



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

**Instituto Nacional de Perinatología
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES
Subdirección de Neonatología**

**Estrés oxidativo en el hijo de
madre preecláptica**

TESIS

**Que para obtener el Título de:
ESPECIALISTA EN NEONATOLOGIA**

**PRESENTA
CARLOS EMMANUEL CHAVEZ SANCHEZ**

**DR. LUIS A. FERNANDEZ CARROCERA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION**

**DRA. CLAUDIA A. QUEZADA SALAZAR
DIRECTOR DE TESIS**

MÉXICO, D. F.

2007





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

Primeramente agradezco a Dios, porque sin El nada sería posible en este mundo.

A mis padres, porque siempre me han apoyado en esta carrera tan larga, y sin sus consejos y motivaciones yo no estaría aquí.

A mis hermanos, porque siempre han estado conmigo en todo momento y siento un gran amor por ellos.

A mis abuelos maternos, porque los quiero mucho y siempre me han apoyado en todo momento.

A mis maestros del INPerLER porque gracias a ellos, aprendí muchas cosas sobre los neonatos.

A mi directora de tesis porque sin ella este proyecto no se hubiera llevado a cabo.

A mis compañeros residentes, que entramos siendo extraños y ahora somos como una familia.

A los niños que me permitieron aprender de ellos. Y son el estímulo mas importante para seguir aquí. Porque ellos me motivan a darles una mejor vida, porque son el presente y futuro de este país y sin ellos la vida no tendría sentido.

Muchas gracias.

INDICE

| | |
|--|----|
| Introducción..... | 1 |
| I.- Estrés oxidativo..... | 3 |
| 1.1 Tipos de radicales libres | |
| 1.2 Antioxidantes | |
| II.-Estrés oxidativo en el embarazo..... | 5 |
| III.-Rol de la lipoperoxidación lipídica en la preeclampsia..... | 7 |
| IV.- Activación leucocitaria y su rol en la preeclampsia..... | 9 |
| V.- Medición del estrés oxidativo..... | 10 |
| 5.1 Lipoperoxidación Lipídica. | |
| 5.2 Isoprostanos | |
| 5.3 Protein carbonyl | |
| 5.4 Capacidad antioxidante total | |
| 5.5 Superóxido dismutasa | |
| 5.6 Catalasa | |
| 5.7 Glutación reductasa | |
| 5.8 Glutación peroxidasa | |
| 5.9 Estudios de estrés oxidativo en el RN | |
| VI.-Tratamiento..... | 18 |
| 6.1 Vitamina C | |
| 6.2 Vitamina E | |
| 6.3 Estudios para la prevención de la preeclampsia | |
| VII.-Implicaciones para la práctica..... | 23 |
| VIII.-Implicaciones para la investigación..... | 24 |
| IX.- Conclusión..... | 25 |
| X.- Bibliografía..... | 26 |
| XI. Tablas..... | 29 |

INTRODUCCION

La preeclampsia es la principal causa de morbilidad y mortalidad perinatal a nivel mundial ¹. En los países desarrollados afecta entre el 0.4% a 2.8% de todos los embarazos provocando unos 8, 370, 000 casos de preeclampsia al año alrededor del mundo ². En México se calcula que afecta entre 6 y 8% de los embarazos, con mayor frecuencia a las primigestas en 85% y en 14-20% de las gestaciones múltiples. En el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinoza de los Reyes (INPerIER) en el año 2006 se reportó una incidencia del 8.2% de preeclampsia. Su impacto en el recién nacido cubre un rango muy amplio de alteraciones que van desde la prematurez, pobre desarrollo fetal, peso bajo para la edad gestacional, hasta el incremento de la mortalidad directa, relacionándose como causa de óbitos y muertes neonatales tempranas; por otro lado, en los neonatos que sobreviven se presenta una morbilidad asociada principalmente a alteraciones metabólicas, neurológicas, hematológicas e inmunológicas, así como digestivas¹.

De acuerdo a los criterios de la Sociedad Internacional para el estudio de la hipertensión en el embarazo que fueron establecidos en 1990 y actualizados en el 2000, la preeclampsia se diagnostica con una presión sanguínea sistólica ≥ 140 mm Hg y diastólica ≥ 90 mmHg en dos ocasiones después de la semana 20 de gestación, junto con proteinuria ≥ 300 mg en orina de 24 horas, y se clasifica en leve y severa ³. La preeclampsia debe ser reconocida como una enfermedad multisistémica, cuya variabilidad puede afectar el cerebro, pulmones, riñón e hígado ². Las causas de la preeclampsia aun son desconocidas, varias teorías han sido propuestas, incluyendo una respuesta inmune, sensibilidad a la angiotensina II y una implantación inadecuada de la placenta⁴.

La preeclampsia esta asociada con estrés oxidativo, definido como un desequilibrio entre los radicales libres y antioxidantes, provocando daño celular y tisular, pudiendo afectar al feto y al recién nacido teniendo consecuencias a largo plazo sobre el crecimiento y desarrollo^{5,6}.

El estrés oxidativo es un fenómeno metabólico que se define como una situación de desequilibrio en el que hay una excesiva cantidad de radicales libres de oxígeno o especies de oxígeno reactivo presentes en el cuerpo debido a una inadecuada disponibilidad de sustancias neutralizantes llamadas antioxidantes los cuales destruyen estos productos lesivos, provenientes de procesos metabólicos⁵.

Cuando una molécula tiene un número impar de electrones en su estructura atómica se les conoce como radicales libres, en los cuales hay una inestabilidad relativa y consecuentemente son más reactivos que moléculas

con electrones pares. Cuando un electrón es agregado a una molécula de oxígeno (O_2) se convierte en una molécula superóxido (O_2^-) el cual es un radical libre con electrón no apareado. Existen otras moléculas como el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) el cual no es necesariamente un radical libre pero ciertamente también es muy reactivo. Ambas moléculas mencionadas son radicales libres y conocidas como especies reactivas de oxígeno (ERO). El H_2O_2 es formado cuando el radical superóxido acepta otro electrón y 2 iones de hidrógenos ($2H^+$), una reacción de H_2O_2 con O_2^- resulta en la formación de un radical hidroxilo (OH^-) el radical libre más tóxico en los sistemas biológicos^{5,7}.

En los recién nacidos principalmente los prematuros su capacidad antioxidante no está adecuadamente desarrollada, aumentando su susceptibilidad al daño ocasionado por los radicales libres de oxígeno⁶.

El estrés oxidativo ha sido implicado en varias enfermedades neonatales, acuñándose el término por Saugstad en 1988 de "Enfermedad por radicales libres de oxígeno en neonatología", puede afectar a diferentes órganos simultáneamente. En el sistema nervioso central: encefalopatía hipóxico isquémica, leucomalacia periventricular, hemorragia intracraneal; en la retina: retinopatía del prematuro; en el corazón: persistencia del conducto arterioso y persistencia de la circulación pulmonar; en el pulmón síndrome de distress respiratorio y displasia broncopulmonar; a nivel intestinal enterocolitis necrosante. Y síndrome de muerte súbita del lactante^{6,8,9}.

CAPITULO I. ESTRES OXIDATIVO

El estrés oxidativo es un fenómeno metabólico que se define como una situación de desequilibrio en el que hay una excesiva cantidad de radicales libres de oxígeno o especies reactivas de oxígeno (ERO) presentes en el cuerpo debido a una inadecuada disponibilidad de sustancias neutralizantes llamadas antioxidantes los cuales destruyen estos productos lesivos, provenientes de procesos metabólicos⁸.

Las ERO son normalmente producidas en los organismos vivos que tienen el potencial de reaccionar con casi todos los tipos de moléculas que existen en las células vivas. Las ERO pueden ser generadas por diferentes mecanismos, como la isquemia –reperfusión, activación de neutrofilos y macrófagos, la reacción de Fenton, la xantina oxidasa endotelial celular, el metabolismo de ácidos grasos libres y prostaglandinas y la hipoxia¹⁰.

Las ERO tiene una gran habilidad de causar daño en las células y los tejidos por su gran reactividad natural. Ciertos aldehídos como el malondialdehído y el hidroxinonal los cuales son productos de las reacciones de los radicales libres con ácidos grasos poliinsaturados, son capaces de formar ligas con lípidos, proteínas y ácidos nucleicos, causando daño a macromoléculas que son componentes esenciales de los tejidos biológicos¹¹.

El estrés oxidativo ocurre cuando hay incremento de las especies reactivas de oxígeno que sobrepasan las defensas antioxidantes. Los ERO's son promotores de la peroxidación de lípidos y de daño celular endotelial asociados con preeclampsia⁷.

El nacimiento esta acompañado de un incremento en la agresión oxidativa. El feto viene de un ambiente intrauterino hipoxico con pO₂ 20-25 mmHg y sale a un ambiente extrauterino con pO₂ 100 mm Hg. Este incremento rápido en la concentración alveolar y arterial de pO₂ después del nacimiento incrementa la formación de ERO en los pulmones y otros órganos¹².

1.1 TIPOS DE RADICALES LIBRES

Existen 2 tipos de radicales libres, de origen endógeno y exógeno. La formación de ERO es una consecuencia normal de reacciones bioquímicas endógenas. Estos radicales endógenos incluyen los que son formados y actúan de manera intracelular los que son generados fuera de la célula y actúan en áreas contiguas. Son derivados del metabolismo celular normal y la oxidación producida cuando células fagocíticas destruyen microorganismos invasores como bacterias o virus. Algunas reacciones incluyen la autooxidación y

consecuentemente la inactivación de pequeñas moléculas como la reducción de flavinas y tioles. Otras reacciones envuelven la actividad de ciertas oxidasas, ciclooxigenasas, lipooxigenasas, deshidrogenasas y peroxidadas. Oxidasas y el transporte de cadenas de electrones que están acoplados a la fosforilación oxidativa son la fuente primaria y continua de ERO. Los sitios de generación de estas moléculas tóxicas provienen de diferentes partes de la célula, la membrana citoplasmática, mitocondrias, lisosomas, retículo endoplasmico peroxisomas, núcleo y citosolentes exógenos de radicales libres provienen principalmente del tabaquismo, contaminantes ambientales, solventes, anestésicos, pesticidas, radicación entre otros.¹³

1.2. ANTIOXIDANTES

Existen 2 sistemas interconectados de antioxidantes los cuales consisten en micronutrientes y sistemas enzimáticos con los cuales el cuerpo los usa como sistema de defensa para evitar el daño oxidativo¹⁰.

