



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA

“ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES”

**“MARCADORES DE CARGA ALOSTÁTICA Y ESTRÉS OXIDATIVO
EN MUJERES CON PREECLAMPSIA DE INICIO TEMPRANO Y
TARDIO”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA

DRA. MARIA VALERIA GARCIA CERDA

DR. RODRIGO ZAMORA ESCUDERO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

DR. ENRIQUE REYES MUÑOZ

DIRECTOR DE TESIS



Ciudad de México, 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

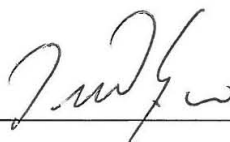
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

AUTORIZACION DE TESIS

**“MARCADORES DE CARGA ALOSTATICA Y ESTRÉS OXIDATIVO
MUJERES CON PREECLAMPSIA DE INICIO TEMPRANO Y TARDI**



Dra. Viridiana Gorbea Chávez

Directora de Educación en Ciencias de la Salud

Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”



Dr. Rodrigo Zamora Escudero

Profesor titular del curso de especialización en Ginecología y Obstetricia

Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”



Dr. Enrique Reyes Muñoz

Director de tesis

Investigador en Ciencias Medicas C., Coordinación de Endocrinología

Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”

ÍNDICE

1. Resumen.....	2
2. Abstract.....	3
3. Introducción.....	4
4. Material y métodos.....	7
5. Resultados	13
6. Discusión.....	16
7. Conclusiones.....	20
8. Referencias Bibliográficas.....	21
9. Tablas y anexos.....	24

RESUMEN

Introducción. Hasta un 10% de los embarazos se complican con el desarrollo de preeclampsia. Los biomarcadores de estrés oxidativo y de carga alostática se comportan diferente en mujeres con y sin preeclampsia, por lo que son un campo de estudio actual. Se desconoce la diferencia en mujeres embarazadas con preeclampsia de inicio temprano versus embarazadas con preeclampsia tardía.

Objetivo. Comparar la concentración de biomarcadores de estrés oxidativo y marcadores de carga alostática en mujeres embarazadas con preeclampsia de inicio temprano contra inicio tardío y mujeres control sin preeclampsia.

Material y Métodos. Se realizó un estudio observacional transversal comparativo, en mujeres embarazadas que fueron atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología. Se incluyeron mujeres con embarazo único, que acudieron al INPer, con diagnóstico de preeclampsia. Se excluyeron a las mujeres con embarazo múltiple, hipertensión arterial sistémica crónica y mujeres que no deseaban participar en el estudio. Se integraron 3 Grupos: Grupo 1 mujeres con preeclampsia temprana, Grupo 2 mujeres con preeclampsia tardía y Grupo 3 mujeres sin preeclampsia. Se compararon biomarcadores de estrés oxidativo y carga alostática al diagnóstico de preeclampsia.

Resultados. Se incluyeron 101 mujeres en total; Grupo 1 $n=16$, Grupo 2 $n= 45$ y Grupo 3 $n= 40$. No hubo diferencias en edad materna, IMC y numero de gestaciones previas. En relación a marcadores de estrés oxidativo, los niveles de arginasa en Grupo 1, fueron mayores a comparación de Grupo 2 y 3 con P significativa. Los niveles de capacidad antioxidante fueron significativamente mayores en el Grupo 3 versus el Grupo 1 y 2. Niveles de sulfhidrilos totales más elevados en Grupo 3 a comparación de Grupo 1 y 2, con P significativa; y malondialdehído en mayor concentración en Grupo 1 a comparación de Grupo 3. En biomarcadores de carga alostática no se encontraron diferencias significativas entre Grupos de estudio.

Conclusiones. Los biomarcadores de estrés oxidativo fueron más elevados en mujeres con preeclampsia temprana versus mujeres con preeclampsia tardía y/o mujeres sin preeclampsia. Sin encontrar diferencias en biomarcadores de carga alostática en mujeres con preeclampsia temprana o tardía.

Palabras clave: estrés oxidativo, marcadores de carga alostática, preeclampsia temprana, preeclampsia tardía.

ABSTRACT

Abstract. Almost 10% of pregnancies could be complicated with the onset of preeclampsia. Allostatic load markers and oxidative stress markers are different in women with and without preeclampsia. It's unknown if there is any difference in the allostatic load and oxidative stress markers in between early- or late- onset preeclampsia.

Objective. To compare the concentration of the oxidative stress markers and allostatic load markers in pregnant women with early- and late- onset preeclampsia, and control women.

Methods. An observational transversal comparative study, in pregnant women that were treated in the Instituto Nacional de Perinatología. There were included women with single pregnancy, follow-up in the INPer, with a preeclampsia diagnosis. There were excluded women with multiple pregnancies, chronic hypertension, and women that didn't accept to be included in the study. Three study groups were created, Group 1 correspond to women with early onset preeclampsia, Group 2 corresponds to women with late onset preeclampsia, and Group 3 was women without preeclampsia. There were compare allostatic load markers and oxidative stress markers at the preeclampsia diagnosis.

Results. There were included 101 women in total; Group 1 $n=16$, Group 2 $n=45$ and Group 3 $n=40$. No statistical differences were found on maternal age, BMI or number of pregnancy. In the oxidative stress markers, there were founded higher levels of arginase in Group 1, compared with Group 2 and 3, statistical significant P value. Contrary to the ant oxidative capacity, in which Group 1 and 2, were higher in comparison with Group 3, statistical significant P value. Higher sulfhydryl compounds on Group 3 in comparison with Group 1 and 2, and higher malondialdehyde reported in Group 1 versus Group 3, statistical significant P value. There were no differences between study groups in allostatic load markers.

Conclusion. Higher levels of oxidative stress markers were found in women with early- onset preeclampsia in comparison with late- onset preeclampsia and/or control women. There were no differences in allostatic load markers in women with early- or late- onset preeclampsia.

Keywords. Oxidative stress, allostatic load, early and late onset preeclampsia.

