio Internacional sobre hiperlipoproteinemias. La Manga del Mar Menor, Murcia 5-6 Diciembre 1980. Madrid: Ed. Garsi. 1981: 13-26.

BIBLIOGRAFIA

- IOVINE E and MOLLERACH ME: Lípidos y lipoproteínas en la clínica. Buenos Aires. Ed. Med. Panamericana S.A. 1980.
- JACKSON RL, MORRISETT JD and GOTTO AM Jr: Lipoprotein structure and metabolism. *Physiol Rev.* 1976; 56: 259-316.
- JACOBSON HN: Peso y aumento de peso en la gestación. En: Barness LA y Pitkin RM (Dir): *Nutrición.* México D.F. Ed. Nueva Editorial Interamericana S.A. 1976; pp. 235-244.
- JAIN SK, MOHANDAS N and SENSABAUGH GF: Hereditary plasma lecithin: cholesterol acyltransferase deficiency: A heterozygous variant with erythrocyte membrane abnormalities. *J Lab Clin Med.* 1982; 99: 816-827.
- JAIN SK: Prematurity and Lecithin-cholesterol Acyltransferase Deficiency in Newborn Infants. *Pediatr Res.* 1985; 19: 58-60.
- JAMES LS: Obtención de muestras de sangre fetal. *Clin Perinatol (ed. esp.)* 1974; 3:141-148.
- JIMENA P, ANAYA G, FERNANDEZ JL, CARRASCO S y DIAZ R: Repercusión de las desaceleraciones variables sobre el medio interno del feto. *An Esp Pediatr.* 1984; 5: 493.
- JOHNSON HJ Jr, SIMPSON ER, CARR BR, Mc DONALD PC and PARKER CR: The level of plasma cholesterol in the human fetus throughout gestation. *Pediatr Res.* 1982; 16: 682-683.
- JUNGERMANN K and MOHLER H: *Bioquímica.* 1ª Edición. Ed. Pirámide S.A. y Springer-Verlag GmbH. Madrid/Heidelberg/Berlín/New York 1984.
- KANNEL WB and DAWBER TR: Atherosclerosis as a pediatric problem. *J Pediat.* 1972; 80:544-554.
- KAO L, CHENG MH and WARBURTOND: Triglycerides, free fatty acids, free fatty acids / albumin ratio, and cholesterol levels in serum of neonates receiving long-term lipid infusions: Controlled trial of continuous and intermittent regimens. *J Pediat.* 1984; 104: 429-435.
- KARLBERG P: Determination of standard energy metabolism in normal infants. *Acta Paediatr Scand.* 1952; 41 (Suppl. 89): 151.
- KARLIN JB, JUHN DJ, STARR JI, SCANU AM and RUBISTEIN AH: Measurement of human density apolipoprotein A-I in serum by radioimmunoassay. *J Lipid Res.* 1976; 17: 30-34.
- KESANIEMI YA and GRUNDY SM: Lack of effect of tocopherol on plasma lipids and lipoproteins in man. *Am J Clin Nutr.* 1982; 36:224-228.
- KORC IL: Lípidos séricos y lipoproteinograma electroforético en sangre de cordón umbilical. *Arch Pediatr Urug.* 1959; 30: 131-136.
- KOREN Z and SHAFIR E: Placental transfer of free fatty acids in the pregnant rat. *Proc Soc Expt Biol Med.* 1964; 116:411-414.
- KOSTNER G: Studies on the cofactor requirement for lecithin: cholesterol acyltransferase. *Scand J Clin Lab Invest.* 1974; (Suppl. 137): 19-21.
- KOSTNER GM: Studies on the composition and the structure of human serum lipoproteins. Isolation and partial characterization of apolipoprotein A-III. *Biochim Biophys Acta* 1974; 336: 383-395.
- LAILLA JM, LA TORRE E, NAVALES C y MONTPEYO A: Causas de error en el diagnóstico de sufrimiento fetal. *An Esp Pediatr.* 1984; 5: 495-496.
- LANE DM and Mc CONATHY WJ: Factors effecting the lipid and apolipoprotein levels of cord serum. *Pediatr Res.* 1983; 17: 83-91.
- LA ROSA JC, DONZELLI G, BELLASI S and GIULIANA A: Lipidi in epoca perinatale. *Min Ped.* 1980; 32: 389-392.
- LA ROSA JC, LEVY RI, HERBERT PN, LUX SE and FREDRICKSON DS: A specific apoprotein activator for lipoprotein lipase. *Biochem*

BIBLIOGRAFIA

Biophys Res Commun. 1970; 41:57-62.

LASTRA G: Apoproteínas A y B en recién nacidos de bajo peso. Relación con el colesterol y los triglicéridos. Tesis Doctoral. Universidad de Málaga 1985.

LEHNINGER AL: Bioquímica. Barcelona. Ed. Omega. 1976.

LEONHARDT ETG: Effects of vitamin E on serum cholesterol and triglycerides in hyperlipemic patients treated with diet and clofibrate. Am J Clin Nutr. 1978; 31:100-105.

LOCKWOOD CHJ and WEINER S: Evaluación del crecimiento fetal. Clin Perinatol (ed. esp.) 1986; 1: 3-37.

LOPES-VIRELLA HF, STONE P, ELLIS S and COLWELL JA: Cholesterol determination in high density lipoproteins separated by three different methods. Clin Chem. 1977; 23:882-886.

MARSH J: Apoproteins of the lipoproteins in a nonrecirculating perfusate of rat liver. J Lipid Res. 1976; 17: 85-90.

MARTIN A, LUNA JD, SANCHEZ CE and BOLANOS MJ: Bioestadística. Departamento de Bioestadística. Facultad de Medicina. Universidad de Granada, 1986.

MARTINEZ-CONDE A, MAYOR P y JARILLO P: Especificidad en la acumulación de ácidos grasos en tejido adiposo de mamíferos. Rev Esp Fisiol. 1986; 42:365-370.

MARTINSEN F, EHNHOLM C, HUTTUNEN JK, TERVILLA L and KOSTIAINEN E: Intrapartum stress lowers the concentration of high density lipoprotein cholesterol in cord plasma. Eur J Clin Invest. 1981; 11: 351-354.

MASSO A, ORELLANA N, MIRA A, CALVET E, BORRAS M y VELA A: Estudio de lípidos y apolipoproteínas durante el embarazo. En: Libro de Actas de la VII Reunión Nacional de Medicina Perinatal. Badajoz. Ed. AEP y AGE. 1985; pp. 159-160.

MATHE D, SEROUGNE C, FERREZOU J et LECUYER B: Interrelations entre lipoprotéines et activité de la lipoprotéine-lipase hépatique chez le rat. Ann Nutr Metab. 1988; 32:248-250.

Mc CONATHY MJ and ALAUPOVIC P: Studies on the isolation and the partial characterization of apolipoprotein D of human plasma. Biochemistry. 1976; 15:515-519.

MEDINA SA, GARCIA DEL RIO M, LASTRA G, RODRIGUEZ C y SANCHEZ F: Valoración clínica bioquímica de la nutrición del recién nacido normal, a término, adecuado a la edad gestacional. Premios de Nutrición Infantil 1982. Barcelona. Ed. Sociedad Nestlé AEP. 1983: 183-207.

MEYDANI SN, NICCOLI RJ and SEHGAL PK: Altered lipoprotein metabolism in spontaneous vitamin E deficiency of owl monkeys. Am J Clin Nutr. 1983; 33:888-894.

MILLER NE, NESTEL PJ, BOULTON TJC, DWYER T and LEITCH D: Cord blood high density lipoprotein concentration in 1979 births: relationship to family history of coronary disease. J Chronic Dis. 1981; 34: 119-125.

MILLER NE, WEINSTEIN DB and STEINBERG D: Binding, internalization, and degradation of high density lipoprotein by cultured normal human fibroblasts. J Lipid Res. 1977; 18:438-450.

MILLER CJ and MILLER NE: Plasma high density lipoprotein concentration and development of ischemic heart disease. Lancet. 1975; 1:16-19.

MOLINA JA, LOSCERTALES M, RUIZ-EXTREMERA A, BAYES R y NARBONA E: Fisiopatología de la arginina-vasopresina en el período neonatal. Su relación con el sufrimiento fetal agudo y la función renal. Ponencia IV Reunión Nacional de Medicina Perinatal. Córdoba. Ed. AEP y AEG. 1983; pp. 64-89.

MORRIS FH: Placental factors conditioning fetal nutrition and growth. Am J Clin Nutr.

BIBLIOGRAFIA

1981; 34: 760-768.

MORRISON JA, LARSEN R, GATFELTER L, BOGGS D, BURTON K, SMITH C, KELLY K, MELLIES MJ, KHOURY P and GLUECK CJ: Interrelationships between nutrient intake and the plasma lipids and lipoproteins in school children, ages 6-19: The Princeton School District Study. *Pediatrics* 1980; 65: 727-734.

MORRISON JA, DE GROOT I, EDWARDS BK, KELLY KA, MELLIES MJ, KHOURY P and GLUECK CJ: Lipids and lipoproteins in 927 school children, ages 6 to 17 years. *Pediatrics* 1978; 62: 990-995.

MORRISON JA, KELLY KA, MELLIES MJ, DE GROOT I and GLUECK CJ: Parent child associations at upper and lower ranges of plasma cholesterol and triglyceride levels. *Pediatrics* 1978; 62: 468-477.

NAVALES C, PAHISA J, RIBAS J y LAILLA JM: La acidosis metabólica materna en la patogenia del sufrimiento fetal. *An Esp Pediatr.* 1984; 5: 495.

NAVARRETE L, ESTEVA G, LIMON MA, MONTERO A, CUADROS JL y SALVATIERRA V: Curvas patrón del desarrollo fetal según la edad gestacional en la población de Andalucía Oriental. *Toko-Ginecología Práctica* 1981; 40: 43-50.

NAVARRETE L, RATINOFF I, CLAVERO P, SABATEL R y HERRERA R: Control metabólico materno intraparto. *Acta Obst Gin Hisp Lus.* 1982; 30: 121-130.

NAVARRETE L, BUENO M, CLAVERO PA, SABATEL RM, GILABERT MT y GONZALEZ F: Variaciones materno-fetales de ácido láctico a lo largo del parto: relación entre ácido láctico y gasometría de cordón umbilical. 5ª Reunión Nacional de Medicina Perinatal. Córdoba. Noviembre 1983.

NESTEL PF, MILLER NE and CLIFTON BP: Plasma Cholesterol Esterification in Vivo in Man. *Scand J Clin Lab Invest.* 1974; 33 (Suppl. 137): 157-159.

NESTEL P: Nutrición en el metabolismo lipídico y las hiperlipidemias. *Nutrición Clínica en la Infancia.* New York. Ed. Vevey/Ranven Press. 1987; pp. 195-215.

NIZANKOWSKA-BLAZ T and ABRAMOVICZ T: Effect of intensive physical training on serum lipids and lipoproteins. *Acta Paediatr Scand.* 1983; 72:357-359.

NOVAK M, MELICHAR V, HAHN P and KODOVSKY O: Release of free fatty acids from adipose tissue obtained from newborn infants. *J Lipid Res.* 1965; 6: 91-95.

NOVAK M and MONKUS E: Metabolism of subcutaneous adipose tissue in the immediate postnatal period of human newborns. 1. Developmental changes in lipolysis and glycogen content. *Pediatr Res.* 1972; 6:73-80.

OGATA ES: Carbohydrate metabolism in the fetus and neonate and altered neonatal glucoregulation. *Pediatr Clin North.* 1986; 33: 25-45.

OLEFSKY J, REAVEN GM and FRAUENHOFER JW: Effects of weight reduction on obesity. Studies of lipid and carbohydrate metabolism in normal and hyperlipoproteinemic subjects. *J Clin Invest.* 1974; 53: 64-68.

OLOFSSON SO, Mc CONATHY WJ and ALAUPOVIC P: Isolation and partial characterization of a new acidic apolipoprotein (apolipoprotein F) from high density lipoproteins of human plasma. *Biochemistry* 1978; 17:1032-1037.

OSBORNE JC and BREWER HB: The plasma lipoproteins. *Adv Protein Chem.* 1977:253-337.

OYA M y NUÑO J: Lipólisis y metabolismo periférico de las lipoproteínas. Lipoproteína lipasa en condiciones normales y patológicas. En: Carmena R: Aspectos actuales de las hiperlipoproteinemias. Simposio Internacional sobre hiperlipoproteinemias. La Manga del Mar Menor, Murcia 5-6 Diciembre 1980. Madrid: Ed. Garsi. 1981: 27-38.

