

11217



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA No.3
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

DIFERENCIAS DE ESTRÉS OXIDATIVO EN PACIENTES
EMBARAZADAS CON Y SIN PREECLAMPSIA SEVERA
EN LA UMAE HGO 3 CMNR

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
LA ESPECIALIDAD EN:

GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DR. JOSE GUADALUPE SANTILLAN MORELOS

ASESOR DE TESIS:

DRA. MARIA ANTONIA BAZAVILVAZO RODRIGUEZ.
DR. MARCELINO HERNANDEZ VALENCIA

NUMERO DE REGISTRO.
2002-692-013



MÉXICO, D.F.



2005

m347888

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No 3 CMNR
DIRECCION DE EDUCACION E
INVESTIGACION EN SALUD



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.

DEDICATORIA

A DIOS. Por tener que agradecerte tanto y pedirte tan poco. Por darme el aliento de vida y estar siempre a mi lado permitiéndome dar amor a los que me rodean, dando siempre lo mejor de mí a cada paso de mi existencia. Gracias

A MIS PADRES. Rubén y Ma. Rosa por creer siempre en mí, por darme su amor incondicional y sus bendiciones, que ni con los más grandes tesoros del mundo podría pagarles, los amo. Gracias.

A MI HERMANA. Elizabeth por ser más que una hermana, una amiga incondicional que siempre ha confiado y ha puesto sus esperanzas en mí hasta verme convertido en una persona de bien, te quiero. Gracias.

A MIS HERMANOS. Jaime, Gregorio, Gerardo, Rubén y Adrián, por su apoyo en los momentos más difíciles de mi vida, por ser más que mis hermanos unos grandes amigos, los quiero. Gracias.

A MI FAMILIA. Mari, Lidia, Angelina, Lucha, Nora, a mi abuelita Teresa, a mis queridos primos y tíos, que confiaron en mí, siendo un apoyo incondicional estando siempre de mi lado alentándome, los quiero. Gracias.

A MI PAREJA. Gerardo. Por compartir con migo el amor y la vida. Te amo.

A MIS AMIGOS. Miguel Ángel, Alike, Claudia, Aarón, Gaby y Nancy por su apoyo y gran amistad. A Jorge y Cesar que aunque ya no están con nosotros donde quiera que estén gracias por su amor y amistad.

A TODOS. Mis maestros, compañeros que me enseñaron y compartieron conmigo su sabiduría y conocimientos, Mil gracias.

INDICE

I	Dedicatoria.....	2
II	Índice.....	3
III	Resumen.....	4
IV	Hoja de firmas.....	5
V	Introducción.....	6-17
VI	Planteamiento del problema.....	18
VII	Justificación.....	19
VIII	Hipótesis y objetivos.....	20-21
IX	Material y Métodos.....	22-25
X	Análisis estadístico.....	26-28
XI	Resultados.....	29
XII	Conclusiones.....	30
XIII	Graficas.....	31-35
XIV	Anexos.....	36-37
XV	Bibliografía.....	38-45

DIFERENCIAS DE ESTRÉS OXIDATIVO EN PACIENTES EMBARAZADAS CON Y SIN PREECLAMPSIA SEVERA EN LA UMAE HGO 3 CMNR

Santillán Morelos J.G, Basavilvazo Rodríguez MA, Hernández Valencia M., Lemus Rocha. Vázquez Rodríguez G., QBP: Sandra León. MC: Rosa Elba Galván UMAE Hospital de Gineco 3 del Centro Médico Nacional "La Raza" IMSS. México.

INTRODUCCION: La etiología de la preeclampsia es desconocida y el nacimiento del producto es el mejor tratamiento. El vasoespasmio es punto clave con aumento de la resistencia vascular, hipoperfusión en la microcirculación útero-placentaria que predispone a hipoxia e isquemia, y consecuentemente mayor estrés oxidativo, manifestado importantemente con daño oxidativo en la placenta y el endotelio.

OBJETIVO: Determinar y comparar estrés oxidativo en embarazadas con y sin preeclampsia a través del 8-isoprostano.

MATERIAL Y METODOS: Se estudiaron. Embarazadas entre 28 a 38 semanas con y sin preeclampsia, tomando muestra venosa, siendo las variables: medición de 8-isoprostano por RIA, edad gestacional, APGAR y Peso. Se capturaron los resultados en SPSS, utilizando promedios, DS, proporciones Chi cuadrada y correlación.

RESULTADOS Se estudiaron 35 pacientes, 10 con preeclampsia (28.6%) y 25 sin preeclampsia (71.4%), la media de 8 isoprostano de preeclampsia fue de 699pg/dl y sin preeclampsia de 113.9 pg/dl, edad gestacional 32.10 y de 35.16, el peso al nacimiento de 1880 y 2787, el Apgar al los 5 min. del nacimiento fue el mismo en el grupo con y sin preeclampsia respectivamente. Se encontró P significativo $p < 0.01$ por chi cuadrada entre ambos grupos.

CONCLUSIONES: Se encontraron diferencias clínicas y estadísticas en los niveles de 8-isoprostano en ambos grupo, no habiendo correlación entre los resultados perinatales en ambos grupos según el nivel de 8-isoprostano, siendo las bases de uso de antioxidantes en el manejo de preeclampsia para contrarrestar daño tisular.



Dr. Juan Carlos Hinojosa Cruz
Director de Educación e Investigación en Salud



Dr. Santiago Roberto Lemus Rocha
Jefe de Educación e Investigación en Salud



Dr. José Guadalupe Santillán Morelos.
Alumno

INTRODUCCION

La enfermedad hipertensiva en el embarazo sigue siendo la principal causa de morbimortalidad materno fetal, reportándose una incidencia en la literatura mundial del 5 al 10%,^{1,2} Representando la causa número uno de muerte materna y morbimortalidad perinatal fetal, la Secretaria de Salud en 1997 reporta que representó el 33% de la mortalidad materna^{4,5}

La Clasificación de los estados Hipertensivos adoptada por el Comité de Terminología del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos desde 1972 divide los trastornos Hipertensivos en 5 Categorías:

- 1.- HIPERTENSIÓN ARTERIAL GESTACIONAL.**
- 2.- PREECLAMPSIA LEVE O PREECLAMPSIA SEVERA.**
- 3.-ECLAMPSIA.**
- 4.-HIPERTENSIÓN ARTERIAL CRÓNICA.**
- 5.- PREECLAMPSIA O ECLAMPSIA SOBRE AGREGADA.**

El diagnóstico de preeclampsia se realiza con mínimo dos de los estrés signos siguientes: Hipertensión, Edema y proteinuria patológica, clasificándose en dos grados, Leve y Severa:

La forma leve se caracteriza por:

- Tensión arterial de 140/90 mm. Hg. o más pero menor de 160/110, o elevación de 30mm en sistólica o 15 de diastólica sobre cifras basales previas, en posición sentada. O elevación de TAM de 20 mm.Hg o más sobre la anterior o arriba de 105mm Hg.
- Proteinuria de 300mg por litro o más, pero menos de 2 gr. o su equivalente en una tira reactiva.
- Edema (+) o ausente y sin datos de vasoespasm cerebral.

