

Estado redox materno en el tercer trimestre de la gestación y su relación con el flujo útero-placentario

Maternal redox state in the third trimester of pregnancy and its relationship with uteroplacental flow

MSc. Elio Felipe Cruz Manzano,^I MSc. Osmany Elías Postigo,^I MSc. Evelio Alberto Valdés Ramos,^{II} MSc. María Rosario Milanés Ojea,^I Dra. Mairelis León Moreno,^I MSc. María Millán Vega^{III}

^I Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Filial de Ciencias Médicas Bayamo. Granma, Cuba.

^{II} Policlínico Universitario Bayamo Oeste. Granma, Cuba.

^{III} Hospital Provincial Universitario "Carlos Manuel de Céspedes". Bayamo. Granma, Cuba.

RESUMEN

Introducción: durante la gestación el óxido nítrico liberado por las células endoteliales de las arterias uterinas y la vasculatura umbilical promueve la vasodilatación y facilitan el flujo sanguíneo al feto. Los factores prooxidantes pueden, por el contrario, causar disfunción endotelial y comprometer el flujo útero-placentario.

Objetivo: determinar la relación entre el estado redox materno en el tercer trimestre de la gestación y el flujo útero-placentario.

Métodos: se realizó un estudio observacional analítico, que incluyó a 65 gestantes de las áreas de salud del municipio Bayamo, en el período comprendido desde diciembre de 2011 hasta abril de 2012. Se midió el índice de pulsatilidad promedio de las arterias uterinas y de la arteria umbilical por flujometría doppler, así como, biomarcadores del estado redox en sangre materna: se midió el Potencial Reductor Férrico del suero, la concentración sérica del malondialdehído más el 4-hidroxinonenal, de la vitamina C, la albúmina, el ácido úrico y la de glutatión reducido eritrocitario.

Resultados: la mayoría de los índices de pulsatilidad promedio de las arterias uterinas y el de la umbilical se encontraron entre el percentil 95 y 50 para la edad gestacional. Los valores del malondialdehído más el 4-hidroxinonenal como indicadores de daño oxidativo fueron bajos, mientras que se detectaron altos

valores de la vitamina C, del glutatión reducido y de la actividad de la enzima superóxido dismutasa. Las concentraciones de la vitamina C se asociaron de manera directa y significativa con el índice de pulsatilidad promedio de las arterias uterinas.

Conclusiones: se concluye que el comportamiento de los biomarcadores del estado redox se corresponde con un adecuado estado antioxidante y con el estado del flujo útero-placentario, no obstante, a que solo las concentraciones de la vitamina C se asociaron con este.

Palabras clave: flujo útero-placentario, índice de pulsatilidad, arteria uterina, arteria umbilical, estado redox, lipoperoxidación, antioxidantes no enzimáticos, enzimas antioxidantes.

ABSTRACT

Introduction: during gestational stage, nitric oxide released by placenta endothelial cells, uterine arteries, and umbilical vasculature promote vasodilatation and facilitate blood flow to the fetus. Pro-oxidant factors may, however, cause endothelial dysfunction and compromise the uterus-placental flow.

Objective: to determine the relationship between maternal redox status in the 3rd. trimester of pregnancy and uterus-placental flow.

Methods: a prospective observational study was performed; it included 65 pregnant women from Bayamo municipality from December 2011 to April 2012. The average pulsatility index of the uterine arteries and umbilical artery using Doppler flowmetry, as well as redox status biomarkers in maternal blood were measured: Ferric reducing potencial, Serum malondialdehyde plus 4-hydroxynonenal, vitamin C, albumin, uric acid, and erythrocyte reduced glutathione concentration were measured. Total extracellular superoxide dismutase and catalase activity were also measured.

Results: most of the average pulsatility index of the uterine and cord arteries was found between the 95 and 50 percentile for gestational age. Malondialdehyde values plus 4-hydroxynonenal were low, whereas high values were detected from vitamin C, reduced glutathione and the superoxide dismutase enzyme activity. Vitamin C concentrations were directly and significantly associated with mean pulsatility index of the uterine arteries.

Conclusions: the behavior of redox status biomarkers corresponds to an adequate antioxidant status and the state of, however, only the concentrations of vitamin C were associated with uterus-placental flow.

Keywords: uterus-placental flow, pulsatility index, uterine artery, umbilical artery, redox status, lipid peroxidation, non-enzymatic antioxidants, antioxidant enzymes.

