



Grado de estrés oxidativo y cambios histológicos placentarios durante la preeclampsia

Juan Carlos Medrano Rodríguez,* Patricia Yahuaca Mendoza,** Manuel Presno Bernal,** José Luis Alvarado Acosta**

Nivel de evidencia: II-2

RESUMEN

Antecedentes: el estrés oxidativo se ha relacionado con varias afecciones durante el embarazo (preeclampsia, abortos y rotura prematura de membranas); ocasiona mayor sensibilidad del endotelio a la vasoconstricción y deteriora la vasodilatación dependiente del mismo.

Objetivo: determinar el grado de estrés oxidativo y los cambios histológicos placentarios de mujeres con preeclampsia.

Pacientes y método: estudio longitudinal y comparativo. Se incluyeron 25 pacientes referidas de unidades de salud de segundo nivel (IMSS, ISSSTE y el Hospital General de Zacatecas). Durante el parto se obtuvieron muestras de sangre y placenta; en el puerperio mediano (10 días) se obtuvo una segunda muestra sanguínea para evaluar el grado de estrés oxidativo.

Resultados: la concentración de peróxidos lipídicos totales fue de 135.6 ± 7.3 nmol de MDA/mL de suero en pacientes del grupo control, en comparación con 222.0 ± 35.15 nmol de MDA/mL en el grupo de hipertensión moderada. La concentración de peróxidos lipídicos en suero durante el puerperio fue de 150.4 ± 30.8 en el grupo control y de 183.3 ± 18.51 nmol de MDA/mL en el de hipertensión moderada. La lipoperoxidación en la placenta del grupo control fue de 0.40 ± 0.03 µg de MDA/g, y en el de hipertensión leve de 0.32 ± 0.03 µg de MDA/g. Las pacientes del grupo de hipertensión moderada tuvieron elevación de 34% en la lipoperoxidación placentaria respecto de las control. Las alteraciones histológicas placentarias incluyeron deficiencia en la reestructuración vascular, depósitos de material proteináceo y proceso macrofágico.

Conclusión: durante la preeclampsia se eleva la concentración de peróxidos lipídicos totales en suero. Los cambios histológicos refirieron isquemia uteroplacentaria que, a su vez, quizás, indujo el estrés oxidativo.

Palabras clave: peróxidos lipídicos, lipoperoxidación, preeclampsia.

ABSTRACT

Background: Oxidative stress has been related to several conditions during pregnancy (preeclampsia, abortions and premature rupture of membranes); it causes higher sensitivity of the endothelial blood vessel constriction and aggravates the endothelium dependent vasodilatation.

Objective: To determine the oxidative stress level and histological changes in preeclamptic women's placenta.

Patients and method: Longitudinal and comparative study. There were included 25 patients referred from second level health units (IMSS, ISSSTE and Hospital General de Zacatecas). To evaluate oxidative stress level, a sample of blood and placenta were obtained during delivery and a second sample was taken during mediate puerperium (10 days).

Results: In control group, total lipidic peroxide levels in serum were 135.6 ± 7.3 nmol of MDA/mL of serum, compared with the group of moderate hypertension, which registered 222.0 ± 35.15 nmol MDA/mL. Total lipidic peroxides in serum during puerperium for control group were 150.4 ± 30.8 and 183.3 ± 18.51 nmol MDA/mL for the group of moderate hypertension. Placental lipoperoxidation for control group was 0.40 ± 0.03 µg MDA/g, and of 0.32 ± 0.03 µg MDA/g for the group of mild hypertension. Patients of moderate hypertension group showed an increase at 34% on placental lipoperoxidation over control group. Placental histological alterations where characterized by vascular remodeling loss, deposits of proteinaceous material and macrophagic process.

Conclusion: Total lipidic peroxide levels in serum increases during preeclampsia. Histological changes refer uterus-placental ischemia that, probably, induces the oxidative stress.

Key words: lipidic peroxides, lipoperoxidation, preeclampsia.

RÉSUMÉ

Antécédents: le stress oxydatif a été lié à plusieurs affections pendant la grossesse (pré-éclampsie, avortements et rupture prématuée des membranes) : il provoque une sensibilité majeure de l'endothélium à la vasoconstriction et détériore la vasodilatation qui en dépend.

Objectif: faire la détermination du degré du stress oxydatif et des changements histologiques placentaires de femmes avec pré-éclampsie.

Patients et méthode: on a réalisé une étude longitudinale et comparative. On a inclus 25 patientes référées d'unités de santé de deuxième niveau (IMSS, ISSSTE et l'Hôpital Général de Zacatecas). Pendant l'accouchement on a obtenu des échantillons de sang et de placenta; dans les suites de couche médiates (10 jours) on a obtenu un deuxième échantillon sanguin pour évaluer le degré de stress oxydatif.