PALACIN M, LASUNCIÓN MA y HERRERA E: Trans-

BIBLIOGRAFIA

- porte de metabolitos a través de la placenta. *Rev Esp Pediatr.* 1984; 40: 163-198.
- PARKER C, SIMPSON B, CARR B and JOHNSON H: The effect of maternal and fetal complications on newborn plasma lipoprotein-cholesterol levels. *Pediatr Res.* 1981; 15:512.
- PARRILLA JJ, EGULUZ A, IGUAL L, PEREZ SR y ABAD L: Estudio del lactato en la presentación fetal. Su evolución en el parto normal. *Rev Esp Obs Gin.* 1980; 39: 655-661.
- PASTSCH JR, GOTTO AM Jr, OLIVECRONA T and EISENBERG S: Formation of high density lipoprotein-2-like particles during lipolysis of very low density lipoprotein "in vitro". *Proc Natl Acad Sci USA.* 1978; 75:4519-4523.
- PAUPE J, COLIN J, HALVORSON-POLITIS E: La cholestérolémie du nouveau né et du nourrisson normaux jusqu'à 2 ans. *Arch Fr Pediatr.* 1963; 20: 513-530.
- PERES J, MARTI JL, CARVAJAL A y GENIS D: Acúmulo de lípidos menores polares. En: Peres J, Martí JL, Carvajal A y Genis D (eds): *Enfermedades Neurológicas Secundarias a Transtornos Congénitos del Metabolismo.* Barcelona. Ed. FRAGRAF de España S.A. 1974; pp.173-176.
- PERMANYER JJ: Lipoproteínas y dislipoproteinemias. En: Corominas A y Permanyer JJ: *Lípidos y lipoproteínas.* Barcelona: Ed. Científico Médico 1972: 36-59.
- PEROVA N, AINGORN H, METELSKAYA V, DOROFEEVA T y BELOKONJ N: Niveles de lípidos y apolipoproteínas plasmáticas en niños hereditariamente predispuestos a enfermedad coronaria. *Acta Paediatr Scand.* 1988; 5:635-639.
- PITA M, SANCHEZ-POZO A, GIL A, ROBLES R, FAUS MJ y SANCHEZ MF: Perfil lipídico en el recién nacidos de bajo peso, pequeños para la edad gestacional. *An Esp Pediat.* 1984; 3:215-221.
- POTTER S: Perinatal plasma lipids concentrations. *Aust NZ J Med.* 1977; 7:155-160.
- PROBSTFIELD JL and GOTO AM: Transtornos de los lípidos de las lipoproteínas. En: Stein JM: *Medicina Interna II.* Barcelona. Ed. Salvat S.A. 1983:1984-1990.
- QUERO J, SANCHEZ C, PROCOPIO A, CHARINES E, DOS SANTOS MMS, LOPEZ-DUARTE LM, LINARES DD y PEREZ-RODRIGUEZ J: Hijo de madre diabética. Ponencia IV Reunión Nacional de Medicina Perinatal. Córdoba. Ed. AEP y AEG. 1983; pp. 12-33.
- QUILES P: Estudio del metabolismo lipídico en recién nacidos normales y con sufrimiento fetal agudo. Tesina de Licenciatura. Facultad de Medicina. Universidad de Granada. 1985.
- RIVERS JPW and FRANKEL TL: Essential fatty acid deficiency. *Br Med J.* 1981; 37:59-64.
- RODRIGUEZ J, RODRIGUEZ FJ, SANJURJO P, MARTUL P and LINARES A: Niveles lipídicos fetomater- nos en un caso de hiperlipoproteinemia tipo V. *An Esp Pediatr.* 1980; 13:793-798.
- ROSE G and SHIPLEY M: Colesterol plasmático y muerte por enfermedad coronaria: resultados del estudio de Whitehall a los 10 años. *Br Med J (ed. esp.).* 1987; 2:55-87.
- ROSSENEU M, VAN BIERVLIET JP, BURY J and VINAIMONT N: Isolation and characterization of lipoprotein profiles in newborn by density gradient ultracentrifugation. *Pediatr Res.* 1983; 17: 788-794.
- RUBALTELLI F, CARNIELLI V and ORZALI A: Parenteral Nutrition of the Newborn. In: Stern L (ed.): *Feeding the sick infant.* New York. Ed. Vevey/Raven Press. 1987; 11:241-255.
- RUBIES-PRAT J: ¿Cómo debe clasificarse una hiperlipoproteinemia primaria?. *Med Clin* 1983; 80:836-838.
- RUIZ M, GUTIERREZ M^{AT}, RINCON P, ALVAREZ-SALA L y CAMPS M^{AT}: Hipercolesterolemia moderada en niños ¿Índice de patología familiar?. *An*

BIBLIOGRAFIA

Esp Pediatr. 1986; 25:322-328.

SABATA V, STEMBERG ZKS and NOVEK M: Levels of unesterified and esterified fatty acids in umbilical blood of hypoxic fetuses. Biol Neonat. 1968; 12: 194-200.

SANCHEZ GML: Desarrollo psicomotriz en lactantes afectos de hemorragia subaracnoidea primaria en el período neonatal. Tesina de Licenciatura. Facultad de Medicina. Universidad de Granada. 1985.

SANCHEZ-LOPEZ C, GARCIA-MARCOS L, BARBERO-MARI P y BORRAJO E: Estudio de la influencia del parto como ejercicio físico agudo sobre las cifras de colesterol total y HDL-colesterol plasmáticos. Arch Pediatr. 1985; 36:311-315.

SANJURJO P, DE CELIS L, RODRIGUEZ E y AZCONA I: Composición de ácidos grasos del tejido adiposo en 22 niños normales de cero a once años. An Esp Pediatr. 1987; 26:427-428.

SARDA P, LEPAGE G, ROY CC and CHESSEX P: Storage of medium-chain triglycerides in adipose tissue of orally fed infants. Am J Clin Nutr. 1987; 45:399-405.

SARRIA A, MUR M, JIMENEZ A, FLETA J, LAZARO A y BUENO M: Clasificación y tratamiento de las hiperlipoproteinemias en el niño. Acta Pediatr Esp. 1988; 46:281-288.

SCOTT DW, GORRY GA, HOFFMAN RG, BARBORIAK JJ and GOTTO AM: A new approach for evaluating risk factors in coronary artery disease: a study of lipid concentrations and severity of disease in 1847 males. Circulation. 1980; 62:477-484.

SCHAEFFER EJ, EISENBERG S and LEVY RI: Lipoprotein apoprotein metabolism. J Lipid Res. 1978; 19: 667-687.

SCHAEFFER EJ, JENKINS LL and BREWER HB Jr: Human chylomicron apolipoprotein metabolism. Biochem Biophys Res Commun. 1978; 80:405-412.

SCHNEIDER H, CHALLIER JC and DANCIS J:

Transfer and metabolism of glucose and lactate in the human placenta studied by a perfusion system in vitro. Placenta. 1981; (Suppl. 2):129-138.

SCHULTZ AL: Regulación endocrina del metabolismo lipídico. En: Carmena R (ed): Aspectos actuales de las hiperlipoproteinemias. Simposio Internacional sobre hiperlipoproteinemias. La Manga del Mar Menor, Murcia 5-6 Diciembre 1980. Madrid. Ed. Garsi. 1981; pp. 39-46.

SCHWARTZ CC, HALLORAN LG, VANCEVIC ZR, GREGORY DH and SWELL L: Preferential utilization of free cholesterol from high density lipoprotein for biliary cholesterol secretion in man. Science 1978; 200: 62-64.

SCHWARTZ PL and RUTHERFORD IM: The effect of tocopherol on high-density lipoprotein cholesterol. Am J Clin Pathol. 1981; 76: 843-845.

SECOMBE DW, HARDING PGR and POSSMAYER F: Fetal utilization of maternally derived ketone bodies for lipogenesis in the rat. Biochim Biophys Acta. 1977; 438: 402-416.

SERFONTAINE WJ, UBBINK JB and DE VILLIERS LS: Further evidence in the effect of vitamin E on the cholesterol distribution in lipoproteins with special reference to HDL subfractions. Am J Clin Pathol. 1983; 79:604-606.

SEVILLA ML, POCIVI M, ORDOVAS JM y MARTINEZ H: Relación entre lípidos del plasma materno y los de cordón umbilical. Resumen de Comunicaciones. IV Reunión Nacional de Medicina Perinatal. Zaragoza. Mayo 1982: 373.

SHAMBAUGH GE, MROZAK SC and FREINKEL N: Fetal fuels I. Utilization of ketones by isolated tissues at various stages of maturation and maternal nutrition during development during late gestation. Metabolism 1977; 26: 623-635.

SHAMBAUGH GE, KOEHLER RA and FREINKEL N: Fetal fuels II. Contribution of selected carbon fuels to oxidative metabolism in rat

BIBLIOGRAFIA

- conceptus. *Am J Physiol.* 1977; 233:E457-E461.
- SHAMBAUGH GE and KOEHLER RA: Fetal fuels VI. Metabolism of A-ketoisocaproic acid in fetal rat brain. *Metabolism* 1983; 32: 421-427.
- SHELburnE FA and QUARFORDT SH: A new apoprotein of human plasma very low density lipoproteins. *J Biol Chem.* 1974; 249:1418-1431.
- SHELLEY HJ: Glycogen reserves and their changes at birth and in anoxia. *Br Med Bull.* 1961; 17:137-139.
- SHORE B: C-and-N-terminal amino acids of serum lipoproteins. *Arch Biochem Biophys.* 1957; 71: 1-8.
- SHULMAN RJ, LANGSTON C y SCHANLER RJ: Deposition vascular pulmonar de lípidos después de la administración grasa intravenosa a recién nacidos. *Pediatrics* (ed. esp.). 1987; 23:39-42.
- SIGURDSSON G, NICOLL A and LEWIS B: Conversion of very low density lipoprotein to low density lipoprotein. *J Clin Invest.* 1975; 56:1481-1490.
- SIMPSON ER and Mc DONALD S: Endocrine physiology of the placenta. *Ann Rev Physiol.* 1981; 43: 163-188.
- SKRZYDLEWSKI Z, BIELECKI M, LOTOCKI W, LAZEWSKA M, JAWORSKI S and LENCZEWSKI A: Comparative studies into lipid component levels of parturients with EPH gestosis and of their newborns (author's transl) *Zentralbl Gynaekol* 1980; 102: 1151 (abstract).
- SMITH CH: Incubation technique and investigation of placental transport mechanism in vitro. *Placenta.* 1981; (Suppl. 2):163-176.
- SPARKS W: Augmentation of the glucose supply in the fetus and newborn. *Seminars in Perinatology.* 1979; 3:141-155.
- SODHI HS: Current Concepts of Cholesterol Metabolism and their Relationship to Lecithin: Cholesterol Acyltransferase. *Scand J Clin Lab Invest.* 1974; 33 (Suppl. 137):161-163.
- SOKAL RB and ROHEF FJ: *Biometría. Principios y métodos estadísticos en la investigación biológica.* Madrid. Ed. H. Blume. 1979.
- SOLER C: *Lipoproteínas plasmáticas y dislipoproteinemias.* Barcelona. Ed. Toray S.A. 1975.
- SOLTESZ G, MOLNAR D, KLUJBER L and KARDOS M: Relationship between metabolic control and plasma lipoprotein level in diabetic children. *Acta Paediatr Acad Sci Hung.* 1982; 23:75-83.
- SRINIVASAN SR, SHARMA C, FOSTER TA and BERENSON GS: Longitudinal changes of serum lipids and apo B levels in a newborn infants cohort. *Metabolism*, 1982; 31:167-171.
- STAHL GE, SPEAR NL and HAMOSH M: Intravenous administration of lipids emulsion to premature infants. *Clin Perinatol.* 1986; 13: 139-170.
- STAHLMAN MT: Enfermedades respiratorias agudas del recién nacido. En: Avery GB (ed.): *Neonatología. Fisiopatología y manejo del recién nacido.* Buenos Aires. Ed. Inter-Médica. 1983; pp. 363-390.
- STAMPFER MJ, WILLETT W, CASTELLI WP, TAYLOR JO, FINE J and NENNEKENS CHN: Effect of vitamin E on lipids. *Am J Clin Pathol.* 1983; 79:714-716.
- STERN L (ed.): *The respiratory system.* Philadelphia/London/Toronto. Ed. WB. Saunders Co. 1978.
- STOZICKY F, SLABY P and VOLENKOVA L: The pattern of major serum apolipoproteins during the early neonatal period. *Acta Paediatr Scand.* 1982; 71: 239-241.
- STROBL W, WHIDHAM K, KOSTNER G and POLLAK A: Serum apolipoprotein and lipoprotein (a) during the first week of life. *Acta Paediatr.*

BIBLIOGRAFIA

Scand. 1983; 72: 505-509.