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia es una de las patologías presentadas durante el embarazo que puede poner en riesgo la vida del binomio madre y feto. Puede llegar a presentarse hasta en el 10% de los embarazos, con variaciones dependiendo de la población estudiada. La preeclampsia corresponde hasta el 70% de los estados hipertensivos del embarazo; de los cuales hasta el 10% de estos corresponde a embarazos menores a las 34 semanas de gestación; lo que correspondería a una preeclampsia de inicio temprano. Por otra parte, hasta el 25% de esta patología se puede presentar de una manera severa, en donde se comprometa la función de órganos vitales de la mujer, con secuelas a largo plazo. (1)

La preeclampsia es una patología multisistémica del embarazo que se diagnostica ante hipertensión materna asociado a proteinuria, caracterizado por una respuesta inflamatoria y disfunción endotelial. (2) La definición de preeclampsia del American College of Obstetricians and Gynecologists refiere la aparición de hipertensión y proteinuria en mujeres embarazadas posterior a las 20 semanas de gestación. Los factores de riesgo incluyen obesidad, diabetes mellitus o hipertensión arterial sistémica crónica preexistente, estatus socioeconómico bajo, edad materna de riesgo, entre otras. La preeclampsia a largo plazo dobla el riesgo para enfermedad cardiovascular comparadas con mujeres que no la presentan. (2)

En los países desarrollados la preeclampsia es responsable del 15% de parto pretérmino y del 18% de las muertes maternas. Dentro de la fisiopatología de la preeclampsia se encuentra la hipoperfusión útero-placentaria aunada a vasoespasmo generalizado con hipovolemia e hipoperfusión de los órganos maternos. Actualmente, se ha iniciado la investigación del rol del estrés oxidativo como un posible desencadenante de preeclampsia; basándose en la teoría del daño endotelial placentario y la respuesta inmune liberada. (1)

Varios estudios sugieren que la preeclampsia de inicio temprano y de inicio tardío pueden tener diferentes mecanismos fisiopatológicos. Existen diferencias histopatológicas en las placentas con preeclampsia temprana y preeclampsia tardía.

Mientras que las placentas de preeclampsia de inicio temprano son más pequeñas, tienen más zonas de infartos y presentan inapropiada maduración, las de preeclampsia de inicio tardío presentan mayor arteriopatía decidual y desprendimiento. Además, el cambio histopatológico en placenta de la preeclampsia de inicio tardío se asemeja más a la placenta normal de término que a la de preeclampsia de inicio temprano. (3)

Por otro lado, también se han encontrado alteraciones en los mecanismos de detección de oxígeno en preeclampsia de origen temprano, pero no en preeclampsia de origen tardío, lo cual apoya diferentes mecanismos fisiopatogénicos entre éstas. (4) En cuanto a biomarcadores para preeclampsia de inicio temprano y de inicio tardío, se ha propuesto que el sFlt1 podría ser el mejor marcador para la de inicio temprano mientras que los auto-anticuerpos anti receptor de angiotensina II (AT1-AAs) podrían ser mejores biomarcadores para la forma de presentación tardía. (5) Aún no se conocen a fondo los mecanismos que promueven o participan en la preeclampsia de inicio temprano y la de inicio tardío. (2)

El término “carga alostática” inicialmente se introdujo para explicar la carga fisiológica acumulativa que resulta de las respuestas adaptativas a los estímulos estresores, en los que hay un desgaste de los sistemas de regulación y esto promueve desregulación biológica a diferentes niveles (6). En términos generales la carga alostática se utiliza para medir el estrés psicológico acumulado, mediante interacciones con biomarcadores neuroendocrinos, inflamatorios, metabólicos y de función cardiovascular. Una carga alostática alta se asocia a desenlaces en salud adversos, reflejados también en desenlaces perinatales adversos. (2)

Las respuestas neuroendocrinas repetitivas que resultan de la estimulación por estrés pueden llevar a alteraciones en la regulación del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA), a la activación del sistema nervioso simpático, a modulación del sistema inmune, y afectación de procesos metabólicos y cardiovasculares también. (7) Los principales mediadores de la carga alostática son el cortisol, la epinefrina y la norepinefrina. (6)

Algunos componentes del eje HHA, del eje simpático-adrenal-medular y del sistema inmune pueden ser considerados como marcadores útiles para evaluar los efectos del estrés y de la carga alostática. (8) Un biomarcador que puede ser positivamente o negativamente regulado por estrés es el cortisol. (9) (10) Otros biomarcadores que se incrementan en situaciones estresantes son la IL-6, los niveles urinarios de norepinefrina, el sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S), el colesterol, la hemoglobina glucosilada y los triglicéridos. (7)

Por otra parte, ante la aparición de los biomarcadores de estrés oxidativo se ha mostrado una tendencia a estudiar la peroxidación de lípidos, que se refiere al daño oxidativo y aumento de peróxidos lípidos, cuyo producto final es el malondialdehído. Por lo que el malondialdehído es utilizado en investigación como un marcador de estrés oxidativo en búsqueda de la cadena de peroxidación lipídica. Por lo que se cree que existe una relación entre aumento de productos de la peroxidación lipídica en la preeclampsia. (1)

El estrés oxidativo y la producción de radicales libres de oxígeno también se han asociado a la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) por parte de los neutrófilos. (11) La predisposición a estrés oxidativo y peroxidación de lípidos en las mujeres con preeclampsia puede favorecer la presencia de gran cantidad de NETs en el espacio intervelloso de las placentas de mujeres con preeclampsia. (12) (13)

Pocos estudios han comparado los biomarcadores de carga alostática y estrés oxidativo en mujeres con preeclampsia de inicio temprano versus tardía, por lo que el objetivo del presente estudio es el comparar la concentración de biomarcadores de estrés oxidativo y marcadores de carga alostática en mujeres embarazadas con preeclampsia de inicio temprano contra inicio tardío y mujeres control sin preeclampsia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio y población

Se realizó un estudio observacional transversal comparativo, donde se incluyeron mujeres con embarazo único que acudieron al Instituto Nacional de Perinatología (INPer) cuyo embarazo se vio complicado con preeclampsia de inicio temprano o tardío, durante el periodo de Diciembre del 2014 a Marzo del 2017. El protocolo fue aprobado por los comités de Investigación, Ética y Bioseguridad del INPer con número de registro: (487) 212250-3402-10101-01-14.

Los criterios de inclusión de las participantes fueron mujeres con embarazo único, que acudieron al INPer con diagnóstico de preeclampsia. Se excluyeron a las mujeres con hipertensión arterial sistémica crónica, embarazos múltiples y a mujeres que no aceptaron participar en el estudio. El método de muestreo fue no aleatorio, por conveniencia y de casos consecutivos.

La valoración de ingreso al estudio, se llevó a cabo cuando se estableció el diagnóstico de preeclampsia. A cada mujer se explicó en qué consistía el estudio y se solicitó firmar el consentimiento informado, posteriormente se realizó toma de la muestra sanguínea para la medición de biomarcadores de carga alostática y de estrés oxidativo.

