



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
"ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES"**

**"EVALUACIÓN DEL ESTADO REDOX DEL BINOMIO MATERNO
FETAL EN MUJERES CON DIAGNÓSTICO DE PREECLAMPSIA"**

Tesis
Que para obtener el título de especialista en:
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

PRESENTA

DR. ANDRÉS PATRICIO NEIRA PERALTA

Dr. Rodrigo Zamora Escudero
Profesor titular del curso de especialización en ginecología y obstetricia

Dra. Yessica Dorin Torres Ramos
Directora de tesis



CIUDAD DE MEXICO

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

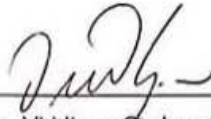
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

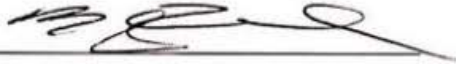
**"EVALUACIÓN DEL ESTADO REDOX DEL BINOMIO MATERNO FETAL EN
MUJERES CON DIAGNÓSTICO DE PREECLAMPSIA"**



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"



Dra. Yessica Dorin Torres Ramos

Directora de Tesis

Investigadora en Ciencias Médicas

Departamento de Inmuno - Bioquímica

Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

ÍNDICE

Resumen	4
Abstract	6
Antecedentes	8
Métodos.....	11
Resultados	14
Discusión	16
Conclusión	19
Bibliografía	20
Tablas	22

RESUMEN

Antecedentes: La causa de la preeclampsia permanece incierta, el estrés oxidativo, base fisiopatológica de esta entidad clínica, presenta un desbalance en el estado redox, lo que origina alteraciones en el metabolismo placentario y sistémico que ocasionan daño tanto al organismo materno como fetal, en la actualidad las investigaciones relacionadas con la fisiopatología de la preeclampsia, están encaminadas a proponer los mecanismos moleculares involucrados durante el desarrollo de la enfermedad y un método que permita identificarlos de manera sencilla en el contexto clínico; sin embargo los resultados de las investigaciones son controversiales. Por tal motivo el objetivo del proyecto, fue, evaluar el estado redox del binomio materno fetal con diagnóstico de preeclampsia, con la finalidad de conocer a nivel sistémico el daño oxidativo y así proponer coadyuvantes terapéuticos, para disminuir el estrés oxidativo en el binomio materno-fetal.

Métodos: Treinta mujeres diagnosticadas con preeclampsia, treinta mujeres sanas y sus respectivos neonatos fueron incluidos en el estudio. En el plasma del binomio materno-fetal, fueron medidos biomarcadores de daño a lípidos (dienos conjugados, lipohidroperóxidos, y malondialdehído), daño a proteínas (reducción de NBT, carbonilación de proteínas, productos de oxidación avanzada de proteínas) así como la respuesta antioxidante (actividad de enzima paraoxanasa, capacidad antioxidante total, por el método de CUPRAC). Los resultados fueron analizados utilizando la prueba de t “student”, y se presentaron como la media \pm DE. El análisis se realizó con la prueba de Kolmogorov Smirnov. Un valor de “p” menor que 0.05 fue considerado significativo.

Resultados: Los neonatos del grupo de preeclampsia mostraron una disminución estadísticamente significativa del peso y talla al nacer, así como apgar a los 5 minutos y capurro; a pesar de que su edad gestacional al nacimiento no tuvo diferencia estadística frente al grupo control y todos eran de término. Las maternas de ambos grupos no presentaron diferencia significativa en cuanto a su edad, e índice de masa corporal pre gestacional. El grupo de preeclampsia presentó un aumento significativo en los marcadores de daño a lípidos y proteínas, tanto en las

gestantes como en los neonatos. Los biomarcadores maternos de respuesta anti oxidante mostraron un incremento significativo en el grupo de preeclampsia y sus neonatos imitaron dicho fenómeno.

Conclusión: El estado redox del binomio materno fetal en el grupo de preeclampsia se encontró claramente alterado, los biomarcadores de estrés oxidativo se vieron significativamente incrementados en ellos, así como también los biomarcadores de respuesta antioxidante. Las interacciones moleculares responsables del estado redox cursan de manera similar en la gestante y el producto de la gestación, en éstos últimos dicha respuesta fue desencadenada por la enfermedad materna y no por la prematurez.