STROBL N, WIDHALM K, KOSTNER G, POLLAK A AND WESTPHAL G: Apolipoproteínas y lipoproteínas en niños con diabetes tipo I: Relación con las proteínas séricas y HbA_{1c} glicosiladas. Acta Paediatr Scand (ed. esp.). 1985; 6:1061-1066.

STRONG JP and Mc GILL HC Jr: The pediatrics aspects of atherosclerosis. J Atheroscler Res. 1969; 9:251-254.

STRYER L: Biosíntesis de lípidos de membrana y de hormonas esteroideas. En: Stryer L (ed.): Bioquímica. 2ª Edición. Barcelona. Ed. Reverté S.A. 1985; pp. 421-444.

SUNDARAM GS, LONDON R, MANIMEKALAI S, NAIR PP, GOLDSTEIN P: α -Tocopherol and serum lipoproteins. Lipids. 1981; 16:223-227.

SURAWICZ CM, SILLERY J, SAUNDERS DR and RUBIN CE: Human jejunal absorption of long chain acids (LCFA) without chylomicron formation. Gastroenterology, 1979; 76:1256 (Abstract).

TAKAYAMA MN, ITOH S, NAGASAKI T and TINDIMIZU I: A new enzymatic method for determination of serum choline containing phospholipids. Clin Chem Acta 1977; 79:93-98.

TALL AR and SMALL DM: Body cholesterol removal: Role of plasma high density lipoproteins. Adv Lipid Res. 1980; 17:1-51.

TEAGUE WG, RAI JV, BRANN D, BERNER ME, CLYMAN RI and BLAND RD: Lung vascular effects of lipid infusion in awake lambs. Ped Res. 1987; 22:714-719.

TSANG R, FALLAT R and GLÜECK C: Cholesterol at birth and age 1: Comparison of normal and hypercholesterolemic neonates. Pediatrics. 1974; 53:458-470.

TSANG RC y GLÜECK CJ: Metabolismo del colesterol en periodo neonatal. Clin Perinatol. 1975; 9:277-296.

UAUY R, SATTNE MT and GIL A: Changes in

plasma and red blood cell membrane fatty acids for neonates in the first day of life. Pediat Res. 1986; 20:419A.

URIACH y CIA S.A.: Lípidos plasmáticos. Bioquímica y patología. Dpto. Científico y Uriach y Cia S.A. (Biohorm) 1973.

VALSASINA R, LONGHI R, FARA C, LISTA G, RIVA E and GIOVANNINI M: Interesamento cardiovascolare negli errori congeniti del metabolismo. Min Ped. 1986; 38:979-992.

VALLS A: Repercusión de las grasas de la dieta en la composición de los lípidos séricos en niños de 3 a 6 semanas de edad: II. Relaciones con la aterosclerosis. Rev. Esp. Pediat. 1979; 210: 395-402.

VAN BIERVLIET JP, VERCAEMST R, DEKEERSGIETER W, VINAIMONT N, CASTER H and ROSSENEAU M: Evolution of lipoprotein patterns in newborns. Acta Paediatr. Scand. 1980; 69: 593-596.

VAN BIERVLIET JP, VINAIMONT N, CASTER H, VERCAEMST R and ROSSENEAU M: Plasma apoprotein and lipid patterns in newborns: Influence of nutritional factors. Acta Paediatr. Scand. 1981; 70: 851-856.

VANDERHOOF JA: Fat malabsorption. In: Lifshitz F (ed): Nutrition for special needs in infancy. New York and Basel. Ed. Marcel Dekker, Inc. 1985; pp. 159-173.

VARTIANEN E, PUSKA P and SALONEN JT: Serum total cholesterol HDL cholesterol and blood pressure in 13 year old children in Eastner Finland. The North Karelia Youth Project. Acta Med Scand. 1982; 211:95-103.

VENTURA SAMPER MP y PEREZ GONZALEZ J: Sufrimiento fetal agudo y lípidos plasmáticos. Resúmenes de Comunicaciones. XVI Congreso Español de Pediatría. Madrid. Ed. AEP. Mayo 1985: 126.

VERGANI C, TROVATO G and DIOGUARDI N: Serum total lipids, lipoproteins cholesterol, apoproteins A and B in cardiovascular disease.

BIBLIOGRAFIA

Clin Chim Acta. 1978; 87:127-133.

VILLACAMPA MJ, CASAUS PC y GRANDE CF: Composición en ácidos grasos del calostro y leche humana en España. An Esp Pediatr. 1982; 16:324-335.

VOLPE JJ: Perinatal Hypoxic-Ischemic Brain Injury. Mead Johnson Symposium on Perinatal and Developmental. Medicine 1974; 6: 48-59.

VOLPE JJ: Lesión cerebral perinatal por hipoxia isquémica. Clin. Pediat. 1976; 23: 383-393.

VOLPE JJ: Desarrollo normal y anormal del cerebro humano. En: Neurología neonatal. México D.F. Ed. Interamericana. 1977; pp. 3-30.

WALKER AR, WALKER GF and MNGOMEZULU QN: Serum high density lipoprotein cholesterol levels in African school children living near or very far from school. Atherosclerosis, 1982; 41: 35-40.

WARSHAW JB and UAUY R: Fatty acids metabolism during development. Seminar. in Perinatology 1979; 3: 131-139.

WARSHAW JB y UAUY R: Metabolismo de los ácidos grasos durante el desarrollo. En: Gil-Hernández A (dir): Avances en Nutrición de la Infancia. Madrid. Ed. Jarpyo Editores. 1987; pp. 7-17.

WEIDMANN P: Encuentros Internacionales sobre

Indapamida. In: Desprat J Indapamida, diuréticos y lipoproteínas séricas. Les cahiers de l'hypertension (ed. esp.). 1981; 9:19-20.

WEIDMAN W, KWITEROVICH P, ARKY R, BILHEIMER D, BLANCKBURN H, BOERTH RC, BROWN WV, ERNST N, GRUNDY S, HENNEKENS CH, LASSER N, MILLER WW, NUGENT EW, RIOPEL DA, SCHIEKEN RM, SCHONFELD G, STRONG J and WEINBERGER M: Diagnosis and treatment of primary hiperlipidemia in childhood. Circulation. 1986; 74:1181A-1188A.

WILKENING RB, ANDERSON S, MERTENSSON L and MESCHIA G: Placental transfer as a function of uterine blood flow. Am. J. Physiol. 1982; 242: H429-H436.

WILLCOURT R y QUEENAN JT: Extracción de sangre del cuero cabelludo del feto y medición de la presión de oxígeno transcutánea. Clin. Perinatol. (Ed. esp.) 1981; 8: 87-94.

WILLIAMS P, ROBINSON D and BAILEY A: High density lipoprotein and coronary risk factors in normal men. Lancet. 1979; 1:72-75.

WINDMUELLER P, ROBINSON D and LEVY RI: Biosynthesis of lymph and plasma lipoprotein apoprotein by isolated perfused rat liver and intestine. J Lipid Res. 1973; 14:215-223.

WRIGHT LL, Mc KENNA MC, ALGER LS and ULLSPERGER S: Essential fatty acids status of mothers and infants from an innercity obstetrics clinics. Pediat Res. 1986; 20: 421A.

ANEXO

RECIEN NACIDOS (Cordón umbilical)

Características generales

CASE	1 EG	2 PESO	3 pHau	4 APGAR 1'	5 APGAR 5'
1	41.0000	4070.00	7.20000	9.00000	9.00000
2	40.0000	3450.00	7.22000	9.00000	10.0000
3	39.0000	2680.00	7.26000	5.00000	6.00000
4	40.0000	3690.00	7.25000	9.00000	10.0000
5	41.0000	4510.00	7.18000	8.00000	9.00000
6	40.0000	3300.00	7.33000	9.00000	10.0000
7	40.0000	2950.00	7.26000	8.00000	9.00000
8	39.0000	3300.00	7.22000	6.00000	8.00000
9	39.0000	4300.00	7.20000	9.00000	10.0000
10	40.0000	3580.00	7.31000	8.00000	10.0000
11	40.0000	3400.00	7.29000	9.00000	10.0000
12	42.0000	3990.00	7.21000	9.00000	10.0000
13	41.0000	3080.00	7.36000	9.00000	9.00000
14	42.0000	4520.00	7.27000	9.00000	10.0000
15	37.0000	3150.00	7.32000	8.00000	10.0000
16	38.0000	3640.00	7.26000	8.00000	10.0000
17	40.0000	4000.00	7.34000	8.00000	9.00000
18	38.0000	3300.00	7.36000	9.00000	10.0000
19	41.0000	3300.00	7.33000	9.00000	10.0000
20	38.0000	3630.00	7.29000	9.00000	10.0000
21	40.0000	3800.00	7.34000	9.00000	10.0000
22	38.0000	3550.00	7.27000	9.00000	10.0000
23	38.0000	3380.00	7.15000	8.00000	9.00000
24	42.0000	3460.00	7.13000	9.00000	10.0000
25	42.0000	3470.00	7.10000	9.00000	10.0000
26	38.0000	2820.00	7.15000	9.00000	10.0000
27	39.0000	3600.00	7.14000	9.00000	10.0000
28	39.0000	2600.00	7.18000	6.00000	8.00000
29	41.0000	2970.00	7.19000	6.00000	9.00000
30	41.0000	3480.00	7.18000	9.00000	10.0000
31	40.0000	4300.00	7.16000	8.00000	9.00000
32	39.0000	3550.00	7.17000	8.00000	9.00000
33	42.0000	2950.00	7.16000	3.00000	6.00000
34	38.0000	4000.00	7.00000	6.00000	8.00000
35	42.0000	3180.00	7.09000	7.00000	9.00000
36	41.0000	3650.00	7.15000	9.00000	9.00000
37	40.0000	3020.00	7.11000	9.00000	10.0000
38	38.0000	3180.00	7.15000	9.00000	10.0000
39	40.0000	3420.00	7.14000	9.00000	10.0000
40	38.0000	3720.00	7.13000	6.00000	10.0000
41	39.0000	2620.00	7.10000	9.00000	10.0000
42	39.0000	3320.00	7.14000	9.00000	10.0000
43	39.0000	3350.00	7.15000	9.00000	10.0000
44	42.0000	3340.00	6.75000	1.00000	4.00.00
45	40.0000	3510.00	7.09000	5.00000	9.00000

PROCOLOS

46	41.0000	3700.00	7.13000	9.00000	10.0000
47	42.0000	2350.00	7.21000	9.00000	10.0000
48	39.0000	4050.00	7.20000	5.00000	8.00000
49	39.0000	3300.00	7.20000	2.00000	3.00000
50	38.0000	3440.00	7.31000	7.00000	10.0000
51	38.0000	4010.00	7.27000	6.00000	10.0000
52	40.0000	3750.00	7.21000	6.00000	10.0000
53	41.0000	3670.00	7.24000	5.00000	7.00000
54	38.0000	3450.00	7.25000	7.00000	10.0000
55	42.0000	4740.00	7.20000	6.00000	9.00000
56	42.0000	4300.00	7.25000	5.00000	9.00000
57	39.0000	3740.00	7.20000	5.00000	7.00000
58	36.0000	2950.00	7.26000	6.00000	10.0000
59	40.0000	3720.00	MISSING	7.00000	9.00000
60	39.0000	2750.00	MISSING	3.00000	10.0000
61	28.0000	1000.00	MISSING	3.00000	6.00000
62	41.0000	2560.00	MISSING	2.00000	7.00000
63	38.0000	3450.00	MISSING	9.00000	10.0000
64	40.0000	3800.00	7.24000	5.00000	8.00000
65	39.0000	2850.00	7.31000	9.00000	9.00000
66	40.0000	2900.00	7.28000	3.00000	9.00000
67	31.0000	1400.00	MISSING	MISSING	MISSING
68	42.0000	2750.00	7.24000	8.00000	10.0000
69	40.0000	3050.00	7.30000	10.0000	10.0000
70	37.0000	2950.00	7.27000	6.00000	8.00000
71	33.0000	2120.00	7.28000	9.00000	10.0000
72	38.0000	2900.00	MISSING	6.00000	8.00000
73	41.0000	4100.00	MISSING	6.00000	9.00000
74	40.0000	3750.00	MISSING	8.00000	10.0000
75	42.0000	3620.00	7.21000	6.00000	6.00000
76	41.0000	3250.00	7.16000	9.00000	10.0000
77	40.0000	3180.00	7.05000	5.00000	10.0000
78	36.0000	2450.00	MISSING	5.00000	7.00000
79	42.0000	3460.00	7.20000	2.00000	5.00000
80	41.0000	3030.00	7.24000	4.00000	10.0000
81	40.0000	4150.00	7.26000	9.00000	10.0000
82	41.0000	3880.00	7.17000	4.00000	7.00000
83	40.0000	2700.00	7.20000	9.00000	9.00000
84	38.0000	2690.00	7.16000	8.00000	9.00000
85	39.0000	3300.00	7.24000	7.00000	9.00000
86	36.0000	2490.00	7.12000	6.00000	9.00000
87	37.0000	2820.00	7.16000	7.00000	9.00000
88	36.0000	3200.00	7.26000	8.00000	10.0000
89	35.0000	2380.00	7.12000	5.00000	7.00000
90	40.0000	3100.00	7.10000	9.00000	10.0000
91	41.0000	3950.00	7.13000	7.00000	9.00000
92	39.0000	3460.00	7.18000	7.00000	10.0000
93	38.0000	2950.00	7.30000	9.00000	10.0000
94	38.0000	3690.00	7.28000	9.00000	10.0000
95	40.0000	3450.00	7.07000	3.00000	10.0000