Résultats: la concentration de peroxydes lipidiques totaux a été de 135.6 ± 7.3 nmol de MDA/mL de sérum chez des patientes du groupe

contrôle, en comparaison avec 220.0 ± 35.15 nmol de MDA/mL dans le groupe d'hypertension modérée. La concentration de peroxydes lipidiques dans le sérum pendant les suites de couche a été de 150.4 ± 30.8 dans le groupe contrôle et de 183.3 ± 18.51 nmol de MDA/mL dans celui d'hypertension modérée. La lipoperoxydation dans le placenta du groupe contrôle a été de 0.40 ± 0.03 µg de MDA/g, et dans celui d'hypertension légère de 0.32 ± 0.03 µg de MDA/g. Les patientes du groupe d'hypertension modérée ont montré un incrément de 34% en lipoperoxydation placentaire sur le contrôle. Les altérations histologiques placentaires ont compris déficience dans la restructuration vasculaire, dépôts de matériel protéinique et processus macrophagique.

Conclusion: pendant la pré-éclampsie la concentration de peroxydes lipidiques totaux en serum se lève. Les changements histologiques ont référé ischémie utéro-placentaire qui, probablement, induit le stress oxydatif.

Mots-clés: peroxydes lipidiques, lipoperoxydation, pré-éclampsie.

RESUMO

Antecedentes: O estresse oxidativo está relacionado com várias afeições durante a gravidez (pré-eclâmpsia, abortos e ruptura prematura de membranas); ocasionando maior sensibilidade do endotélio ao vasoconstricção e deteriora a vasodilação dependente do mesmo.

Objetivo: Determinar o grau de estresse oxidativo e as mudanças histológicas placentárias de mulheres com pré-eclâmpsia.

Pacientes e método: Foi realizado um estudo longitudinal e comparativo. Incluiram-se 25 pacientes referidas de unidades de saúde de segundo nível (IMSS, ISSSTE e Hospital Geral de Zacatecas). Durante o parto colheram amostras de sangue e placenta; no puerpério imediato (10 dias) colheram uma segunda amostra de sangue para avaliar o grau de estresse oxidativo.

Resultados: A concentração de peróxidos lipídicos totais foi de $135,6 \pm 7,3$ nmol de MDA/ml de soro em pacientes do grupo de controle, em comparação com $222,0 \pm 35,15$ nmol de MDA/ml no grupo de hipertensão moderada. A concentração de peróxidos lipídicos no soro durante o puerpério foi de $150,4 \pm 30,8$ no grupo de controle e de $183,3 \pm 18,51$ nmol de MDA/ml no grupo de hipertensão moderada. A lipoperoxidação na placenta do grupo de controle foi de $0,40 \pm 0,03$ µg de MDA/g, e no de hipertensão leve de $0,32 \pm 0,03$ µg de MDA/g. As pacientes do grupo de hipertensão moderada mostraram um incremento de 34% em lipoperoxidação placentária sobre o de controle. As alterações histológicas placentárias incluíram deficiência na reestruturação vascular, depósitos de material proteináceo e processo macrofágico.

Conclusões: Durante a pré-eclâmpsia eleva-se a concentração de peróxidos lipídicos totais em soro. As mudanças histológicas foram referidas a isquemia útero-placentária que provavelmente induz ao estresse oxidativo.

Palavras-chave: Peróxidos lipídicos, lipoperoxidação, pré-eclâmpsia.

Desde hace más de tres decenios se propuso el concepto de estrés oxidativo, y se estableció su relación directa con distintos síndromes y diversas enfermedades,¹ entre las que destaca la disfunción endotelial, en cuya génesis se ha demostrado que influyen los radicales libres² y el consumo elevado de proteínas de origen animal y grasas saturadas.³

El estrés oxidativo se ha relacionado con varias afecciones durante el embarazo (preeclampsia, abortos y rotura

prematura de membranas),⁴ cuyo resultado es mayor sensibilidad del endotelio a la vasoconstricción y deterioro de la vasodilatación dependiente de éste.⁵ En la preeclampsia es importante evaluar los marcadores de estrés oxidativo, como los peróxidos lipídicos totales en suero y el grado de lipoperoxidación en el tejido placentario (determinación de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico, especialmente malondialdehído [MDA]).⁶

Bowen y su grupo realizaron, en África, un estudio en mujeres con preeclampsia y no encontraron diferencias en las concentraciones de malondialdehído en plasma ni en el tejido placentario.⁷ Otros investigadores reportan mayores concentraciones en mujeres con preeclampsia que en las pacientes control; sin embargo, mencionan que las concentraciones similares en suero, de mujeres preeclámpicas y sanas, se relacionan con menor capacidad total de antioxidantes,⁸ lo que se interpreta, también, como estrés oxidativo. Además, se sugiere que la lipoperoxidación, en la patogénesis de la preeclampsia y eclampsia, se relaciona con la gravedad de la enfermedad.^{6,8-10}

El aumento de los factores prooxidantes, la disminución de los antioxidantes endógenos y la formación de radicales libres, que en conjunto ocasionan el estrés oxidativo,¹¹

* Alumno del Doctorado en Farmacología.