El sistema de micronutrientes no enzimático está constituido por moléculas como el glutatión (GSH), vitamina E (tocoferol), vitamina A (retinol), vitamina C (ácido ascórbico), previtamina A (beta caroteno). Estas vitaminas actúan como donadores o aceptadores de ERO, otros elementos más actúan como cofactores los cuales regulan la actividad de las enzimas antioxidantes, estos elementos son el selenio, hierro, zinc, cobre y manganeso. El sistema enzimático está compuesto de metaloenzimas como la glutatión peroxidasa (contenedora de selenio), catalasa (contenedora de hierro), la superóxido dismutasa (SOD) con sus diferentes isoenzimas contenedoras de cobre, zinc o manganeso. Paradójicamente un consumo elevado de estos micronutrientes pueden promover la generación de especies reactivas de peróxidos y aumentar la morbilidad¹⁰.

CAPITULO II. ESTRES OXIDATIVO EN EL EMBARAZO

La placenta ha sido identificada como una fuente importante de peróxidos lipídicos por su alto contenido de ácidos grasos polinsaturados (PUFA). Los niveles de marcadores de peroxidación como el hidroxiperóxido lipídico y malondialdehído (MDA), están elevados en las mujeres embarazadas en comparación con las no embarazadas. La peroxidación lipídica se encuentra incrementada en el segundo trimestre y disminuye posteriormente al nacimiento. La placenta es también una fuente de enzimas antioxidantes que controlan la peroxidación lipídica durante un embarazo no complicado. El mayor de los sistemas de defensa antioxidantes incluyen la SOD, catalasa, glutatión peroxidasa, vitamina C y E y se encuentran en la placenta en suficiente cantidad para controlar la peroxidación lipídica en los embarazos normales¹⁰.

En los embarazos que presentan preeclampsia o diabetes hay un incremento significativo de radicales libres y consecuentemente el daño oxidativo esta incrementado¹².

La implantación inadecuada de la placenta esta involucrada en la génesis tanto de la preeclampsia como de la restricción del crecimiento fetal intrauterino . El rol propuesto de la placenta en la patología de la preeclampsia esta fuertemente soportado por la rápida resolución de los síntomas después del nacimiento 2. Se ha propuesto que los productos de la unidad feto-placentaria que entran a la circulación sanguínea inician los cambios fisiopatológicos de la preeclampsia. Sin embargo, hay una evidencia que tanto la unidad feto-placentaria y los factores maternos interactúan, manifestándose como una disfunción del endotelio celular y sus manifestaciones clínicas. La placenta y las reacciones de los radicales libres promueven un ciclo de eventos que comprometen la función defensiva del endotelio vascular en la preclampsia⁵.

En la preeclampsia se presenta una defectuosa implantación de la placenta y una invasión reducida del trofoblasto y de las arterias espirales dentro del útero, dando como resultado una disminución en la reducción del flujo sanguíneo útero placentario, con una hipoxia fetal crónica. La hipoxia se ha demostrado indirectamente en la arteria y vena umbilical mediante doppler, el cual demuestra una resistencia vascular aumentada e hipoxia y directamente a través de elevación de adenosina plasmática y niveles de eritropoyetina, reducción del pH y niveles Po₂ e incremento de Pco₂ en la arteria y vena umbilical¹⁵.

La implantación anormal de la placenta provoca isquemia placentaria. El daño causado por isquemia reperusión genera estrés oxidativo en la placenta. El

estrés oxidativo puede jugar un papel en la fisiopatología de la preeclampsia, abortos, embarazos complicados con retardo del crecimiento intrauterino¹³.

Se ha demostrado que en las mujeres preeclámpicas presentan elevación de niveles de peroxidación de lípidos y de protein carbonil en la placenta¹³.

CAPITULO III. ROL DE LA PEROXIDACIÓN LIPÍDICA EN LA PREECLAMPSIA

Los productos primarios altamente reactivos de la peroxidación lipídica, como el hidroxiperóxido lipídico, son formados con el ataque de los radicales libres a los ácidos grasos poliinsaturados o al colesterol de las membranas o lipoproteínas. Una incontrolada peroxidación lipídica puede resultar en una disfunción celular y daño. La peroxidación lipídica ha recibido una gran importancia en la preeclampsia⁵. La peroxidación de los ácidos grasos que contengan tres o más enlaces producirá malondialdehído¹¹.

Los peróxidos lipídicos se ligan a las lipoproteínas y son transportados a sitios distantes en el organismo. Su transportación causa diseminación de los peróxidos lipídicos, lo cual resulta en un daño a sitios distantes e incremento del estrés oxidativo. Un incremento en la peroxidación lipídica ha sido reportada en retraso en el crecimiento intrauterino y en nacimientos complicados por acidemia¹³.

La peroxidación lipídica se ha relacionado en la disfunción endotelial materna por incrementar la producción de Tromboxano A₂ y la expresión de las moléculas de adhesión celular en la vasculatura útero-placentaria y también en la vasculatura periférica materna¹⁶. El metabolismo del ácido araquidónico genera radicales libres de oxígeno tanto en la vía de la lipooxigenasa y de la ciclooxigenasa, pero la vía ciclooxigenasa genera >1000 veces más superóxido que la vía de la lipooxigenasa⁷.

En las embarazadas normales hay un incremento de la producción de radicales libres y lipoperoxidación hacia el final de la gestación cuando se compara con mujeres no embarazadas. Pero paralelamente a esto la capacidad total antioxidante (ácido úrico, vitamina C y E) incrementa gradualmente durante el embarazo, provocando un balance mantenido a través del embarazo. En las mujeres preeclámpicas los productos de la lipoperoxidación están incrementados y los antioxidantes enzimáticos (superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa) así como los antioxidantes no enzimáticos (vitamina C y vitamina E) están disminuidos. Durante la preeclampsia, los niveles disponibles de óxido nítrico en el plasma y placenta están disminuidos, y hay un incremento en la actividad de la óxido nítrico sintetasa. El anión superóxido se sabe que inactiva al óxido nítrico en una reacción química formando el potente radical libre anión peroxinitrito. La reacción de óxido nítrico con superóxido es tres veces más rápida que la reacción de O₂ con la superóxido dismutasa¹⁶.

La placenta es el sitio de generación de peróxidos lipídicos. La generación incrementada de peróxidos lipídicos ha sido reportada en la placenta de mujeres preeclámpicas, incrementándose en el segundo trimestre y

disminuyendo en el tercer trimestre. Hay una falta de consenso entre la asociación de peroxidación lipídica y la preeclampsia, a pesar de que muchos estudios sugieren que estos factores están asociados. Un incremento en la presión diastólica se correlaciona importantemente con un incremento en los niveles de peroxidación lipídica, indicando que la severidad de hipertensión esta correlacionada con la magnitud de la peroxidación lipídica ^{10,13}.

CAPITULO IV. ACTIVACIÓN LEUCOCITARIA Y SU ROL EN LA PREECLAMPSIA

La hipoxemia uteroplacentaria induce cambios inflamatorios en la placenta con un incremento en las citocinas inflamatorias, ocasionando una activación de los neutrófilos fetales y monocitos, los cuales a su vez activan otros mediadores de la inflamación. Esto ocasiona un círculo vicioso, resultando en una activación del endotelio celular¹⁵.

Leucocitos activados, tanto monocitos como granulocitos, generan gran cantidad de radicales libres de oxígeno provocando un estrés oxidativo. Comparados con mujeres embarazadas normotensas, las mujeres con preeclampsia tienen niveles más altos de calprotectin, una proteína involucrada en varios procesos inflamatorios fisiológicos, la cual es indicativa de activación leucocitaria. El incremento de la secreción de TNF- α por los leucocitos ha sido detectado en sangre de pacientes con preeclampsia, lo que confirma la activación leucocitaria¹³.

Niveles elevados de moléculas adhesivas han sido encontrados en neonatos nacidos de madres con preeclampsia, lo cual indica la presencia de neutrófilos activados. La expresión de moléculas de adhesión de superficie en los neutrófilos en sangre de cordón umbilical fue significativamente más alta en niños nacidos de mujeres con preeclampsia que en los niños nacidos de mujeres sanas. La preeclampsia se caracteriza por activación leucocitaria, la cual resulta en un incremento de la generación de ERO y la expresión de moléculas de adhesión. La activación de leucocitos resulta del incremento de citocinas como TNF- α que se esta presenta en la preeclampsia¹³.

CAPITULO V. MEDICIÓN DEL ESTRÉS OXIDATIVO

Los estudios más recientes sobre el estrés oxidativo demuestran que el primer objetivo de los radicales libres son las capas de la membrana de los fosfolípidos. Como consecuencia de esta reacción se ocasiona una peroxidación lipídica incluyendo la pérdida de la fluidez de la membrana, alteración de los receptores de membrana y lisis celular. Como modelo de estudio existen 2 posibles secuencias teóricas sobre el estrés oxidativo una es que como consecuencia del estrés oxidativo ocurre una peroxidación lipídica resultando en lesión celular. La secuencia alternativa habla que el estrés oxidativo causa lesión celular, la cual conlleva un incremento en la peroxidación lipídica y en consecuencia daño celular. Además los ácidos nucleicos pueden ser atacados con un subsiguiente daño en el ADN que puede causar mutaciones con potencial oncogénico. Se ha propuesto también que el incremento de niveles de calcio libre y el daño a proteínas y ADN son eventos más importantes de lesión celular mayores que la peroxidación lipídica. Esto quiere decir que la peroxidación lipídica es frecuentemente consecuencia, más que la causa de la muerte celular final. Es bien conocido que la peroxidación lipídica está asociada con lesión celular y que los peróxidos lipídicos y sus productos están presentes, con niveles incrementados en el daño oxidativo. Consecuentemente la medición de los niveles de peróxido lipídicos y sus productos de degradación son rutinariamente utilizados como indicadores de estrés oxidativo¹¹.