TESIS DOCTORAL

PROCOLOS

96	40.0000	4120.00	7.21000	9.00000	10.0000
97	36.0000	3160.00	7.16000	9.00000	10.0000
98	39.0000	3050.00	7.32000	9.00000	10.0000
99	40.0000	3280.00	7.28000	9.00000	10.0000
100	40.0000	3400.00	7.32000	9.00000	10.0000
101	39.0000	3360.00	7.10000	6.00000	9.00000
102	40.0000	3200.00	7.28000	9.00000	10.0000
103	40.0000	3940.00	7.29000	9.00000	10.0000
104	36.0000	1960.00	7.18000	6.00000	9.00000
105	40.0000	3620.00	7.29000	9.00000	9.00000
106	38.0000	3210.00	7.12000	7.00000	9.00000
107	39.0000	3840.00	7.15000	9.00000	10.0000
108	36.0000	2320.00	7.32000	6.00000	9.00000
109	41.0000	3550.00	7.09000	3.00000	9.00000
110	35.0000	2050.00	7.22000	4.00000	7.00000
111	39.0000	4050.00	7.30000	8.00000	9.00000
112	33.0000	1880.00	7.23000	5.00000	6.00000
113	33.0000	2200.00	7.10000	4.00000	6.00000
114	40.0000	3170.00	7.10000	9.00000	10.0000
115	36.0000	3350.00	7.31000	9.00000	10.0000
116	39.0000	3960.00	7.29000	7.00000	9.00000
117	38.0000	3150.00	7.16000	6.00000	8.00000
118	40.0000	3450.00	7.26000	9.00000	10.0000
119	38.0000	3120.00	7.25000	9.00000	10.0000
120	37.0000	2620.00	7.25000	8.00000	9.00000
121	36.0000	3200.00	6.80000	1.00000	5.00000
122	37.0000	2390.00	7.15000	6.00000	9.00000
123	42.0000	3860.00	7.16000	4.00000	8.00000
124	41.0000	3950.00	7.32000	9.00000	10.0000
125	40.0000	3400.00	7.20000	7.00000	10.0000

TESIS DOCTORAL

RECIEN NACIDOS (Cordón umbilical)
 Perfil de lípidos del plasma
 Interequilibrio

CASE	6 CT	7 TG	11 F	20 LT	22 TG/CT+F
1	58.0000	59.0000	105.000	232.000	.341040
2	76.0000	16.0000	115.000	207.000	8.37696E-002
3	65.0000	15.0000	101.000	181.000	9.03614E-002
4	38.0000	25.0000	59.0000	122.000	.257732
5	50.0000	42.0000	102.000	194.000	.276316
6	57.0000	13.0000	102.000	172.000	8.17610E-002
7	38.0000	64.0000	69.0000	171.000	.598131
8	49.0000	38.0000	77.0000	164.000	.301587
9	66.0000	51.0000	111.000	228.000	.288136
10	57.0000	58.0000	87.0000	202.000	.402778
11	70.0000	47.0000	100.000	217.000	.276471
12	54.0000	68.0000	101.000	223.000	.438710
13	72.0000	52.0000	105.000	229.000	.293785
14	62.0000	58.0000	104.000	224.000	.349398
15	49.0000	41.0000	94.0000	184.000	.286713
16	64.0000	55.0000	111.000	230.000	.314286
17	46.0000	40.0000	77.0000	163.000	.325203
18	88.0000	33.0000	123.000	244.000	.156398
19	62.0000	49.0000	114.000	225.000	.278409
20	54.0000	39.0000	80.0000	173.000	.291045
21	60.0000	35.0000	81.0000	176.000	.248227
22	43.0000	38.0000	81.0000	162.000	.306452
23	61.0000	29.0000	109.000	199.000	.170588
24	62.0000	14.0000	99.0000	175.000	8.69565E-002
25	46.0000	50.0000	82.0000	178.000	.390625
26	43.0000	53.0000	72.0000	168.000	.460870
27	85.0000	42.0000	135.000	262.000	.190909
28	78.0000	29.0000	118.000	225.000	.147959
29	47.0000	81.0000	112.000	240.000	.509434
30	50.0000	50.0000	103.000	203.000	.326797
31	78.0000	46.0000	127.000	251.000	.224390
32	57.0000	68.0000	104.000	229.000	.422360
33	37.0000	99.0000	84.0000	220.000	.818182
34	36.0000	22.0000	78.0000	136.000	.192982
35	58.0000	79.0000	107.000	244.000	.478788
36	78.0000	46.0000	121.000	245.000	.231156
37	80.0000	78.0000	103.000	261.000	.426230
38	58.0000	56.0000	98.0000	212.000	.358974
39	64.0000	33.0000	104.000	201.000	.196429
40	39.0000	51.0000	81.0000	171.000	.425000
41	65.0000	62.0000	98.0000	225.000	.380368
42	63.0000	69.0000	120.000	252.000	.377049
43	70.0000	49.0000	109.000	228.000	.273743

PROTODOLOS

44	55.0000	110.000	75.0000	240.000	.846154
45	50.0000	74.0000	88.0000	212.000	.536232
46	52.0000	37.0000	86.0000	175.000	.268116
47	107.000	101.000	MISSING	MISSING	MISSING
48	96.0000	49.0000	MISSING	MISSING	MISSING
49	115.000	41.0000	MISSING	MISSING	MISSING
50	81.0000	47.0000	MISSING	MISSING	MISSING
51	69.0000	37.0000	MISSING	MISSING	MISSING
52	89.0000	30.0000	122.000	241.000	.142180
53	84.0000	54.0000	171.000	309.000	.211765
54	75.0000	56.0000	MISSING	MISSING	MISSING
55	76.0000	68.0000	123.000	267.000	.341709
56	51.0000	31.0000	99.0000	181.000	.206667
57	71.0000	26.0000	121.000	218.000	.135417
58	81.0000	24.0000	154.000	259.000	.102128
59	92.0000	63.0000	MISSING	MISSING	MISSING
60	94.0000	45.0000	MISSING	MISSING	MISSING
61	62.0000	48.0000	MISSING	MISSING	MISSING
62	75.0000	135.000	MISSING	MISSING	MISSING
63	83.0000	48.0000	MISSING	MISSING	MISSING
64	76.0000	66.0000	MISSING	MISSING	MISSING
65	64.0000	40.0000	MISSING	MISSING	MISSING
66	58.0000	108.000	MISSING	MISSING	MISSING
67	33.0000	78.0000	111.000	222.000	.541667
68	66.0000	53.0000	MISSING	MISSING	MISSING
69	88.0000	65.0000	153.000	306.000	.269710
70	62.0000	22.0000	MISSING	MISSING	MISSING
71	99.0000	48.0000	172.000	319.000	.177122
72	58.0000	35.0000	98.0000	191.000	.224359
73	61.0000	50.0000	109.000	220.000	.294118
74	61.0000	36.0000	105.000	202.000	.216867
75	61.0000	44.0000	98.0000	203.000	.276730
76	75.0000	86.0000	136.000	297.000	.407583
77	63.0000	36.0000	112.000	211.000	.205714
78	65.0000	23.0000	105.000	193.000	.135294
79	89.0000	44.0000	157.000	290.000	.178862
80	81.0000	59.0000	MISSING	MISSING	MISSING
81	59.0000	59.0000	138.000	256.000	.299492
82	78.0000	77.0000	MISSING	MISSING	MISSING
83	79.0000	53.0000	161.000	293.000	.220833
84	76.0000	33.0000	125.000	234.000	.164179
85	50.0000	58.0000	117.000	225.000	.347305
86	92.0000	60.0000	149.000	301.000	.248963
87	80.0000	52.0000	145.000	277.000	.231111
88	93.0000	55.0000	145.000	293.000	.231092
89	93.0000	47.0000	138.000	281.000	.203463
90	80.0000	56.0000	149.000	285.000	.244541
91	66.0000	67.0000	123.000	256.000	.354497
92	77.0000	47.0000	159.000	283.000	.199153
93	54.0000	34.0000	104.000	192.000	.215190

TESIS DOCTORAL

PROCOLOS

94	89.0000	39.0000	116.000	244.000	.190244
95	67.0000	39.0000	127.000	233.000	.201031
96	64.0000	40.0000	131.000	235.000	.205128
97	66.0000	37.0000	125.000	228.000	.193717
98	66.0000	46.0000	132.000	244.000	.232323
99	82.0000	65.0000	128.000	275.000	.309524
100	62.0000	46.0000	125.000	233.000	.245989
101	90.0000	53.0000	129.000	272.000	.242009
102	76.0000	22.0000	147.000	245.000	9.86547E-002
103	44.0000	58.0000	96.0000	198.000	.414286
104	75.0000	56.0000	146.000	209.000	.252252
105	75.0000	36.0000	155.000	266.000	.156522
106	38.0000	62.0000	132.000	232.000	.364706
107	45.0000	59.0000	100.000	204.000	.406897
108	78.0000	55.0000	151.000	284.000	.240175
109	66.0000	39.0000	127.000	232.000	.202073
110	75.0000	41.0000	138.000	254.000	.192488
111	63.0000	25.0000	128.000	216.000	.130890
112	76.0000	40.0000	106.000	222.000	.219780
113	98.0000	42.0000	140.000	280.000	.176471
114	84.0000	58.0000	156.000	298.000	.241667
115	94.0000	56.0000	151.000	301.000	.228571
116	65.0000	23.0000	138.000	226.000	.113300
117	89.0000	55.0000	132.000	276.000	.248869
118	68.0000	29.0000	151.000	248.000	132420
119	60.0000	43.0000	136.000	239.000	122000
120	53.0000	33.0000	101.000	187.000	.214286
121	48.0000	59.0000	109.000	216.000	.375796
122	60.0000	35.0000	112.000	207.000	.203488
123	79.0000	107.000	49.0000	235.000	.835937
124	61.0000	44.0000	201.000	306.000	.167939
125	107.000	58.0000	196.000	361.000	.191419

RECIEN NACIDOS (Cordón umbilical)
Distribución del colesterol
en las lipoproteínas
del plasma. Índices aterogénicos

CASE	8 HDLc	9 LDLc	10 VLDLc	12 Lc/Hc	13 CT/Hc
1	18.0000	38.0000	11.8000	2.11000	3.78000
2	34.0000	39.0000	3.20000	1.15000	2.24000
3	30.0000	32.0000	3.00000	1.07000	2.17000
4	16.0000	17.0000	5.00000	1.06000	2.38000
5	21.0000	21.0000	8.40000	1.00000	2.38000
6	27.0000	27.0000	2.60000	1.00000	2.11000
7	12.0000	13.0000	12.8000	1.08000	3.17000
8	19.0000	22.0000	7.60000	1.16000	2.58000
9	31.0000	25.0000	10.2000	.810000	2.13000
10	36.0000	9.00000	11.6000	.250000	1.58000
11	36.0000	25.0000	9.40000	.690000	1.94000
12	18.0000	22.0000	13.6000	1.22000	3.00000
13	27.0000	34.0000	10.4000	1.26000	2.67000
14	21.0000	29.0000	11.6000	1.38000	2.95000
15	23.0000	18.0000	8.20000	.780000	2.13000
16	30.0000	23.0000	11.0000	.770000	2.13000
17	21.0000	17.0000	8.00000	.810000	2.19000
18	25.0000	56.0000	6.60000	2.28000	3.52000
19	29.0000	23.0000	9.80000	.790000	2.14000
20	21.0000	25.0000	7.80000	1.19000	2.57000
21	22.0000	31.0000	7.00000	1.41000	2.73000
22	17.0000	18.0000	7.60000	1.06000	2.53000
23	19.0000	36.0000	5.80000	1.89000	3.21000
24	27.0000	32.0000	2.80000	1.19000	2.30000
25	18.0000	18.0000	10.0000	1.00000	2.56000
26	16.0000	16.0000	10.6000	1.00000	2.69000
27	32.0000	44.0000	8.40000	1.38000	2.66000
28	35.0000	37.0000	5.80000	1.06000	2.23000
29	16.0000	15.0000	16.2000	.940000	2.94000
30	24.0000	16.0000	10.0000	.470000	1.47000
31	31.0000	38.0000	9.20000	1.23000	2.52000
32	11.0000	32.0000	13.6000	2.91000	5.18000
33	9.00000	8.20000	19.8000	.890000	4.11000
34	11.0000	21.0000	4.40000	1.91000	3.27000
35	21.0000	21.0000	15.8000	1.00000	2.76000
36	24.0000	40.0000	9.20000	1.67000	3.25000
37	19.0000	37.0000	15.6000	1.95000	4.21000
38	17.0000	30.0000	11.2000	1.76000	3.41000
39	23.0000	34.0000	6.60000	1.48000	2.78000
40	14.0000	15.0000	10.2000	1.07000	2.79000
41	20.0000	32.0000	12.4000	1.60000	3.25000