Las variables a controlar en el estudio fueron: edad de la mujer, estado civil, número de embarazos previos, índice de masa corporal previo al embarazo, comorbilidades asociadas, antecedente de infertilidad, antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica crónica, y obesidad, ingesta de ácido acetil salicílico durante embarazo, severidad de la preeclampsia y resultados perinatales.

Al ingreso al estudio se midieron niveles de cortisol, DHEA-S, glucosa, colesterol sérico, HDL, LDL, VLDL, triglicéridos, ácido úrico, arginasa, nitratos, capacidad antioxidante, poli-O-Aminofenoles, ditirosinas y sulfhídricos totales los cuales son muy sensibles al estrés oxidativo.

Se realizó un registro del peso previo a resolución del embarazo, el índice de masa corporal a la resolución del embarazo, la presión sistólica, y la presión diastólica. Se recabo de las mujeres el peso y la talla que tenían al inicio del embarazo y con estos datos se calculó el índice de masa corporal al inicio del embarazo.

El cuestionario demográfico determino la edad de la mujer, número de embarazos previos, peso y talla al inicio del embarazo, estado civil, estado socio económico y escolaridad. Los niveles cortisol y DHEA-S se determinarán por quimioluminiscencia. Los nitritos y nitratos se midieron de acuerdo al método de Miranda et al. (14), el cual consiste en la reducción del anión nitrato a nitrito con cloruro de vanadio y la detección espectrofotométrica del nitrito mediante la reacción de Griess.

Los productos de oxidación avanzada de proteínas, medida de alteraciones estructurales en proteínas inducidas por el estrés oxidativo, se midieron de acuerdo a Hanasand y cols. (15) Los sulfhídricos tanto proteicos como no proteicos en eritrocitos, se determinaron mediante espectrofotometría con el reactivo de Ellman. (16) La actividad antioxidante total fue determinada por el método de "CUPRAC", de acuerdo a Apak y cols. (17)

De cada mujer se obtuvieron los siguientes datos del expediente clínico: 1) variables demográficas: edad materna, estado civil, escolaridad y nivel socio-económico. 2) variables obstétricas: número de embarazos previos, antecedente de infertilidad, complicaciones obstétricas, diabetes gestacional o intolerancia a los carbohidratos, infecciones maternas durante el embarazo y puerperio, complicaciones médicas del embarazo, vía de resolución obstétrica, y días de estancia hospitalaria. 3) Variables del neonato: somatometría al nacimiento, valor de Apgar al minuto y 5 minutos, valor de la escala de Silverman-Anderson, destino neonatal.

Variables de estudio

El objetivo primario del estudio fue comparar los marcadores de estrés oxidativo y de carga alostática en mujeres con preeclampsia temprana versus preeclampsia de inicio tardío. Se midieron las siguientes variables enlistadas a continuación. Variables demográficas: edad materna, número de embarazos previos, talla materna, peso

pregestacional, IMC pregestacional, preeclampsia con datos de severidad e ingesta de ácido acetil salicílico durante embarazo. Antecedentes heredofamiliares y personales: antecedente de infertilidad, antecedente de familiar con diabetes mellitus tipo 2, antecedente de familiar con obesidad, antecedente de familiar con hipertensión arterial sistémica crónica. Variables de resultados de indicadores iniciales y laboratorios para preeclampsia: semanas de gestación al diagnóstico de preeclampsia, tensión arterial sistólica al diagnóstico, tensión arterial diastólica al diagnóstico, proteinuria por labstix, hemoglobina, hematocrito, leucocitos, plaquetas, creatinina sérica, urea, ácido úrico, bilirrubina directa, bilirrubina indirecta, aspartato aminotransferasa (TGO), alanina aminotransferasa (TGP), deshidrogenasa láctica (DHL). Variables de marcadores de estrés oxidativo: arginasa, nitratos, capacidad antioxidante, poli-o-aminofenoles, ditirosinas, sulfhidrilos totales, carbonilos, lipohidroperoxidos, malondialdehído, paraoxanasa. Variables de marcadores de carga alostática; dehidroepiandrosterona (DHEA-S), cortisol sérico, insulina, glucosa, colesterol, triglicéridos, lipoproteína de alta densidad (HDL), lipoproteína de baja densidad (LDL), y lipoproteína de muy baja densidad (VLDL). Variables perinatales: semanas de gestación a la resolución, vía de resolución obstétrica, días de estancia hospitalaria materna. Variables neonatales: días de estancia hospitalaria del neonato, peso del recién nacido, talla del recién nacido, destino neonatal a la resolución, malformaciones neonatales.

Definición operacional de las variables

- 1) **Preeclampsia:** presencia de los dos siguientes criterios: Presión arterial sistólica \geq 140 mmHg y/o presión diastólica \geq 90 mmHg. Proteinuria de 1+ en el examen general de orina y/o $>$ 300 mg en orina de 24 horas. *Preeclampsia de inicio temprano:* Preeclampsia que inicia antes de las 34 semanas de gestación. *Preeclampsia de inicio tardío:* Preeclampsia que inicia \geq 34 semanas de gestación
- 2) **Índice de masa corporal previo al embarazo:** se calculó de la siguiente manera:
peso en kg/talla en m².
- 3) **Tensión arterial** *Presión diastólica:* Presión diastólica reportada en el expediente al momento del diagnóstico de preeclampsia. *Presión sistólica:* Presión sistólica

reportada en el expediente al momento del diagnóstico de preeclampsia. *Nivel de medición: mmHg.*

- 4) **Nivel sérico de cortisol:** concentración sérica de cortisol medido por quimioluminiscencia (Immulite 2000) en muestra tomada al momento del diagnóstico de preeclampsia. *Nivel de medición: ng/ml*
- 5) **Nivel sérico de DHEA-S:** concentración sérica de dehidroepiandrosterona medida por quimioluminiscencia (Immulite 2000) en muestra tomada al momento del diagnóstico de preeclampsia. *Nivel de medición: ng/ml*
- 6) **Glucosa sérica:** concentración sérica de glucosa medida por quimioluminiscencia (Immulite 2000) en muestra tomada al momento del diagnóstico de preeclampsia. *Nivel de medición: ng/ml*
- 7) **Colesterol sérico:** concentración sérica de colesterol medida por quimioluminiscencia (Immulite 2000) en muestra tomada al momento del diagnóstico de preeclampsia. *Nivel de medición: ng/ml*
- 8) **HDL sérica:** concentración sérica de lipoproteína de alta densidad medida por quimioluminiscencia (Immulite 2000) en muestra tomada al momento del diagnóstico de preeclampsia. *Nivel de medición: ng/ml*
- 9) **LDL y VLDL sérico:** concentración sérica de lipoproteína de baja densidad y lipoproteína de muy baja densidad medida por quimioluminiscencia (Immulite 2000) en muestra tomada al momento del diagnóstico de preeclampsia. *Nivel de medición: ng/ml*
- 10) **Triglicéridos séricos:** concentración sérica de triglicéridos medida por quimioluminiscencia (Immulite 2000) en muestra tomada al momento del diagnóstico de preeclampsia. *Nivel de medición: ng/ml*
- 11) **Ácido úrico:** concentración sérica de ácido úrico medida por quimioluminiscencia (Immulite 2000) en muestra tomada al momento del diagnóstico de preeclampsia. *Nivel de medición: ng/ml*
- 12) **Capacidad antioxidante total del plasma:** Representa la capacidad que tiene este fluido para neutralizar a las especies reactivas del oxígeno y con ello, contribuir en la protección contra el estrés oxidativo.