Palabras clave: Estrés oxidativo, estado redox, preeclampsia, biomarcadores, fisiopatología

ABSTRACT

Background: The cause of preeclampsia remains uncertain, oxidative stress, pathophysiological basis of this clinical entity, presents an imbalance in the redox state, which causes alterations in the placental and systemic metabolism that cause damage to both the maternal and fetal organism, at present The investigations related to the pathophysiology of preeclampsia are aimed at proposing the molecular mechanisms involved during the development of the disease and a method that allows to identify them in a simple way in the clinical context; However the results of the investigations are controversial. For this reason, the objective of the project was to evaluate the redox status of the fetal maternal binomial with a diagnosis of preeclampsia, in order to know the systemic level of oxidative damage and thus propose therapeutic adjuncts to reduce oxidative stress in the maternal- fetal.

Methods: Thirty women diagnosed with preeclampsia, thirty healthy women and their respective infants were included in the study. Biomarkers of lipid (conjugated dienes, lipohydroperoxides, and malondialdehyde), protein damage (reduction of NBT, carbonylation of proteins, advanced protein oxidation products) and antioxidant response were measured in the maternal-fetal binomial plasma (Paraoxanase enzyme activity, total antioxidant capacity, by the CUPRAC method). The results were analyzed using the "student" t test, and were presented as the mean \pm SD. The analysis was performed with the Kolmogorov Smirnov test. A "p" value of less than 0.05 was considered significant.

Results: Neonates in the preeclampsia group showed a statistically significant decrease in birth weight and height, as well as apgar at 5 minutes and capurro, although their gestational age at birth was not statistically different from the control group, and all were at term . The mothers of both groups did not present significant difference in their age, and pre gestational body mass index. The preeclampsia group showed a significant increase in markers of lipid and protein damage, both in pregnant women and neonates. Maternal biomarkers of oxidative response showed a significant increase in the preeclampsia group and their neonates imitated this phenomenon.

Conclusion: The redox status of the fetal maternal binomial in the preeclampsia group was clearly altered, the oxidative stress biomarkers were significantly increased in them, as well as the antioxidant response biomarkers. The molecular interactions responsible for the redox state occur similarly in the pregnant woman and the product of gestation, and this response was triggered by maternal disease and not by prematurity.

Key words: Oxidative stress, redox status, preeclampsia, biomarkers, pathophysiology

ANTECEDENTES

La preeclampsia (PE), es un síndrome heterogéneo, específico de la gestación; caracterizado por hipertensión de nueva aparición que se acompaña de proteinuria, y se manifiesta a partir de las 20 semanas de gestación. (1)

La OMS ha manifestado que la incidencia de preeclampsia es siete veces mayor en los países en vías de desarrollo respecto a los países desarrollados (2,8 vs 0.4% de los nacidos vivos); se estima que está relacionada con el 10% de las muertes maternas en África y Asia, así como aproximadamente el 25% de ellas en América Latina y el 18 % a nivel mundial, además de un estimado de 77 mil muertes maternas por año, configurándose por lo tanto como un importante problema de salud pública.(2)(3)(4)

Se ha reportado en la literatura internacional que afecta entre el 3 al 5% de todos los embarazos. Constituye una de las principales causas de morbi – mortalidad materno fetal, situación ligada a las severas complicaciones subyacentes de la ausencia de intervención médica oportuna, tales como eclampsia, hematoma y ruptura hepática, accidente cerebro vascular, edema pulmonar, falla renal, entre otros, todos ellos potencialmente letales para la mujer embarazada; éste síndrome está relacionado también con la restricción del crecimiento intrauterino y parto pretérmino; mientras que los niños nacidos de éstas pacientes presentan un riesgo incrementado de displasia broncopulmonar y parálisis cerebral.(1)(3)(5)(6)

La causa de la preeclampsia permanece incierta, sin embargo, se ha logrado identificar una fuerte asociación entre la enfermedad y la presencia de variantes genéticas involucradas con trombofilia, inflamación, sistema renina – angiotensina y el estrés oxidativo. (1)(2)

El estrés oxidativo (EO); pilar fundamental de la etiopatogenia del síndrome; que será el motivo principal de nuestro estudio; surge durante el embarazo; ya sea debido a la excesiva producción de especies reactivas de oxígeno (ERO), que forman parte del metabolismo placentario; o por una inadecuada disponibilidad de sustancias antioxidantes que trabajan en eliminar o suprimir la formación de ERO. Esto desencadena un estado de desequilibrio en la relación prooxidante –

antioxidante, que inicialmente es fisiológico del estado grávido debido al incremento de la demanda de oxígeno una vez que se ha establecido la circulación útero placentaria, así, un embarazo normal se caracteriza por un grado leve de estrés oxidativo, existiendo niveles circulantes de lipoproteínas de baja densidad oxidadas en comparación con una mujer no embarazada.(4) (7) (8)