PROCOLOS

42	18.0000	31.0000	13.8000	1.72000	3.50000
43	25.0000	35.0000	9.80000	1.40000	2.80000
44	11.0000	22.0000	22.0000	2.00000	5.00000
45	8.00000	27.0000	14.8000	3.38000	6.25000
46	20.0000	24.0000	7.40000	1.20000	2.60000
47	44.0000	43.0000	20.0000	.980000	2.43000
48	28.0000	58.0000	10.0000	2.07000	3.43000
49	39.0000	68.0000	8.20000	1.74000	2.95000
50	23.0000	49.0000	9.00000	2.13000	3.52000
51	21.0000	40.0000	7.70000	1.90000	3.29000
52	20.0000	55.0000	5.00000	2.75000	4.45000
53	27.0000	46.0000	11.0000	1.70000	3.11000
54	21.0000	43.0000	11.0000	2.05000	3.57000
55	22.0000	41.0000	13.0000	1.86000	3.45000
56	23.0000	22.0000	6.00000	.960000	2.22000
57	31.0000	34.0000	5.00000	1.10000	2.29000
58	34.0000	42.0000	4.80000	1.24000	2.38000
59	37.0000	43.0000	12.0000	1.16000	2.49000
60	52.0000	33.0000	9.00000	.630000	1.81000
61	27.0000	25.0000	9.00000	.930000	2.30000
62	17.0000	31.0000	27.0000	1.82000	4.41000
63	38.0000	35.0000	9.60000	.920000	2.18000
64	51.0000	12.0000	13.0000	.240000	1.49000
65	25.0000	31.0000	8.00000	1.24000	2.56000
66	28.0000	8.40000	21.6000	.300000	2.07000
67	14.0000	4.00000	15.0000	.290000	2.36000
68	27.0000	11.0000	28.0000	.410000	2.44000
69	38.0000	37.0000	13.0000	.970000	2.32000
70	28.0000	30.0000	4.40000	1.07000	2.21000
71	37.0000	52.0000	9.60000	1.41000	2.68000
72	33.0000	18.0000	7.00000	.550000	1.76000
73	17.0000	34.0000	10.0000	2.00000	3.59000
74	27.0000	28.0000	7.20000	1.04000	2.26000
75	33.0000	19.2000	8.80000	.580000	1.85000
76	23.0000	35.0000	17.0000	1.52000	3.26000
77	29.0000	27.0000	7.00000	.930000	2.17000
78	25.0000	40.0000	4.60000	1.60000	2.60000
79	45.0000	44.0000	8.80000	.980000	1.98000
80	32.0000	37.0000	11.8000	1.16000	2.53000
81	24.0000	35.0000	11.0000	1.46000	2.46000
82	32.0000	30.6000	15.4000	.960000	2.44000
83	31.0000	37.4000	10.6000	1.21000	2.55000
84	33.0000	36.4000	6.60000	1.10000	2.30000
85	38.0000	.400000	11.6000	1.05000	1.32000
86	24.0000	56.0000	12.0000	2.33000	3.83000
87	20.0000	49.6000	10.4000	2.48000	4.00000
88	28.0000	54.0000	11.0000	1.93000	3.32000
89	29.0000	57.6000	9.40000	1.99000	3.31000
90	45.0000	23.8000	11.2000	.530000	1.78000
91	32.0000	20.6000	13.4000	.640000	2.06000

TESIS DOCTORAL

PROCOLOS

92	33.0000	34.6000	9.40000	1.05000	2.33000
93	37.0000	10.2000	6.80000	.280000	1.46000
94	46.0000	30.0000	7.80000	.650000	1.93000
95	35.0000	19.0000	7.80000	.540000	1.91000
96	29.0000	27.0000	8.00000	.930000	2.21000
97	27.0000	31.6000	7.40000	1.17000	2.44000
98	37.0000	19.8000	9.20000	.540000	1.78000
99	41.0000	28.0000	13.0000	.680000	2.00000
100	38.0000	14.0000	9.20000	.390000	1.63000
101	32.0000	47.4000	10.6000	1.48000	2.81000
102	45.0000	26.6000	4.40000	.590000	1.69000
103	16.0000	16.4000	11.6000	1.02500	2.75000
104	19.0000	45.8000	11.2000	2.41000	4.00000
105	46.0000	21.8000	7.20000	.470000	1.63000
106	34.0000	0.00000	12.4000	0.00000	1.12000
107	15.0000	18.2000	11.8000	1.21000	3.00000
108	23.0000	44.0000	11.0000	.420000	3.39000
109	35.0000	23.2000	7.80000	.900000	1.89000
110	26.0000	40.8000	8.20000	.630000	2.88000
111	30.0000	28.0000	5.00000	1.20000	2.10000
112	18.0000	50.0000	8.00000	.450000	4.22000
113	31.0000	50.6000	8.40000	.740000	3.16000
114	47.0000	25.4000	11.6000	.810000	1.79000
115	25.0000	57.8000	11.2000	.450000	3.76000
116	28.0000	32.4000	4.60000	1.22000	2.32000
117	31.0000	47.0000	11.0000	.560000	2.87000
118	43.0000	19.2000	5.80000	1.48000	1.58000
119	36.0000	15.4000	8.60000	.430000	1.67000
120	23.0000	23.4000	6.60000	1.02000	2.30000
121	9.00000	27.2000	11.8000	3.02000	5.33000
122	23.0000	30.0000	7.00000	1.30000	2.61000
123	24.0000	46.2000	21.4000	1.93000	3.29000
124	32.0000	20.2000	8.80000	.630000	1.91000
125	55.0000	40.4000	11.6000	.730000	1.95000

TESIS DOCTORAL

RECIEN NACIDOS (Cordón umbilical)
Distribución porcentual
del colesterol en las lipoproteínas
del plasma

CASE	26 VLDLc%	27 LDLc%	28 HDLc%	29 c+Lc/Hc
1	17.4041	56.0472	26.5487	0.76667
2	4.19948	51.1811	44.6194	1.24118
3	4.61538	49.2308	46.1538	1.16667
4	13.1579	44.7368	42.1053	1.37500
5	16.6667	41.6667	41.6667	1.40000
6	4.59364	47.7032	47.7032	1.09630
7	33.8624	34.3915	31.7460	2.15000
8	15.6379	45.2675	39.0947	1.55789
9	15.4079	37.7644	46.8278	1.13548
10	20.4947	15.9011	63.6042	.572222
11	13.3523	35.5114	51.1364	.955556
12	25.3731	41.0448	33.5821	1.97778
13	14.5658	47.6190	37.8151	1.64444
14	18.8312	47.0779	34.0909	1.93333
15	16.6667	36.5854	46.7480	1.13913
16	17.1875	35.9375	46.8750	1.13333
17	17.3913	36.9565	45.6522	1.19048
18	7.53425	63.9269	28.5388	2.50400
19	15.8576	37.2168	46.9256	1.13103
20	14.4981	46.4684	39.0335	1.56190
21	11.6667	51.6667	36.6667	1.72727
22	17.8404	42.2535	39.9061	1.50588
23	9.53947	59.2105	31.2500	2.20000
24	4.53074	51.7799	43.6893	1.28889
25	21.7391	39.1304	39.1304	1.55556
26	24.8826	37.5587	37.5587	1.66250
27	9.95261	52.1327	37.9147	1.63750
28	7.45501	47.5578	44.9871	1.22286
29	34.3220	31.7797	33.8983	1.95000
30	20.0000	32.0000	48.0000	1.08333
31	11.7647	48.5934	39.6419	1.52258
32	24.0283	56.5371	19.4346	4.14545
33	53.5135	22.1622	24.3243	3.11111
34	12.0879	57.6923	30.2198	2.30909
35	27.3356	36.3322	36.3322	1.75238
36	12.5683	54.6448	32.7869	2.05000
37	21.7877	51.6760	26.5363	2.76842
38	19.2440	51.5464	29.2096	2.42353
39	10.3774	53.4591	36.1635	1.76522
40	26.0204	38.2653	35.7143	1.80000
41	19.2547	49.6894	31.0559	2.22000

PROCOLOS

42	21.9745	49.3631	28.6624	2.48889
43	14.0401	50.1433	35.8166	1.79200
44	40.0000	40.0000	20.0000	4.00000
45	29.7189	54.2169	16.0643	5.22500
46	14.3969	46.6926	38.9105	1.57000
47	18.6916	40.1869	41.1215	1.43182
48	10.4167	60.4167	29.1667	2.42857
49	7.11806	59.0278	33.8542	1.95385
50	11.1111	60.4938	28.3951	2.52174
51	11.2082	58.2242	30.5677	2.27143
52	6.25000	68.7500	25.0000	3.00000
53	13.0952	54.7619	32.1429	2.11111
54	14.6667	57.3333	28.0000	2.57143
55	17.1053	53.9474	28.9474	2.45455
56	11.7647	43.1373	45.0980	1.21739
57	7.14286	48.5714	44.2857	1.25806
58	5.94059	51.9802	42.0792	1.37647
59	13.0435	46.7391	40.2174	1.48649
60	9.57447	35.1064	55.3191	.807692
61	14.7541	40.9836	44.2623	1.25926
62	36.0000	41.3333	22.6667	3.41176
63	11.6223	42.3729	46.0048	1.17368
64	17.1053	15.7895	67.1053	.490196
65	12.5000	48.4375	39.0625	1.56000
66	37.2414	14.4828	48.2759	1.07143
67	45.4545	12.1212	42.4242	1.35714
68	42.4242	16.6667	40.9091	1.44444
69	14.7727	42.0455	43.1818	1.31579
70	7.05128	48.0769	44.8718	1.22857
71	9.73631	52.7383	37.5254	1.66486
72	12.0690	31.0345	56.8966	.757576
73	16.3934	55.7377	27.8689	2.58824
74	11.5756	45.0161	43.4084	1.30370
75	14.4262	31.4754	54.0984	.848485
76	22.6667	46.6667	30.6667	2.26087
77	11.1111	42.8571	46.0317	1.17241
78	6.60920	57.4713	35.9195	1.78400
79	8.99796	44.9898	46.0123	1.17333
80	14.6040	45.7921	39.6040	1.52500
81	15.7143	50.0000	34.2857	1.91667
82	19.7436	39.2308	41.0256	1.43750
83	13.4177	47.3418	39.2405	1.54839
84	8.68421	47.8947	43.4211	1.30303
85	23.2000	.800000	76.0000	.315789
86	13.0435	60.8696	26.0870	2.83333
87	13.0000	62.0000	25.0000	3.00000
88	11.8280	58.0645	30.1075	2.32143
89	9.79167	60.0000	30.2083	2.31034
90	14.0000	29.7500	56.2500	.777778
91	20.3030	31.2121	48.4848	1.06250
92	12.2078	44.9351	42.8571	1.33333