- 13) **Concentración de nitritos y nitratos.** Concentración de los aniones nitritos y nitratos capaces de reaccionar con los componentes de la mezcla de detección para desarrollar un color, el cual será medido espectrofotométricamente y cuya intensidad será directamente proporcional a su concentración. *Nivel de medición: nmoles / mL.*
- 14) **Concentración de sulfhidrilos.** Concentración de los Grupos sulfhidrilos (SH) presentes en las proteínas y de manera soluble en forma de glutatión reducida y capaces de reaccionar con los componentes de la mezcla de detección para desarrollar un color, el cual fue medido espectrofotométricamente y cuya intensidad fue directamente proporcional a su concentración. *Nivel de medición: nmoles de sulfhidrilos /mg de proteína.*
- 15) **Capacidad antioxidante total.** Capacidad para neutralizar a especies reactivas de oxígeno responsables de generar estrés oxidativo, medida como la capacidad reductora del ión cúprico, utilizando una mezcla de detección para desarrollar un color, el cual fue medido espectrofotométricamente y cuya intensidad fue directamente proporcional a la capacidad antioxidante. *Nivel de medición: equivalentes de trolox / mL.*
- 16) **Productos de oxidación avanzada de proteínas (POAP).** Modificaciones estructurales en proteínas inducidas por el estrés oxidativo y detectadas espectrofotométricamente. *Nivel de medición: equivalentes de cloramina-T / mg de proteína.*

Tamaño de la muestra

Debido a que pocos estudios han comparado los biomarcadores de carga alostática y de estrés oxidativo en mujeres con preeclampsia de inicio temprano versus preeclampsia de inicio tardío. Se calculó un tamaño de muestra considerando un poder de 80% con un alfa de 0.05 y tamaño del efecto medio (.50 o 50%) en la diferencia de medias de los biomarcadores analizados entre los 2 Grupos de estudio, de acuerdo con las tablas publicadas por Cohen J. (18). Teniendo un total de participantes de 101 mujeres con embarazo único. Con Grupo 1: $n= 16$ mujeres, Grupo 2: $n= 45$ mujeres, y Grupo 3: $n= 40$ mujeres.

Análisis estadístico

Se utilizó un análisis estadístico con software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Statistics Premium, version 21, de IBM. Para cada biomarcador de carga alostática y estrés oxidativo se realizó T de student o U de Mann Whitney de acuerdo a la distribución de cada variable. Los datos fueron comparados a través de una ANOVA de dos vías, seguido de una prueba de Bonferroni, para determinar las diferencias significativas entre los factores. Se considerará significativo una $P < 0.05$.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se incluyeron un total de 101 mujeres embarazadas, las cuales se dividieron en tres Grupos: Grupo 1 $n= 16$ mujeres con preeclampsia de inicio temprano, Grupo 2 $n= 45$ mujeres con preeclampsia de inicio tardío, y Grupo 3 $n= 40$ mujeres control sin preeclampsia.

De las mujeres incluidas, la edad materna promedio oscilaba alrededor de los 30 años de edad en los tres Grupos comparados, con dos o más embarazos previos, sin diferencias significativas en ambas características. En la tabla 1, se resumen las características generales de las mujeres que se incluyeron en el estudio, no hubo diferencias significativas en edad materna, número de gestas previas, IMC pregestacional, y presentación de preeclampsia con datos de severidad. Se encontraron diferencias significativas al comparar la talla materna en mujeres del Grupo 1 (1.55 ± 0.06) comparada con la talla materna de Grupo 3 (1.59 ± 0.63) con una P significativa. Así como diferencia estadística significativa a la ingesta de ácido acetil salicílico en el embarazo en el Grupo 1 comparado con el Grupo 3 (10(62.5%) vs 9 (22.5%)) con P significativa.

En la tabla 2, se muestran antecedentes heredofamiliares de las mujeres del estudio. No hubo diferencias estadísticas significativas en antecedente familiar de diabetes mellitus tipo 2, antecedente familiar de obesidad, y antecedente familiar de hipertensión arterial sistémica crónica. Se observó una mayor tendencia en Grupo 1 comparado con Grupo 3 de antecedente de infertilidad, sin lograr una P significativa.

Si valoramos asociación tensión arterial y laboratorios iniciales solicitados para el diagnóstico de preeclampsia, únicamente encontramos una tendencia esperada al aumento en ácido úrico y leucocitos comparando mujeres con preeclampsia temprana (Grupo 1) y tardía (Grupo 2) comparado con las mujeres control (Grupo 3) con P significativa. Resto de resultado de laboratorios se muestran en la tabla 3, donde no se observan valores estadísticos significativos en hemoglobina, hematocrito, plaquetas, creatinina, urea, bilirrubinas, TGO, TGP y DHL.

Al analizar los marcadores de estrés oxidativo mostrados en la tabla 4, se encontró una asociación tanto a preeclampsia temprana (Grupo 1) como a preeclampsia tardía

(Grupo 2). En donde los siguientes marcadores estudiados: la arginasa, la capacidad oxidante, los sulfhidrilos totales y maloandialdehído tuvieron significancia estadística. La tendencia de la arginasa fue elevada en Grupo 1 (68.0 ± 30.7) comparado con los resultados de Grupo 2 (40.5 ± 14.9) y el Grupo 3 (42.1 ± 12.9), todos con una *P* significativa. Mismo caso con la capacidad antioxidante en donde se encontraron niveles mayores en el Grupo 3 comparador con otros grupos, teniendo en Grupo 1 (5.8 ± 1.2) y Grupo 2 (4.9 ± 1.1); comparando con el Grupo 3 (3.1 ± 1.0). Asociación a la inversa que encontramos con sulfhidrilos totales en donde se encontró disminución de los mismos en las mujeres con preeclampsia temprana (Grupo 1) (287.3 ± 64), de menor manera en preeclampsia tardía (Grupo 2) (355 ± 48.5); esto comparado con las mujeres control (Grupo 3) (387.4 ± 34.3). El resto de los resultados se muestra en la tabla 4, donde se muestra que no hubo asociación estadística en nitratos, poli-o-aminofenoles, ditirosinas, y paraoxanasa.