La mayoría de estos ERO se originan en el retículo endoplásmico y las mitocondrias bajo condiciones de hipoxia y con la intervención de las enzimas NADPH oxidasa, y xantina oxidasa. De tal manera, se ha correlacionado el grado de estrés oxidativo con la severidad de la PE; si bien es cierto no se ha logrado caracterizar con suficiente especificidad su génesis debido a que es un síndrome multifactorial y multisistémico; debemos tener presente que una de las aristas que ha sido constantemente involucrada, es la presencia de un estado cetogénico materno, en el cual el feto utiliza los cuerpos cetónicos en procesos de lipogénesis y producción de energía; a raíz del cual se suscitarían defectos en la oxidación de ácidos grasos, lo cual estaría en relación estrecha con una placentación deficiente e isquemia placentaria; se ha manifestado que la placentación disfuncional provocaría un daño por hipoxia y reperusión que causa un incremento importante de las ERO, factores imprescindibles para el desarrollo de la enfermedad. (9)

Las ERO son moléculas generalmente inestables y de vida muy corta, lo cual vuelve muy difícil una evaluación precisa de su presencia y manifestación en el organismo de nuestras pacientes en el escenario clínico. Sin embargo se han desarrollado técnicas que nos permiten evaluar, biomarcadores estables de las ERO que sean capaces de reflejar el estado de EO en la paciente; de acuerdo al grado de severidad de daño causado se puede citar entre los marcadores de daño oxidativo a lípidos: DC (daño leve), LHP (daño moderado), MDA (daño severo); y de daño oxidativo a proteínas: NBT (daño leve), DNPH (daño moderado), POAPS (daño severo). (4)(10)(8)

La peroxidación lipídica incrementada juega un rol vital en la patología de la PE, provocando disfunción endotelial, al respecto, se ha descrito en la literatura una asociación positiva entre niveles de lipoproteínas oxidadas en la sangre materna, así como el balance que se produce entre la actividad oxidativa a lípidos y proteínas

y la capacidad de respuesta antioxidante; con el riesgo de desarrollar la enfermedad. Por otro lado el ácido úrico, producto final de la degradación de purinas, la cual está catalizada por la enzima xantina oxidasa, muestra una producción incrementada ante un ambiente de EO, hasta el momento se ha pensado que la hiperuricemia observada durante la PE resulta exclusivamente del aclaramiento renal reducido, sin embargo actualmente se piensa que podría elevarse como consecuencia del daño trofoblástico, liberación de citoquinas y la presencia de isquemia tisular; fenómenos frecuentes en la fisiopatología de la PE.(11)

No obstante, estos mismos fenómenos no han sido lo suficientemente detallados en el feto; y si partimos de considerar, que en ellos se ha identificado secuelas de la enfermedad tales como bajo peso al nacer, retinopatía, anemia, síndrome metabólico; las cuales han sido categorizadas como fetopatías por PE; podríamos inferir que los procesos metabólicos que ocurren en su interior son similares, si no, idénticos a aquellos advertidos en la sangre materna.(12)

Sería por lo tanto útil e interesante, cuantificar los productos de la oxidación y la defensa antioxidante, y evaluar si el estado redox de estos embarazos que cursan con PE difieren del de una paciente sana. Lo cual nos ayudaría a sentar bases de investigación para proponer en un futuro coadyuvantes terapéuticos que beneficien integralmente al binomio materno fetal. (4)(13)(14)

El objetivo general de la presente investigación es evaluar el estado redox en el binomio materno fetal de madres con diagnóstico de PE, analizando por tanto el daño oxidativo a lípidos, a proteínas y la capacidad de respuesta antioxidante en madres con diagnóstico de PE y sus neonatos.

MÉTODOS

POBLACIÓN DE ESTUDIO

El diseño del estudio fue observacional y transversal de tipo casos y controles. El resultado primario fue evaluar el estado redox del binomio materno fetal en mujeres con diagnóstico de preeclampsia, dicho diagnóstico fue establecido acorde con los criterios establecidos por el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia 2013.(15)

Se incluyeron mujeres embarazadas sanas, así como aquellas que fueron diagnosticadas de PE, y que acudieron solicitando atención al Instituto Nacional de Perinatología, previamente fueron informadas, aceptaron participar en el estudio y firmaron el consentimiento informado. Se incluyó además neonatos nacidos de madres sanas o con diagnóstico de PE que no presenten ninguna complicación durante el embarazo. Se excluyeron mujeres que no accedan a participar en el estudio, así como neonatos que presenten algún tipo de infección o sepsis, malformaciones diagnosticadas al nacimiento o enfermedad metabólica, (que clínicamente no sean sanos). Fueron eliminadas aquellas mujeres que decidan retirarse voluntariamente del estudio, o cuya muestra de sangre no fue suficiente; de igual manera los neonatos en los que la muestra de cordón umbilical no fue suficiente.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Todas las participantes del estudio fueron previamente informadas de forma exhaustiva sobre los objetivos de la investigación y los procedimientos a realizar durante el desarrollo de la misma, y decidieron voluntaria y libremente participar en él, para lo cual firmaron un consentimiento informado, mismo que fue aprobado por el comité de Bioética del Instituto Nacional de Perinatología con número de registro 212250 - 3210-21001-02-14.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

El tamaño de la muestra fue calculado mediante la fórmula de diferencia de medias, en la cual se utilizó como parámetro los niveles plasmáticos de lipohidroperóxidos en mujeres sanas y normotensas, el tamaño de muestra calculado fue de 30 pacientes por grupo.