** Docente-investigador del Doctorado en Ciencias de la Especialidad de Farmacología Médica y Molecular, Medicina Humana.

Universidad Autónoma de Zacatecas.

Correspondencia: Dr. José Luis Alvarado Acosta. Carretera a La Bufa núm. 1, planta alta, colonia Centro, CP 98000, Zacatecas, Zac., México. Tel: 52 492 9221056, ext. 109; 52 492 9239407, ext. 1913. E-mail: alvaj@uaz.edu.mx

Recibido: enero, 2008. Aceptado: marzo, 2008.

Este artículo debe citarse como: Medrano RJC, Yahuaca MP, Presno BM, Alvarado AL. Grado de estrés oxidativo y cambios histológicos placentarios durante la preeclampsia. Ginecol Obstet Mex 2008;76(6):319-26.

La versión completa de este artículo también está disponible en www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

hacen dudar sobre si el desequilibrio entre prooxidantes y antioxidantes precede a la preeclampsia, o si ésta es la que ocasiona la alteración. Martínez y Lozano proponen que la hiperlipidemia estimula la peroxidación lipídica, que a su vez resulta en estrés oxidativo, disfunción endotelial y, por último, preeclampsia.¹²

Otro factor que ocasiona el estrés oxidativo durante el embarazo es el aumento de los requerimientos de oxígeno, que se inicia a partir del establecimiento de la circulación uteroplacentaria.¹³ Lo anterior se ha relacionado con períodos de isquemia y reoxigenación placentaria, factor que predispone a la disfunción endotelial^{13,14} y se distingue por pérdida de la capacidad del trofoblasto para la conversión de las arterias espirales, lo que ocasiona implantación superficial y ausencia de ampliación de los vasos, y falla en la reestructuración vascular placentaria durante el segundo trimestre del embarazo y las etapas tempranas del tercero.

OBJETIVO

Determinar el grado de estrés oxidativo y los cambios histológicos placentarios en mujeres con preeclampsia, dado que el incremento de los peróxidos lipídicos séricos y la lipoperoxidación en dicho tejido puede relacionarse con cambios histológicos vasculares.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio longitudinal y comparativo. Los comités de ética e investigación de las unidades de salud participantes autorizaron la investigación. Se incluyó a pacientes con diagnóstico de preeclampsia, sin distinción de edad o número de embarazos, del servicio de obstetricia y tococirugía de las unidades de salud de segundo nivel del IMSS, ISSSTE y el Hospital General de Zacatecas, desde abril hasta diciembre de 2005.

Se proporcionó información sobre la importancia y los objetivos del estudio, y se les invitó a formar parte del mismo, para lo que se obtuvo su firma de consentimiento; a su ingreso se aplicó el formulario correspondiente y se registraron 20 mujeres con preeclampsia y cinco controles.

Obtención de las muestras

Al ingresar al estudio (parto) y durante el puerperio inmediato (10 días) se obtuvieron 10 mL de sangre mediante

punción venosa en tubos sin anticoagulante, cerrados al vacío (Terumo, Venglect®), y se conservaron a 4°C. Una vez coagulada la muestra, se centrifugó a 1,100 × g durante 15 minutos, se separó el suero y se almacenó a -70°C hasta su procesamiento.

La placenta se recuperó durante el trabajo de parto u operación cesárea, se depositó en una bolsa de plástico y luego en un recipiente termorrefrigerante a 4°C para su traslado. Se realizaron cuatro cortes sobre el perímetro de la placenta, en sentido de las manecillas del reloj (3, 6, 9 y 12 horas), de 1 cm de largo, 1 cm de ancho y 3 mm de grosor, para conservarse en formol al 10% hasta su proceso histológico.

Determinación de peróxidos lipídicos totales

Este procedimiento se realizó conforme la técnica de Yagi.¹⁵ El suero se descongeló y se mantuvo a 4°C, se mezclaron 0.5 mL del mismo con 4 mL de H₂SO₄ 1/12 N, mediante agitación suave; se agregaron 0.5 mL de ácido fosfotungstico al 10% y se dejó reposar durante cinco minutos a temperatura ambiente. Luego se centrifugó a 1,100 rpm × g durante 15 minutos y se eliminó el sobrenadante; el precipitado se mezcló nuevamente con 2.5 mL de H₂SO₄ 1/12 N, se centrifugó y se descartó el sobrenadante; el sedimento se resuspendió con 2.5 mL de H₂SO₄ 1/12 N, se adicionaron 3 mL de ácido tiobarbitúrico al 0.2% y se incubó a temperatura de ebullición (baño de agua) durante una hora. Las muestras se dejaron enfriar, el cromógeno resultante se extrajo con 3 mL de alcohol n-butílico, y se mezcló y centrifugó a 1,100 rpm × g durante 10 minutos para separar la fase orgánica. La absorbancia se obtuvo en el espectrofotómetro Perkin-Elmer a 530 nanómetros de longitud de onda. La concentración de malondialdehído se reportó en nmol/mL de suero.