A comparación de los biomarcadores de estrés oxidativo, los marcadores de carga alostática no mostraron asociación alguna en los 3 grupos de estudio haciendo referencia a DHEA-S, cortisol sérico, glucosa, colesterol, triglicéridos, HDL, LDL, y VLDL; sin encontrar alguna asociación significativa, dado que los rangos oscilaban de manera homogénea en los tres grupos de estudio. Los resultados de marcadores de carga alostática se muestran en la tabla 5.

Por último, dentro de la tabla 6 se muestran las características de la resolución del embarazo. En donde se encontró una fuerte tendencia resolución vía abdominal, en donde el 100% de las mujeres con preeclampsia temprana (Grupo 1) se resolvió vía abdominal, sin embargo, esto también se puede deber a indicaciones asociadas a prematuridad y no únicamente asociado a descontrol de la preeclampsia temprana. Aun así, la misma tendencia a resolución vía abdominal fue observada en el 84.4% del Grupo 2; mientras tanto se observó un 50% en resolución vía abdominal y mismo porcentaje de resolución vía vaginal en las mujeres del Grupo 3. Con las diferencias esperadas en días de estancia hospitalaria para neonato, peso neonatal, talla de recién nacido y destino

neonatal asociados a complicaciones inherentes a las mujeres de Grupo 1, por resolución del embarazo menor a las 34 semanas, comparadas con el Grupo 2 y 3.

Por lo que dentro de la asociación que se buscaba con biomarcadores de estrés oxidativos si se encontró asociación con predominio en preeclampsia temprana y así mismo con preeclampsia tardía. Comparado con la nula asociación que se pudo observar en los resultados obtenidos para marcadores de carga alostática.

DISCUSION

Durante el estudio, en general se observó que las mujeres con preeclampsia temprana tienen una mayor concentración de marcadores de estrés oxidativo comparadas con las mujeres con preeclampsia tardía o mujeres sin preeclampsia; en relación a biomarcadores de carga alostática se observó que no hubo diferencias en la concentración de glucosa, insulina, DHEA-S, cortisol, colesterol, HDL, LDL, VLDL, y triglicérido.

Al analizar las características maternas, se encontró que la edad y el número de gestas no varían en los tres grupos del estudio. En el estudio de León- Reyes et cols. (19), se reportaron las mismas características en edad que oscilaba alrededor de los 30 años, lo mismo reportado en nuestro estudio. Así mismo, a pesar de tratarse de una población distinta y peso pregestacional diferente, en su estudio y el actual, el IMC de ambos estudios no tenían diferencias significativas.

Además, se encontró que hasta el 31.3% de las mujeres con antecedente de infertilidad presentaron preeclampsia temprana, comparada con el 17.8% que presentaron preeclampsia tardía. Se observó un mayor porcentaje de mujeres con ingesta de ácido acetil salicílico durante el embarazo en mujeres con preeclampsia temprana comparado con mujeres que presentaron preeclampsia tardía. Este resultado se podría atribuir al hecho de que ya eran mujeres con alto riesgo de desarrollar preeclampsia, por lo que se inició profilaxis con ácido acetil salicílico, sin embargo, si se encontró diferencia significativa al compararse con grupo control (62.5% vs 22.5%). No se encontraron resultados de relevancia al valorar los antecedentes heredofamiliares de las mujeres.

Al analizar los resultados de laboratorios iniciales para diagnóstico de preeclampsia se encontró una diferencia significativa en el número de leucocitos al comparar preeclampsia temprana y tardía versus control ($10,150 \pm 2,031$ vs $4,446 \pm 4658$) y ($8,835 \pm 2,731 \pm 4,446 \pm 4658$). Cabe resaltar la similitud encontrada con el estudio de estrés oxidativo de León- Reyes y cols. (19), en donde reportaron una elevación en el ácido úrico de hasta el 30% en mujeres que presentaron preeclampsia; mismos resultados encontrados en las mujeres con preeclampsia tanto temprana como tardía al

compararse con las mujeres control (4.9 ± 1.7 vs 5.5 ± 1.4 vs 3.8 ± 1). Sin encontrar otro laboratorio con significancia estadística para recalcar.

Los marcadores de estrés oxidativo mostraron resultados favorecedores para el estudio, mostrando un aumento de los mismos en las mujeres con preeclampsia temprana y tardía. La arginasa se presentó en niveles más elevados en mujeres con preeclampsia temprana versus mujeres control (68 ± 30.7 vs 42.1 ± 12.9), con significancia estadística. Al hacer referencia a la capacidad antioxidante mismos resultados significativos con Grupo 1 versus Grupo 3 (5.8 ± 1.2 vs 3.1 ± 1) y Grupo 2 versus Grupo 3 (4.9 ± 1.1 vs 3.1 ± 1). Mismo resultado encontrado con sulfhidrilos totales y malondialdehído, al comparar Grupo 1 y 2 versus Grupo 3.

La actividad de paroxinadasa estaba disminuida hasta en el 59% de las mujeres con preeclampsia reportado en el estudio de León- Reyes y cols. (19) mientras que en el estudio actual no se reportaron diferencias significativas a comparación del estudio ya mencionado. Al igual que los estudios de Poston y cols (20) y Williamson y cols. (21) el malondialdehído reportó leve incremento en mujeres con preeclampsia a comparación del grupo control, siendo uno de los marcadores de estrés oxidativo reportados más específicos.

En general, de los biomarcadores de estrés oxidativo se encontraron resultados significativos en la arginasa, la capacidad antioxidante, los sulfhidrilos totales y el malondialdehído. Por lo que podrían ser utilizados en la actualidad para descartar preeclampsia en mujeres con sospecha. Ya que todos estos marcadores nos muestran resultados alentadores para buscar laboratorios más específicos para diagnóstico de preeclampsia.