La forma severa o grave se caracteriza por:

- Tensión arterial (TA) de 160/110 mm Hg. o más, en dos ocasiones en reposo con un mínimo de 6 hrs., en posición sentada.
- Proteinuria: de 2 gr. o más en orina de 24 hrs. o bien de 3+ o 4+ en una tira reactiva, con Edema (++) en dos o más partes del cuerpo, puede haber datos de vaso espasm cerebral, oliguria: Diuresis de 24 hrs. menor de 400ml (menos de 17ml. por hora) o con: epigastralgia, edema pulmonar, función hepática alterada, trombocitopenia³.

ETIOPATOGENIA

La etiología de la preeclampsia es desconocida y el nacimiento del producto es hasta ahora el mejor tratamiento cuando ya ha ocurrido la enfermedad.⁶ Sin embargo no se debe restar importancia a algunos factores que pueden contribuir al desarrollo de la enfermedad como: factores genéticos, inmunológicos, nivel socioeconómico, Gestas, Índice de masa corporal, alimentación, control, prenatal o enfermedades agregadas⁷.

La teoría Genética se fundamenta en la tendencia familiar, y estudios genéticos que muestran un número de genes involucrados como el gen 5, 10 etileno tetra hidrofolato, con

mutación del nucleótido 677.³⁷, al igual que una variante del Gen de síntesis del óxido nítrico (NOS3) como el Glu298asp con detección mayor de la variante GA+A del genotipo NOS3 en pacientes con hipertensión arterial en el embarazo, aspectos relacionados también en el sistema renina -angiotensina, en el metabolismo de lípidos y la reactividad endotelial (38).

La Teoría inmunitaria considera que existe una placentación defectuosa y falta de reconocimiento del tejido trofoblástico, con rechazo al alo injerto fetal, hipersensibilidad del tono vascular y consecuentemente un espasmo generalizado que explica la disfunción de diferentes órganos y sistemas ⁶.

El vaso espasmo es punto clave en la preeclampsia, con aumento de la resistencia vascular, hipoperfusión en la micro circulación útero-placentaria que predispone a hipoxia e isquemia placentaria, circunstancias necesarias para producir mayor estrés oxidativo, por lo que actualmente se está dando mucha importancia al papel del estrés oxidativo en la preeclampsia, manifestado importantemente con daño oxidativo en la placenta y el endotelio.

Las evidencias de un mayor estrés oxidativo en la preeclampsia, explican las alteraciones del tono vascular, agregación plaquetaria y de barrera del endotelio vascular¹¹, evidenciándose por:

1. Sobreproducción de especies reactivas de oxígeno como el Oxihidrido (HO), el peróxido (ROO) el anión superperóxido (O₂⁻), el peróxido de hidrógeno (H₂O₂), el ácido hipocloroso (HOCl) y el anión peroxinitrico (ONOO⁻).

2.- Peroxidación de lípidos elevada de ácidos grasos polinsaturados, mecanismo en cadena de radicales libres o por procesos enzimáticos de la ciclooxigenasa y lipooxigenasa, con diversos efectos en la función de células endoteliales como en las dislipidemias, en donde las LDL oxidadas producen lesión endotelial en el espacio subendotelial entre LDL y las células endoteliales, además se observa daño oxidativo de la placenta, debido a:

- Disminución de la actividad total de Superoxidodismutasa
- Disfunción de la actividad de Cu, Zn, SOD y expresión de RNA.
- Aumento de la holoenzima oxidada de xantina.
- Aumento de hidroperóxidos de lípidos.
- Aumento de 8.isoprostano, de malón aldehído.
- Aumento de fluidez de membrana.
- Aumento de susceptibilidad de las membranas a la peroxidación de lípidos (prooxidante).
- Aumento de macrófagos cargados de lípidos (cel.espumosas)
- Aumento de neutrófilos positivos a elastasa (marcador de activación de neutrófilos)¹³.

El metabolismo de lípidos en el embarazo participa en procesos oxidativos ya que, en la primera mitad del embarazo por efectos hormonales hay un aumento en la grasa materna ocasionando hiperlipidemia fisiológica gestacional y aumento de:

VLDL y LDL, Triglicéridos séricos y Colesterol total en un 50%. Con una mayor actividad lipolítica del tejido adiposo secundario a resistencia a la insulina, esto tal vez origina la liberación de ácidos grasos libres y glicerol con aumento de síntesis hepática de LDL inducido por estrógenos¹².

Diversos estudios han mostrado que en mujeres embarazadas que van a desarrollar preeclampsia se observa desde la semana 10 disminución de Lipoproteína de alta densidad,

aumento en los triglicéridos y ácidos libres, cuadro compatible con el Síndrome X , con resistencia a la insulina, disminución de la captación de la glucosa , hiperinsulinemia compensatoria, hiperuricemia, aumento de LDL pequeña (partículas no flotantes) que estimulan la síntesis de tromboxano^{14, 15} , aunado con hipertrigliceridemia que genera activación de células inmunitarias in vivo, aspecto no bien estudiado en la preeclampsia . (16- 17).

Los mecanismos anteriormente mencionados producen una reacción celular Inmunológica, con cambios celulares sanguíneos, liberación de citocinas como el factor alfa de necrosis tumoral (TNF α) que activa a las células endoteliales maternas, tal vez por mecanismos de radicales libres, que activan a neutrófilos maternos¹⁹, que liberan radicales libres de oxígeno , mayor peroxidación lipídica, lisis endotelial , con aumento de la permeabilidad vascular, vasoconstricción y adherencia celular, aumento del leucotrieno B4 relacionado a arteriopatía necrosante, explicando esto la agregación plaquetaria observada (microangiopatía trombótica), y consecuentemente alteración de la funciones del endotelio como: ser una barrera física y metabólica que regula el transporte capilar, el contenido de líquidos plasmáticos, la hemostasia y regula la reactividad vascular a través de la producción de un factor relajante vascular como lo es el óxido nítrico.² es por esto que la Preeclampsia se ha considerado una patología secundaria a una endoteliosis.