Determinación del grado de lipoperoxidación en el tejido placentario

Se realizó según la técnica de Uchiyama.¹⁶ Del tejido placentario se preparó una solución homogénea al 10% en KCl al 1.15%. Para retirar el tejido conectivo, el homogenizado se pasó por una gasa doble. A 0.5 mL del homogenizado se agregaron 3 mL de ácido fosfórico al 1% y 1 mL de ácido tiobarbitúrico al 0.6%, la mezcla se incubó a temperatura de ebullición (baño de agua) durante 45 minutos; se dejó enfriar a temperatura ambiente, se adicionaron 3 mL de alcohol n-butílico, se mezcló y centrifugó

a $1,100 \times g$ durante 10 minutos; la fase butanólica se separó para valorarla en el espectrofotómetro a 535 nanómetros de longitud de onda. El grado de lipoperoxidación se expresó en μg de MDA/g de placenta.

Estudio histológico

El tejido placentario se cortó en fragmentos de $1 \times 1 \text{ cm}$ y 3 mm de espesor, y se fijó en formol al 10%; luego se deshidrató con alcohol etílico y se incluyó en parafina, y se realizaron cortes de 5 μm de espesor con un micromotomo. La parafina se eliminó con xilol, el tejido se rehidrató con soluciones decrecientes de alcohol etílico, para su posterior tinción con hematoxilina-eosina. La observación se realizó con el microscopio óptico.

El estudio estadístico incluyó los siguientes métodos: análisis de variancia (ANOVA), prueba de Fisher (con un 95% de nivel de confianza), prueba de hipótesis de χ^2 y razón de productos cruzados. Los datos se procesaron con el programa Statgraphics Plus 5.1.

RESULTADOS

Los datos sociodemográficos revelaron un promedio de edad de 27.8 años y escolaridad de 9.8 años; la evolución del embarazo fue de 32 semanas de gestación, promedio de tres embarazos por mujer y media de 8.3 consultas prenatales durante el embarazo actual.

La prueba de la χ^2 mostró relación entre edad y preeclampsia de 4.75 ($p < 0.0292$), superior al valor teórico de 3.84, con $\alpha = 0.05$. Para las variables de estatura y ocupación, el resultado de la razón de productos cruzados

fue de 2.0 y 2.43, respectivamente, lo que también sugiere que son factores relacionados con la preeclampsia, aunque en menor grado.

Para analizar los datos relacionados con el grado oxidativo, se agrupó a las pacientes con preeclampsia en rangos de tensión arterial, según los criterios de la OMS,¹⁷ expresados, en cada caso, como valor medio al momento de ingreso de la siguiente manera: 5 pacientes en el grupo control, 7 en el de tensión arterial normal alta, 8 en hipertensión leve (G1) y 5 en hipertensión moderada (G2); se utilizó la misma distribución para determinar el promedio de tensión arterial (cuadros 1 y 2). El tratamiento inicial consistió en α -metildopa sin descontinuar el fármaco.

El grado de estrés oxidativo sistémico se determinó en función de la concentración de peróxidos lipídicos totales en suero al término del embarazo. En el grupo control fue de $135.6 \pm 16.3 \text{ nmol}$ de MDA/mL y en las mujeres con tensión arterial normal alta de $160.4 \pm 61.62 \text{ nmol}$ de MDA/mL en suero, lo que representó un incremento de 118% sobre el control. Las pacientes con hipertensión leve (G1) tuvieron concentraciones de peróxidos lipídicos totales de 156 ± 43.79 y aquellas con hipertensión moderada (G2), de $222 \pm 70.32 \text{ nmol}$ de MDA/mL. La elevada concentración de peróxidos lipídicos totales es notoria, según la pertenencia a cada grupo, principalmente en las pacientes con hipertensión moderada. El análisis estadístico no mostró diferencias significativas entre el grupo control, el de tensión arterial normal alta y el de hipertensión leve (G1); sin embargo, el grupo con hipertensión moderada (G2) ($p < 0.0002$) tuvo concentraciones más elevadas de peróxidos lipídicos totales (figura 1).