INTRODUCCIÓN

El nacimiento del ser humano es un acontecimiento biológico y social que entraña madurez y responsabilidad, tanto de la pareja protagonista como de la sociedad a la que pertenece, si aceptamos que el nacimiento es el momento más importante en la vida del ser humano, porque está rodeado de peligros, desde la fecundación hasta la ocurrencia del evento obstétrico, se debe luchar porque este nacimiento se efectúe en las mejores condiciones posibles.¹

Un adecuado flujo sanguíneo útero-placentario es esencial para un buen crecimiento fetal.² Durante la gestación la placenta se nutre de la irrigación sanguínea materna, y la integridad de la circulación útero-placentaria es fundamental para el desarrollo y mantenimiento de un feto sano y depende tanto del flujo sanguíneo uterino como de una función placentaria normal.³

El aspecto más importante de la circulación útero-placentaria es su aparente ausencia de cualquier mecanismo intrínseco autorregulador. Las arteriolas espirales no tienen terminaciones nerviosas, de manera que hay una relación simple y directa entre la presión arterial sanguínea materna y el flujo sanguíneo intervilloso. En condiciones normales, el flujo sanguíneo es directamente proporcional a la diferencia entre la presión arterial y venosa uterinas, e inversamente proporcional a la resistencia vascular del útero.³

Se ha comprobado que el óxido nítrico liberado por las células endoteliales de la placenta, arterias uterinas, y vasculatura umbilical, inhibe la activación plaquetaria y promueve la vasodilatación de la vasculatura útero-placentaria-fetal, por lo que disminuye la resistencia vascular en estas estructuras y facilita el flujo sanguíneo al feto.²

Los estudios Doppler de la circulación útero-placentaria han confirmado que una impedancia aumentada al flujo en estos vasos, se asocia con un incremento del riesgo de desarrollar preeclampsia o crecimiento intrauterino retardado. Tal es así, que el Doppler fetal ha emergido en los últimos años como uno de los métodos más objetivos para el seguimiento de gestaciones de alto riesgo afectadas de preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino (CIUR), anemia fetal y otras situaciones con resultado perinatal adverso.⁴

El estudio mediante Doppler de la circulación placentaria ha demostrado que en los casos de CIUR existe un aumento significativo de la resistencia vascular a nivel de las vellosidades coriales comparado con gestaciones de curso normal, de ahí que se defina desde el punto de vista hemodinámico como "insuficiencia vascular-placentaria".⁵

Numerosos estudios han demostrado que la gestación es un estado de estrés oxidativo.^{2,6} El estrés oxidativo, es un estado de desequilibrio redox caracterizado por un incremento en la concentración y actividad de los pro-oxidantes.² Este se inserta como un factor de riesgo potencial. Tomemos en cuenta que las especies reactivas del oxígeno y nitrógeno, a partir de su toxicidad sobre el ADN, proteínas y lípidos, pueden provocar disfunción endotelial,⁷ de esta forma comprometer la estabilidad del ambiente materno y la función útero-placentaria.⁸

Se ha informado que en el quinto mes de embarazo aumentan los indicadores de estrés oxidativo, tales como el F2-isoprostano, marcador de lipoperoxidación en las mujeres que desarrollan preeclampsia semanas después, así como, que existen diferencias significativas en varios de los marcadores de disfunción endotelial en comparación con las gestantes controles.⁹ En otros estudios se ha encontrado un

incremento de las concentraciones de otros indicadores de daño oxidativo, una disminución de los niveles de antioxidantes y de varios marcadores de disfunción endotelial en embarazadas con preeclampsia,⁷ lo que sugiere que estos biomarcadores desempeñan un importante papel en la fisiopatología de esta enfermedad.

Los isoprostanos, al igual que el tromboxano A₂ son mediadores vasoconstrictores, que se forman producto de la acción no enzimática del peroxinitrito sobre el ácido araquidónico.¹⁰ Por su parte el peroxinitrito es el producto de la reacción del óxido nítrico con el radical anión superóxido, por lo que la biodisponibilidad del óxido nítrico puede verse afectada por un aumento en la producción del radical anión superóxido y/o una disminución en la síntesis del óxido nítrico.¹¹

Parece evidente la repercusión del estrés oxidativo sobre el flujo útero placentario y a su vez sobre el desarrollo del producto de la concepción en este período, sin embargo, el campo del conocimiento en este contexto es especulativo. Es por ello que el objetivo de este trabajo fue determinar la relación entre el estado redox materno en el tercer trimestre del embarazo sobre el flujo útero-placentario.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional analítico prospectivo en una muestra de 65 gestantes con feto único, pertenecientes a las áreas de salud que corresponden a los policlínicos del municipio Bayamo, Granma, en el período comprendido desde diciembre de 2011 hasta abril de 2012. Cada paciente dio por escrito su consentimiento, y el estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Filial de Ciencias Médicas de Bayamo. Como criterio de exclusión se fijó la presencia de cromosomopatía o anomalía congénita fetal y de salida, el diagnóstico posnatal de cromosomopatía o anomalía congénita.