PROCESAMIENTO DE MUESTRAS

Se obtuvo una muestra de sangre periférica materna antes de la resolución obstétrica, y una segunda muestra de sangre arterial del cordón umbilical del recién nacido, tomada inmediatamente después del parto, en tubos EDTA (BD Vacutainer, USA); posteriormente fueron centrifugadas a 2500 rpm durante 15 minutos, el plasma fue almacenado a -70°C hasta ser procesado.

PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

En el proceso de caracterización del estado redox, el daño a lípidos fue evaluado a través de la medición de dienos conjugados (DC), obtenidos después de su extracción con metanol cloroformo y el ensayo espectrofotométrico realizado a 234nm (espectrofotómetro Beckman Coulter DU 800 UV/VIS), fueron cuantificados usando un coeficiente de extinción molar de $2.7 \times 10^4 \text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$ y los resultados reportados como nmol de dienos conjugados/mg peso seco; la concentración de lipohidroperóxidos (LHP) fue calculada usando la absorción molar de I_3 a 365nm y expresada como nmol de lipohidroperóxidos /mg peso seco; los niveles de Malondialdehído (MDA) fueron evaluados usando 15 mM de 1 – metil – 2 fenolindol para su detección a 586nm, y fueron expresados como nmol de MDA/mg peso seco. El daño a proteínas fue evaluado mediante la cuantificación de tres biomarcadores: la prueba de reducción de nitroazul de tetrazolio (NBT) con una absorción a 530nm y el resultado expresado como nmol de formazan/mg proteína; la carbonilación de proteínas determinada por tratamiento con 2, 4 – dinitrofenilhidrazina (DNPH) con una absorción a 370nm y se expresaron como nmol de DNPH/mg peso seco; la determinación de productos de oxidación proteica avanzada (POAPS) leídos con

una absorción de 340nm, expresados como nmol de POAPS / mg de proteína. Para la determinación de la capacidad antioxidante total se determinaron: la actividad de la enzima antioxidante paraoxanasa (PON – I) mediante la hidrólisis de dietil p – nitrofenil fosfato, su medición con una absorción de 405nm, usando el coeficiente de extinción molar del p – nitrofenol que es $18,053 \text{ (mol/L)}^{-1} \text{ cm}^{-1}$, y se expresó como nmol de p – nitrofenol /min/mg de proteína; la capacidad antioxidante de reducción cúprica (CUPRAC) utilizando neocuproina para la reducción del ion cúprico de acuerdo al método de Apak 2005, esta mezcla se dejó incubar por 20 minutos a temperatura ambiente y se tomó una primera lectura a 450nm, las mismas muestras fueron incubadas por una segunda vez a 50°C por 20 minutos y de igual forma se leyeron a 450 nm. Con la primera incubación obtenemos componentes no proteicos (CUPRAC TA) y la segunda incubación nos da la determinación de la capacidad antioxidante total (CUPRAC 50°), los resultados se reportaron como CUPRAC/mg de proteína.(10)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados fueron analizados utilizando comparaciones por medio de la prueba de t “student”, se usó el programa Prisma (Graph Pad, san Diego, CA, USA). Los valores obtenidos se presentaron como la media \pm DE. El análisis de normalidad en la distribución de variables cuantitativas se realizó con la prueba de Kolmogorov Smirnof. Un valor de “p” menor que 0.05 fue considerado significativo.

RESULTADOS

Los grupos de control y PE incluyeron 30 mujeres y sus 30 respectivos neonatos en cada grupo, quienes cumplieron con los criterios de inclusión.