Lo anterior explica el interés reciente en la terapia antioxidante por su efecto antiaterogénico, habiendo intentos para reducir el estrés oxidativo con sustancias antioxidantes celulares y de líquido extracelular para controlar y compartimentalizar, aunque no necesariamente eliminar, la producción de especies reactivas de oxígeno.²⁰⁻²⁹

Un ejemplo de antioxidante es la vitamina E, ya que la susceptibilidad oxidativa de las LDL depende de ésta vitamina ⁽³⁰⁾ al igual que el contenido de ácidos grasos polinsaturados. Habiendo evidencias que la vitamina E en su forma hidrosoluble también protege el daño oxidativo en el compartimiento extracelular, con rastreo de radicales libres de baja masa molecular^{32,33}.

Regnston y colhan reportaron que la susceptibilidad de las LDL a la oxidación estaba correlacionada directamente con el grado de aterosclerosis coronaria.³¹

Otro antioxidante es la vitamina C, que puede reducir hasta un 40% el riesgo de aterosclerosis, y posterior a un mes de su uso retrasa la oxidación de un 7.1% a 26%; además protege a las Lipoproteínas de la peroxidación durante la exposición de radicales libres hidro y liposolubles in Vitro, iniciándose la peroxidación cuando las concentraciones de Vitamina C se encuentran en cero.

Entre los antioxidantes reevaluados en embarazadas normales y preeclámpticas figura ésta vitamina, pero solo los enzimáticos (superoxidodismutasas SOD), catalasas y peroxidases de glutatión) y las proteínas de unión de metales de transición como transferrina, ceruplamina y ferritina ^{32,33}.

Debido a diversos estudios farmacológicos se han podido conocer algunas otras características farmacodinámicas de medicamentos que no se habían determinado inicialmente, como es el caso del ambroxol.

El ambroxol (2-amino-3-5-dibromo-N- (trans-4-hidroxcilaohexyl-benzylamine) conocido como mucolítico e inductor del factor surfactante pulmonar, se le ha encontrado acción

antioxidante, en las células mono y polimorfonucleares in Vitro, con reducción de especies reactivas de oxígeno en un 75% a la hora de exposición celular, y del 98% a las 2 hrs. (medición a través de incubación celular con catalasa superperóxido dismutasa y glutatión)³⁴

Los mecanismos no están muy claros, atribuyéndose probablemente a la inhibición de la inducción de la peroxidación lipídica, pareciéndose en esto a la N-Acetylcysteína con resistencia tisular a los efectos de los radicales libres^{35,36}

La acción mucolítica es por incremento de la secreción del tracto respiratorio, y estimula la actividad ciliar.

Su distribución se concentra importantemente en los pulmones.

La dosis terapéutica Vía Oral es:

Lactantes hasta 12Kg de peso: 7.5^a 15mg Mg. 2 veces al día.V.O.

Niños: de 6 a 12 años 30 Mg. cada 12 u 8 hrs. O.

Niños de 12 años y adultos: 30mg cada 8 hrs.VO.

Dosis Intravenosa: Niños menores de 6 años, media ampolleta cada 8 hrs.

Adultos: 1 ampolleta dos a tres veces al día.

La presentación parenteral contiene 15 Mg. de clorhidrato de ambroxol, en ampolletas de 2 ml de vehículo.

La vida media es de 7 a 12 hrs.

Sé metaboliza principalmente en el Hígado por conjugación.

Su excreción renal es del 90%.

Administrándola lentamente o infusión con glucosada, o salina.

Ambroxol tiene un Ph de 5. No diluir con soluciones de Ph altos por que se cristaliza.

Carcinogenesis: No se han encontrado estos efectos.

En la medición del estrés oxidativo existen marcadores o sustancias que se encuentran elevadas en condiciones con alto estrés oxidativo en la sangre materna como en la orina, como lo son:

- ❖ Productos de la peroxidación lipídica (sustancias reactivas al ácido tío barbitúrico que incluye al malonaldehído) presentes en plaquetas y eritrocitos.
- ❖ Determinación del 8-Isoprostano
- ❖ Determinación de ácido linoleico, expresado como porcentaje de ácido grasos esterificados totales.
- ❖ La cromatografía de alta resolución puede usarse para separar el malonaldehído el cual se ha encontrado en mayor proporción en la preeclampsia¹¹.

Los isoprostanos pertenecen a la familia de los eicosanoides de origen no enzimático, producidos por la oxidación aleatoria de los tejidos fosfolipídicos por radicales de oxígeno.

Pueden aparecer en el plasma o en orina en condiciones con elevado estrés oxidativo. El 8 isoprostano es considerado como uno de los menores isoprostanos (8-epi PGF2a), el cual ha mostrado tener actividad biológica, es un potente vasoconstrictor renal y pulmonar, y ha sido implicado como un mediador causal del síndrome hepatorenal con toxicidad pulmonar. Los niveles elevados del 8-isoprostano muestran una deficiencia de los mecanismos antioxidantes del organismo y un estrés elevado como se observa en los fumadores intensos^{42, 43}.

El reciente descubrimiento de isoprostanos, derivados prostaglandínicos F2 no enzimáticos inicia una nueva era para la determinación de estrés oxidativo en vivo. Los isoprostanos son sintetizados del ácido araquidónico en vivo. Enzimáticamente las prostaglandinas catalizadas formadas por la ciclooxigenasa de el ácido araquidónico y su desarrollo en procesos inflamatorios es bien conocida, la ciclooxigenasa -2 ha mostrado estar expresada en varias células después de la estimulación de procesos inflamatorios severos compuestos que encabezan la producción de prostaglandinas⁴⁴.

CUADRO CLÍNICO DE LA PREECLAMPSIA

La preeclampsia es una enfermedad sistémica, con una diversidad clínica muy amplia, que en su forma severa puede deteriorar a diversos aparatos y sistemas como a continuación se mencionan:

Alteraciones Renales: Con hipoperfusión por aumento en la resistencia arteriolar renal eferente y aferente y disminución de la filtración glomerular hasta en un 25%, la cual debe recuperarse durante de la primera semana posparto.