Los radicales libres tienen una vida media muy corta tan solo segundos, por lo cual es muy difícil determinar concentraciones presentes en una muestra, por lo que se deben hacer mediciones de intermediarios. Se ha vuelto rutinario la medición de peróxidos lipídicos, como el malondialdehído (MDA), y sus productos de degradación llamados 4-hidroxi-alquiles⁹.

Existe de forma comercial un kit para cuantificar peroxidación lipídica midiendo estos 2 parámetros en plasma y otros tejidos, producido por Calbiochem (San Diego, CA), esta prueba específicamente hace la medición de MDA y de 4 hidroxi-alquilenal¹⁸.

Otra clase de productos de peroxidación lipídica que están ganando popularidad es la determinación de isoprostanos. Los isoprostanos son compuestos semejantes a las prostaglandinas, que son producidas cuando los radicales libres producen peroxidación del ácido araquidónico, independiente de la enzima ciclooxigenasa. Los isoprostanos contienen anillos del tipo F-prostanos en su estructura química, por lo que también son referidos como F2-isoprostanos¹⁹.

MDA, 4-hidroxiacetaldehído y los isoprostanos son marcadores de estrés oxidativo, pero esencialmente son productos secundarios de la peroxidación lipídica¹¹.

A pesar de los efectos protectores de los antioxidantes, micronutrientes y enzimas, el daño celular a proteínas, lípidos, ácidos nucleicos y carbohidratos ocurre, y consecuentemente hay un proceso normal de reparación del daño de algunas macromoléculas, sin embargo en la mayoría de los casos la degradación enzimática de moléculas no reparadas, es necesaria para la excreción de elementos dañados, y esta remoción se hace con la finalidad de prevenir o minimizar el potencial tóxico de la oxidación de macromoléculas, basado en este fenómeno, existe un ensayo que mide en plasma 8-OHdG, un producto de reparación del daño oxidativo del ADN. Se sabe también que el estrés oxidativo incrementa la mutación del ADN mitocondrial (mtDNA), la medición de este daño mitocondrial también ha sido utilizado como indicador de estrés oxidativo²⁰.

El glutatión juega un papel importante como antioxidante, y los investigadores lo utilizan como índice de estrés oxidativo. Existen varios métodos para su medición, la mayoría de ellos se tratan de ensayos colorimétricos, el procedimiento consisten en cuantificar niveles de glutatión en sangre fresca o almacenada a 4°C⁵.

Finalmente algunos otros investigadores utilizan para la investigación del estrés oxidativo mediciones de las enzimas antioxidativas para la superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa y glutatión reductasa; la medición de estos niveles enzimáticos es realizada simultáneamente con cuantificación de niveles de micronutrientes no enzimáticos como el glutatión, la vitamina C y la vitamina E²⁰.

Otro marcador para conocer el estrés oxidativo es la capacidad antioxidante total del suero, que no es una simple suma de las actividades de varias sustancias antioxidantes. Es un equilibrio dinámico que está influenciado por las interacciones entre los constituyentes antioxidantes del suero²¹.

La cooperación de antioxidantes en el suero humano provee una gran protección contra los ataques de los radicales libres que ningún antioxidante. Los antioxidantes clínicamente se clasifican en dos grupos: preventivos y de rompimiento de cadenas antioxidantes. Los preventivos previenen la iniciación en cadena de los radicales por reducción de las hidroxiperoxidasas a especies moleculares sin la formación de radicales libres o por secuestro de los metales de transición (hierro, cobre), previniendo así su participación en la producción de radicales libres. Los antioxidantes de rompimiento de cadenas pueden

atrapar los radicales libres directamente interrumpiendo así la propagación de reacciones en cadena²¹.

5.1 LIPOPEROXIDACION LIPIDICA

La cuantificación de la peroxidación lipídica es esencial para conocer la fisiopatología del daño oxidativo en las enfermedades. La peroxidación lipídica resulta de la formación de hidroxiperóxidos altamente inestables de lípidos saturados y no saturados. Tradicionalmente la peroxidación lipídica se cuantifica por medición de malondialdehído (MDA) y 4-hidroxinonenal(4-HNE) y la degradación de los productos de los ácidos grasos poliinsaturados(PUFA). Pruebas de colorimetría sensibles han sido desarrolladas para medir estos aldehídos. Sin embargo, estas pruebas no son específicas y frecuentemente sobre valoran la peroxidación lipídica. Ya que solo los hidroxiperóxidos derivan de los PUFA's y algunas pruebas dan valores más altos. Por ejemplo, 4-HNE esta formado solo de ω -6-PUFA y es catalizado por iones de metales de transición como el ion ferrico. La descomposición de hidroxiperóxidos ocasiona incremento de los lípidos celulares como el colesterol y el ácido oleico que no producen MDA o 4-HNE. Estos factores no permiten hacer una estimación real de la peroxidación lipídica. MDA es también producido en concentraciones de ng/ml por la enzima plaquetaria tromboxano sintetasa durante la coagulación y activación plaquetaria. Por lo que es difícil hacer una estimación adecuada de la peroxidación lipídica. Y dada la limitación es de los métodos indirectos, la mejor forma de cuantificar la peroxidación lipídica son los métodos directos²².

5.2 ISOPROSTANOS

F2 isoprostanos pertenecen a la familia de los isómeros de PGF 2alfa, primeramente descritos como productos de las modificaciones oxidativas del ácido araquidónico que resultaban del ataque de los radicales libres a los fosfolípidos de la membrana celular. Al contrario de las clásicas prostaglandinas, se forman a través de la acción de las isoformas de la prostaglandina sintetasa sobre el ácido araquidónico. Los F2 isoprostanos son formados in situ a través de los ácidos grasos esterificados en la membrana de fosfolípidos. Estos se incrementan en respuesta a la activación celular, probablemente a través del mecanismo de la fosfolipasa; circulan en el plasma y son excretados en la orina. Pueden circular como una forma libre o como esterios de fosfolipidos en el plasma. Los factores que regulan el aumento de isoprostanos endogenos de las membranas celulares y la interconversión entre las formas libres y esterificadas son poco entendibles hoy en día²³.

Al contrario de los peróxidos lipídicos, F2 isoprostanos son productos finales químicamente estables de la peroxidación lipídica. Uno de los isoprostanos, 8-iso-prostaglandina F2(alfa) ha demostrado recientemente ser un marcador cuantitativo de estrés oxidativo in vivo. El compuesto 8-iso-PGF2(alfa) es un

potente vasoconstrictor, que induce el crecimiento del músculo liso, y activa las plaquetas. Incrementa la adhesión plaquetaria, reduce los efectos antiadhesivos y antiagregantes del óxido nítrico. El compuesto 8-iso-PGF₂(α) actúa a través de receptores que como el tromboxano A₂ o posiblemente a través de receptores específicos de isoprostanos ²⁵.

5.3 PROTEIN CARBONYL

La oxidación proteica es definida como una modificación covalente que se le produce a una proteína a través de las EROS o indirectamente por una reacción secundaria de los productos derivados del estrés oxidativo. La modificación oxidativa de las proteínas puede ser inducida in Vitro por varios agentes pro-oxidantes y ocurre in vivo durante el envejecimiento y en ciertas enfermedades ²⁵.

Hay numerosos productos de la oxidación de proteínas. Los productos más comunes de la oxidación de proteínas en muestras biológicas son los derivados de protein carbonyl. Estos derivados son químicamente estables y sirven como marcadores del estrés oxidativo de la mayoría de las EROS. La mayoría de las pruebas actuales utilizan los derivados del grupo carbonyl con dinitrofenilhidrazina, seguido de un inmunoensayo con un anticuerpo de anti-DNP²⁵.

5.4 CAPACIDAD ANTIOXIDANTE TOTAL

El sistema antioxidante de los organismos vivos incluye enzimas como la superóxido dismutasa, la glutatión peroxidasa; macromoléculas como la albúmina, celuloplasmina y la ferritina; y pequeñas moléculas, incluyendo el ácido ascórbico, α-tocoferol, β-caroteno, glutatión reducido, ácido úrico y bilirrubina. La suma de los antioxidantes endógenos y de los derivados de los alimentos, representa la actividad antioxidante total del líquido extracelular. La cooperación de todos los diferentes antioxidantes provee una gran protección contra el ataque de los radicales de oxígeno o radicales de nitrógeno. Por lo que la capacidad antioxidante total puede dar más información biológica relevante comparada con la obtenida por la medición de componentes individuales, como si fuera un efecto acumulativo de todos los antioxidantes presentes en el plasma y los líquidos corporales ²⁶.

5.5 SUPEROXIDO DISMUTASA

Es una metaloenzima cuya función primaria es convertir al radical libre superóxido (O₂) en peróxido de hidrógeno y es parte crucial del mecanismo de defensa antioxidante²⁷.

Hay tres tipos de SOD dependiendo de su contenido de metal: cobre/zinc, manganeso y hierro. Se encuentra en grandes concentraciones en el cerebro, hígado, corazón, eritrocitos y en el riñón. En los seres humanos hay tres formas de SOD: citosólica Cu/zn-SOD, mitocondrial Mn-SOD y la extracelular SOD. La SOD extracelular se encuentra en los espacios intersticiales de los tejidos y en los líquidos extracelulares, encontrándose en su mayoría en el plasma, linfa y tejido sinovial²⁷.

5.6 CATALASA

Es una enzima antioxidante que está presente en la mayoría de las células aeróbicas²⁸.

Es una hemoproteína tetramérica con un peso de 240 kDa, con cuatro ferriprotoporfirinas por molécula, su vida media en la circulación es relativamente corta, de 6 a 8 minutos, está presente en los peroxisomas y tiene una doble función (actividad catalítica actividad de peroxidación). Está unida a los peroxisomas (80%) y mitocondria, mientras que en los eritrocitos existe en una forma soluble²⁸.