La tabla 1 describe las características demográficas maternas, comparando las del grupo de PE con las del grupo control; no existió diferencia significativa en la edad de la paciente, el IMC pre gestacional, ni en la edad gestacional al momento de la resolución, la tensión arterial sistólica ($p < 0.0001$) y diastólica ($p < 0.0001$) fueron significativamente mayores en las pacientes con diagnóstico de PE, así como la cifra de proteinuria en 24 horas ($p < 0.05$), creatinina ($p = 0.0055$), y ácido úrico ($p < 0.05$); si bien es cierto las transaminasas se encuentran en la mayoría de los casos dentro del límite de normalidad, podemos observar que se encontraban significativamente incrementadas, respecto las determinaciones del grupo control TGO ($p = 0.0341$) y TGP ($p = 0.0441$). La HDL presentó una disminución significativa en el grupo PE ($p = 0.5895$), mientras la LDL presentó un incremento estadísticamente significativo en estas pacientes ($p = 0.0004$).

Las características demográficas neonatales, se muestran en la tabla 2, comparando el grupo control con el grupo PE; no existió diferencia significativa en la edad gestacional al nacimiento, la vía de resolución obstétrica fue cesárea en el 100% de los casos del grupo control, mientras que en el grupo de PE un 94% fueron cesáreas y un 6% se resolvieron por parto vaginal. El peso de los neonatos del grupo de PE se observó significativamente disminuido respecto del grupo control ($p < 0.0001$), así también la talla ($p < 0.001$), el Capurro ($p < 0.0001$), y la calificación de Apgar a los 5 minutos ($p < 0.0001$); mientras que, en cuanto al Apgar en el primer minuto y la puntuación de Silverman, no existió diferencia estadística.

En la tabla 3 se comparan los niveles maternos de biomarcadores de daño a lípidos, daño a proteínas y de respuesta antioxidante; se observó; sobre los biomarcadores de daño oxidativo a lípidos; que el marcador de daño oxidativo leve (DC) fue significativamente mayor en las mujeres con preeclampsia ($p = 0.03$), el de daño oxidativo moderado (LHP) fue significativamente mayor en las pacientes del grupo de preeclampsia ($p = 0.006$), mientras que el marcador de daño severo (MDA) , no

presentó diferencia significativa. Respecto a proteínas, el marcador de daño oxidativo leve (NBT) fue significativamente mayor en el grupo PE ($p = 0.0003$), el biomarcador de daño moderado (DNPH) se incrementó significativamente en el grupo de preeclampsia ($p = 0.0113$), y existió también un incremento significativo del marcador de daño severo ($p = 0.0066$). En relación a la respuesta antioxidante, los biomarcadores medidos mostraron un incremento significativo de la actividad de defensa antioxidante en las pacientes del grupo de PE, en los tres biomarcadores medidos: PON – I ($p = 0.0087$), CUPRAC – TA ($p = 0.0182$), CUPRAC 50° ($p = 0.0409$). La técnica de CUPRAC cuantifica la suma de los mecanismos antioxidantes en el plasma.

En la tabla 4 se comparan los niveles en neonatos de los biomarcadores de daño a lípidos, daño a proteínas y de respuesta antioxidante; se pudo observar; en cuanto a biomarcadores de daño oxidativo a lípidos; que el marcador de daño oxidativo leve (DC) fue significativamente mayor en los neonatos del grupo PE ($p = 0.0017$), el de daño oxidativo moderado (LHP) fue significativamente mayor en los neonatos del grupo PE ($p = 0.0156$), el marcador de daño severo (MDA) también se incrementó de forma significativa en los neonatos del grupo PE ($p = 0.0005$). Respecto a proteínas, el marcador de daño oxidativo leve (NBT) fue significativamente mayor en el grupo PE ($p < 0.0001$), el biomarcador de daño moderado (DNPH) se incrementó significativamente en el grupo PE ($p = 0.0001$), y existió también un incremento significativo del marcador de daño severo ($p = 0.0001$). En relación a la respuesta antioxidante, los biomarcadores medidos mostraron un incremento significativo de la actividad de defensa antioxidante en los neonatos del grupo de PE, en los tres biomarcadores medidos: PON – I ($p = 0.0089$), CUPRAC – TA ($p = 0.0045$), CUPRAC 50° ($p = 0.0069$).

DISCUSIÓN

En nuestro estudio podemos observar que, entre las características de los grupos control y de PE, no existió diferencia estadística en cuanto a la edad gestacional de resolución del embarazo, y tanto las condiciones de IMC pre gestacional y edad de la paciente estaban homologadas; sin embargo, al contrastarlo con los datos de resultados perinatales, los neonatos del grupo PE presentaron un peso al nacer, talla y capurro significativamente menores, y aunque el apgar a los cinco minutos se mantuvo dentro de parámetros normales, fue significativamente menor en los neonatos del grupo preeclampsia al compararlo con los del grupo control, otros parámetros de los resultados perinatales, como la calificación de silverman y el apgar al primer minuto no tuvieron diferencia estadística; consideramos entonces que acorde con otros autores, los cambios fisiopatológicos ocasionados por la PE están relacionados con esos datos de desenlace perinatal negativos, mencionados bajo la denominación general de fetopatía por preeclampsia, y no se encuentran ligados de forma aislada a la prematuridad, tomando en cuenta que la edad gestacional no contó con diferencia estadística entre los dos grupos y que todos los embarazos captados fueron de término.(4)(7) (12)

