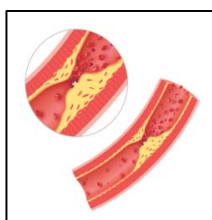


Edita: Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas

Nº 42

Abril 2013



PREVENCIÓN DE DEFECTOS CONGÉNITOS

Niveles de Colesterol durante el embarazo



M^a Montserrat Real Ferrero¹, Eva Bermejo-Sánchez^{1,2,3}, M^a Luisa Martínez-Frías^{1,2,4}

¹Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC) – Instituto de Salud Carlos III

²CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER) – U724

³Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER), Instituto de Salud Carlos III

⁴Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

* * * * *

Generalidades:

El colesterol tiene múltiples funciones en el organismo, por lo que es esencial para la vida. Es un precursor de las hormonas esteroides y de los ácidos biliares. Se encuentra en las membranas de todas las células, manteniendo su integridad e impidiendo la absorción de sustancias hidrosolubles a través de la piel. Tiene también una importante participación en la señalización celular.

El organismo obtiene el colesterol por dos vías: una mediante su síntesis de novo (colesterol endógeno), y la otra a través de la dieta (colesterol exógeno).¹ Sin embargo, si se alteran los niveles normales, se produce una dislipemia, cuyos efectos pueden ser muy graves para la supervivencia y buen funcionamiento del organismo.

Importancia del colesterol durante el periodo embrionario.

Al ser el colesterol precursor de la progesterona, es esencial para mantener el embarazo durante el periodo de pre-implantación, así como durante las primeras semanas tras la implantación.^{1,2} De hecho, participa en las vías de señalización más importantes que se producen durante el desarrollo embrionario, ya que modera las proteínas **Sonic hedgehog** (SHH, de sus siglas en inglés) y otros receptores nucleares. Por ejemplo, las proteínas SHH participan en la supervivencia y migración de las células de la cresta neural (que van a contribuir a la formación del cerebro, corazón, pulmones, y aparato genitourinario, entre otros órganos).^{3,4} Sin embargo, durante las ocho primeras semanas de gestación (10 contando

desde el primer día de la última regla), que es el periodo durante el que se forman todos los órganos, la fuente de colesterol del embrión es fundamentalmente la madre. Durante este periodo y antes de establecerse definitivamente la circulación útero-placentaria, el saco vitelino secundario tiene una participación importante en el intercambio materno-fetal del colesterol.²

¿Y durante el periodo fetal?

Aunque inicialmente se consideró que el hígado fetal sintetizaba el colesterol necesario, estudios más recientes han mostrado que el aporte del colesterol materno es también importante para el desarrollo fetal. Al final del periodo embrionario, cuando involuciona el saco vitelino secundario, el trofoblasto (placenta) y el endotelio separan la circulación fetal de la materna, y se inicia la nutrición del embrión a través de la placenta. El aporte de colesterol durante el periodo fetal se produce en forma de partículas de HDL y LDL a través de la placenta.²

Niveles de colesterol materno

De lo ya expuesto se desprende que el colesterol materno es fundamental durante el periodo embrionario pero también durante el fetal, por lo que se necesita mantener unos niveles adecuados para cubrir las necesidades del embrión y feto.⁵ De hecho, es normal que los niveles de colesterol materno se incrementen en un 30% - 50% debido a una mayor síntesis de

colesterol por el hígado. Esa síntesis se inicia en el primer trimestre y alcanza el nivel más alto en el tercer trimestre del embarazo.

Posibles efectos de las alteraciones de los niveles de colesterol durante el desarrollo embrionario y fetal

Trabajos de experimentación realizados a mediados del siglo XX, demostraron que niveles bajos de colesterol materno producían malformaciones. Se observó que los inhibidores distales de la síntesis de colesterol eran teratogénicos, ya que al inhibir la 7-dehidrocolesterol reductasa, se producían malformaciones del sistema nervioso central (holoprosencefalia), anomalías de las extremidades, y de los genitales masculinos.⁶ Posteriormente, en 1994, se observó que los niños con el síndrome de Smith-Lemli-Opitz, presentaban una importante deficiencia de colesterol, que se debía a una carencia de la enzima 7-dehidrocolesterol reductasa.⁷ Además, como el déficit de colesterol durante la embriogénesis afecta a la señalización de las proteínas SHH, sería la causa de las malformaciones observadas, tanto experimentalmente como en los pacientes con Smith-Lemli-Opitz.

Por otra parte, como se ha comentado, los niveles de colesterol siguen aumentando hasta el momento del parto, por lo que podría ser un factor decisivo en el envejecimiento de la placenta. No obstante, si son muy altos podrían inducir aterosclerosis en las arterias espirales útero-placentarias con la consiguiente hipercoagulabilidad y posible trombosis local.

Tratamiento de la hipo/hipercolesterolemia materna durante el embarazo.