PROCOLOS

93	12.5926	18.8889	68.5185	.459459
94	9.30788	35.7995	54.8926	.821739
95	12.6214	30.7443	56.6343	.765714
96	12.5000	42.1875	45.3125	1.20690
97	11.2121	47.8788	40.9091	1.44444
98	13.9394	30.0000	56.0606	.783784
99	15.8537	34.1463	50.0000	1.00000
100	15.0327	22.8758	62.0915	.610526
101	11.7778	52.6667	35.5556	1.81250
102	5.78947	35.0000	59.2105	.688889
103	26.3636	37.2727	36.3636	1.75000
104	14.7368	60.2632	25.0000	3.00000
105	9.60000	29.0667	61.3333	.630435
106	26.7241	0.00000	73.2759	.364706
107	26.2222	40.4444	33.3333	2.00000
108	14.1026	56.4103	29.4872	2.39130
109	11.8182	35.1515	53.0303	.885714
110	10.9333	54.4000	34.6667	1.88462
111	7.93651	44.4444	47.6190	1.10000
112	10.5263	65.7895	23.6842	3.22222
113	9.33333	56.2222	34.4444	1.90323
114	13.8095	30.2381	55.9524	.787234
115	11.9149	61.4894	26.5957	2.76000
116	7.07692	49.8462	43.0769	1.32143
117	12.3596	52.8090	34.8315	1.87097
118	8.52941	28.2353	63.2353	.581395
119	14.3333	25.6667	60.0000	.666667
120	12.4528	44.1509	43.3962	1.30435
121	24.5833	56.6667	18.7500	4.33333
122	11.6667	50.0000	38.3333	1.60870
123	23.3624	50.4357	26.2009	2.81667
124	14.4262	33.1148	52.4590	.906250
125	10.8411	37.7570	51.4019	.945455

RECIEN NACIDOS (Cordón umbilical)
Patrón porcentual electroforético
de
lipoproteínas plasmáticas

CASE	14 VLDL	15 LDL	16 HDL
48	.10000	41.7000	28.2000
49	.20000	63.4000	36.4000
50	.20000	77.7000	22.1000
51	.10000	80.9000	19.0000
52	.20000	78.8000	21.0000
53	.20000	71.2000	28.6000
54	.10000	72.3000	27.6000
55	47.6000	23.2000	29.1000
56	0.0000	57.0000	43.0000
57	4.4000	46.8000	48.8000
58	6.2000	45.6000	48.2000
59	20.5000	45.3000	34.2000
60	0.0000	47.3000	52.7000
61	0.0000	66.1000	33.9000
62	43.7000	39.1000	17.1000
63	0.0000	56.7000	43.3000
64	2.9000	73.8000	23.3000
68	0.0000	59.8000	40.2000
69	55.6000	15.3000	29.1000
72	0.0000	67.8000	32.2000
73	.10000	62.5000	37.4000
74	0.0000	66.9000	33.1000
75	.10000	55.9000	44.0000
76	0.0000	65.5000	34.5000
77	0.0000	50.6000	49.4000
78	47.7000	51.9000	.30000
79	0.0000	47.9000	52.1000
80	32.5000	27.9000	39.5000
81	9.0000	60.5000	39.5000

RECIEN NACIDOS (Cordón umbilical)
Patrón de apoproteínas (A y B)
plasmáticas

CASE	17 Apo A	18 Apo B	19 Apo B/A
48	144.000	36.0000	.250000
49	134.500	53.2000	.400000
50	135.000	40.0000	.300000
51	135.000	33.2000	.250000
52	96.0000	51.2000	.530000
53	127.000	77.0000	.610000
54	63.5000	20.0000	.310000
55	135.000	26.0000	.190000
56	106.500	25.6000	.240000
57	144.000	51.2000	.360000
58	89.0000	30.6000	.340000
60	185.000	41.4000	.220000
61	174.500	53.2000	.300000
63	185.000	50.2000	.270000
65	139.500	25.6000	.190000
72	106.500	30.6000	.290000
73	106.500	30.6000	.290000
74	115.500	25.6000	.220000
76	116.000	28.0000	.240000
77	125.000	25.6000	.200000
78	107.000	25.6000	.240000
79	185.000	38.0000	.210000

MUJERES GESTANTES (parto) Características generales

CASE	16 EG	17 PESO	18 pHau	23 CESAREA
1	41.0000	4070.00	7.20000	0.00000
2	40.0000	3450.00	7.22000	0.00000
3	39.0000	2680.00	7.26000	0.00000
4	40.0000	3690.00	7.25000	0.00000
5	41.0000	4510.00	7.18000	0.00000
6	40.0000	3300.00	7.33000	0.00000
7	40.0000	2950.00	7.26000	0.00000
8	39.0000	3300.00	7.22000	0.00000
9	39.0000	4300.00	7.20000	0.00000
10	40.0000	3580.00	7.31000	0.00000
11	40.0000	3400.00	7.29000	0.00000
12	42.0000	3990.00	7.21000	0.00000
13	41.0000	3080.00	7.36000	0.00000
14	42.0000	4520.00	7.27000	0.00000
15	37.0000	3150.00	7.32000	0.00000
16	38.0000	3640.00	7.26000	0.00000
17	40.0000	4000.00	7.34000	0.00000
18	38.0000	3300.00	7.36000	0.00000
19	41.0000	3300.00	7.33000	0.00000
20	38.0000	3630.00	7.29000	0.00000
21	40.0000	3800.00	7.34000	0.00000
22	38.0000	3550.00	7.27000	0.00000
23	38.0000	3380.00	7.15000	0.00000
24	42.0000	3460.00	7.13000	0.00000
25	42.0000	3470.00	7.10000	0.00000
26	38.0000	2820.00	7.15000	0.00000
27	39.0000	3600.00	7.14000	0.00000
28	39.0000	2600.00	7.18000	1.00000
29	41.0000	2970.00	7.19000	0.00000
30	41.0000	3480.00	7.18000	0.00000
31	40.0000	4300.00	7.16000	0.00000
32	39.0000	3550.00	7.17000	1.00000
33	42.0000	2950.00	7.16000	1.00000
34	38.0000	4000.00	7.00000	1.00000
35	42.0000	3180.00	7.09000	0.00000
36	41.0000	3650.00	7.15000	0.00000
37	40.0000	3020.00	7.11000	0.00000
38	38.0000	3180.00	7.15000	0.00000
39	40.0000	3420.00	7.14000	0.00000
40	38.0000	3720.00	7.13000	1.00000
41	39.0000	2620.00	7.10000	0.00000
42	39.0000	3320.00	7.14000	0.00000
43	39.0000	3350.00	7.15000	0.00000
44	42.0000	3340.00	6.75000	0.00000

PROCOLOS

45	40.0000	3510.00	7.09000	0.00000
46	41.0000	3700.00	7.13000	1.00000
47	42.0000	2350.00	7.21000	1.00000
48	39.0000	4050.00	7.20000	1.00000
49	39.0000	3300.00	7.20000	1.00000
50	38.0000	3440.00	7.31000	1.00000
51	38.0000	4010.00	7.27000	1.00000
52	40.0000	3750.00	7.21000	1.00000
53	41.0000	3670.00	7.24000	1.00000
54	38.0000	3450.00	7.25000	1.00000
55	42.0000	4740.00	7.20000	1.00000
56	42.0000	4300.00	7.25000	1.00000
57	39.0000	3740.00	7.20000	1.00000
58	36.0000	2950.00	7.26000	1.00000
59	40.0000	3720.00	MISSING	1.00000
60	39.0000	2750.00	MISSING	1.00000
61	28.0000	1000.00	MISSING	1.00000
62	41.0000	2560.00	MISSING	1.00000
63	38.0000	3450.00	MISSING	1.00000
64	40.0000	3800.00	7.24000	1.00000
65	39.0000	2850.00	7.31000	1.00000
66	40.0000	2900.00	7.28000	1.00000
67	31.0000	1400.00	MISSING	1.00000
68	42.0000	2750.00	7.24000	1.00000
69	40.0000	3050.00	7.30000	1.00000
70	37.0000	2950.00	7.27000	1.00000
71	33.0000	2120.00	7.28000	1.00000
72	38.0000	2900.00	MISSING	1.00000
73	41.0000	4100.00	MISSING	1.00000
74	40.0000	3750.00	MISSING	1.00000
75	42.0000	3620.00	7.21000	1.00000
76	41.0000	3250.00	7.16000	1.00000
77	40.0000	3180.00	7.05000	1.00000
78	36.0000	2450.00	MISSING	1.00000
79	42.0000	3460.00	7.20000	1.00000
80	41.0000	3030.00	7.24000	1.00000
81	40.0000	4150.00	7.26000	1.00000
82	41.0000	3880.00	7.17000	1.00000

MUJERES GESTANTES (parto)
Perfil de lípidos del plasma
Interequilibrio

CASE	1 CT	2 TG	3 F	4 LT	20 TG/CT+F
1	228.000	267.000	261.000	756.000	.546012
2	302.000	260.000	295.000	857.000	.435511
3	232.000	205.000	263.000	700.000	.414141
4	325.000	264.000	338.000	927.000	.398190
5	205.000	245.000	300.000	750.000	.385149
6	179.000	251.000	251.000	681.000	.583721
7	214.000	249.000	245.000	708.000	.542484
8	249.000	232.000	289.000	770.000	.431227
9	274.000	261.000	309.000	844.000	.447684
10	326.000	378.000	335.000	1039.00	.571861
11	266.000	251.000	269.000	786.000	.469159
12	268.000	258.000	250.000	776.000	.498069
13	272.000	498.000	293.000	1063.00	.881416
14	289.000	241.000	310.000	840.000	.402337
15	180.000	167.000	222.000	569.000	.415423
16	283.000	302.000	333.000	918.000	.490260
17	335.000	363.000	373.000	1071.00	.512712
18	236.000	231.000	268.000	735.000	.458333
19	347.000	252.000	340.000	939.000	.366812
20	230.000	163.000	243.000	630.000	.344609
21	295.000	207.000	322.000	824.000	.335494
22	241.000	204.000	280.000	725.000	.391555
23	201.000	187.000	224.000	612.000	.440000
24	189.000	114.000	208.000	511.000	.287154
25	236.000	137.000	258.000	631.000	.277328
26	224.000	145.000	229.000	598.000	.320088
27	204.000	215.000	236.000	655.000	.488636
28	204.000	309.000	240.000	753.000	.695946
29	192.000	76.0000	286.000	554.000	.158996
30	205.000	244.000	287.000	736.000	.495935
31	260.000	131.000	233.000	624.000	.265720
32	200.000	453.000	277.000	930.000	.949686
33	260.000	231.000	259.000	750.000	.445087
34	256.000	220.000	300.000	776.000	.395683
35	209.000	237.000	241.000	687.000	.526667
36	255.000	166.000	247.000	668.000	.330677
37	262.000	166.000	289.000	717.000	.301270
38	204.000	228.000	234.000	666.000	.520548
39	208.000	163.000	233.000	604.000	.369615
40	167.000	188.000	207.000	562.000	.502674
41	229.000	204.000	254.000	687.000	.422360
42	191.000	147.000	250.000	588.000	.333333

PROCOLOS

43	175.000	187.000	220.000	582.000	.473418
44	158.000	211.000	195.000	564.000	.597734
45	167.000	161.000	193.000	521.000	.447222
46	182.000	176.000	226.000	584.000	.431373
47	141.000	188.000	181.000	510.000	.583851
48	233.000	141.000	MISSING	MISSING	MISSING
49	325.000	301.000	MISSING	MISSING	MISSING
50	241.000	195.000	MISSING	MISSING	MISSING
51	288.000	284.000	MISSING	MISSING	MISSING
52	209.000	141.000	279.000	629.000	.288934
53	221.000	84.0000	235.000	540.000	.184211
54	261.000	331.000	MISSING	MISSING	MISSING
55	289.000	285.000	316.000	890.000	.471074
56	192.000	161.000	MISSING	MISSING	MISSING
57	169.000	214.000	227.000	610.000	.540404
58	330.000	214.000	301.000	845.000	.339144
59	292.000	185.000	MISSING	MISSING	MISSING
60	287.000	302.000	MISSING	MISSING	MISSING
61	202.000	236.000	MISSING	MISSING	MISSING
62	170.000	178.000	MISSING	MISSING	MISSING
63	228.000	160.000	MISSING	MISSING	MISSING
64	327.000	323.000	MISSING	MISSING	MISSING
65	188.000	116.000	272.000	576.000	.252174
66	187.000	202.000	264.000	653.000	.447894
67	225.000	193.000	297.000	715.000	.369732
68	328.000	257.000	MISSING	MISSING	MISSING
69	247.000	170.000	312.000	729.000	.304114
70	224.000	249.000	MISSING	MISSING	MISSING
71	210.000	194.000	216.000	620.000	.455399
72	129.000	157.000	172.000	458.000	.521595
73	177.000	178.000	221.000	576.000	.447236
74	267.000	349.000	265.000	881.000	.656015
75	167.000	253.000	205.000	625.000	.680108
76	153.000	194.000	246.000	593.000	.486216
77	202.000	227.000	250.000	679.000	.502212
78	186.000	235.000	259.000	680.000	.528090
79	223.000	234.000	303.000	760.000	.444867
80	250.000	161.000	MISSING	MISSING	MISSING
81	184.000	252.000	280.000	716.000	.543103
82	220.000	326.000	MISSING	MISSING	MISSING