Respecto a las características maternas, los datos de IMC pre gestacional y edad materna fueron homologados entre los grupos comparados, lo cual es una ventaja, pues evitamos que nuestros resultados se vean influidos por antecedentes previos de obesidad, hipertensión o síndrome metabólico, ya que como ha sido descrito comparten un denominador común en la génesis de estrés oxidativo y disfunción endotelial, sin embargo constituye una debilidad no aislar otras circunstancias predisponentes como dislipidemia, hipertensión, resistencia a la insulina o el estilo de vida de la paciente. (2)

La determinación de biomarcadores de estrés oxidativo demuestra un predominio del incremento significativo del estrés oxidativo materno en todas sus fases en el grupo de preeclampsia, excepto en el caso del biomarcador MDA (fase severa de oxidación de lípidos) en el cual no existió diferencia estadística, lo cual concuerda con lo que se ha planteado previamente en la literatura, lo que se explica debido a

que se presenta un aumento en la actividad de paraoxonasa, la enzima encargada de interrumpir el proceso de lipoperoxidación. (4)(9)(10)

Los marcadores de defensa antioxidante materna presentaron un incremento significativo en el grupo de PE, este fenómeno se debe posiblemente a que existe un proceso de activación antioxidante, en un intento de compensar la excesiva producción de ERO, situación que podemos corroborar, ya que en las muestras maternas se observa que el daño a lípidos solo alcanzo niveles de severidad intermedio (LHP). (8)(9) (7)(10)

Los resultados de biomarcadores observados en el grupo de neonatos demostraron un significativo incremento en el daño oxidativo a lípidos y proteínas en el grupo de PE, y la respuesta antioxidante se incrementó también de manera significativa respecto al grupo control, ante lo señalado, podemos inferir, que los procesos fisiopatológicos desencadenados en el desarrollo del síndrome en la mujer embarazada, los cuales han sido postulados en varios estudios, acontecen de forma similar en los neonatos, quienes emulan el proceso, a partir de los substratos oxidados que pasan a través de la circulación materno fetal; a pesar de que el neonato cuenta con mecanismos más efectivos de defensa contra la noxa ocasionada por el fenómeno oxidativo y los demás mecanismos detonantes por la PE materna, al evaluar los resultados perinatales, existe indiscutiblemente un efecto negativo en el feto.(7)(4)

Entre los resultados obtenidos llama la atención el comportamiento de ciertos parámetros bioquímicos, como por ejemplo el ácido úrico, en el cual se observó un incremento estadísticamente significativo tanto en gestantes como neonatos del grupo PE, y dado que como se había mencionado, no resulta exclusivamente del aclaramiento renal reducido, sino que podría elevarse por daño trofoblástico, liberación de citoquinas e isquemia tisular, se podría plantear si a futuro será rentable proponerlo como posible criterio diagnóstico o de valoración de severidad, o teniendo presente que es uno de los primeros marcadores en elevarse en el plasma, investigar su efectividad como coadyuvante en el diagnóstico precoz de las pacientes con preeclampsia; otro ejemplo a mencionar es la elevación estadísticamente significativa que se observó en gestantes y neonatos del grupo PE

de las LDL – C, su incuestionable rol en el mecanismo de ésta patología recuerda la necesidad de continuar investigaciones sobre el beneficio de utilizar estatinas como estabilizadores endoteliales, o antioxidantes externos o mitocondria – específicos. (4)(11)

El entendimiento de los mecanismos moleculares y bioquímicos que caracterizan a ésta enfermedad y su estrecha correlación con la clínica, abre la puerta para continuar la investigación de posibles medidas terapéuticas o conductas de manejo que permitan beneficiar integralmente al binomio materno fetal; tales como la suplementación con antioxidantes sistémicos, el uso de colaboradores del metabolismo de NO como L – arginina y sildenafil; antioxidantes específicos de la mitocondria (Mito – Tempo), y estabilizadores endoteliales y lipoproteicos como las estatinas.(4)(13)(14)

CONCLUSIÓN

El estado redox del binomio materno fetal se vió claramente alterado en aquellas pacientes que fueron diagnosticadas de preeclampsia en comparación con el grupo control; tanto las gestantes como sus neonatos presentaron un incremento estadísticamente significativo de los biomarcadores de estrés oxidativo, comprobando el daño a lípidos y proteínas; si bien, el equilibrio prooxidante – antioxidante, sufrió en este estudio un desbalance a favor del primero como se esperaba, en este caso se observó un incremento de la actividad de defensa antioxidante, probablemente como una respuesta compensatoria inicial frente al estrés oxidativo.