Hux y Roberts, en su estudio de 117 mujeres, donde se comparaban mujeres con preeclampsia versus control, encontraron mayor carga alostática en mujeres con preeclampsia comparado con controles. (2) En el estudio ya mencionado, se sugiere una ausencia de regulación subclínica multisistémica asociado a la preeclampsia, sin embargo, esos resultados no fueron obtenidos en el estudio actual. Al contrario, se reportó una disminución del LDL en las mujeres con preeclampsia versus controles, sin significancia estadística, contrario a lo reportado por León- Reyes y cols. (19), donde se

reporta un ligero aumento de LDL a comparación de las mujeres control. Mismo caso con HDL, donde en el estudio se encontró más elevado en mujeres con preeclampsia contrario a mujeres control, y León-Reyes y cols. (19) reporta disminución de HDL comparado con sus mujeres control.

Vianna y cols. (22) reportaron que la alteración del metabolismo del cortisol puede desencadenar aumento de la resistencia a la insulina, así como aumento del cortisol sérico en el embarazo por hipertensión y daño endotelial. Sin embargo, al analizar la tabla de resultados de marcadores de carga alostática, se encontró lo contrario reportado en el estudio de Vianna y cols., encontrando una disminución en la presencia de cortisol sérico en mujeres con preeclampsia versus control, Grupo 1 versus Grupo 3 (13.2 ± 12.5 vs 20.5 ± 7.3) y Grupo 2 versus Grupo 3 (18 ± 17.3 vs 20.5 ± 7.3), esto se podría asociar a un evento de estrés crónico, y no un evento agudo en donde el cortisol se encontraría elevado como en el caso del estudio de Vianna y cols.

Al analizar el perfil lipídico, insulina, cortisol y DHEA-S en mujeres con preeclampsia temprana y tardía, no encontramos resultados clínicamente significativos. Únicamente cabe resaltar la alteración importante de triglicéridos en ambos grupos de preeclampsia comparado con el de los controles.

Por último, dentro de los resultados perinatales encontramos que la vía de resolución en preeclampsia temprana fue la vía abdominal comparada con la preeclampsia tardía en donde más de dos tercios de los embarazos se resolvieron vía abdominal y el resto vía vaginal. A diferencia de los controles, los cuales el 50% fue vía vaginal y el otro 50% vía abdominal. Así mismo, hubo mayor necesidad de ingreso neonatal a terapia intensiva, con significancia estadística, sin embargo, cabe recalcar que eran productos pretérmino por lo que se justifica el aumento en la incidencia de terapia neonatal comparado con grupo de preeclampsia tardía, que se trataba de productos de término. La edad gestacional promedio a la que se resolvían las mujeres con preeclampsia temprana fueron a las 31.1 semanas, con seis semanas de diferencia con la preeclampsia tardía las cuales se interrumpían a las 37.9 semanas de gestación. Cabe recalcar que la estancia hospitalaria en preeclampsia temprana fue mayor comparada con la estancia de las mujeres con preeclampsia tardía y controles, las cuales fueron muy similares.

Por lo que el objetivo inicial del estudio tuvo resultados alentadores en los biomarcadores de estrés oxidativo, donde los marcadores de estrés oxidativo se presentaron elevados a comparación de grupo control y entre preeclampsia de inicio temprano versus tardío. Sin lograr el mismo objetivo, al valorar los marcadores de carga alostática en mujeres con preeclampsia de inicio temprano versus inicio tardío, donde no se obtuvieron resultados alentadores.

CONCLUSIONES

Se encontró una asociación a ciertos biomarcadores de estrés oxidativo; sin embargo, no se encontró asociación a marcadores de carga alostática. De los biomarcadores de estrés oxidativo de los cuales se encontró significancia estadística, entre ellos: la arginasa, capacidad oxidante, sulfhidrilos totales, y malondialdehído, se podría valorar el uso en el futuro como marcadores de diagnóstico para preeclampsia. Sin diferencias significativas en los grupos de población estudiados.

REFERENCIAS

1. Draganovic D, Lucic N, Jojic D. Oxidative stress marker and pregnancy induced hypertension. *Med. Arch.* 2016; 70(6): p. 437-440.
2. Hux VJ, Roberts JM. A potential role for allostatic load in preeclampsia. *Matern Child Health J.* 2015; 19: p. 591-597.
3. Van der Merwe JL. Are early and late preeclampsia distinct subclasses of the disease- what does the placenta reveal? *Hypertens. Pregnancy.* 2010; 29(4): p. 457-467.
4. Rolfo A, al. e. Abnormalities in oxygen sensing define early and late onset preeclampsia as distinct pathologies. *PLoS ONE.* 2010 May; 10: p. e13288.
5. Herse F, al. e. Prevalence of agonistic autoantibodies against the angiotensin II type 1 receptor and soluble FMS-like tyrosine kinase 1 in a gestational age-matched case study. *Hypertension.* 2010; 53(2): p. 393-398.
6. Seeman TE, al. e. Allostatic load as a marker of cumulative biological risk: MacArthur studies of successful aging. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2001; 98(8): p. 4770-4775.
7. Gleib DA, al. e. Do chronic stressors lead to physiological dysregulation? Testing the theory of allostatic load.. *Psychosomatic Medicine.* 2007; 69(8): p. 769-776.
8. Piazza JR, al. e. Frontiers in the use of biomarkers of health in research on stress and aging. *J Gerontol B Psychol Sci.* 2010; 65(5): p. 513-525.
9. Williams E, Magid K, Steptoe A. The impact of time of waking and concurrent subjective stress on the cortisol response to awakening. *Psychoneuroendocrinology.* 2005; 30(2): p. 138-148.
10. Yehuda R, al. e. Low urinary cortisol excretion in Holocaust survivors with posttraumatic stress disorder. *Am. J. Psychiatry.* 2005; 152(7): p. 982-986.
11. Fuchs TA, al. e. Novel cell death program leads to neutrophil extra cellular traps. *J. Cell. Biol.* 2007; 176(2): p. 231-241.
12. Barden A, al. e. Study of plasma factors associated with neutrophil activation and lipid peroxidation in preeclampsia. *Hypertension.* 2005 ; 38(4): p. 803-808.