TESIS DOCTORAL

MUJERES GESTANTES (parto)
Distribución del colesterol
en las lipoproteínas
del plasma. Índices aterogénicos

CASE	5 VLDLc	6 LDLc	7 HDLc	8 CT/HDLc	9 Lc/Hc
1	53.4000	121.000	54.0000	4.22222	2.24074
2	52.0000	175.000	75.0000	4.02667	2.33333
3	41.0000	115.000	76.0000	3.05263	1.51316
4	52.8000	197.000	75.0000	4.33333	2.62667
5	49.0000	95.0000	61.0000	3.36066	1.55738
6	50.2000	63.0000	65.0000	2.75385	.969231
7	49.8000	118.000	46.0000	4.65217	2.56522
8	46.4000	131.000	71.0000	3.50704	1.84507
9	52.2000	188.000	34.0000	8.05882	5.52941
10	75.6000	216.000	34.0000	9.58824	6.35294
11	50.2000	171.000	45.0000	5.91111	3.80000
12	51.6000	168.000	48.0000	5.58333	3.50000
13	99.6000	103.000	69.0000	3.94203	1.49275
14	48.2000	200.000	40.0000	7.22500	5.00000
15	33.4000	96.0000	50.0000	3.60000	1.92000
16	60.4000	150.000	72.0000	3.93056	2.08333
17	72.6000	182.000	80.0000	4.18750	2.27500
18	46.2000	136.000	54.0000	4.37037	2.51852
19	50.4000	226.000	70.0000	4.95714	3.22857
20	32.6000	127.000	70.0000	3.28571	1.81429
21	41.4000	173.000	80.0000	3.68750	2.16250
22	40.8000	120.000	80.0000	3.01250	1.50000
23	37.4000	110.000	54.0000	3.72222	2.03704
24	22.8000	102.000	64.0000	2.95312	1.59375
25	27.4000	114.000	91.0000	2.59341	1.25275
26	29.0000	128.000	67.0000	3.34328	1.91045
27	43.0000	109.000	52.0000	3.92308	2.09615
28	61.8000	109.000	33.0000	6.18182	3.30303
29	15.2000	106.000	70.0000	2.74286	1.51429
30	48.8000	91.0000	65.0000	3.15385	1.40000
31	26.2000	172.000	62.0000	4.19355	2.77419
32	90.6000	62.0000	47.0000	4.25532	1.31915
33	46.2000	169.000	45.0000	5.77778	3.75556
34	44.0000	139.000	73.0000	3.50685	1.90411
35	47.4000	108.000	54.0000	3.87037	2.00000
36	33.2000	124.000	68.0000	3.75000	1.82353
37	33.2000	162.000	67.0000	3.91045	2.41791
38	45.6000	115.000	43.0000	4.74419	2.67442
39	32.6000	108.000	67.0000	3.10448	1.61194
40	37.6000	106.000	23.0000	7.26087	4.60870
41	40.8000	135.000	53.0000	4.32075	2.54717

PROTOSCOLOS

42	29.4000	96.0000	65.0000	2.93846	1.47692
43	37.4000	88.0000	49.0000	3.57143	1.79592
44	42.2000	78.0000	38.0000	4.15789	2.05263
45	32.2000	100.000	34.0000	4.91176	2.94118
46	35.2000	95.0000	52.0000	3.50000	1.82692
47	37.6000	55.0000	49.0000	2.87755	1.12245
48	28.2000	143.000	62.0000	3.75806	2.30645
49	60.2000	197.000	68.0000	4.77941	2.89706
50	39.0000	135.000	67.0000	3.59701	2.01493
51	56.0000	173.000	58.0000	4.96552	2.98276
52	28.2000	119.000	61.0000	3.42623	1.95082
53	16.8000	145.000	59.0000	3.74576	2.45763
54	66.2000	137.000	58.0000	4.50000	2.36207
55	57.0000	172.000	60.0000	4.31667	2.86667
56	32.2000	109.000	51.0000	3.76471	2.13725
57	42.8000	77.0000	49.0000	3.44898	1.57143
58	42.8000	222.000	65.0000	5.07692	3.41538
59	37.0000	192.000	64.0000	4.56250	3.00000
60	60.4000	163.000	63.0000	4.55556	2.58730
61	47.2000	117.000	37.0000	5.45946	3.16216
62	35.6000	90.0000	45.0000	3.77778	2.00000
63	32.0000	146.000	82.0000	2.78049	1.78049
64	64.6000	228.000	34.0000	9.61765	6.70588
65	23.2000	113.000	51.0000	3.68627	2.21569
66	40.4000	85.0000	61.0000	3.06557	1.39344
67	38.6000	142.000	44.0000	5.11364	3.22727
68	51.4000	205.000	72.0000	4.55556	2.84722
69	34.0000	153.000	60.0000	4.11667	2.55000
70	49.8000	129.000	45.0000	4.97778	2.86667
71	38.8000	103.000	68.0000	3.08824	1.51471
72	31.4000	53.0000	44.0000	2.93182	1.20455
73	35.6000	96.0000	45.0000	3.93333	2.13333
74	69.8000	156.000	41.0000	6.51220	3.80488
75	50.6000	77.4000	39.0000	4.28205	1.98462
76	38.8000	71.0000	43.0000	3.55814	1.65116
77	45.4000	104.000	53.0000	3.81132	1.96226
78	47.0000	119.000	67.0000	2.77612	1.77612
79	46.8000	108.000	68.0000	3.27941	1.58824
80	32.2000	250.000	70.0000	3.57143	3.57143
81	50.4000	106.000	78.0000	2.35897	1.35897
82	65.2000	93.0000	62.0000	3.54839	1.50000

MUJERES GESTANTES (parto)
Distribución porcentual
del colesterol en las lipoproteínas
del plasma

CASE	25 VLDLc%	26 LDLc%	27 HDLc%	22 Vc+Lc/Hc
1	23.3800	52.9772	23.6427	3.22963
2	17.2185	57.9470	24.8344	3.02667
3	17.6724	49.5690	32.7586	2.05263
4	16.2562	60.6527	23.0911	3.33067
5	23.9024	46.3415	29.7561	2.36066
6	28.1706	35.3535	36.4759	1.74154
7	23.2928	55.1918	21.5154	3.64783
8	18.6795	52.7375	28.5829	2.49859
9	19.0372	68.5631	12.3997	7.06471
10	23.2187	66.3391	10.4423	8.57647
11	18.8580	64.2374	16.9046	4.91556
12	19.2825	62.7803	17.9372	4.57500
13	36.6716	37.9234	25.4050	2.93623
14	16.7245	69.3963	13.8793	6.20500
15	18.6176	53.5117	27.8707	2.58800
16	21.3881	53.1161	25.4958	2.92222
17	21.6975	54.3933	23.9091	3.18250
18	19.5597	57.5783	22.8620	3.37407
19	14.5497	65.2425	20.2079	3.94857
20	14.1986	55.3136	30.4878	2.28000
21	14.0625	58.7636	27.1739	2.68000
22	16.9435	49.8339	33.2226	2.01000
23	18.5700	54.6177	26.8123	2.72963
24	12.0763	54.0254	33.8983	1.95000
25	11.7900	49.0534	39.1566	1.55385
26	12.9464	57.1429	29.9107	2.34328
27	21.0784	53.4314	25.4902	2.92308
28	30.3238	53.4878	16.1923	5.17576
29	7.94979	55.4393	36.6109	1.73143
30	23.8281	44.4336	31.7383	2.15077
31	10.0692	66.1030	23.8278	3.19677
32	45.3908	31.0621	23.5471	3.24681
33	17.7556	64.9500	17.2944	4.78222
34	17.1875	54.2969	28.5156	2.50685
35	22.6361	51.5759	25.7880	2.87778
36	14.7425	55.0622	30.1954	2.31176
37	12.6621	61.7849	25.5530	2.91343
38	22.3969	56.4833	21.1198	3.73488
39	15.7033	52.0231	32.2736	2.09851
40	22.5690	63.6255	13.8055	6.24348
41	17.8322	59.0035	23.1643	3.31698

PROCOLOS

42	15.4412	50.4202	34.1387	1.92923
43	21.4450	50.4587	28.0963	2.55918
44	26.6751	49.3047	24.0202	3.16316
45	19.3742	60.1685	20.4573	3.88824
46	19.3194	52.1405	28.5401	2.50385
47	26.5537	38.8418	34.6045	1.88980
48	12.0926	61.3208	26.5866	2.76129
49	18.5117	60.5781	20.9102	3.78235
50	16.1826	56.0166	27.8008	2.59701
51	19.7359	60.1112	20.1529	3.96207
52	13.5447	57.1566	29.2988	2.41311
53	7.60870	65.6703	26.7210	2.74237
54	25.3446	52.4502	22.2052	3.50345
55	19.7232	59.5156	20.7612	3.81667
56	16.7534	56.7118	26.5349	2.76863
57	25.3555	45.6161	29.0284	2.44490
58	12.9776	67.3135	19.7089	4.07385
59	12.6280	65.5290	21.8430	3.57812
60	21.0894	56.9134	21.9972	3.54603
61	23.4592	58.1511	18.3897	4.43784
62	20.8675	52.7550	26.3775	2.79111
63	12.3077	56.1538	31.5385	2.17073
64	19.7795	69.8102	10.4103	8.60588
65	12.3932	60.3632	27.2436	2.67059
66	21.6738	45.6009	32.7253	2.05574
67	17.1861	63.2235	19.5904	4.10455
68	15.6516	62.4239	21.9245	3.56111
69	13.7652	61.9433	24.2915	3.11667
70	22.2520	57.6408	20.1072	3.97333
71	18.4938	49.0944	32.4118	2.08529
72	24.4548	41.2773	34.2679	1.91818
73	20.1586	54.3601	25.4813	2.92444
74	25.1619	58.4708	15.3673	5.50732
75	30.2994	46.3473	23.3533	3.28205
76	25.3927	46.4660	28.1414	2.55349
77	22.4308	51.3834	26.1858	2.81887
78	20.1717	51.0730	28.7554	2.47761
79	21.0054	48.4740	30.5206	2.27647
80	9.14253	70.9824	19.8751	4.03143
81	21.5017	45.2218	33.2765	2.00513
82	29.6094	42.2343	28.1562	2.55161

MUJERES GESTANTES (parto)
Patrón porcentual electroforético
de
lipoproteínas plasmáticas

CASE	10 VLDL	11 LDL	12 HDL
47	38.9000	30.6000	30.4000
48	16.7000	53.2000	30.1000
49	25.1000	49.5000	25.4000
50	10.9000	61.2000	27.6000
51	11.3000	74.0000	14.6000
52	24.0000	53.6000	22.3000
53	9.30000	64.4000	26.1000
54	35.1000	40.0000	24.9000
55	25.6000	51.0000	23.4000
56	18.3000	47.6000	34.0000
57	22.6000	47.4000	29.8000
58	16.0000	59.1000	24.7000
59	18.6000	52.5000	28.7000
60	33.2000	44.5000	22.3000
61	23.5000	55.3000	20.9000
62	15.6000	56.6000	27.8000
63	10.1000	49.8000	40.1000
64	21.2000	66.2000	12.6000
68	11.4000	64.2000	24.4000
69	16.0000	61.7000	22.3000
72	25.2000	41.5000	33.2000
73	7.40000	64.3000	28.2000
74	0.00000	80.5000	19.5000
75	0.00000	71.0000	29.0000
76	26.5000	39.7000	33.7000
77	16.0000	47.3000	36.6000
78	19.6000	44.3000	36.0000
79	15.4000	51.2000	33.4000
81	31.3000	38.6000	30.2000

MUJERES GESTANTES (parto)
Patrón de apoproteínas (A y B)
plasmáticas

CASE	13 Apo A	14 Apo B	15 Apo B/A
48	300.000	133.400	.444667
49	365.000	193.400	.529863
50	365.000	142.000	.389041
51	300.000	220.000	.733333
52	240.000	220.000	.916667
53	170.000	160.000	.941176
54	185.000	90.0000	.486486
55	300.000	169.000	.563333
56	263.500	125.000	.474383
57	269.000	138.000	.513011
58	267.000	250.000	.936330
60	365.000	210.000	.575342
61	240.000	193.400	.805833
62	240.000	129.000	.537500
63	338.500	164.600	.486263
65	240.000	93.6000	.390000
66	287.500	112.800	.392348
72	338.500	56.2000	.166027
73	240.000	125.000	.520833
74	240.000	150.800	.628333
76	206.500	113.000	.547215
77	240.000	125.000	.520833
78	300.000	105.000	.350000
79	300.000	125.000	.416667