Otra alteración que es parte del diagnóstico es la proteinuria patológica, debida a daño de la membrana basal glomerular, causa de hipoalbuminemia y disminución de la presión oncótica con fuga de líquido a espacio extracelular, intersticial y al espacio muerto (peritoneo, pericardio etcétera).

En casos severos se puede presentar insuficiencia renal aguda, reportándose de un 3 al 3.8%, puede deberse a necrosis cortical, con mayor incidencia en el síndrome de HELLP, o estados de hipovolemia por sangrados posparto, muy frecuentemente originados por

desprendimiento prematuro de placenta normoinserta , pudiendo llegar en un 40 a 75% de los casos necrosis cortical irreversible.

Alteraciones en el Ácido úrico: Las concentraciones séricas se encuentran elevadas, aproximadamente entre un 7.6 a 8.2mg %, documentando una correlación con el daño orgánico renal como edema o isquemia y mayor morbimortalidad perinatal. Redman menciona que es un cambio temprano de la preeclampsia, y que sus niveles están directamente proporcional a la gravedad y al daño feto placentario¹¹.

El aumento del ácido úrico se debe a la combinación de un aumento en la producción del urato, a la menor eliminación renal y aumento en el metabolismo de purinas.

El restablecimiento de la hiperuricemia generalmente es en la primera semana de posparto.

En el embarazo normal se encuentra disminuido el ácido úrico, sobre todo en los primeros dos trimestres, elevándose ligeramente en el último trimestre, sin embargo en la preeclampsia se encuentran niveles más altos.

Alteraciones Hepáticas: Se observa necrosis hepatocelular, edema, isquemia, microhemorragia periportal, con elevación de las enzimas hepáticas, ruptura hepática o subcapsular con una mortalidad de un 30%.

La elevación de las enzimas hepáticas se debe al daño tisular hepático caracterizado por necrosis, proceso inflamatorio y ruptura de membranas celulares con fuga de enzimas a la circulación como en la hepatitis.

Dentro de las alteraciones enzimáticas, la deshidrogenasa láctica (DHL) es una isoenzima o enzima inespecífica con 5 Isoenzimas^{1,2,3,4 y 5} con diferente origen, el valor de referencia es de 80 a 240Mu/ml.

La Isoenzima I (LDH1) se forma en el miocardio y vasos sanguíneos.

LDH2 se forma en el retículo endotelial.

LDH3 se forma en los pulmones.

LDH4 se forma de placenta, riñón y pulmones.

LDH5 se forma en hígado y en el músculo.

La Isoenzima V se forma en el hígado.

En términos generales la DHL se eleva en carcinomatosis, infartos al miocardio o hepatitis (en el 70% en su forma aguda, elevándose a las 24 o 74 hrs. del infarto, con las mayores concentraciones entre el 3er y 4º día de la lesión, normalizándose en general a los 14 días.

Su elevación es inversa a la creatinina^{40, 41}

Síndrome de HELLP: Esta complicación está relacionada con lesión hepática, caracterizada por elevación de enzimas hepáticas, trombocitopenia y hemólisis, su incidencia es del 10 al 20%, presentando DPPNI en un 9%, Insuficiencia renal aguda un 3%, edema pulmonar en el 8%, y hematoma subcapsular en un 1%.

Alteraciones en el Sistema nervioso central: Estas involucran la eclampsia, explicada por mala perfusión cerebral, vasoespasmo, edema, hiperemia, anemia focal, trombosis y hemorragia (56%), mayor incidencia de accidentes vasculares cerebrales, causando la muerte en un 35%.

Cambios hematológicos: Los principales son trombocitopenia, disminución de factores de la coagulación, y hemólisis. La causa exacta de la trombocitopenia no se conoce, atribuyéndose a:

Daño endotelial, con agregación plaquetaria, lesiones de superficie de plaquetas (autoinmunitario) y aumento de tromboxano.

Perfusión placentaria: Se encuentra disminuida probablemente por vasoespasmo vascular y lesión endotelial por los mecanismos anteriormente mencionados¹¹.

- **Alteraciones Cardiovasculares:** Con Aumento de las resistencias vasculares, y función hiperdinámica del ventrículo izquierdo en casos graves puede llegar a insuficiencia cardíaca y edema pulmonar.

Desequilibrio en la distribución de líquidos con aumento del líquido extracelular (que se manifiesta con edema, por disminución de la presión oncótica e hidrostática (casi del 40%) y a extravasación por daño endotelial¹¹. El edema pulmonar puede ser ocasionada por el aumento de las presiones de llenado de cavidades cardíacas izquierdas, y o aumento en la permeabilidad de capilares pulmonares, incidiendo más pacientes con HASC y preeclampsia agregada.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el Hospital Gineco Obstetricia No. 3 del Centro Medico La Raza la preeclampsia ocupa las primeras tres causas de muerte materna, ingresándose en el Hospital de Ginecoobstetricia en etapas avanzadas e irreversibles, es importante determinar las condiciones metabólicas de las pacientes ingresadas a nuestra unidad ya que la historia natural de la enfermedad conlleva un estrés oxidativo elevado, por lo que surge la siguiente pregunta de investigación:

¿La determinación de un marcador de estrés oxidativo, se encuentra diferente en pacientes embarazadas con y sin preeclampsia?

J U S T I F I C A C I Ó N

El realizar este estudio aporta conocimientos sobre las diferencias que se encuentran en cuanto al estrés oxidativo en pacientes con y sin preeclampsia y podríamos considerarlo como un estudio predictivo para medir la gravedad de la enfermedad así mismo como se ha registrado en otros proyectos por lo que los conocimientos que oportó este proyecto puede justificar el uso de antioxidantes con fines de proteger los tejidos materno fetales.

HIPÓTESIS GENERAL

Los niveles de 8-isoprostano serico son diferentes en pacientes con y sin preeclampsia.

HIPÓTESIS NULA

Los niveles de 8-isoprostano serico son similares en pacientes con y sin preeclampsia.

OBJETIVO GENERAL

- Analizar los niveles séricos de 8-isoprostano en pacientes con y sin preeclampsia severa en el HGO3 CMNR.

OBJETIVO ESPECIFICO

- Conocer y comparar los niveles séricos de 8 Isoprostano en pacientes con y sin preeclampsia severa con resultados perinatales.

M A T E R I A L Y M É T O D O S

UNIVERSO DE TRABAJO, LUGAR Y TIEMPO.

En esta investigación se estudiaron a embarazadas con y sin preeclampsia severa controladas en el Hospital Gineco Obstetricia No. 3 C.M.N.R. Delegación 2 Noroeste del Instituto Mexicano del Seguro Social a partir del 15 de junio del año 2003 al 15 de agosto 2004.