13. Gupta A, al. e. Neutrophil NETs: a novel contributor to preeclampsia-associated placental hypoxia?. *Semin. Immunopathol.* 2007; 29(2): p. 163-167.
14. Miranda KM, Espey MG, Wink DA. A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. *Nitric Oxide.* 2007; 5(1): p. 62-71.
15. Hanasand M, al. e. Improved detection of advanced oxidation protein products in plasma. *Clin Chim Acta.* 2012; 413(9): p. 901-906.
16. Jocelyn PC, al. e. Spectrophotometric assay of thiols. *Methods Enzymol.* 1987; 143: p. 44-67.
17. Apak R, al. e. Total antioxidant capacity assay of human serum using cooper (II)-neocuproine as chromogenic oxidant: the CUPRAC method. *Free Radic Res.* 2005 ; 39(9): p. 949-961.
18. Cohen L. A power primer. *Psychological Bulletin.* 1992 ; 112: p. 155-159.
19. Leon-Reyes G, Maida-Claros RF, Urrutia-Medina AX, al. e. Oxidative profiles of LDL and HDL isolated from women with preeclampsia. *Lipids in health and disease.* 2017; 16(90): p. 1-9.
20. Poston L, Chappell L, Seed P, Shennan A. Biomarkers of oxidative stress in preeclampsia. *Preg. Hyper: An Int. J. Women's Card. Health.* 2011; 1: p. 22-27.
21. Williamson R, McMarthy C, McMarth FP, Kenny L. Oxidative stress in pre-eclampsia; have we been looking in the wrong place? *Preg. Hyper: An Int. J. Women's Card. Health.* 2017.
22. Vianna P, Bauer M, Dornfeld D, Bogo JA. Distress conditions during pregnancy may lead to pre-eclampsia by increasing cortisol levels and altering lymphocyte sensitivity to glucocorticoids. *Medical Hypotheses.* 2011; 77: p. 188-191.
23. Coussons-Read ME,ea. Prenatal stress alters cytokine levels in a manner that may endanger human pregnancy. *Psychosomatic Medicine.* 2005; 67(4): p. 625-631.
24. Sargent IL, Borzychowski AM, Redman CWG. Immunoregulation in normal pregnancy and pre-eclampsia: an overview. *Rep.BioMed. Online.* 2006; 13(5): p. 680-686.
25. Ader R, Felten DL, Cohen N. *Psychoneuroimmunology.* Third ed. ed.: Academic press; 2001.

26. Sargent IL, A.M. B, Redman CWG. Immunoregulation in normal pregnancy and preeclampsia: an overview. *Rep. Biomed. Online.* 2006; 15: p. 680-686.
27. Eisenbruch S, al. e. Social support during pregnancy : effects on maternal depressive symptoms, smoking and pregnancy outcome. *Human Reproduction.* 2007; 22(3): p. 869-877.
28. Kiecolt-Glaser JK, al. e. Psychoneuroimmunology and psychosomatic medicine: back to the future. *Psychosomatic Medicine.* 2008; 64(1): p. 15-28.
29. Nepomnaschy PA, al. e. Cortisol levels and very early pregnancy loss in humans. *National Academy of Sciences of The United States of America.* 2006; 103(10): p. 3938-3942.
30. Junc C, al. e. A longitudinal study of plasma and urinary cortisol in pregnancy and postpartum. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2011; 96(5): p. 1533-1540.
31. Villanueva E, al. e. Netting neutrophils induce endothelial damage infiltrate tissues and expose immunostimulatory molecules in systemic lupus erythematosus. *The Journal of Immunology.* 2011; 187(1): p. 538-552.
32. Laresgoiti-Servitje E, al. e. A leading role for the immune system in the pathophysiology of preeclampsia. *J Leukoc Biol.* 2013.
33. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia a disease of the maternal endothelium: the role of antiangiogenic factor and implications for later cardiovascular disease. *Circulation.* 2011; 123(24): p. 2856-2869.
34. Elliot M. Oxidative stress and the evolutionary origins of preeclampsia. *Journal of reproductive immunology.* 2016; 114: p. 75-80.

TABLAS Y ANEXOS

Tabla 1. Características maternas al ingreso. *Intervalos de confianza del 95%.*

Características maternas al ingreso	Preeclampsia temprana n= 16	Preeclampsia tardía n= 45	P	Controles n=40	P	P
Edad	31.0 ± 6.2	30.0 ± 7.7	0.98	28.7± 8.9	0.98	0.98
Gestas	2.2 ± 1.3	2.4 ± 1.5	0.97	2.4 ± 1.5	0.98	0.98
Número de gestas						
1	7 (43.8%)	16 (35.6%)	0.78	16 (40%)	0.96	0.84
2 o más	9 (56.2%)	29 (64.4%)	0.78	24 (60%)	0.96	0.84
Talla materna	1.59 ± 0.06	1.55 ± 0.06	0.95	1.59 ± 0.63	0.97	0.01
Peso pre gestacional	70.8 ± 17.9	65.0 ± 14.8	0.52	69.5 ± 13.1	0.97	0.46
IMC pre gestacional						
Peso normal	7 (43.8%)	21 (46.7%)	0.92	16 (40%)	0.96	0.69
Sobrepeso	3 (18.8%)	15 (33.3%)	0.43	17 (42.5%)	0.17	0.51
Obesidad	6 (37.4%)	9 (20%)	0.29	7 (17.5%)	0.21	0.98
Pre eclampsia con datos de severidad	7 (43.8%)	21 (46.7%)	0.92	0 (0%)	-	-
Ingesta de ácido acetil salicílico en embarazo	10 (62.5%)	16 (35.6%)	0.11	9 (22.5%)	0.01	0.28

Tabla 2. Antecedentes heredofamiliares y personales. *Intervalos de confianza del 95%.*

Antecedentes maternos	Preeclampsia temprana n= 16	Preeclampsia tardía n= 45	P	Controles n= 40	P	P
Antecedente de infertilidad	5 (31.3%)	8 (17.8%)	0.43	4 (10%)	0.12	0.47
Familiar con diabetes mellitus tipo 2	12 (75%)	31 (68.9%)	0.88	22 (55%)	0.27	0.27
Familiar con obesidad	7 (43.8%)	14 (31.1%)	0.54	17 (42.5%)	0.83	0.38
Familiar con hipertensión arterial sistémica crónica	9 (56.3%)	19 (42.2%)	0.50	19 (47.5%)	0.76	0.78

Tabla 3. Resultados de indicadores iniciales y laboratorios para diagnóstico de preeclampsia. *Intervalos de confianza del 95%.*