Cuadro 1. Promedio de tensión arterial durante el diagnóstico, parto y puerperio

| Pacientes | Diagnóstico (mmHg) | Parto (mmHg) | Puerperio (mmHg) | n |
|----------------------------------|--------------------|--------------|------------------|---|
| Control | 112/72 | 112/76 | 104/72 | 5 |
| Con tensión arterial normal alta | 134/94 | 132/85 | 123/87 | 7 |
| Con hipertensión leve G1 | 144/98 | 138/91 | 113/79 | 8 |
| Con hipertensión moderada G2 | 164/110 | 144/95 | 126/88 | 5 |

Cuadro 2. Promedio de tensión arterial media durante el diagnóstico, parto y puerperio

| Pacientes | Diagnóstico (mmHg) | Parto (mmHg) | Puerperio (mmHg) | n |
|----------------------------------|--------------------|--------------|------------------|---|
| Control | 88 | 88 | 85 | 5 |
| Con tensión arterial normal alta | 108.5 | 100.6 | 99 | 7 |
| Con hipertensión leve (G1) | 113 | 107 | 104 | 8 |
| Con hipertensión moderada (G2) | 128 | 118 | 100.6 | 5 |

La determinación de los peróxidos lipídicos totales en suero durante el puerperio es importante, específicamente 10 días después del parto, pues verifica la evolución de dicho marcador biológico de estrés oxidativo. En el grupo control la concentración se elevó a 150.4 ± 30.8 nmol de MDA/mL, 10.8% mayor que el registrado en la primera muestra sanguínea (durante el parto). En las pacientes con tensión arterial normal alta la concentración de peróxidos lipídicos totales disminuyó 2.9% respecto del valor control, en las mujeres con hipertensión leve aumentó 10.3% y en aquellas con hipertensión moderada 21.9% (misma tendencia que durante el parto); además, entre el grupo control y el de hipertensión moderada hubo significación estadística ($p < 0.0002$; figura 1).

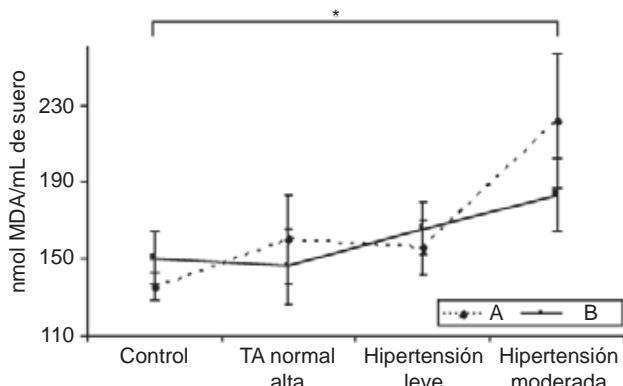


Figura 1. Concentración de peróxidos lipídicos totales en suero durante el trabajo de parto (A) y puerperio (B) mediato (* $p < 0.0002$).

Los peróxidos lipídicos totales en suero se elevaron durante el parto, en los tres grupos de mujeres con preeclampsia, en comparación con las del grupo control: en el grupo de tensión arterial normal alta fue de hasta 18%, en el de hipertensión leve de 15% y en aquellas con hipertensión moderada de 63%; dos de ellos se elevaron durante el puerperio: 10% en el grupo de hipertensión leve y 22% en el de hipertensión moderada (figura 2).

El grado de lipoperoxidación en el tejido placentario (determinación de malondialdehído) fue variable ($p < 0.0002$) en las pacientes del grupo control (0.40 ± 0.03 μg de MDA/g) y de hipertensión leve (0.32 ± 0.03 μg de MDA/g; figura 3). El grupo control no tuvo diferencias en la tensión arterial cuando se comparó con los grupos de tensión arterial normal alta e hipertensión moderada; sin embargo, hubo elevación en la media de

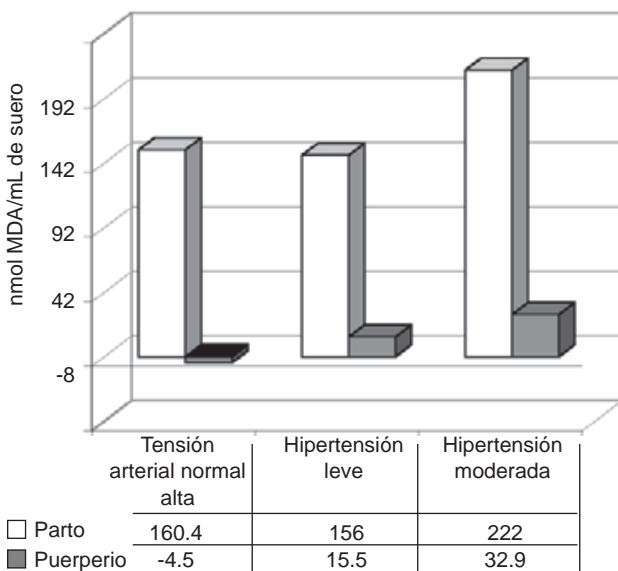


Figura 2. Modificación de la concentración de peróxidos lipídicos totales en suero de mujeres con preeclampsia, durante el parto y el puerperio. El porcentaje representa el incremento o decremento comparado con la concentración del grupo control.

la concentración de MDA del tejido placentario, y de los peróxidos lipídicos totales, alteración más notoria en el grupo de hipertensión moderada (figura 3).