GRUPOS DE ESTUDIO:

A) CARACTERISTICAS DE LA POBLACION DE ESTUDIO.

Se estudiaron pacientes derechohabientes del IMSS de la unidad de cuidados intensivos adultos y de hospitalización del servicio de perinatología embarazada con y sin preeclampsia severa.

B) CRITERIOS DE SELECCION.

I. Criterios de inclusión.

1. Pacientes embarazadas con y sin preeclampsia severa.
2. Con producto único vivo.
3. Edad: de 17 a 40 años.
4. Que se atiendan en el nacimiento en el Hospital de Gineco 3 CMNR.
5. Que acepten participar en el estudio mediante carta de consentimiento informado.

(Anexo 1).

6.-De cualquier edad gestacional

II. Criterios de No Inclusión

1.-Pacientes que se les estuviera administrando algún antioxidante.

III. Criterios de eliminación

1.- Pacientes que decidan abandonar el estudio.

2.- Pacientes con muestra insuficiente para determinar el 8 isoprostano

C) TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Muestra no probabilística de casos consecutivos a conveniencia, de acuerdo a factibilidad de incluir pacientes durante el periodo especificado.

DEFINICION DE LAS VARIABLES.

Descripción de las variables:

Variable independiente: Pacientes embarazadas con y sin preeclampsia severa.

Variable dependiente: Valores de 8 isoprostano.

DEFINICIÓN OPERATIVA DE LAS VARIABLES:

Determinación de estrés oxidativo a través de niveles séricos de 8-Isoprostano

Se considera niveles de 8-isoprostano, aquellos determinados por técnica de

Radioinmunoanálisis.

Se considera estrés oxidativo elevado cuando los niveles sericos de 8-isoprostano rebasan los 100 pg/dl

Se considera variable cuantitativa continua. Con escala de medición de razón de razón con unidad de medición pg/ dl.

Preeclampsia: Se considero a la paciente que reunía 2 a 3 criterios para considerarse diagnostico de preeclampsia según la Clasificación del Colegio Americano de Ginecologos y obstetras.

Variable cualitativa, nominal y dicotomica.

Las variables universales son:

La edad gestacional se registrará en semanas según su FUR. Es una variable cuantitativa continua y la escala es de razón.

APGAR: Es el valor numérico que da el pediatra, al minuto y cinco minutos de nacido. Es una variable cuantitativa continua y la escala es de razón. Unidad de medición de 0 al 10.

Peso al nacimiento: Es el peso en gramos registrado en la hoja de nacimiento medido por el medico pediatra. Es una variable cuantitativa continua y la escala es de razón.

LABORATORIO

Se reunieron 35 pacientes que mediante carta de consentimiento informado decidieron participara en el estudio formándose dos grupos, 10 paciente con preeclampsia severa y 25 pacientes sin preeclampsia severa, todas reunieron los criterios de inclusión y se les realizaron las mediciones con forme a lo planeado.

Las muestras de sangre se obtuvieron de sangre venosa total en cantidad de 20ml., en tubos de vacutainer de capuchón rojo 13x100mm, con capacidad de 7ml, estéril en donde se colecto 5 ml por tubo(catalogo 33644 Becton Dickinson), El suero fué inmediatamente separado por centrifugación a 4 C a una velocidad de 1500rpm durante 15min., posteriormente fueron fraccionados y congelados a -2- a -35 C, en tubos eppendorft de 1.7ml (catalogo 3620 Costar) en el numero de tubos que sean necesarios. Las alicuotas a utilizar se descongelaron hasta el momento de realizar las determinaciones del 8-isoprostano (estrés oxidativo por radioinmunoanálisis) La toma de la muestras fue sin estasis venosa. Con una jeringa estéril desechable en un tubo con EDTA (1mg/mL), se mezclaron lentamente y colocaron en hielo para su traslado al laboratorio del HGO3CMNR y posteriormente se enviaron al laboratorio del CMN SIGLO XXI.

ANALISIS ESTADISTICO

Se utilizo estadística descriptiva para variables numéricas, tipo, promedio, desviación estándar, moda. Se busco correlación entre variables a través de Pearson o Spearman.

Para variables cualitativas se utilizo tipo de variables cualitativas tipo proporciones, frecuencias y porcentajes.

La estadística analítica fue Chi cuadrada. Con un valor P significativo menor de 0.05.

HIPOTESIS DE TRABAJO

LAS MUJERES CON PREECLAMPSIA SEVERA PRESENTAN DIFERENCIAS DEL 8-ISOPROSTANO.

$$H_0: \mu_1 = \mu_2$$

$$H_a: \mu_1 \neq \mu_2$$

HIPOTESIS NULA

LAS MUJERES SIN PREECLAMPSIA SEVERA NO PRESENTAN DIFERENCIAS DEL 8-ISOPROSTANO.

$$H_0: \mu_1 = \mu_2$$

$$H_a: \mu_1 = \mu_2$$

DISEÑO

Transversal analítico y comparativo.

TIPO DE ESTUDIO:

Transversal analítico.

FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio tuvo la factibilidad de realizarse ya que no represento un alto costo para la Institución pues se encontró financiado por FOFOI, para obtener los reactivos del 8 isoprostano, se considero carta de consentimiento informado apegada los criterios de Helsinki, pues conlleva una muestra venosa de laboratorio.

La determinación del 8-isoprostano fue realizado por personal del IMSS por la unidad de investigación del HE del CMN siglo XXI.

RECURSOS HUMANOS

- Medico Ginecoobstetra, Químico
- Pacientes derechohabientes
- Personal de base del H.G.O. 3 C.M.R.

RECURSOS MATERIALES

Serán los propios de la Unidad y los proporcionados por el investigador.

Frascos del Servicio, papelería de parte del investigador, Hospitalización, de parte del instituto.

FÍSICOS Y FINANCIEROS

Se cuenta con el área física del Servicio de Perinatología así como de terapia intensiva de adultos del Hospital Gineco Obstetricia No 3 del C.M.N.R. Se adquirieron Quitts de reactivos de 8-isoprostano proporcionados por la FOFOI.

RESULTADOS.

Se estudiaron 35 pacientes de las cuales fueron preeclámplicas 10 (29%), sin preeclampsia 25 (71%) como se observa en la grafica 1.

La edad gestacional del grupo con preeclampsia al nacimiento de recién nacido fue en promedio de 32.10 semanas y en el grupo sin preeclampsia fue 35.16. Como se observa en la grafica 2.