Los mecanismos fisiopatológicos que desencadena la PE, originan un síndrome sistémico, multifactorial y heterogéneo, que por lo menos en su principal arista, el estrés oxidativo, parece cursar una dinámica similar tanto en la materna como en el producto de la gestación.

Los neonatos del grupo de PE presentaron diferencia estadística en cuanto a alteraciones como peso y talla, capurro menor a la edad gestacional y apgar a los 5 minutos inferior al grupo control a pesar de que su edad gestacional al nacimiento no tuvo diferencia estadística entre los grupos, y todos eran de término; por lo tanto estas diferencias no estuvieron condicionadas por la prematurez, sino que las condicionó la PE, y las alteraciones oxidativas en éstos, consecuencia de sufrir las mismas afecciones que produce el síndrome a nivel materno.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, De Groot CJM, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2016;387(10022):999–1011.
2. Goulopoulou S, Davidge ST. Molecular mechanisms of maternal vascular dysfunction in preeclampsia. *Trends Mol Med*. Elsevier Ltd; 2015;21(2):88–97.
3. Aguila SI, Alvarez M, Breto A, Carbonell I. La morbilidad materna extremadamente grave, un reto actual para la reducción de la mortalidad materna. 2012. 209 p.
4. Williamson RD, McCarthy C, McCarthy FP, Kenny LC. Oxidative stress in pre-eclampsia; have we been looking in the wrong place?. *International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy*; 2016;8:1–5.
5. Vargas V, Acosta G, Moreno M. La preeclampsia un problema de salud pública mundial. *Rev Chil Obs Ginecol*. 2012;77(6):471–6.
6. World Health Organization. Prevención y tratamiento de la preeclampsia y la eclampsia. Available in:
http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/rhr_11_30/es/ consulted April 15, 2017
7. Elliot MG. Oxidative stress and the evolutionary origins of preeclampsia. *J Reprod Immunol*. Elsevier Ireland; 2016;114:75–80.
8. Yin H, Xu L, Porter NA. Free Radical Lipid Peroxidation: Mechanisms and Analysis. *Chem Rev*. 2011;111(10):5944–72.
9. Guerby P, Vidal F, Garoby-Salom S, Vayssiere C, Salvayre R, Parant O, et al. Implication du stress oxydant dans la physiopathologie de la preclampsie : mise au point. *Gynecol Obstet Fertil*. Elsevier Masson SAS; 2015;43(11):751–6.
10. León-Reyes G, Maida-Claros RF, Urrutia-Medina AX, Jorge-Galarza E, Guzmán-Grenfell AM, Fuentes-García S, et al. Oxidative profiles of LDL and HDL isolated from women with preeclampsia. *Lipids in Health and Disease*; 2017;16:1–9.
11. Escudero C, Sobrevia L. A Hypothesis for Preeclampsia: Adenosine and

Inducible Nitric Oxide Synthase in Human Placental Microvascular Endothelium. *Placenta*. 2008;29(6):469–83.

12. Diaz Martinez L. El pronóstico de los hijos de madres con preeclampsia. Parte 1: efectos a corto plazo. *Arch Argent Pediatr*. 2011;109(6):519–24.
13. Rumbold A, Duley L, Ca C, Rr H. Antioxidants for preventing pre-eclampsia (Review). 2008;(2).
14. Salles AM, Galvao TF, Silva MT, Motta LC, Pereira MG. Antioxidants for preventing preeclampsia: a systematic review. *ScientificWorldJournal*. 2012(2):243476.
15. American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013; 122: 1122-31.

TABLAS

Tabla 1. Comparación entre las características maternas del grupo control y el grupo con diagnóstico de preeclampsia.

Características	Control	PE	SS
Mujeres	30	30	---
Edad (años)	31.07 ± 5.91	31.07 ± 6.37	NS
IMC Pre-gestacional (kg/m ²)	25.91 ± 4.12	27.85 ± 4.92	NS
Edad gestacional (semanas)	38.6 ± 2.23	37.1 ± 1.97	NS
TA sistólica (mmHg)	113.3 ± 11.58	144.6 ± 18.82	p < 0.0001
TA diastólica (mmHg)	71.82 ± 6.85	89.04 ± 10.86	p < 0.0001
Proteinuria (mg/24 hrs)	263.2 ± 73.96	420.7 ± 157.5	p < 0.05
Creatinina (mg/dl)	0.69 ± 0.57	1.38 ± 3.236	p = 0.0055
Ácido úrico (mg/dl)	4.25 ± 1.70	5.311 ± 1.51	p < 0.05
TGO (U/L)	22.60 ± 12.17	30.15 ± 18.15	p = 0.0341
TGP (U/L)	12.24 ± 5.10	22.16 ± 11.78	p = 0.0441
HDL - C (mg/dl)	51.31 ± 18.16	49.07 ± 16.82	p = 0.5895
LDL - C (mg/dl)	108.6 ± 38.66	164.6 ± 83.02	p = 0.0004

Tabla 2. Comparación entre las características neonatales del grupo control y el grupo con diagnóstico de preeclampsia.