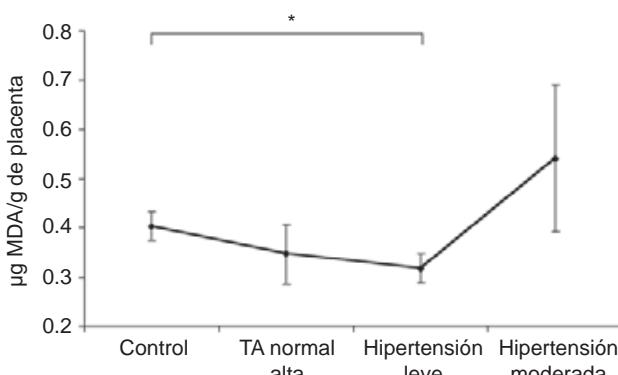


Figura 3. Grado de lipoperoxidación en el tejido placentario del grupo control y de mujeres con preeclampsia (* diferencia significativa: $p < 0.04$).

El grado de lipoperoxidación en el tejido placentario fue más alto en las mujeres con hipertensión moderada (34% respecto del control), pero disminuyó en aquellas con tensión arterial normal alta e hipertensión moderada (-14 y -21%, respectivamente, comparados con el control; figura 4).

Los cortes histopatológicos mostraron diversas alteraciones en la placenta de pacientes con preeclampsia,

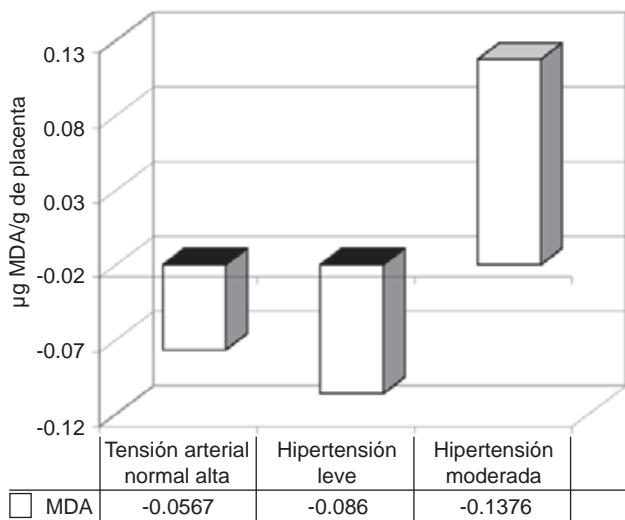


Figura 4. Grado de lipoperoxidación en el tejido placentario de mujeres con preeclampsia. El porcentaje representa el incremento o decremento comparado con el grado del grupo control.

como vasos sanguíneos anormales, longitud aumentada, reducción del calibre vascular en distintos segmentos de un mismo vaso y depósitos de material proteináceo. Otras alteraciones fueron las tortuosidades de los vasos, que con el aumento de la longitud permitieron ver hasta tres cortes en un mismo vaso, y en los cortes de placetas del grupo control fue común distinguir un solo corte para cada vaso. Además, se observaron estructuras vasculares con zonas de dilatación notoria, procesos macrofágicos cerca de la capa íntima vascular y alteraciones que no se encontraron en las placetas del grupo control (figura 5).

COMENTARIO

La finalidad de este proyecto fue determinar el grado de estrés oxidativo y los cambios histológicos en la placenta de pacientes con preeclampsia y controles, ya que desde hace dos decenios se ha relacionado al estrés oxidativo con el origen de diversos síndromes y enfermedades,¹ sobre todo hipertensión arterial,¹⁸ cuyo resultado es la disfunción endotelial.^{1,18,19}

Las concentraciones de los peróxidos lipídicos totales en suero durante el trabajo de parto difirieron de las de otros autores,^{9,10} por ejemplo, las de malondialdehído en mujeres con preeclampsia fueron más altas; sin embargo, los resultados coinciden con el estudio de Bowen y su grupo, en el que no hubo significación estadística entre las mujeres embarazadas del grupo control y las pacientes