Esta involucrada en la desintoxicación del peróxido de hidrógeno, de las ERO, los cuales son productos tóxicos del metabolismo aeróbico y de la producción patológica de las ERO. Esta enzima cataliza la conversión de dos moléculas de H₂O₂ en oxígeno molecular y dos moléculas de agua (actividad catalítica)²⁸.

5.7 GLUTATIÓN REDUCTASA

Es un tripeptido que requiere de NADPH y que cataliza la conversión de glutatión oxidado (GSSG) a glutatión reducido (GSH). Esta enzima es esencial para el ciclo redox del GSH que mantiene los niveles adecuados de glutatión reducido, el cual sirve como antioxidante al reaccionar con radicales libres y peróxidos orgánicos, participa en el transporte de aminoácidos y es sustrato de glutatión peroxidasas y de glutatión S transferasas durante la desintoxicación de peróxidos orgánicos y en el metabolismo de xenobióticos. El glutatión reductasa es una flavoproteína que cataliza la reducción NADPH-dependiente de glutatión oxidado a glutatión. Un alto rango de GSH/GSSG es esencial para la protección contra el estrés oxidativo²⁹.

5.8 GLUTATIÓN PEROXIDASA

La glutatión peroxidasa cataliza la reducción de hidroxiperóxidos, incluyendo el peróxido de hidrogeno, por la reducción de glutatión y funciona como protector celular del daño oxidativo. Con la excepción de la glutatión peroxidasa hidroxiperóxido-fosfolipídica que es un monómero, todas las enzimas de glutatión peroxidasa son tetrámeros de cuatro subunidades idénticas. Cada unidad contiene selenocisteína en el sitio de actividad la cual participa directamente en la reducción de dos electrones del sustrato de peróxido. La enzima usa glutatión como un último electrón donador para regenerar la forma reducida de la selenocisteína^{30,31}.

En conclusión, podemos obtener una visión global del estado de estrés oxidativo mediante la evaluación de este a diferentes niveles: productos de la degradación de ácidos nucleicos mediante la medición cuantitativa de 8-hidroxi-2'-deoxiguanosina en suero, la evaluación de peroxidación lipídica mediante la medición de hidroxialkenales, malondialdehído, la evaluación de oxidación de proteínas mediante la determinación de proteínas carbonilos y capacidad antioxidante total. Con estas mediciones se tendrá un panorama global del estrés oxidativo.

5.9 ESTUDIOS DE MEDICIÓN DEL ESTRÉS OXIDATIVO EN NEONATOS (Tabla 1):

Se publicó en el 2000 un estudio por Kumar et al. con 28 pacientes con preeclampsia y 30 pacientes con hipertensión arterial esencial. Las concentraciones plasmáticas de peróxidos lipídicos se utilizó como una medición del estado pro-oxidante, el óxido nítrico y el contenido antioxidante de los glóbulos rojos se midieron en estos pacientes y se compararon con los controles. Observaron que las pacientes con preeclampsia tienen concentraciones plasmáticas aumentadas de peróxido lipídico y óxido nítrico con una disminución de los antioxidantes como catalasa y superóxido dismutasa y un incremento concomitante de la glutatión peroxidasa. Estos resultados sugieren que los oxidantes y los antioxidantes están alterados en la hipertensión arterial y la preeclampsia, jugando un papel significativo en su fisiopatología¹⁷.

En el 2002 se publicó otro estudio por Karowicz et al. en donde investigaron el tratamiento relacionado con los cambios en los índices de estrés oxidativo del retraso en el crecimiento intrauterino durante el embarazo. Midieron cuatro parámetros de destrucción de membrana celular: malondialdehído, bases Schiff, peróxidos lipídicos y dienes conjugados. Incluyeron a 30 mujeres embarazadas sanas (grupo 1) bajo tratamiento y 31 mujeres embarazadas con diagnóstico clínico y ultrasonográfico de retraso en el crecimiento intrauterino (grupo 2). El tratamiento consistió en 10 días de inyecciones intravenosas de

cocarboxilasa, vitamina C y solcoceril como agentes antioxidantes. Los parámetros del estrés oxidativo se midieron el primer día de hospitalización, al quinto día de tratamiento y al décimo día. Encontraron que los parámetros de estrés oxidativo fueron más altos en el RCIU que en los embarazos normales. Y al final del tratamiento observaron una disminución en todos los parámetros del estrés oxidativo. Concluyeron que el RCIU esta relacionado con un incremento en los parámetros de daño de membrana y la terapia para el RCIU disminuyó los índices de estrés oxidativo³².

Así mismo Gupta et al. realizó un estudio de casos y controles durante un periodo de un año, publicado en el 2004. Determinaron el estrés oxidativo en el neonato a término de bajo peso para la edad gestacional hijos de madres desnutridas. Incluyeron 20 recién nacidos con bajo peso al nacimiento entre 38 y 40 semanas de gestación, madres con desnutrición y 20 recién nacidos en igual numero de edad y sexo con peso adecuado para la edad gestacional, hijos de madre sanas. Determinaron malondialdehído, superóxido dismutasa, catalasa y glutatión en sangre de cordón umbilical. Encontrándose disminuidos en todos los neonatos hijos de madres con desnutrición. Concluyeron que la desnutrición intrauterina esta asociada con un importante estrés oxidativo en los neonatos con peso bajo para la edad gestacional, nacidos a termino e hijos de madre con desnutrición³³.

En el 2005 Tastekin et al. publicó un estudio en donde evaluó el estrés oxidativo en los hijos de madres preeclámpticas. Midieron los niveles de malondialdehído, glutatión, glutatión peroxidasa y superóxido dismutasa en el plasma del cordón umbilical en 18 niños nacidos de madres preeclámpticas y en 9 niños hijos de madres sanas. La edad gestacional fue similar en ambos grupos. El promedio de peso al nacimiento fue significativamente menor en el grupo de hijos preeclámpticas. No hubo una diferencia significativa en los niveles plasmáticos de cordón de malondialdehído, glutatión y la actividad de glutatión peroxidasa entre el grupo control y los hijos de madres preeclámpticas. La superóxido dismutasa se encontró incrementada en los hijos de madres preeclámpticas. Por lo que concluyeron que a pesar de que los niveles plasmáticos de cordón de malondialdehído fueron similares en ambos grupos, el incremento de la superóxido dismutasa puede ser un indicador de que el estrés oxidativo esta aumentado en los hijos de madres preeclámpticas³⁴.

Fogel et al. realizó un estudio durante un periodo entre noviembre del 2001 y enero del 2003, el cual fue publicado en el 2005. Incluyó mujeres embarazadas admitidas a un centro terciario de tococirugía seleccionando a las pacientes en forma aleatoria. Incluyeron mujeres sanas no fumadores y que no tomaron medicamentos durante el embarazo (excepto suplementos de hierro). Excluyó mujeres con complicaciones en el embarazo (diabetes gestacional e hipertensión) o complicaciones intraparto (fiebre, alteraciones en la frecuencia

cardiaca fetal, meconio). El grupo de estudio fue de 32 mujeres embarazadas, a las cuales se le realizó cesárea y 32 mujeres embarazadas las cuales fueron atendidas por parto eutócico. Se tomó muestra de sangre de cordón arterial y venosa a los 5 minutos de vida, para evaluar el estrés oxidativo, mediante espectrofotometría monitorizando las muestras con peroxidación inducida por cobre. Encontrando que los lípidos de la arteria umbilical son más susceptibles que los lípidos de la vena umbilical, indicando un elevado estrés oxidativo en la circulación fetal, sin importar la vía de nacimiento³⁵.

Chamy et al. publicó en el 2006 un estudio prospectivo de casos y controles evaluando a mujeres preeclámpicas y sus recién nacidos mostrando altos grados de estrés oxidativo en comparación con las mujeres embarazadas sanas y buscando relacionar al estrés oxidativo con la severidad clínica. Incluyeron 44 mujeres preeclámpicas y 30 mujeres sanas atendidas en 2 hospitales de Valparaíso, Chile. Midieron la actividad de la glutatión peroxidasa, la capacidad total antioxidante mediante la oxidación del sustrato ABTS (2,2'-azino-bis (3 etilbenzotiazolina-6-ácido sulfónico), y la actividad de la superóxido dismutasa, malondialdehído fueron medidos para evaluar la lipoperoxidación. Los recién nacidos fueron estudiados al momento de nacer a través de las muestras del cordón umbilical tomadas. Su análisis mostró que la actividad antioxidante (SOD, Gpx, ABTS) estuvo significativamente disminuida, mientras que la lipoperoxidación (MDA) se encontró incrementada en los hijos de madres preeclámpicas comparadas con los hijos de las mujeres sanas ($p < 0.01$). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de preeclampsia leve y severa ($p < 0.01$), para todos los marcadores bioquímicos estudiados. Concluyen que la severidad clínica de esta patología está íntimamente relacionada con el estrés oxidativo³⁶.

CAPITULO VI. TRATAMIENTO

Los antioxidantes mantienen la integridad celular en el embarazo normal, inhibiendo las reacciones de peroxidación. Sus enzimas protegen a las proteínas y a las células de la destrucción mediada por los peróxidos³⁷.

Se han probado numerosos agentes terapéuticos como el magnesio, zinc, aceite de pescado, bajas dosis de aspirina, calcio o más recientemente, vitaminas antioxidantes. Estudios mas recientes hablan sobre la importancia de suplementar con vitamínicos para la prevención de la preeclampsia, siendo las vitaminas C y E las mas utilizadas ya que son antioxidantes derivados de la dieta³⁸.

Como previenen el desarrollo de la preeclampsia las vitaminas antioxidantes:

6.1 VITAMINA C

La vitamina C protege al colágeno de las enzimas inducidas por ERO que degradan al colágeno. La vitamina C también estimula a los fibroblastos para sintetizar colágeno y este es un cofactor en la formación de la hélice funcional triple de colágeno. La vitamina C atrapa a los radicales libres en la fase acuosa.

Los bajos niveles plasmáticos o leucocitarios de la vitamina C se han asociado con un incremento en el riesgo de ruptura prematura de membranas³⁹.