Las mujeres que tengan alteraciones del nivel de colesterol (también si éste es bajo), tienen que acudir a su médico antes de iniciar la planificación del embarazo para que regularice dichos niveles, y luego seguir un control riguroso de los mismos durante toda la gestación.

Por otra parte, y dado que cada vez son más las mujeres en edad fértil con perfiles lipídicos anormalmente altos (generalmente relacionados con el estilo de vida), es muy importante la modificación de esos estilos de vida y, en su caso, seguir un tratamiento médico. El tratamiento de niveles de colesterol altos, suele ser con fármacos llamados estatinas.⁸ Éstas, se han venido considerando como “prohibidas” durante el embarazo (categoría X de la FDA). Sin embargo, los datos que existen no son concluyentes. Se han evaluado sus potenciales efectos cuando se utilizan durante el embarazo, tanto en estudios retrospectivos como prospectivos, y los resultados han sido contradictorios. En ocasiones, las muestras eran demasiado pequeñas, pero en algún trabajo se observaron anomalías congénitas en un tercio de los niños prenatalmente expuestos a estatinas, y una gran parte de los defectos podían estar relacionados con alteraciones de la señalización de las SHH; pero en otros no se encontró relación con defectos congénitos tras exposiciones a estatinas durante el primer trimestre del embarazo. En marzo de 2013 se ha publicado el resultado de un estudio multicéntrico prospectivo en el que no

se encontraron diferencias entre las madres tratadas con estatinas y las no tratadas, en cuanto a defectos congénitos, peso y edad gestacional de sus hijos.⁹ Sin embargo, los propios autores valoran que como el poder estadístico no era muy alto, no se podía concluir actitud alguna en relación al tratamiento.

En conclusión: en las mujeres embarazadas con niveles de colesterol bajos, es preciso corregir los mismos con un aporte suplementario, y en aquellas con niveles excesivamente elevados por causas endógenas el tratamiento aceptado son las **resinas secuestradoras de ácidos biliares** (que no pasan a la circulación sistémica). En algunos casos de mujeres homocigóticas para la hipercolesterolemia familiar se ha utilizado la **aféresis de LDL** con bastante éxito, para mantener el colesterol en niveles aceptables para la salud materna y fetal.

Con respecto a las bebidas comerciales que reducen los niveles de colesterol, a pesar de ser productos que se adquieren en comercios, su consumo durante el embarazo debe hacerse previa consulta al médico, quien valorará la pertinencia en cada caso.

Referencias:

1. Navarro Santamaría V, Zabala Letona A, Gómez Zorita S, Portillo Baquedano M. Metabolismo del colesterol: bases actualizadas. Revista Española de Obesidad. 2009; 7(6):360-384.
2. Baardman ME, Kerstjens-Frederikse WS, Berger RM, Bakker MK, y cols. The role of maternal-fetal cholesterol transport in early fetal life: Current insights. Biol Reprod. 2013;88(1):24.
3. Testaz S, Jarov A, Williams KP, Ling LE, Koteliensky VE, Fournier-Thibault C, Duband JL. Sonic hedgehog restricts adhesion and migration of neural crest cells independently of the Patched-Smoothed-Gli signaling pathway. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001;98:12521-12526.
4. Washington Smoak I, Byrd NA, Abu-Issa R, Goddeeris MM, y cols. Sonic hedgehog is required for cardiac outflow tract and neural crest cell development. Dev Biol. 2005;283:357-372.
5. Burke KT, Colvin PL, Myatt L, Graf GA, Schroeder F, Woollett LA. Transport of maternal cholesterol to the fetus is affected by maternal plasma cholesterol concentrations in the golden Syrian hamster. J Lipid Res. 2009;50:1146-1155.
6. Roux C, Wolf C, Mulliez N, Gaoua W, Cornier V, Chevy F, Citadelle D. Role of cholesterol in embryonic development. Am J Clin Nutr. 2000;71(5 suppl):1270S-9S.
7. Tint GS, Irons M, Elias ER, Batta AK, Frieden R, Chen TS, Salen G. Defective cholesterol biosynthesis associated with the Smith-Lemli-Opitz syndrome. New Eng J Med. 1994;330: 107-113.
8. Eapen DJ, Valiani K, Reddy S, Sperling L. Management of familial hypercholesterolemia during pregnancy: case series and discussion. J Clin Lipidol. 2012;6:88-91.
9. Winterfeld U, Allignol A, Panchaud A, Rothuizen L, Merlob P, y cols. Pregnancy outcome following maternal exposure to statins: a multicentre prospective study. BJOG. 2013;120:463-471.

Agradecimientos:

Al Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad. A las Consejerías de Sanidad de: Cantabria, Castilla y León, Galicia, Principado de Asturias y Región de Murcia. A la Fundación 1000, sobre defectos congénitos.