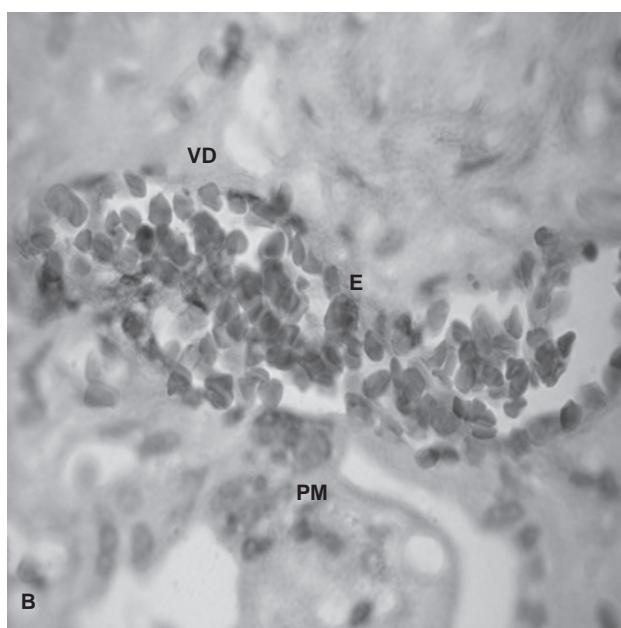
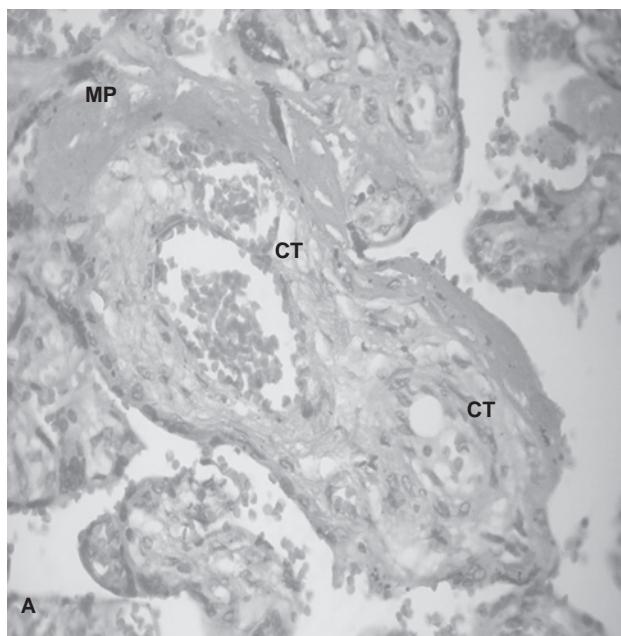


Figura 5. Cortes histopatológicos de la placenta de una paciente con preeclampsia teñidos con hematoxilina-eosina. A) material proteináceo (MP) y un vaso aumentado de longitud, con dos cortes transversales (CT; 40x). B) vaso dilatado (VD) con estrangulamiento (E) y proceso macrofágico (PM; 100x).

con preeclampsia durante el puerperio, lo que indica que el grado de estrés oxidativo fue semejante durante el tiempo de comparación.⁷

La reducción de las concentraciones de malondialdehído en suero, durante el puerperio mediato de pacientes con preeclampsia, coincide con los hallazgos de Reyna y su grupo,⁸ debido quizás a la acción de los sistemas antioxidantes; sin embargo, estas concentraciones en el grupo control contrastan con lo reportado en la bibliografía, pues en este estudio incluso se elevaron 10.8%, quizás porque en una de las pacientes se registraron malformaciones congénitas múltiples en el feto y en otra concentraciones por arriba del promedio sin causa patológica evidente.

Las concentraciones de lipoperoxidación en el tejido placentario difirieron de las del estudio de Reyna y su grupo,⁶ en el que hubo diferencia significativa en la concentración de malondialdehído en todas las participantes del estudio, más altas en las mujeres con preeclampsia. En cambio, en el presente estudio sólo hubo diferencias en las mujeres del grupo control y el de hipertensión leve.

Los hallazgos encontrados en los cortes histopatológicos coinciden con el estudio de Lyall y colaboradores,²⁰ con ausencia de reestructuración vascular, vasos tortuosos, aumento en su longitud y zonas de dilatación. Lo que apoya la teoría de Martínez y Lozano, que señala que la lipoperoxidación influye en la patogénesis de la preeclampsia y eclampsia, en la siguiente secuencia: la hiperlipidemia ocasiona peroxidación lipídica y, a su vez, estrés oxidativo; luego disfunción endotelial, cambio en la estructura vascular y la respuesta fisiológica, y, por último, preeclampsia.¹²

Los cambios histopatológicos fueron el hallazgo más importante, pues la ausencia de reestructuración vascular indica el periodo de implantación del trofoblasto, lo que ocurre en las primeras semanas de gestación.²¹

Durante la preeclampsia se elevan los marcadores de estrés oxidativo; sin embargo, deberán analizarse en paralelo con los correspondientes a la capacidad antioxidante: si los últimos disminuyen o aumentan los de peroxidación y disminuye la capacidad antioxidante, habrá estrés oxidativo.