6.2 VITAMINA E

Se ha propuesto que la vitamina E es un antioxidante natural lipofílico de la membrana celular que podría ser un profiláctico efectivo contra la preeclampsia ya que no afecta el desarrollo normal del embarazo. Esta idea ha sido recientemente probada en varios estudios clínicos controlados. Sin embargo hoy en día se sabe que además de su actividad antioxidante de la vitamina E, su principal componente antioxidante de esta vitamina (α -tocoferol) también tiene efectos no antioxidantes pleiotrópicos, como la regulación de la transcripción redox, interviene en señales celulares, interviene en el ciclo celular y en la producción de inmunoglobulina E perinatal en enfermedades atópicas. Sus funciones inmunomoduladoras de la vitamina E hacen que tenga importantes consecuencias en el desarrollo embriónico y postnatal⁴⁰.

6.3 ESTUDIOS SOBRE PREVENCION DE PREECLAMPSIA

La siguiente revisión menciona los estudios aleatorizados mas recientes realizados para prevenir la preeclampsia y sus complicaciones tanto en las

mujeres embarazadas y los neonatos relacionados con el estrés oxidativo (Tabla 2 y 3).

Sibai et al. en 1989 realizó un estudio aleatorizado que incluyó 400 mujeres primígestas, normotensas que se encontraban entre la semanas 13 y 24 de gestación. Un grupo recibió tabletas de placebo y el otro 365 mg de sulfato de magnesio diariamente. Concluyendo que no hubo diferencias significativas entre los dos grupos, en la incidencia de preeclampsia, retraso en el crecimiento intrauterino, parto pretérmino, peso al nacimiento y niños admitidos a cuidados especiales ⁴¹.

Stratta et al. en 1994 estudió a 36 mujeres preeclámplicas para evaluar el efecto de la suplementación con vitamina E (100 mg-300 mg/d), tanto en el feto como en la madre. La mortalidad fetal fue similar en 14 paciente tratados con dosis de 300 mg de vitamina E (35%) vs 22 pacientes tratados con 100 mg de vitamina E(36%). Por lo que concluyen que con estas dosis y en los casos en los cuales la enfermedad ya se haya establecido, la vitamina E no mejora los resultados fetales en la preeclampsia severa ⁴².

Han et al. en 1994 realizó en Beijing un estudio aleatorizado en mujeres con un alto riesgo de desarrollar preeclampsia las cuales recibieron 1000 µg por día de selenio liquido o placebo por 6 a 8 semanas durante la ultima gestación. Las pacientes que tomaron selenio presentaron una disminución en la incidencia de la presión inducida por el embarazo de 22.7% a 7.7% en el grupo en tratamiento ⁴³.

Jonson et al. en 1996 investigó los efectos de la suplementación con zinc durante el embarazo para mejorar los resultados maternos y fetales. Se incluyeron 2000 mil mujeres que tuvieran menos de 20 semanas de gestación, las cuales se aleatorizaron para recibir zinc y placebo. Concluyendo que no hubo diferencias significativas en la ruptura prematura de membranas, pequeño para edad gestacional preeclampsia ⁴⁴.

Chappell et al. en 1999 realizó un estudio aleatorizado en 283 mujeres, en quienes se identificó un riesgo elevado de presentar preeclampsia mediante el análisis doppler del flujo de la arteria uterina o tenían una historia previa de preeclampsia. Las pacientes recibieron entre las semanas 16-22 de gestación, Vitamina C (1000 mg/día) y vitamina E (400UI/día) o placebo. Se midieron los marcadores plasmáticos de activación endotelial (PAI-1) y de disfunción placentaria (PAI-2) cada mes hasta el nacimiento. La suplementación con vitaminas C y E se asoció con una disminución en el rango PAI-1: PAI-2 durante el embarazo (95% IC: 4-35, P=0.015). La preeclampsia se presentó en 24(17%) de las 142 mujeres del grupo placebo y 11 de 141 (8%) del grupo que

recibieron vitaminas (OR: 0.39 [0.17-0.90], P=0.02). En la cohorte que completo el estudio (81 del grupo placebo, 79 del grupo de vitaminas), la razón de momios para preeclampsia fue de 0.24 (0.08-0.70, P=0.002). Por lo que ellos concluyeron que la suplementación con vitaminas C y E podría ser benéfico en la prevención de preeclampsia en las mujeres que tienen un riesgo elevado de presentar la enfermedad ⁴⁵

Sharma et al. en el 2003 realizó un estudio aleatorizado controlado. En el cual analizo el efecto del licopeno como antioxidante en la preeclampsia y el retraso en el crecimiento intrauterino. Se analizaron a 251 mujeres primigestas, agrupándolas en dos grupos, al primero se le dio una dosis de licopeno a dosis de 2 mg dos veces al día y al segundo grupo se le dio placebo. La preeclampsia se desarrollo significativamente menor en el grupo del licopeno que en el grupo placebo (8.6% vs 17.7%, P=0.043). El peso fetal promedio fue significativamente mas alto en el grupo de licopeno. El retraso en el crecimiento intrauterino fue significativamente menor en el grupo de licopeno que en el placebo (12% vs 23.7%,P=0.033). Concluyendo que el el antioxidante licopeno reduce el desarrollo de preeclampsia y el retraso en el crecimiento intrauterino en las primigestas ⁴⁶.

Pressman et al. realizó 2003 un estudio aleatorizado , doble ciego, en el cual incluyó a 20 mujeres las cuales recibieron una dosis diaria de vitamina E 400 UI y vitamina C 500 mg, a partir de las 35 semanas de gestación. Se les realizo un cuestionario nutricional, y se determinaron niveles plasmáticos de vitamina C y E y se le tomo una biometría hemática. Al nacimiento, se midieron las concentraciones plasmáticas maternas de vitamina C y E, el contenido eritrocitario de vitamina E tanto del feto como de la madre, y niveles de vitamina C en el liquido amniótico. Los niveles plasmáticos de vitamina E incrementaron en las mujeres que tomaron suplementos pero no en los controles. No hubo cambios en los niveles de vitamina C. Las concentraciones plasmáticas de vitamina C al nacimiento se correlacionaron muy fuertemente con las encontradas en el líquido amniótico. Igualmente, los niveles plasmáticos de vitamina E en la madre al momento del nacimiento se correlacionaron con la concentración de vitamina E en el amnios y en el liquido amniotico³⁹.

Teran et al. en el 2003 investigó la concentración de la coenzima Q10 en embarazadas normales y en preeclámpticas. Fueron incluidas 18 mujeres embarazadas y 22 mujeres entre preeclámpticas y mujeres no embarazadas normotensas. Los niveles plasmáticos de coenzima Q10 fueron significativamente más altos en las mujeres embarazadas en comparación con las no embarazadas y las mujeres preeclámpticas. Estos resultados demuestran que durante la preeclampsia, hay una disminución importante en los niveles plasmáticos de coenzima Q10 comparado con las embarazadas sanas y comparadas con aquellas que no están embarazadas ⁴⁷.

Rumbold et al. realizó en el 2005 una revisión sistémica para determinar la efectividad y seguridad de cualquier suplementación con antioxidantes durante el embarazo y el riesgo de desarrollar preeclampsia y sus complicaciones relacionadas. Realizaron búsquedas en el Registro Especializado de Ensayos Controlados del Grupo Cochrane de embarazo y Parto y el Registro cochrane Central de ensayos Controlados. Se incluyeron todos los ensayos aleatorios y cuasialeatorios que comparaban uno o más antioxidantes con placebo o ningún antioxidante durante el embarazo para la prevención de las preeclampsia, y ensayos que comparan uno o más antioxidantes con otro, o con otras intervenciones. Encontrando que la suplementación con antioxidantes para las mujeres durante el embarazo comparado con control o placebo se asoció con una reducción del 39% en el riesgo de preeclampsia (RR 0.61; 95% IC: 0.50-0.75). Las mujeres que recibían antioxidantes en comparación con el control o placebo también presentaron un menor riesgo de tener un recién nacido pequeño para edad gestacional (RR 0.64, 95% IC: 0.47-0.87); dichos recién nacidos tuvieron un mayor peso al nacer medio (diferencia de medias ponderada 91.83g, 95% IC: 11.5-172.11); sin embargo, dichas mujeres tuvieron mayor probabilidad de parto prematuro (RR 1.38; 95%IC:1.04-1.82). Concluyendo que la suplementación con antioxidantes parece reducir el riesgo de preeclampsia. También parecer haber una reducción del riesgo de tener un recién nacido pequeño para la edad gestacional asociada con los antioxidantes, aunque hay un aumento del riesgo de parto prematuro⁴⁸.

Rumbold et al. en el 2006, realizó un estudio en el cual incluyó a mujeres normotensas, nulíparas entre las semanas 14-22 de gestación en nueve centros de Austria, excluyó a las pacientes con embarazos múltiples, anomalías letales fetales, trombofilia, daño renal crónico o con terapia anticoagulante. De las 1877 mujeres enlistadas en el estudio, 935 fueron aleatorizadas en el grupo de vitaminas, las cuales recibieron vitamina C (1000 mg/día) y vitamina E (400 UI/día); 942 en el grupo placebo. No hubo diferencias significativas entre el grupo que tomo vitaminas y el grupo placebo (6.0 y 5.0%, respectivamente; RR 1.20; 95% IC 0.82-1.75), la muerte o serios resultados en el niño se presento en el 9.5% y 12.1%, respectivamente (RR 0.79; IC 0.61-1.02, P= 0.20), niños con un peso por debajo de la percéntila 10 para la edad gestacional se presentó en el 8.7% y 9.9%, respectivamente (RR 0.87; 95% IC 0.66-1.16). Concluyendo que la suplementación con vitamina C y E durante el embarazo no reduce el riesgo de preeclampsia en nulíparas ni el riesgo de retraso en el crecimiento intrauterino o el riesgo de muerte u otros resultados serios en sus hijos³⁷.