RECIEN NAC.DOS (Período neonatal)

Características generales

CASE	1 EG	2 PESO	3 Días	4 APGAR 1'	5 APGAR 5'	6 pHau
1	37.0000	2650.00	3.88000	9.00000	10.0000	7.21000
2	40.0000	4270.00	6.93000	7.00000	9.00000	7.20000
3	41.0000	2800.00	2.34000	9.00000	10.0000	7.28000
4	40.0000	3040.00	.850000	9.00000	10.0000	7.42000
5	37.0000	3380.00	6.70000	7.00000	9.00000	7.28000
6	37.0000	4300.00	.850000	9.00000	10.0000	7.27000
7	39.0000	3220.00	1.58000	9.00000	10.0000	7.29000
8	40.0000	4340.00	1.11000	9.00000	10.0000	7.20000
9	39.0000	3000.00	.900000	9.00000	10.0000	7.34000
10	39.0000	3370.00	1.43000	9.00000	10.0000	7.20000
11	38.0000	3450.00	2.50000	9.00000	10.0000	7.29000
12	39.0000	3130.00	.700000	9.00000	10.0000	7.27000
13	38.0000	2930.00	.580000	8.00000	10.0000	7.24000
14	37.0000	2160.00	1.03000	8.00000	9.00000	7.25000
15	40.0000	3750.00	1.75000	8.00000	9.00000	7.24000
16	39.0000	3450.00	.600000	9.00000	10.0000	7.36000
17	38.0000	4380.00	2.00000	9.00000	9.00000	7.15000
18	37.0000	2760.00	1.00000	9.00000	10.0000	7.27000
19	37.0000	2420.00	1.00000	9.00000	10.0000	7.26000
20	38.0000	3020.00	3.70000	9.00000	10.0000	7.29000
21	40.0000	3460.00	2.39000	6.00000	8.00000	7.11000
22	39.0000	2990.00	2.68000	1.00000	4.00000	6.92000
23	38.0000	2360.00	3.28000	3.00000	5.00000	7.13000
24	43.0000	4280.00	.115000	3.00000	5.00000	7.08000
25	41.0000	3580.00	2.77000	4.00000	5.00000	7.10000
26	39.0000	4500.00	.560000	3.00000	5.00000	7.08000
27	41.0000	3170.00	2.83000	4.00000	5.00000	7.10000
28	42.0000	4160.00	.170000	9.00000	10.0000	7.21000
29	40.0000	4280.00	.940000	1.00000	9.00000	7.06000
30	40.0000	3390.00	5.90000E-002	2.00000	7.00000	7.14000
31	40.0000	3140.00	.920000	3.00000	8.00000	7.20000
32	37.0000	2600.00	4.24000	6.00000	8.00000	7.15000
33	39.0000	3650.00	.560000	4.00000	9.00000	7.03000
34	41.0000	4500.00	.900000	9.00000	10.0000	7.13000
35	37.0000	2140.00	3.02000	1.00000	7.00000	7.10000
36	41.0000	3670.00	8.33000	9.00000	10.0000	7.08000
37	41.0000	2950.00	2.63000	1.00000	8.00000	7.15000
38	41.0000	3720.00	16.1000	4.00000	5.00000	7.08000
39	41.0000	3420.00	1.03000	8.00000	9.00000	7.17000
40	43.0000	3640.00	2.38000	8.00000	9.00000	7.08000
41	41.0000	4020.00	7.91000	6.00000	8.00000	7.17000

RECIEN NACIDOS (Período neonatal)
 Perfil de lípidos del plasma
 Interequilibrio

CASE	7 CT	8 TG	9 F	10 LT	20 TG/CT+F
1	151.000	86.0000	212.000	449.000	.236915
2	182.000	259.000	242.000	683.000	.610849
3	146.000	139.000	178.000	463.000	.429012
4	160.000	130.000	269.000	559.000	.303030
5	138.000	72.0000	236.000	446.000	.192513
6	99.0000	85.0000	155.000	339.000	.334646
7	112.000	144.000	160.000	416.000	.529412
8	53.0000	66.0000	109.000	228.000	.407407
9	42.0000	43.0000	92.0000	177.000	.320896
10	108.000	54.0000	168.000	330.000	.195652
11	107.000	156.000	174.000	437.000	.555160
12	71.0000	63.0000	121.000	255.000	.328125
13	72.0000	90.0000	123.000	285.000	.461538
14	118.000	99.0000	161.000	378.000	.354839
15	61.0000	35.0000	115.000	211.000	.198864
16	114.000	88.0000	181.000	383.000	.298305
17	112.000	123.000	208.000	443.000	.384375
18	134.000	47.0000	207.000	388.000	.137830
19	131.000	32.0000	175.000	338.000	.104575
20	109.000	83.0000	173.000	365.000	.294326
21	126.000	87.0000	167.000	380.000	.296928
22	68.0000	73.0000	126.000	267.000	.376289
23	108.000	76.0000	163.000	347.000	.280443
24	71.0000	72.0000	105.000	248.000	.409091
25	132.000	186.000	160.000	478.000	.636986
26	56.0000	56.0000	98.0000	210.000	.363636
27	144.000	207.000	217.000	568.000	.573407
28	99.0000	87.0000	138.000	324.000	.367089
29	81.0000	79.0000	148.000	308.000	.344978
30	90.0000	95.0000	221.000	406.000	.305466
31	96.0000	100.000	147.000	343.000	.411523
32	129.000	99.0000	208.000	436.000	.293769
33	96.0000	106.000	165.000	367.000	.406130
34	74.0000	80.0000	126.000	280.000	.400000
35	92.0000	71.0000	212.000	375.000	.233553
36	128.000	55.0000	155.000	338.000	.194346
37	80.0000	147.000	203.000	430.000	.519435
38	98.0000	96.0000	157.000	351.000	.376471
39	132.000	90.0000	186.000	408.000	.283019
40	87.0000	115.000	201.000	403.000	.399306
41	149.000	130.000	205.000	484.000	.367232

RECIEN NACIDOS (Período neonatal)
Distribución del colesterol
en las lipoproteínas
del plasma. Índices aterogénicos

CASE	11 VLDLc	12 LDLc	13 HDLc	14 CT/HDLc	15 Lc/Hc
1	17.2000	85.0000	49.0000	3.08163	1.73469
2	51.8000	103.0000	27.0000	6.74074	3.81481
3	27.8000	78.0000	40.0000	3.65000	1.95000
4	26.0000	96.0000	38.0000	4.21053	2.52632
5	14.4000	73.0000	50.0000	2.76000	1.46000
6	17.0000	48.9000	33.0700	2.99365	1.47868
7	28.8000	55.0000	34.0000	3.29412	1.61765
8	13.2000	23.0000	16.0000	3.31250	1.43750
9	8.60000	17.0000	16.0000	2.62500	1.06250
10	10.8000	49.0000	48.0000	2.25000	1.02083
11	31.2000	59.0000	17.0000	6.29412	3.47059
12	12.6000	25.0000	33.0000	2.15152	.757576
13	18.0000	33.0000	21.0000	3.42857	1.57143
14	19.8000	57.0000	41.0000	2.87805	1.39024
15	7.00000	31.0000	23.0000	2.65217	1.34783
16	17.6000	55.0000	41.0000	2.78049	1.34146
17	24.6000	63.0000	24.0000	4.66667	2.62500
18	9.40000	92.0000	32.0000	4.18750	2.87500
19	6.40000	73.0000	51.0000	2.56863	1.43137
20	16.6000	67.0000	25.0000	4.36000	2.68000
21	17.4000	68.0000	41.0000	3.07317	1.65854
22	14.6000	25.0000	28.0000	2.42857	.892857
23	15.2000	60.0000	33.0000	3.27273	1.81818
24	14.4000	28.0000	29.0000	2.44828	.965517
25	37.2000	78.0000	17.0000	7.76471	4.58824
26	11.2000	21.0000	24.0000	2.33333	.875000
27	41.4000	81.0000	21.0000	6.85714	3.85714
28	17.4000	43.0000	39.0000	2.53846	1.10256
29	15.8000	38.2000	27.0000	3.00000	1.41481
30	19.0000	56.0000	15.0000	6.00000	3.73333
31	20.0000	48.0000	28.0000	3.42857	1.71429
32	19.8000	74.0000	35.0000	3.68571	2.11429
33	21.2000	43.1000	31.7600	3.02267	1.35705
34	16.0000	40.0000	18.0000	4.11111	2.22222
35	14.2000	46.1000	31.7000	2.90221	1.45426
36	11.0000	67.0000	50.0000	2.56000	1.34000
37	29.4000	16.6000	34.0000	2.35294	.488235
38	19.2000	25.0000	54.0000	1.81481	.462963
39	18.0000	67.0000	47.0000	2.80851	1.42553
40	23.0000	54.0000	10.0000	8.70000	5.40000
41	26.0000	90.0000	33.0000	4.51515	2.72727

RECIEN NACIDOS (Período neonatal)
Distribución porcentual
del colesterol en las lipoproteínas
del plasma

CASE	24 VLDLc%	25 LDLc%	26 HDLc%	22 Vc+Lc/Hc
1	11.3757	56.2169	32.4074	2.08571
2	28.4928	56.6557	14.8515	5.73333
3	19.0672	53.4979	27.4348	2.64500
4	16.2500	60.0000	23.7500	3.21053
5	10.4803	53.1295	36.3901	1.74800
6	17.1769	49.4089	33.4142	1.99274
7	24.4482	46.5893	28.8625	2.46471
8	25.2874	44.0613	30.6513	2.26250
9	20.6731	40.8654	38.4615	1.60000
10	10.0186	45.4545	44.5269	1.24583
11	29.1045	55.0373	15.8582	5.30588
12	17.8470	35.4108	46.7422	1.13939
13	25.0000	45.8333	29.1667	2.42857
14	16.8081	48.3871	34.8048	1.87317
15	11.4754	50.8197	37.7049	1.65217
16	15.4930	48.4155	36.0915	1.77073
17	22.0430	56.4516	21.5054	3.65000
18	7.04648	68.9655	23.9880	3.16875
19	4.90798	55.9816	39.1104	1.55686
20	15.2855	61.6943	23.0203	3.34400
21	13.7658	53.7975	32.4367	2.08293
22	21.5976	36.9822	41.4201	1.41429
23	14.0481	55.4529	30.4991	2.27879
24	20.1681	39.2157	40.6162	1.46207
25	28.1392	59.0015	12.8593	6.77647
26	19.9288	37.3665	42.7046	1.34167
27	28.8703	56.4854	14.6444	5.82857
28	17.5050	43.2596	39.2354	1.54872
29	19.5062	47.1605	33.3333	2.00000
30	21.1111	62.2222	16.6667	5.00000
31	20.8333	50.0000	29.1667	2.42857
32	15.3727	57.4534	27.1739	2.68000
33	22.0695	44.8678	33.0627	2.02456
34	21.6216	54.0541	24.3243	3.11111
35	15.4348	50.1087	34.4565	1.90221
36	8.59375	52.3438	39.0625	1.56000
37	36.7500	20.7500	42.5000	1.35294
38	19.5519	25.4582	54.9898	.818519
39	13.6364	50.7576	35.6061	1.80851
40	26.4368	62.0690	11.4943	7.70000
41	17.4497	60.4027	22.1477	3.51515

RECIEN NACIDOS (Período neonatal)
Patrón porcentual electroforético
de
lipoproteínas plasmáticas

CASE	16 VLDL	17 LDL	18 HDL
2	32.4000	45.4000	22.2000
3	25.1000	49.9000	25.0000
4	27.6000	33.8000	58.6000
7	49.8000	20.3000	29.9000
8	27.0000	34.3000	38.5000
9	23.2000	27.5000	49.3000
10	23.2000	30.5000	46.3000
11	33.1000	37.5000	29.4000
12	28.7000	33.5000	37.8000
13	30.6000	30.7000	38.7000
15	17.4000	25.5000	39.0000
16	26.0000	27.7000	46.3000
17	33.6000	34.9000	31.3000
18	31.3000	33.4000	33.3000
19	28.5000	20.6000	41.5000
20	30.6000	25.2000	44.2000
26	10.4000	45.9000	43.7000
27	54.7000	11.7000	2.50000
28	37.0000	33.4000	29.6000
30	17.3000	61.0000	21.7000
32	7.90000	57.1000	35.0000
34	24.4000	20.3000	46.3000
36	9.60000	36.8000	53.6000
38	17.9000	42.0000	40.2000
40	41.2000	40.0000	16.6000
41	33.8000	31.0000	34.4000