El nivel 8 isoprostano en ambos grupo fue diferente en donde el grupo de preeclampsia presenta 699.23 pg/dl y en el grupo sin preeclampsia de 113.95 pg/dl, como se observa en la grafica 3.

El peso al nacimiento del grupo de preeclampsia medido en gramos fue de 1880.63gr, en comparación al grupo sin preeclampsia de 2787.33gr como se observa en la grafica 5.

El APGAR fue muy similar en ambos grupos al minuto del nacimiento siendo de 6.8 en el grupo de preeclampsia y de 6.9 en el grupo de sin preeclampsia como se observa en la grafica 4 y a los 5 minutos en grupo de preeclampsia de 8.25 y sin preeclampsia de 8.20.

Se analizo la proporción de pacientes con estrés oxidativo anormal en ambos grupos basándonos en los niveles de normalidad de el 8 isoprostano serico encontrando. A través de Chi cuadrada un valor P significativo de 0.01.

Se busco correlación entre APGAR y Niveles de 8 isoprostano.

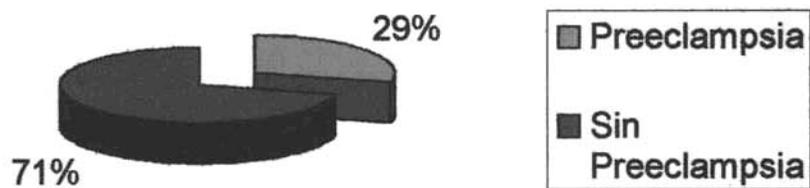
CONCLUSIONES

Se encontraron diferencias clínicas y estadísticas en los niveles de 8-isoprostano en ambos grupo, no habiendo correlación entre los resultados perinatales en ambos grupos según el nivel de 8-isoprostano, siendo las bases de uso de antioxidantes en el manejo de preeclampsia para contrarrestar daño tisular.

GRAFICAS

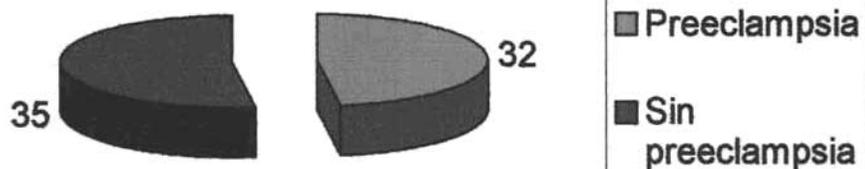
Grafica 1

Pacientes con y sin Preeclampsia N=35

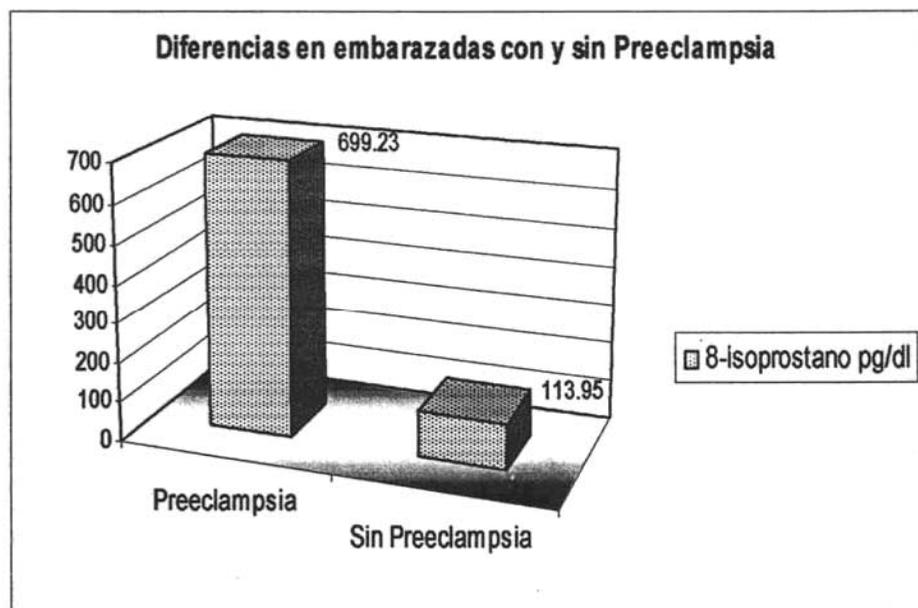


Grafica2

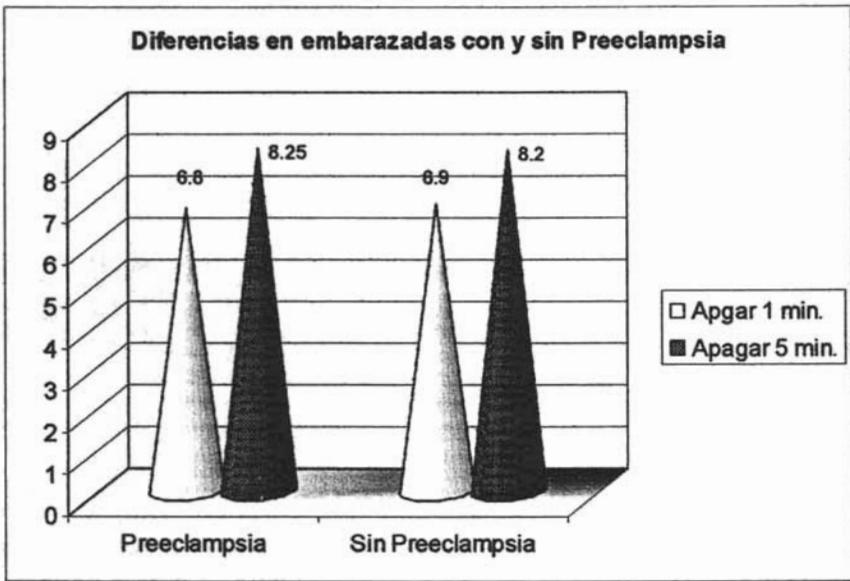
Edad gestacional promedio de pacientes con y sin preeclampsia