En el momento del estudio, a cada participante se le extrajo una muestra de sangre en ayunas. La sangre se recogió en dos tubos, uno con heparina para la determinación de la concentración de la hemoglobina y glutatión reducido eritrocitario y otro sin heparina para obtener suero sanguíneo. Las concentraciones de glutatión reducido eritrocitario (GSH_e) se determinaron según el método colorimétrico de Beutler.¹² En el suero sanguíneo se determinaron las concentraciones del malonildialdehído más el 4- hidroxinonenal (MDA + 4HDA), según la técnica espectrofotométrica basada en la reacción entre el N-metil-2-fenil-indol con el MDA y los 4-HDA a 45°C,¹³ la concentración de la vitamina C se realizó por el método colorimétrico de la dinitrofenilhidracina.¹⁴ El ácido úrico se determinó por el método enzimático que emplea el sistema urato oxidasa-peroxidasa,¹⁵ y la albúmina se cuantificó por el método del verde bromocresol,¹⁶ con la utilización de los Kits HELFA DIAGNÓSTICO cubanos. El potencial reductor férrico (FRP) se determinó según el ensayo de *Bahr y Basulto*.¹⁷ La actividad de la enzima superóxido dismutasa extracelular total (SOD_{ec}) se determinó utilizando el método que emplea pirogalo¹⁸ y la de la catalasa sérica (CATs) mediante la técnica que se basa en el seguimiento de la variación de la densidad óptica a una longitud de onda de 230 nm, que tiene lugar durante la transformación del peróxido de hidrógeno en agua por la enzima.¹⁹

El mismo día de la toma de sangre a cada paciente se le realizó un ultrasonido transabdominal para la medición del flujo sanguíneo en las arterias uterinas y la arteria umbilical por Flujometría Doppler, así como para determinar el peso fetal.

Como paso previo a la ejecución de un modelo paramétrico o no, se comprobó la normalidad de la distribución de los datos mediante el test de Shapiro-Wilk. Para la expresión de los datos se utilizaron procedimientos descriptivos y de frecuencias, se indicaron los resultados de las variables numéricas como media aritmética, la desviación estándar o la mediana (rango interpercentil 10-90) y cuartiles, así como valores porcentuales. Para evaluar las relaciones entre los indicadores del estado redox y entre estos y los ultrasonográficos Doppler se utilizó el análisis de correlación de Spearman. Los valores del índice de pulsatilidad (IP) de las arterias uterinas (AUt) y umbilical (AU) de las embarazadas, se operacionalizaron como variables categóricas teniendo en cuenta los valores de los percentiles 95, 50 y 5 según edad gestacional referidos por *Medina* y otros.²⁰ De igual forma se categorizaron los valores de los indicadores del estado redox según cuartiles. Para determinar si las variables categóricas de interés cumplían con el requisito de independencia estadística se utilizó la prueba basada en la distribución Chi-cuadrado. En todos los casos el nivel de significación se fijó en 95 %. Los análisis se realizaron con el paquete estadístico Statistica for Windows, versión 8.0 (StaSoft, Tulsa, OK) y el GraphPad Prism 5.03.

RESULTADOS

Poco más del 20 % de las gestantes incluidas en el estudio tenía edades consideradas como de riesgo para el embarazo, ya sea por encima o debajo del rango de edad óptimo. Más del 10 % iniciaron el embarazo con peso deficiente. La edad gestacional como se fijó estuvo entre las 25 y 36 sem. El 7,6 % de las madres tuvieron parto pretérmino. Menos del 10 % de las gestantes tuvieron neonatos bajo peso (tabla 1).

La Fig. 1, muestra la distribución de los valores de los IP de las arterias uterinas (AUt) y umbilical (AU) en las embarazadas estudiadas, de acuerdo con los valores referidos por *Medina* y otros, según la edad gestacional. Los valores del IP estuvieron entre el 95 y 50 percentil en la mayoría de las gestantes.

Tabla 1. Características de un grupo de gestantes en el tercer trimestre del embarazo. Municipio Bayamo. Diciembre 2011-abril 2012

Características	No.	Datos (N=65)
Edad materna (años)	65	27 (19-35)
IMC captación (kg/m ²)	65	20,7 (17,2-28,6)
Edad gestacional (sem)	65	31 (26-35)
Edad gestacional al parto (sem)	65	39 (37-41)
Parto antes de la semana 37	65	5 (7,6)
Peso al nacer	65	3158,75 (2500-3780)
Neonatos bajo peso (menos de 2 500g)	65	6 (9,2)

Nota: Los datos se presentan como medianas, rango interpercentiles (10-90) o n (%).