Laboratorios de preeclampsia	Preeclampsia temprana	Preeclampsia tardía	P	Controles	P	P
Semanas de gestación al diagnóstico de preeclampsia	27.1 ± 4.9	36.7 ± 2.1	0.001	NA	-	-
Tensión arterial sistólica al diagnóstico	152.2 ± 19.2	149.2 ± 14.2	0.98	110.5 ± 9.4	0.001	0.001
Tensión arterial diastólica al diagnóstico	95.1 ± 9.4	94.4 ± 8.7	0.97	75.3 ± 6.3	0.005	0.001
Proteinuria por labstix	1.6 ± 1.0	1.7 ± 1.0	0.97	0.0 ± 0	0.001	0.001
Hemoglobina	12.7 ± 1.1	12.6 ± 2.3	0.98	12.5 ± 1.4	0.96	0.97
Hematocrito	35.8 ± 3.8	38.3 ± 4.3	0.95	38.0 ± 3.7	0.21	0.97
Leucocitos	10,150 ± 2,031	8,835 ± 2,731	0.59	4,446 ± 4,658	0.001	0.001
Plaquetas	223.1 ± 76.6	207.0 ± 70.0	0.98	231.1 ± 45.8	0.97	0.27
Creatinina sérica	0.5 ± 0.2	0.6 ± 0.3	0.31	0.5 ± 0.1	0.98	0.11
Urea	21.0 ± 10.0	20.7 ± 12.7	0.97	15.2 ± 4.7	0.20	0.07

Ácido úrico	4.9 ± 1.7	5.5 ± 1.4	0.26	3.8 ± 1.0	0.05	0.001
Bilirrubina directa	0.1 ± 0.07	0.2 ± 0.2	0.97	0.1 ± 2.0	0.96	0.98
Bilirrubina indirecta	0.6 ± 1.8	0.2 ± 0.4	0.45	0.1 ± 0.1	0.98	0.97
TGO	19.0 ± 6.8	20.4 ± 8.3	0.98	21 ± 10.8	0.98	0.97
TGP	19.3 ± 10.7	16.5 ± 6.6	0.69	26.8 ± 11.1	0.31	0.05
DHL	325.6 ± 83.4	445.9 ± 820.4	0.96	389.7 ± 147.4	0.97	0.98

Tabla 4. Resultados de biomarcadores de estrés oxidativo. *Intervalos de confianza del 95%.*

Biomarcadores de estrés oxidativo	Pre eclampsia temprana	Pre eclampsia tardía	P	Controles	P	P
Arginasa	68.0 ± 30.7	40.5 ± 14.9	0.04	42.1 ± 12.9	0.01	0.98
Nitratos	36.4 ± 8.2	31.0 ± 8.2	0.59	33.9 ± 12.3	0.97	0.98
Capacidad antioxidante	5.8 ± 1.2	4.9 ± 1.1	0.03	3.1 ± 1.0	0.001	0.001
Poli-O-Aminofenoles	187.2 ± 63.2	197.0 ± 87.0	0.97	115.6 ± 53.9	0.07	0.001
Ditirosinas	301.9 ± 124.3	347.4 ± 65.1	0.44	295.1 ± 89.0	0.97	0.13
Sulfhidrilos totales	287.3 ± 64.0	335.0 ± 48.5	0.01	387.4 ± 34.3	0.001	0.001
Carbonilos	5.2 ± 3.1	4.3 ± 3.0	0.97	7.3 ± 2.1	0.09	0.001
Lipohidroperoxidos	0.03 ± 0.01	0.04 ± 0.01	0.50	0.03 ± 0.1	0.98	0.02
Malondialdehido	0.1 ± 0.1	0.06 ± 0.07	0.001	0.04 ± 0.01	0.001	0.70
Paraoxanasa	0.1 ± 0.06	0.2 ± 0.06	0.97	0.2 ± 0.13	0.98	0.96

Tabla 5. Resultados de marcadores de carga alostática. *Intervalos de confianza del 95%.**DHEA-S: Dehidroepiandrosterona sulfato.*

Marcadores de carga alostática	Preeclampsia temprana	Preeclampsia tardía	P	Controles	P	P
DHEA-S	35.2 ± 29.0	52.4 ± 40.5	0.53	44.5 ± 40.6	0.98	0.97
Cortisol sérico	13.2 ± 12.5	18.0 ± 7.3	0.21	20.5 ± 7.3	0.02	0.56
Insulina	18.1 ± 29.9	20.8 ± 20.1	0.98	27.5 ± 32.0	0.86	0.84
Glucosa	85.8 ± 27.9	83.1 ± 32.1	0.97	86.5 ± 37.2	0.97	0.96
Colesterol	217.7 ± 67.0	212.9 ± 73.3	0.96	227.6 ± 86.3	0.96	0.98
Triglicéridos	374.0 ± 134.0	354.2 ± 137.9	0.97	279.0 ± 87.4	0.04	0.02
HDL	65.7 ± 17.0	63.2 ± 19.3	0.97	60.3 ± 18.2	0.97	0.96
LDL	93.5 ± 58.3	90.8 ± 59.4	0.98	114.5 ± 65.8	0.98	0.45
VLDL	65.0 ± 16.6	61.1 ± 18.3	0.96	56.3 ± 17.3	0.39	0.70

Tabla 6. Resultados perinatales. *Intervalos de confianza del 95%*

Resultados perinatales	Preeclampsia temprana n= 16	Preeclampsia tardía n= 45	P	Controles n= 40	P	P
Semanas de gestación a la resolución	31.1 ± 3.3	37.9 ± 2.2	0.001	39.2 ± 1.2	0.001	0.001
Tipo de resolución obstétrica						
Vaginal	0 (0%)	7 (15.6%)	0.78	20 (50%)	0.78	0.02
Cesárea	16 (100%)	38 (84.4%)	0.02	20 (50%)	0.02	0.02
Días de estancia hospitalaria materna	5.3 ± 2.7	2.9 ± 0.8	0.001	2.6 ± 0.8	0.001	0.98

Días de estancia hospitalaria del neonato	4.5 ± 2.5	3.5 ± 4.4	0.87	2.85 ± 1.2	0.26	0.98
Peso recién nacido	1,292.4 ± 411.9	2,633.9 ± 615.3	0.001	3,213.6 ± 390.3	0.001	0.001
Talla recién nacido	39.4 ± 4.3	47.4 ± 3.5	0.001	50.0 ± 1.6	0.001	0.01
Destino neonatal a la resolución						
Alojamiento conjunto	6 (40%)	33 (73.3%)	0.02	31 (77.5%)	0.01	0.84
UCIREN	3 (20%)	9 (20%)	0.79	8 (20%)	0.79	0.78
UCIN	6 (40%)	3 (6.7%)	0.01	1 (2.5%)	0.002	0.69
Malformaciones neonatales	1 (6.7%)	1 (2.2%)	0.96	0(0%)	0.96	0.96