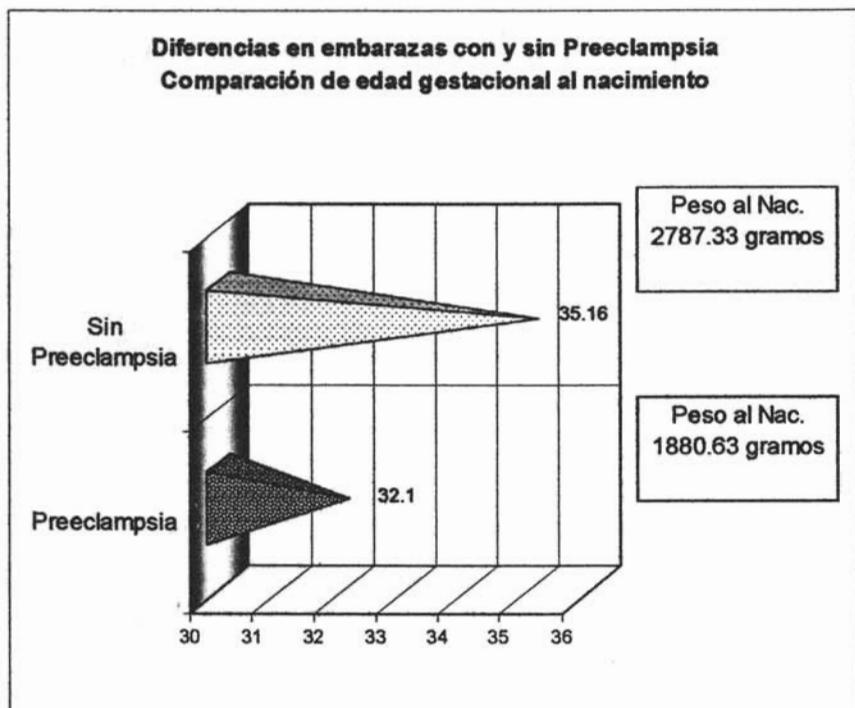
Grafica 3



Grafica 4



Grafica 5



ANEXO I

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Lugar y Fecha México, _____

Del HOSPITAL GINECO OBSTETRICIA No. 3 C.M.N.R.

Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de investigación

**“DETERMINAR EL ESTRÉS OXIDATIVO EN PACIENTEC CON Y SIN
PREECLAMPSIA SEVERA EN EL HGO 3 CMNR**

**EN EL HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No.3 C.M.N.R. ” registrado ante el
Comité Local de Investigación con el número 2002-692-0013 _____**

_____ El objetivo de este estudio Determinar el estrés oxidativo a través de un
marcador llamado 8-isoprostano que ha probado ser útil para determinar la oxidación en
algunas enfermedades como lo es la preeclampsia , el cual se encuentra en cuadro básico
del sector salud, de las molestias que puede producir son diarrea o dolor abdominal, y no
se encontrado que dañe al feto durante el embarazo.

Y en caso de que acepte ser incluido en este estudio acepto que se tomen muestras de
sangre para ver si mejoran mis lípidos o grasas que pueden estar alteradas en la
preeclampsia.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconveniente,
molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio.

El investigador principal se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevaron a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.

Entendiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo del Instituto.

El investigador principal me ha dado seguridades de que no se me identificara en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera hacer cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre y firma del paciente

Nombre, matrícula y firma del investigador principal

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Baha M.Sibai.MD. Hipertensión durante el embarazo. Clínicas de Ginecología y Obstetricia. Temas Actuales.1992.; Num.4.593-599.
2. - Gerda G. Zeeman. MD. Gustaff A. Dekker, MD, PhD. Patógena de la preeclampsia: Una hipótesis .Clínicas Obstétricas y Ginecológicas 2/ 1992. : 341-421.
- 3.- Norma Técnico-Médica para la prevención y manejo de la preeclampsia-eclampsia, IMSS Dirección de Prestaciones Médicas, Enero, 2000. P: 12-14.
- 4.-Velasco M.V., Navarrete H.E. Cardona P.J.A., Madrazo N.M. Mortalidad materna en el Instituto Mexicano del Seguro Social 1987-1996. Rev. Med IMSS (Méx.) 1997; 35 (5):377-383.
- 5.-Trejo R. C. Mortalidad Materna Evolución de su estudio en México en los últimos 25 años. Ginec Obs. Mex. 1997; 65:317-325.
- 6.-Everett F. Magann, MD. James N .Martín .Jr.MD. Preeclampsia-eclampsia posparto complicada. Clínicas de Ginecología y Obstetricia temas actuales.2/1995.p:315.

7.- Young JK, Roger A.W,Jeffrey CM, Jorie J. Genetic Susceptibility to preeclampsia: Roles of cytosine to- Thiamine substitution at Nucleotide 677 of gene for methylenetetrahydrofolate reductase, 68-base pair insertion at nucleotide 844 of the gene for cystathionine B –synthase, and factor V Leiden mutation. American Journal Obstet Gynecol, vol.184, number 6, October 1993:1211-1217.

8. - Dima Abi-Said ET alls, Case-Control Study of Risk Factor for Eclampsia, Annegerrrs American Journal of Epidemiology1995 V.142, num.4pag.437-41.

9.- Richard J. Worley, Fisiopatología de la hipertensión inducida por el embarazo. Clinic. And. Obstet. And Gynecol. Vol. 4. 1984: 1049-1060.

10.- M.en C. Genoveva Duran-Reyes Ma. Del Rocío Gómez Meléndez. Dr. Juan José Hicks Gómez. El óxido Nítrico como regulador de los cambios hemodinámicas en la Gestación.Ginecol y Obst De México. 1999; 67:29-36.

11.- José L.-Bartha, Rafael Comino-delgado, Francisco bedoya et all. Maternal serum nitric oxide levels associated with biochemical and clinical parameters in hypertension in pregnancy. Obstetrics and Gynecol. And reproductive biology. 82, 1999: 201-207.

12. - Chesley, Lindeheimer-Robert-Cunningham. Hipertensión en el Embarazo Edit. Mc Graw-Hill Interamericana Editores.2ª ed.2001, p: 421-452.

13. - Kaaja R, Tikkanen MJ, Viinika L, Ylikorkala O: Serum Proteins, insulin, and urinary prostanoid metabolites in normal and hypertensive pregnant women. *Obst and Ginecol* 1995; 85 (3):353-356.

14. - Pronai L, Hiramatsu K: Low super peroxide scavenging activity associated with enhanced superperoxide generation by monocytes from male hypertriglyceridemia with and without diabetes. *Atherosclerosis*. 1991; 90:39-47.

15.-Gratacos E, Casals E, Sanllehy C. Et al. Variation in lipid levels during pregnancy in women with different types of hypertension. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1996; 75: 896-901.