Poston et al. realizó en el 2006, un estudio controlado, aleatorizado, de placebo en el cual incluyó a 2410 mujeres de 25 hospitales del Reino Unido, que se encontraban entre las semanas 14-21 de gestación, las cuales presentaban un riesgo elevado de preeclampsia. Se le dio a 1199 mujeres, 1000 mg de vitamina C y 400 UI de vitamina E; en el grupo placebo se incluyeron 1205 mujeres. Las cuales tomaron las pastillas desde el segundo

trimestre hasta el nacimiento. La incidencia de preeclampsia fue similar en ambos grupos (15% vs 16%, RR 0.97 [95% IC 0.80-1.17]). Mas niños con peso bajo nacieron en el grupo de mujeres que tomaron antioxidantes que en los controles (28% vs 24%, 95% RR 1.15 [95% IC 1.02-1.30]), pero en los pequeños para edad gestacional no hubo diferencias entre los grupos (21% vs 19%, RR 1.12 [95% IC 0.96-1.31]). Concluyendo que la suplementación conjunta de vitamina C y E no previene la preeclampsia en las mujeres en riesgo, pero no incrementó el número de neonatos nacidos con peso bajo. Por lo que el uso de estas dosis de vitamínicos no esta justificado durante el embarazo ⁴⁹.

Villar et al. realizó en el 2006, un estudio controlado, aleatorizado, ciego, en el cual incluyó a 8325 mujeres nulíparas, normotensas de poblaciones con una dieta deficiente de calcio. Las pacientes fueron incluidas antes de las 20 semanas de gestación y recibieron 1.5 g de calcio o placebo hasta el nacimiento. La incidencia de preeclampsia no fue significativamente diferente entre los grupos (4.1 en el grupo de calcio vs 4.5% del grupo placebo). La eclampsia, la hipertensión severa gestacional y las complicaciones severas de la preeclampsia fueron menores en el grupo que tomo calcio. El riesgo de parto pretérmino no fue significativamente diferente entre los grupos (9.8% vs 10.8%; RR: 0.91 [95% IC 0.79-1.05]) pero el nacimiento antes de las 32 semanas fue menos frecuente en el grupo suplementado (2.6% vs 3.2%). La mortalidad neonatal fue menor en el grupo que tomo calcio (0.9% vs 1.3%, RR 0.70 [95% IC 0.56-0.88]). Concluyendo que un 1.5 g de calcio/día no previene la preeclampsia pero si reduce su severidad, la morbilidad materna y la mortalidad neonatal ⁵⁰.

En el 2007 Polyzos et al. realizó una revisión sistemática de la suplementación de vitamina C y E durante el embarazo para la prevención de la preeclampsia. Realizaron una búsqueda en MEDLINE y en la librería central de estudios controlados de la Cochrane. Se tomaron en cuenta cuatro estudios que reunieron aleatoriamente a 4680 mujeres embarazadas que tomaron la combinación de vitamina C y vitamina E o placebo fueron incluidos en el análisis. No hubo diferencias significativas entre los grupos que tomaron placebo y vitaminas en el riesgo de preeclampsia, 11% versus 11.4%, RR 0.97 (95% IC 0.2-1.13), en perdida fetal o neonatal, 2.6% versus 2.3%, RR 1.10 (95%, IC 0.78-1.57), pequeño para la edad gestacional, 20.6% versus 20%, RR 0.94 (95% IC 0.74-1.19). A pesar de que había un mayor riesgo de parto prematuro en el grupo que tomo vitaminas, 19.5% vs 18%, RR 1.07 (IC 0.96-1.20) este hallazgo no fue significativo. La combinación de la suplementación de vitamina C y E durante el embarazo no reduce el riesgo de preeclampsia, perdida fetal o neonatal, pequeño para edad gestacional o parto prematuro.

Esta suplementación debería ser descontinuada hasta que no haya datos sólidos obtenidos de estudios aleatorizados ⁵¹.

CAPITULO VII. IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA

La suplementación rutinaria de antioxidantes durante el embarazo no puede ser recomendada hasta que un estudio grande de buena calidad haya confirmado la reducción del riesgo de desarrollar preeclampsia y tener neonatos pequeños para la edad gestacional, y provean información sobre los posibles efectos en otras complicaciones. **Error! Marcador no definido..**

CAPITULO VIII. IMPLICACIONES PARA LA INVESTIGACION

Más estudios son requeridos para confirmar el efecto de los antioxidantes sobre la preeclampsia y nos den información confiable sobre los posibles efectos en las complicaciones relacionadas y sobre otros resultados clínicos sustanciales. Tales estudios deberían también dar datos sobre los efectos secundarios, efectos adversos, uso de las fuentes de servicio de salud y crecimiento a largo plazo y desarrollo de los niños. Si la suplementación con antioxidantes ha demostrado ser más benéfica que perjudicial, el próximo paso sería establecer la dosis óptima, tipo de antioxidantes, tiempo de suplementación y cual mujer sería la más beneficiada. Hay varios estudios aleatorizados por salir en los cuales se les está dando a las mujeres la combinación de vitamina C y E durante el embarazo en varios países como el Reino Unido, Brasil, Estados Unidos de América, Canadá, Sur de África y Vietnam; **Error! Marcador no definido..**

CAPITULO IX. CONCLUSIÓN

El estrés oxidativo ha sido relacionado con la preeclampsia, afectando al feto y al recién nacido. El estrés oxidativo ha sido implicado en varias enfermedades neonatales pudiendo afectar a diferentes órganos y sistemas simultáneamente. Esto motiva al conocimiento del estado de estrés de oxidativo que presentan los neonatos hijos de madres preeclámplicas, por lo que sería importante la medición el estrés oxidativo para explorar el beneficio con la suplementación de antioxidantes para las madres y los neonatos evitando el daño endotelial y de membrana y enfermedades producidas por radicales libres.

Hasta el momento todos los estudios que han tratado de prevenir el estrés oxidativo usando agentes antioxidantes han fallado sus objetivos. Por lo que, actualmente el acercamiento mas realista para disminuir las EROS asociados a las daños es tratar de prevenir el estrés oxidativo a través de la optimización de la terapia de oxígeno y la monitorización para evitar los episodios de hiperoxemia, el mejoramiento de la ventilación mecánica y mas en general, un mejor manejo de las complicaciones del embarazo enfocándose en la prevención de daños antenatales y partos preterminos.

Por lo que más información es requerida para una mejor comprensión de la interacción entre el proceso de enfermedad y estrés oxidativo en el periodo neonatal, la cual debería ser evaluada tanto por bioquímicamente como clínicamente.

CAPITULO X. BIBLIOGRAFIA

- ¹.Romero-Maldonado S, Blas-Rodriguez U, Ascencio-Mujica M, Villalobos-Alcazar G. Riesgo de morbilidad en el hijo de madre con enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo. Estudio de cohorte comparativa. *Perinatol Reprod Hum* 2003; 17: 133-45.
- ². Raijmakers M, Dechend R, Poston L. Oxidative stress and preeclampsia: Rationale for antioxidant clinical trials. *Hipertensión* 2004; 44:374-80
- ³. The National High Blood Pressure Education Program Working Group report on High Blood Pressure in Pregnancy. *Julio* 2002; 1-22.
- ⁴. Lyell DJ. Hypertensive disorders of pregnancy: Relevante for the neonatologist. *Neoreviews* 2004; 5:240-246
- ⁵.Dekker GA, Sibai BM. Etiology and patogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstetr Gynecol* 1998;179: 1559-64
- ⁶. Rodríguez FPM. Importancia dos radicais livres de oxigeno no periodo neonatal. *Jornal de Pediatria*. 1998; 74: 91-8.
- ⁷. Buhimschi IA, Buhimschi CS, Pupkin M, Weiner C. Beneficial impact of termn labor: Nonenzymatic antioxidant reserve in the human fetus. *Am J Obstetr Gynecol* 2003;189: 181-188
- ⁸. Hubel CA. Oxidative stress in the patogenesis of preclampsia. *Proc Soc Exp Biol Med*.1999; 222:222-35.
- ⁹. Jankov RP, Negus A, Tanswell K. Antioxidants as therapy in the newborn: some words of caution. *Pediatric Research* 2001; 50:681-87
- ¹⁰. Shoji H, Koletzo B. Oxidative stress and antioxidant protection in the perinatal period. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007; 10:324-28.
- ¹¹. Wang W, Pang C, Rogers MS, Chang A. Lipid peroxidation in cord blood at birth. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;174:62-65
- ¹². Arguelles S, Machado MJ, Ayala A, Machaco A, Hervias B. Correlation between circulation biomarkers of oxidative stress of maternal and umbilical cord blood at birth. *Free Radic Res*. 2006;40: 565-70.
- ¹³. Gupta S, Agarwal A, Sharma RK. The role of placental oxidative stress and lipid peroxidation in preclampsia. *Obstest Gynecol Surv*; 2005: 60; 807-16
- ¹⁴. Hubel CA. Oxidative stress in the patogénesis of preclampsia. *Proc Soc Exp Biol Med*.1999; 222:222-235.