Este trabajo es el preámbulo para subsiguientes investigaciones en las que deberán considerarse estudios longitudinales en mujeres que planean embarazarse, para establecer cambios en la dieta, determinar las concentraciones de los marcadores oxidativos previos al embarazo y hacer un seguimiento de los mismos durante los distintos trimestres y hasta la conclusión del periodo gestacional. Lo anterior con la intención de recuperar la placenta y

relacionar sus cambios histológicos con el grado de estrés oxidativo y encontrar marcadores biológicos con los que pueda pronosticarse la preeclampsia; para esto deberán considerarse, principalmente, las pacientes con factores de riesgo (obesidad, dieta rica en ácidos grasos, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia o antecedentes de preeclampsia en la madre o hermanas).

REFERENCIAS

1. Boveris A. La evolución del concepto de radicales libres en biología y medicina. *Ars Pharm* 2005;46:85-95.
2. López P, Cubillos LA, Chinchilla MA, Acevedo IC. Endotelio, célula generadora de radicales libres. *Acta Med Colomb* 2001; 166-168.
3. Martínez AO, Sánchez de Medina F. Arginina, óxido nítrico y función endotelial. *Ars Pharm* 2004;4:303-17.
4. Gutiérrez MA. Estrés oxidativo en la gestación: ¿Una nueva óptica en la atención a la embarazada? *Rev Cubana Obstet Ginecol* 2005;31:1-9.
5. Masnatta LD, Fischer PA, Dominguez GN, Cabrera Fischer EI, y col. Marcadores de estrés oxidativo. Su valor en la prevención y detección precoz de la enfermedad cardiovascular en el Hospital de Día. *Rev Fed Arg Cardiol* 2003;32:177-83.
6. Reyna VE, Prieto FM, Torres MM, Reyna VN, Mejías MJ. Metabolitos del óxido nítrico plasmático y niveles de peróxidos lipídicos en pacientes preeclámpticas antes y después del parto. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2002;4:89-92.
7. Bowen RS, Moodley J, Dutton MF, Theron AJ. Oxidative stress in pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:719-25.
8. Davidge ST, Baker PN, Roberts JM. NOS expresion is increased in endothelial cells exposed to plasma from women with preeclampsia. *Am J Physiol* 1995;269:H1106-12.
9. Wang Y, Walsh S, Kay H. Placental lipid peroxides and thromboxane are increased and prostacyclin is decreased in women with pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1992;147:946-9.
10. Wu JJ. Lipid peroxidation in pre-eclamptic and eclamptic pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;64:51-54.
11. Arun KC, Undurti ND. Lipid peroxides, anti-oxidants and nitric oxide in patients with pre-eclampsia and essential hypertension. *Med Sci Monit* 2000;50:901-7.
12. Martínez L, Lozano C. Hipertrigliceridemia y preeclampsia: papel fisiopatológico y evidencia actual. *Med UNAB* 2005;8:118-23.
13. Guerin P, Mouatassim SE, Ménezo Y. Oxidative stress and protection against reactive oxygen species in the pre-implantation embryo and its surroundings. *Hum Reprod* 2001;7:175-89.
14. Many A, Hubel CA, Fisher SJ, Roberts JM, Zhou Y. Invasive cytotrophoblasts manifest evidence of oxidative stress in preeclampsia. *Am J Pathol* 2000;156:321-31.
15. Yagi K. Simple assay for the level of total lipid peroxides in serum of plasma. *Methods Mol Biol* 1998;108:101-18.
16. Uchiyama M, Mihara M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Anal Biochem* 1978;86:271-8.

17. World Health Organization, International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999;12:151-63.
18. López JP, Casas JP, Serrano N. Preeclampsia: from epidemiological observations to molecular mechanisms. *Braz J Med Biol Res* 2001;34:1227-1235.
19. McQuaid KE, Keenan AK. Endothelial barrier dysfunction and oxidative stress: roles for nitric oxide? *Exp Physiol* 1997;82:369-76.
20. Lyall F, Bulmer JN, Kelly H, Duffie E, Robson SC. Human trophoblast invasion and spiral artery transformation: the role of PECAM-1 in normal pregnancy, preeclampsia, and fetal growth restriction. *Am J Pathol* 1999;158:1105-14.
21. Bdolah Y, Karumanchi A, Sachs BP. Recent Advances in understanding of preeclampsia. *Croat Med J* 2005;728-76.

Dolores durante las reglas

Normalmente no se presenta ningún dolor durante las reglas; sin embargo, gran número de mujeres sin lesiones genitales los sufren con mayor o menor intensidad. Descontando los dolores dismenorreicos, que cesan desde el momento en que aparece el flujo catamenial y desaparecen definitivamente después del primer parto, existen verdaderos cólicos uterinos que duran toda la menstruación; las mujeres comparan estos dolores a los del parto. Estos dolores, localizados a los lomos, con irradiaciones al abdomen y a los muslos, pueden hacer prever contracciones uterinas frecuentes durante el embarazo y contracciones irregulares durante el parto.

Reproducido de: Fabre. Manual de obstetricia. Barcelona: Salvat Editores, 1941;p:4.