16. - Reaven GM: syndrome X: 6 years later. *J. Internat Med*. 1994; 236: 13-22.

17. - Kraus RM: Genetic metabolic and dietary influences on atherogenic lipoprotein phenotype. In Simopoulos AP, ed. *World review of nutrition and Diet*. Basel: Karger; 1997:2-43.

18. - Weisser B, Locher R, de Graff J, Low density lipoproteins sub fraction increase thromboxane formation in endothelial cells. *Biochem Biophys Res Comm*. 1993; 192(3)1245-1250.

19. - Monique D. Al. PhD. Adriana C. Houwelingen, MD, The essential fatty acid status of mother and child in pregnancy-induced hypertension: A prospective longitudinal study. *Am. J. Obstet Gynecol.* May 1995; 1605-1614.
20. - Hansen PR, Stawski G: Neutrophil mediated damage to isolate myocytes after Anoxia and reoxygenación. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 565-569.
- 21.-Jally CA, Jiang Y-H, Chap king RS, McMurray DN. Dietary N-3 polyunsaturated fatty acids suppresses murine lymphoproliferation, interleukin-2 secretion and the formation of diacylgly. *J Nutr.* 1997; 127: 37-4
22. - Sanderson P, Yakoob, Calder PC, Effects of dietary lipid manipulation upon graft versus host and host versus graft responses in the rat. *Cell Immunol* 1995; 164: 240-247.
23. - Kalley DS, Taylor PC, Nelson GJ. Effects of dietary arachidonic acid on human immune response. *Lipids* 1997; 32: 449-456.
24. - Munro JM .Endothelial-leukocyte adhesive interactions in inflammatory diseases. *Eur Heart J* 1993. 13 (supplK): 72-77.
- 25.- Esquivel RG, Escobar HF, Patlán CL, Moran LS. Efecto del aceite de Sésamo sobre los niveles de colesterol y triglicéridos en pacientes con hiperlipidemia. *Rec. Asoc. Medicina Interna de México.* 1997:134-136.

- 26.- Fratti MA, Sara SA. Efecto de los ácidos omega 3 sobre los niveles de lípidos plasmáticos. H.E.C.M.N.R. México DF. 1991.
- 27.- Guetta V, Julio A. et al. Effect of combined 17 β -Estradiol and Vit E on low-density lipoprotein oxidation in postmenopausal women. *Am J Cardiol* 1995; 75:1274-1276.
- 28.-Rifici, V.A Khachadurian, A.K. The inhibition of low-density lipoprotein oxidation by 17-beta estradiol. *Metabolism*. 1992; 41:110.
- 29.-Frostegard J, Nilsson J, Haegerstrand A, Hamstn A, Wigzell H, Gidlund M. Oxidized low density lipoprotein induces differentiation and adhesion of human monocytes cell line U937. *Proc Natl Acad Sci USA* .1990; 87:904-908.
- 30.-Lehr HA, Hubner C, Finckh B, Anger Muller S, Nolte D, Beisiegel U, Kohlschütter A, Messmer K. Role of leucotrienes in leukocyte adhesion following systemic administration of oxidatively modified human low-density-lipoprotein in hamsters. *J Clin Invest* 1991; 88:9-14.
- 31.-Heinecke JW, Baker L, Rosen H, Chait A. Superoxide-mediated modification of low density lipoprotein by arterial smooth muscle cells. *J Clin invest* 1986; 77:757-761.
- 32.-Leake DS, Rankin SM. The oxidative modification of low-density lipoprotein by macrophages. *Biochem J* 1990; 270:741-748.

- 33.-Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherosclerosis. *J Clin Invest* 1991;88:1785-1792.
34. - Hubel CA, Kagan VE. Increased ascorbate radical formation and ascorbate depletion in plasma from women with preeclampsia: implications for oxidative stress. *Free Rad. Biolog. Med.* 1997; 23(4): 597-609.
35. - Mikhail MS, Anyaegbunam A. Preeclampsia and antioxidant nutrients. Decreased plasma levels of reduced ascorbic acid, tocoferol, and betacarotene in women with preeclampsia. *Am Journal Obstetrics* 1994; 150-157.
36. - Gillisen A, Bartling Schoen S, Schultze. Antioxidants function of ambroxol in mononuclear and polymophonuclear cells in vitro. *Lung* 1997; 175 (4): 235-42.
37. - Gillisen A, Scharling B. Oxidant scavenger function of ambroxol in vitro: a comparison with N- Acetylcysteine. *Resp. Exp. Med.* 1997; 196 (6): 389-98.
38. - Felix K, Pairet. The antioxidant activity of the mucoregulatory agents: ambroxol, bromhexine and N-acetyl-N cysteine. A pulse radiolysis study.
39. - De Long DA, De Long ER, Weed PD. A comparison of methods for the estimation of plasma low and very low density lipoprotein cholesterol. *JAMA* 1986; 286:2372-2377.

40.-Young JK, Roger A, Williamson, Andrews J. Genetic susceptibility to preeclampsia: Roles de cytokine to-thymine substitution et. nucleotide 677 of the gene for methylenetetrahydrofolate reductase, 68.base pair insertion at nucleotide 844 of the gene for cystathionine B-synthetase, and factor V leiden mutation. American Journal Obstetrics and Gynecology 2001 May; 184: 1211-1217.

41.- Kobashi G, Hideto Y, Kaori o, Emi-hiramaya K, Yasuhiko Ebina,Seiichiro F. American Journal of Medical genetics, 2001, 103:241-144.

42.- Farías GM. Química Clínica Editorial Manual Moderno.2ª ED., p: 206-207.

43.- Gilbrantene. Diccionario del Laboratorio clínico. Editorial Panamericana, p: 160.

44. - Vachiano, CA. And Tempel, G.E. Role of nonezymatically generated prostenoid, 8-isop-PGF2a, in pulmonary oxygen toxicity, J.Appl.Physiol.77, 2912-2917(1994).

45. - Morrow, JD. Frei B, Longmire, A.W.et al.Increase in circulating products of lipid peroxidación F21203 (1995)

46. - A.T. Ulus, Aksoyec A. Cardiopulmonary bypass as a cause of free radical-induced oxidative stress and enhance blood-borne isoprostanes in Humans. Free radical Biology and Medicine, vol. 34 Num.7, pp: 911-917, 2003.

47. - Basu, S. Radioimmunoassays of 8-Isoprostaglandins F₂: and index for oxidative injury via free radical-catalyzed lipid peroxidation. Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty acids 58: 319-325; 1998.