Características	Control	PE	SS
Neonatos	30	30	
Edad gestacional (semanas)	38.6 ± 2.23	37.1 ± 1.97	NS
Género: masculino/femenino (%)	37.71 / 64.29	41.1 / 51.9	---
Vía de Resolución: cesárea / vaginal (%)	100 / 0	94 / 6	---
Peso (g)	3153 ± 471.9	2576 ± 533.1	p < 0.0001
Talla (cm)	49.3 ± 2.19	45.67 ± 4.48	p < 0.001
Apgar 1 min	7.871 ± 0.80	7.53 ± 0.90	NS
Apgar 5 min	8.96 ± 0.17	8.30 ± 0.73	p < 0.0001
Capurro (semanas)	39.15 ± 1.42	36.5 ± 2.90	p < 0.0001
Silverman	1.74 ± 0.51	1.46 ± 0.85	NS
TGO (U/L)	28.24 ± 8.29	31.37 ± 11.06	NS
TGP (U/L)	9.05 ± 2.65	8.72 ± 3.18	NS
HDL - C (mg/dl)	31.38 ± 10.01	34.10 ± 14.78	NS
LDL - C (mg/dl)	28.76 ± 13.30	37.53 ± 16.02	p < 0.05
Creatinina (mg/dl)	0.72 ± 0.31	0.72 ± 0.12	NS
Ácido úrico (mg/dl)	4.54 ± 1.04	6.32 ± 1.56	p < 0.0001

Tabla 3. Comparación de los biomarcadores maternos del estado redox.

Biomarcadores	Control	PE	SS
Daño a Lípidos			
DC	0.004 ± 0.001	0.005 ± 0.002	p = 0.03
LHP	0.008 ± 0.005	0.015 ± 0.007	p = 0.006
MDA	0.135 ± 0.049	0.136 ± 0.063	NS
Daño a Proteínas			
NBT	6.244 ± 2.792	10.92 ± 5.523	p = 0.0003
DNPH	5.118 ± 2.382	7.158 ± 3.260	p = 0.0113
POAPS	0.553 ± 0.300	0.871 ± 0.486	p = 0.0066
Defensa Antioxidante			
PON - I	0.053 ± 0.023	0.096 ± 0.075	p = 0.0087
CUPRAC TA	0.002 ± 0.001	0.003 ± 0.001	p = 0.0182
CUPRAC 50 ^o	0.034 ± 0.022	0.053 ± 0.023	p = 0.0409

Tabla 4. Comparación entre los biomarcadores del estado redox en neonatos.

Biomarcadores	Control	PE	SS
Daño a Lípidos			
DC	0.004 ± 0.001	0.006 ± 0.002	p = 0.0017
LHP	0.003 ± 0.001	0.004 ± 0.001	p = 0.0156
MDA	0.105 ± 0.050	0.156 ± 0.046	p = 0.0005
Daño a Proteínas			
NBT	6.041 ± 3.887	15.38 ± 3.313	p < 0.0001
DNPH	5.137 ± 1.315	7.703 ± 2.432	p < 0.0001
POAPS	0.394 ± 0.212	1.091 ± 0.479	p < 0.0001
Defensa Antioxidante			
PON - I	0.023 ± 0.007	0.031 ± 0.011	p = 0.0089
CUPRAC TA	0.020 ± 0.007	0.026 ± 0.007	p = 0.0045
CUPRAC 50°	0.035 ± 0.018	0.049 ± 0.017	p = 0.0069

ABREVIATURAS

PE: preeclampsia, EO: estrés oxidativo, ERO: especies reactivas de oxígeno, NO: óxido nítrico, DC: dienos conjugados, LHP: lipohidroperóxidos, MDA: Malondialdehído, NBT: nitroazul de tetrazolio, DNPH: dinitrofenilhidrazina, POAPS: productos de oxidación proteica avanzada, POP – I: paraoxanasa, CUPRAC: capacidad antioxidante de reducción cúprica, SS: significado estadístico, NS: no significativo.