15. Mellembakken JR, Aukrust P, Hestdal K, Ueland T. Chemokines and leukocyte activation in the fetal circulation during preeclampsia. *Hypertension*. 2001 38; 394-398.
16. Jauniaux E, Poston L, Burton G. Placental –related diseases of pregnancy: involvement of oxidative stress and implications in human evolution. *Hum Reprod Update*. 2006; 12: 747-55.
17. Kumar CA, Das UN. Lipid peroxides, anti-oxidants and nitric oxide in patients with pre-eclampsia and essential hipertensión. *Med Sci Monit* 2000; 6: 901-07.
18. www.merckbiosciences.com/Products/ProductDisplay.Asp?catno=437639
19. Gutierrez G. F2-isoprostanes: Potencial markers of oxidative stress during resuscitation. *Crit Care Med* 2005;33:2137-2138.
20. Opara E.C. Oxidative Stress. *Dis Mon* 2006; 52:183-98
21. Koracevic D, Koracevic G, Djordjevic V, Andrejevic S, Cosic V. Method for the measurement of antioxidant activity in human fluids. *J Clin Pathol*. 2001; 54:356-61.
22. Halliwell B: Oxidative stress, nutrition and health. Experimental strategies for optimization of nutritional antioxidant intake in humans. *Free Radic Res*.1996;25:57-74.
23. Patrono C, FitzGerald, Garret A. Isoprostanes: Potential Markers of Oxidant Stress in Atherothrombotic Disease. *Arterioscler Thromb Biol* .1997; 17: 2309-15.
24. Staff AC, Halvorsen B, Ranheim T, Henriksen T. Elevated level of free 8-isoprostaglandin F2[alpha] in the decidua basalis of women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1999; 181:1211-15
25. Zitnova I, Sumegova K, Simko M, Maruniakova A,. Protein carbonil as biomaker of fetal-neonatal hypoxic stress. *Clin Biochem* .2007;40;567-70.
26. Halliwell B: Oxidative stress, nutrition and health. Experimental strategies for optimization of nutritional antioxidant intake in humans. *Free Res*. 1996;25: 57-74.
26. Oberley L.W, Spitz D.R. Assay of Superoxide dismutase activity in tumor tissue. *Meth Enzymol*. 1984; 105: 457-64.
27. Aebi HE. Catalase. *Methods of Enzymatic Analysis* (Ed. U Bergmeyer) Academic Press, New York 1982, pp. 2773-286.

- ²⁸. Ye B, Gitler C, Gressel J. A high- sensitivity, single-gel, polyacrylamide gel electrophoresis method for the quantitative determination o glutathione reductases. *Anal Biochem.* 1997; 246:159-65.
- ²⁹. Harris ED. Regulation of antioxidant enzymes. *FASEB J*:1992;6:2675-2683
- ³⁰. Ichikawa I, Kiyama S, Yoshioka T. Renal antioxidant enzymes: their regulation and function. *Kidney Int.* 1995; 45: 1-9
- ³¹. Karowicz-Bilinska A, Suzin J, Sieroszewski P. Evaluation of oxidative stress indices during treatment in pregnant woman with intrauterine growth retardation. *Med Sci Monit* 2002; 8:211-16.
- ³². Gupta P, Narang M, Banerjee BD, Basu S. Oxidative stress in term small for gestational age neonates born to undernourished moters: a case control study. *BMC Pediatrics* .2004; 4:14.
- ³³. Tastekin A, Ors R, Demircan B, Sariam Z, Ingec M, Akcay F. Oxidative stress in infants born to preeclamptic mothers. *Pediatr Int.* 2005; 47:658-62
- ³⁴. Fogel I, Pinchuk I, Kupferminc MJ, Lichtenberg D, Fainaru O. Oxidative stress in the fetal circulation does not depende on mode of delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:241-46
- ³⁵. Chamy VM, Lepe J, Catalan A, Retamal D, Escobar JA, Madrid EM. Oxidative stress is closely related to clinical severity of preclampsia. *Biol Res.* 2006; 39: 229-36.
- ³⁶. Rumbold AR, Crowther CA, Haslam RR, Dekker GA,et al. Vitamins C and E and the rsk of preeclampsia and perinatal complications. *N Engl J Med.* 2006; 354: 1796-806.
- ³⁷. Spinnato JA. New therapies in the prevention of preeclampsia. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2006; 18:601-04.
- ³⁸. Pressman EK, Cavanaugh JL, Mingione M, Norkus E. Effects of maternal antioxidant supplementation on maternal and fetal antioxidant levels: A randomized, double-blind study. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:1720-5.
- ³⁹. Banerjee S, Chambers AE, Campbell S. Is vitamin E as safe prophylaxis for preeclampsia?. *Am J Obstet Gynecol.* 2006:194;1228-33.
- ⁴⁰. Sibai M, Villar MA, Bray E. Magnesium supplementation during pregnancy: a double blind randomized controlled clinical trial. *Am J Obstet Gynecol.*1989; 161
- ⁴¹. Stratta P, Canavese C, Porcu M, et al. Vitamin E supplementation in preeclampsia. *GynecolObstet Invest.*1994; 37: 246-9.

- ⁴². Hans L, Zhou SM. Selenium supplement in the prevention in the prevention of pregnancy induced hypertension. *Chin Med J*. 1994; 1107:870-71.
- ⁴³. Jonsson B, Hauge B, LarsenMF, Had F. Zinc supplementation during pregnancy: a double blind randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1996. 75: 725-9.
- ⁴⁴. Chappell LC, Seed PT, Briley AL, et al. Effect of antioxidants on the occurrence of preeclampsia in women at increased risk: a randomized trial. *Lancet*. 1999; 354: 810-16.
- ⁴⁵. Sharma JB, Kumar A, Malhotra M, Arora R, et al. Effect of lycopene on preeclampsia and intra-uterine growth retardation n primigravidas. *Int J Gynaecol Obstet*. 2003; 81:257-62.
- ⁴⁶. Teran E, Racines-Orbe M, Vivero S. Preeclampsia is associated with a decrease in plasma coenzyme Q10 levels. *Free Radic Biol Med*. 2003; 35: 1453-56.
- ⁴⁷. Rumbold A, Duley L, Crowther C, Haslam R. Antioxidants for preventing pre-eclampsia. *Cochrane Databse syst Rev*. 2005; 4: CD004227.
- ⁴⁸. Poston L. Briley AL, Seed PT, Nelly FG, et al. Vitamins in preeclampsia trial consortium, vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for preeclampsia. randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2006; 367: 1145-54.
- ⁴⁹. Villar J, Abdel-Aleem H, Merialdi M, Mathai M, et al. World Health Organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 194:639-49.
- ⁵⁰. Polyzos N, Mauri D, Tsappi M, Tzioras S, et al. Combined vitamin C and E supplementation during pregnancy for preeclampsia prevention: A systematic review. *Obstet Gynecol Surv*. 2007; 62:202-6.

**Tabla 1. ESTUDIOS DE ESTRÉS OXIDATIVO EN NEONATOS.
Características de los estudios incluidos**

| Estudio | Introducción | Metodología | Participantes | Intervenciones | Resultados | Conclusiones |
|-----------------------------|---|---------------------------------------|---|--|--|---|
| Kumar et al 2000 | Estudiar el rol de los peróxidos lipídicos, ON y antioxidantes en la preeclampsia y la HTA | Casos y controles | -28 paciente con preeclampsia -30 pacientes con HTA | Se midieron as concentraciones plasmáticas de peróxidos lipídicos, ON, y el contenido eritrocitario de de antioxidantes en las pacientes con preeclampsia y se comparon con sus controles | Preeclampsia : ON, peróxidos lipídicos elevados, con una disminución en los antioxidantes como catalasa, SOD, con un incremento concomitante de GPx. HTA: ON, y SOD bajos, peroxidación lipídica alta. | Los resultados sugieren que los oxidantes y anti-oxidantes estan alterados en la HTA y preeclampsia y que juegan un papel importante en la su fisiopatología. |
| Karowicz et al. 2002 | Investigaron los cambios relacionados con el tratamiento en los índices de EO en el RCIU durante el embarazo. Midieron 4 parámetros de destrucción celular: MDA, bases schiff,, peróxidos lipídicos y dienes conjugados | Casos y controles | -Controles: 30 mujeres embarazadas sanas -Casos: 31 mujeres embarazadas con Dx USG de RCIU | Controles:10 dias de tx IV con cocarboxylasa, vit C, y solcoseryl como antioxidantes. | Encontraron que todos los parámetros de EO estuvieron más altos en RCIU que en los embarazos normales. Y al final del tx se observo una disminución en todos los parámetros de EO. | RCIU esta correlacionado con un incremento en los parámetros de daño de membrana. La terapia con RCIU disminuyó los valores de todos los índices de EO. |
| Gupta et al. 2004 | El objetivo fue acceder al estado de EO en RN PBEG nacidos de madres con DNT. | Casos y controles | -Contoles: 20 RNT PAEG HM SANAS -Casos: 20 RNT PBEG 38-40 sdg HM DNT | Midieron MDA, SOD, catalasa y GSH en sangre de cordón umbilical. | La actividad de MDA se encontró incrementada, SOD, catalasa, y GSH estuvieron disminuidos en RN PBEG HM DNT al compararse con los controles. | La DNT intrauterina esta asociada con un importante estrés oxidativo en los RNT con PBEG e HM con DNT. |
| Tastekin et al. 2005 | Evaluar el EO en los HM preeclámpticas | Casos y controles | -Controles: 9 niños HM sanas -Casos: 18 niños HM preeclámpticas | Midieron MDA, GSH, GPx,, SOD en el plasma de cordón umbilical | No hubo diferencia significativa en los niveles de MDA,GSH y la actividad de GPx entre el grupo control y los hijos de madres preeclámpticas. SOD incrementada en HM preeclámpticas. | Que a pesar de que los niveles plasmáticos de cordón de MDA fueron similares en ambos grupos, el incremento de la SOD puede ser un indicador de que el estrés oxidativo esta aumentado en los HM preeclámpticas |
| Fogel et al 2005 | Probar que cualquier neonato esta sujeto al EO por comparación de la susceptibilidad de los lípidos de la sangre de cordón umbilical a la peroxidación inducida por cobre. | Aleatorizado | -:32 mujeres embarazadas sanas(cesarea) -32 mujeres embarazadas sanas(parto) | Se tomo muestra de sangre de cordón arterial y venosa a los 5 minutos de vida, para evaluar el estrés oxidativo, mediante espectrofotometría monitorizando las muestras con peroxidación inducida por cobre. | Encontraron que los lípidos de la arteria umbilical son mas susceptibles que los lípidos de la vena umbilical, | Indicando un elevado estrés oxidativo en la circulación fetal, sin importar la vía de nacimiento |
| Chamy et al 2006 | Evaluar que cualquier mujer preeclámptica y sus RN muestran altos grados de EO y si el estrés esta relacionado con la severidad clínica. | Estudio prospectivo casos y controles | -Controles:30 mujeres sanas -Casos:44 mujeres preeclámpticas Moderada 25 preeclamsia severa | Midieron GPx, ABT, SOD, MDA al momento del Dx de preeclampsia, al nacimiento, a los 30 d y 120 di posteriores al nacimiento. A los RN al nacer. | SOD, GPx, ABTS fueron significativamente menores, mientras el MDA estuvo alto en ambos gpos. de preeclámpticas comparadas con las embarazadas sanas. | La severidad clinica de estas patología esta muy relacionada con el grado de EO. |

ABT: capacidad antioxidante total; DNT: desnutrición; Dx: diagnóstico;EO: estrés oxidativo; HTA: Hipertensión arterial; GSH: glutatión; GPx; glutatión peroxidasa, HM :hijo de madre;MDA: Malondialdehído ON: oxido nítrico;PAEG: peso adecuado para edad gesatacional PBEG: peso bajo para edad gestacional; RCIU:retraso en el crecimiento intrauterino;RN: recién nacido; SOD: superóxido dismutasa;Tx: tratamiento; USG: ultrasonido.

Tabla 2. ESTUDIOS ALEATORIZADOS DE ANTIOXIDANTES PARA LA PEVENCION DE LA PREECLAMPSIA
Características de los estudios incluidos

| Estudio | Introducción | Metodología | Participantes | Intervenciones | Resultados | Conclusiones |
|--|---|--|---|--|---|---|
| Sibai et al. 1989 | Ver la eficacia de sulfato de magnesio en la prevención de la preeclampsia y sus complicaciones durante el embarazo y el feto | Doble aleatorizado, controlado ciego | 400 mujeres normotensas entre las 13-24 SDG | Casos: 365 mg de sulfato de mg diariamente. Controles: Placebo | No hubo diferencias entre los dos grupos en cuanto a la incidencia de preeclampsia, RCIU, parto pretermino, peso al nacimiento, edad gestacional al nacimiento, o numero de niños admitidos a cuidados especiales | La suplementación de sulfato de mg durante el embarazo o mejora los resultados en las mujeres embarazadas. |
| Stratta et al. 1994¹ | Evaluar el efecto de la suplementario de la vit E tanto en el feto como en la madre. | Estudio Controlado no aleatorizado | 36 mujeres preeclámpicas | Un grupo recibió 100 mg de Vit E y el otro 300 mg | La mortalidad fetal fue similar en ambos grupos . | Concluyen que con estas dosis y en los casos en los cuales la enfermedad ya se haya establecido, la vit. E no mejora los resultados fetales en la preeclampsia severa |
| Hans et al 1994 | Evaluar el efecto del selenio para prevenir el desarrollo de HT inducida por el embarazo | Casos y controles aleatorizado | Casos: 52 mujeres con riesgo elevado de desarrollar HT inducida por el embarazo Controles:48 mujeres embarazadas sanas | Casos: 100 mcg/dia de selênio 6-8 semanas Controles:placebo | La suplementación con Se disminuye y previene la incidencia de HT inducida por el embarazo, y el edema | Las diferencias entre el peso al nacimiento y la cantidad de hemorragia postparto entre ambos gpos. No fue significativa. |
| Jonson B et al 1996 | Investigar si la suplementación con Zn durante em embarazo mejoras los resultados maternos y fetales | Estudio clínico controlado doble ciego | 2000 mujeres embarazadas menores de 20 SDG. | Se aleatorizó a las pacientes para recibir 2 tab de Zn (44mg) o 2 tab de placebo | No hubo diferencias entre las madres que tomaron Zn vs placebo ruptura prematura de membranas, PBEG, preclampsia | La suplementación con zn en el embarazo no parecer ofrece algún beneficio a la madre o a su hijo. |
| Chappell et al 1999 | Investigar el efecto de la suplementación con Vit E y C en las mujeres con un alto riesgo de desarrollar preemclapsia | Estudio controlado aleatorizado | 283 mujeres embarazadas | Se aleatorizaron en base a al análisis de los resultados del doppler de la arteria uterina y la historia previa de preeclampsia para recibir Vit C(1000 mg7d) y Vit E(400 UI/d) y placebo Se midió PAI-1 y PAI-2 cada mes hasta el nacimiento | La suplementación con vit C y E se asocio con la disminución en 21% en el rango de PAI-1/PAI-2 durante la gestación | La suplementación in Vit C y E puede ser benéfica en la prevención de preeclampsia en mujeres con un riesgo alto de desarrollar la enfermedad. |
| Sharma et al 2003 | Analizar el efecto del licopeno como antioxidante en la PE y RCIU | Estudio controlado aleatorizado de casos y controles | 251 mujeres embarazadas; las cuales agrupo en dos grupos | Casos: una dosis de licopeno de 2 mg dos veces al día Controles: placebo | La PE se desarrollo significativamente menos, el peso promedio fue mayor, y el RCIU fue menor en el grupo al cual se le dio licopeno. | Concluyendo que el licopeno reduce el riesgo de PE y RCIU en las primigestas. |

HT: HipertensiónMg: miligramos; PE: preeclampsia; RCIU: retraso en el crecimiento intrauterino; SDG: semanas de gestación; Se: selenio; vit: vitamina; tab: tabletas; Zn: Zinc.

Tabla 3. ESTUDIOS ALEATORIZADOS DE ANTIOXIDANTES PARA LA PREVENCIÓN DE PREECLAMPSIA
Características de los estudios incluidos (anexo #3)

| Estudio | Introducción | Metodología | Participantes | Intervenciones | Resultados | Conclusiones |
|---------------------------|--|---|--|--|---|---|
| Teran et al 2003 | Investigar la concentración de la coenzima Q10 en mujeres embarazadas sanas y preeclámpticas | Casos y controles | Fueron incluidas 18 mujeres embarazadas y 22 mujeres entre preeclámpticas y mujeres no embarazadas normotensas | Se midieron los niveles plasmáticos de Coenzima Q10 por cromatografía. | Los niveles plasmáticos de coenzima Q10 fueron significativamente más altos en las mujeres embarazadas sanas en comparación con las no embarazadas y las mujeres preeclámpticas | Estos resultados demuestran que durante la PE, hay una disminución importante en los niveles plasmáticos de coenzima Q10 comparado con las embarazadas sanas y comparadas con aquellas que no están embarazadas |
| Rumbold et al 2005 | Determinar la efectividad y seguridad de cualquier suplementación con antioxidantes durante el embarazo y el riesgo de desarrollar PE y sus complicaciones relacionadas | Revisión sistemática | Todos los estudios aleatorizados o cuasi-aleatorizados que comparan uno o más antioxidantes contra un placebo durante el embarazo para la prevención de PE y los estudios que comparan uno o más antioxidantes contra otra o sus intervenciones. | Se calcularon riesgos relativos e intervalos de confianza | Las madres que tomaron antioxidantes durante el embarazo tuvieron una reducción del 39% en el riesgo de PE, menor riesgo de tener un RN PEG, tienen hijos con mayor peso. | La suplementación con antioxidantes parece reducir el riesgo de tener un RN PEG, aunque hay un aumento del riesgo de parto prematuro |
| Rumbold et al 2006 | La suplementación con vit. Antioxidantes ha sido propuesta para reducirle riesgo de PE y sus complicaciones perinatales, pero sus efectos de esta intervención son inciertos | Estudio aleatorizado multicentrico de mujeres nulíparas entre las semanas 14 y 22 de gestación. | Controles: 942 mujeres de placebo Casos: 935 mujeres recibieron vitamina | Las mujeres recibieron vit C (1000mg/d) y vit E (400UI/d) hasta el nacimiento. | No hubo diferencias significativas en el riesgo de PE, muerte o complicaciones serias en el RN, o en tener un RN con PBEG. | La suplementación con Vit C y E durante el embarazo no reduce el riesgo de PE en nulíparas ni el riesgo de RCIU o el riesgo de muerte u otros complicaciones serios en sus hijos |
| Poston et al 2006 | Investigar el potencial beneficio de la vit C y E en reducir el riesgo en PE. | Estudio controlado, aleatorizado, doble ciego | Casos:1999 mujeres recibieron Vit C 1000 mg y Vit E 400 UI. Controles. 1205 placebo | Tomaron las pastillas desde el segundo trimestre hasta el nacimiento | La incidencia de PE fue similar en ambos gpos. Nacieron mas niños con PBEG en el gpo de mujeres de casos, pero en PEG no hubo diferencias entre los gpos. | Concluyendo que la suplementación con Vit C y E no previene la PE en las mujeres de riesgo, pero no incrementa el riesgo de RN PBEG. Por lo que el uso de estas dosis de vitamínicos no está justificado durante el embarazo |
| Villar et al 2006 | Determinar que la suplementación con calcio durante el embarazo que tienen calcio bajo reduce la Pe y los nacimientos pretermino. | Estudio controlado, aleatorizado, doble ciego | Incluyó a 8325 mujeres nulíparas, normotensas de poblaciones con una dieta deficiente de calcio | Recibieron suplemento de calcio (1.5 g/d) antes de la semana 20 de gestación. | La incidencia de PE no fue diferente entre los grupos. La eclampsia, HT severa gestacional y las complicaciones severas de PE fueron menores en el gpo que tomo calcio | Concluyendo que 1.5 g de calcio al día no previene la PE pero si reduce su severidad, la morbilidad materna y la mortalidad neonatal. |
| Polyzoz et al 2007 | Revisar si la suplementación con Vit C y E durante el embarazo previene la PE | Revisión sistemática | Incluyó a cuatro estudios que aleatorizaron a 4680 mujeres embarazadas que tomaron la combinación de Vit C y E o placeno. | Se calcularon riesgos relativos e intervalos de confianza. | No hubo diferencias significativas entre los gpos. En el riesgo de PE, en pérdida fetal o neonatal, PEG, | La combinación de la suplementación de vitamina C y E durante el embarazo no reduce el riesgo de PE, pérdida fetal o neonatal, PEG o parto prematuro. Esta suplementación debería ser darsa hasta que no haya datos sólidos obtenidos de estudios aleatorizados |

Gpo: grupo; PBEG: peso bajo para la edad gestacional; PEG: pequeño para edad gestacional; PE: preeclampsia; RCIU: retraso en el crecimiento intrauterina