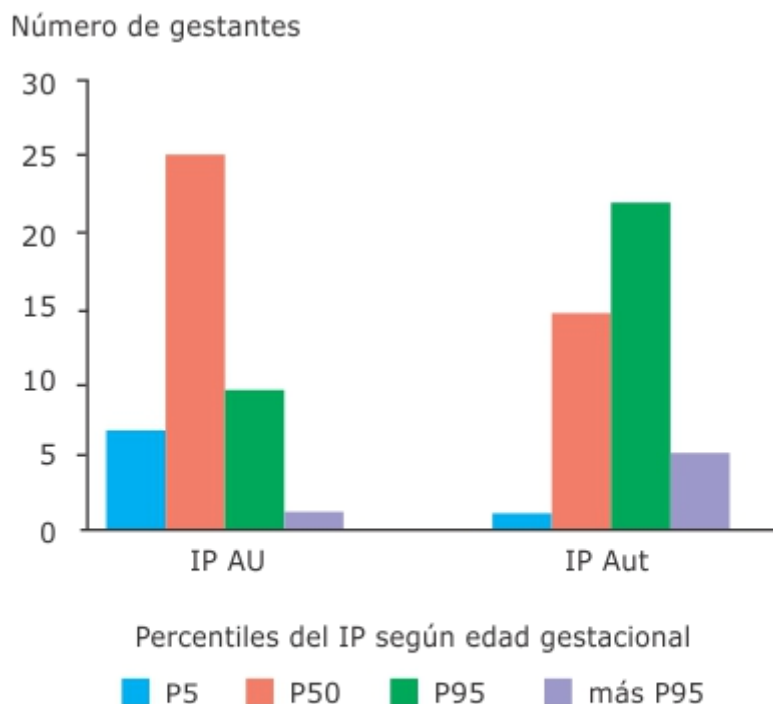


Fig. 1. Índices de pulsatilidad de las arterias umbilical y uterinas, en el tercer trimestre del embarazo en gestantes del municipio Bayamo (diciembre 2011- abril 2012).

El IP promedio de las arterias uterinas correlacionó de manera inversa y significativa con la edad gestacional ($r = -0,34$; $p = 0,009$) (Fig. 2), mientras que los de la arteria umbilical tuvieron igual tendencia, pero no significativa.

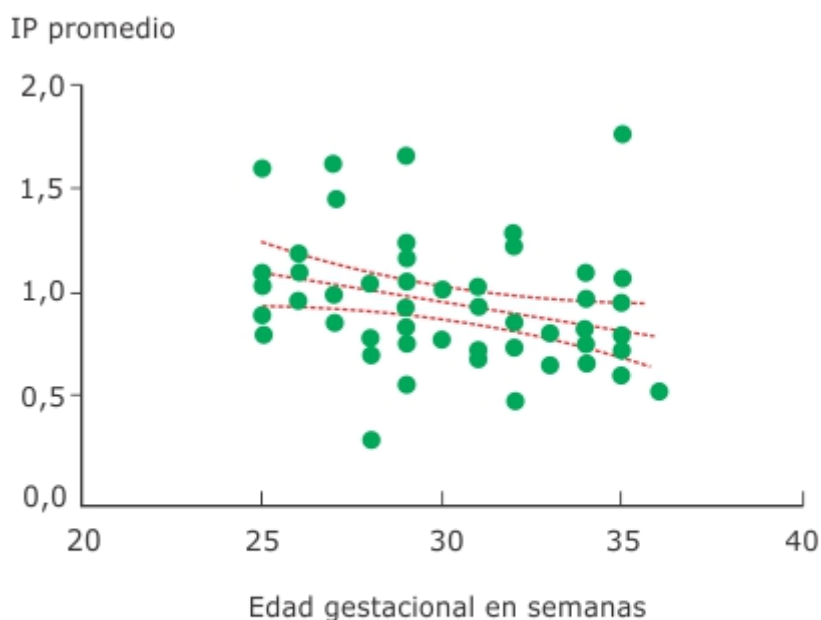


Fig. 2. Índices de pulsatilidad promedio de las arterias uterinas según edad gestacional en embarazadas del municipio Bayamo. (Diciembre 2011-abril 2012).

En la tabla 2 se muestran los resultados de los indicadores del estado redox de las gestantes. La capacidad antioxidante del suero sanguíneo de estas, medida por el potencial reductor del ión férrico, estuvo baja de acuerdo con los valores de referencia de la técnica utilizada. Las concentraciones del ácido úrico fueron muy bajas en poco más del 25 % de las embarazadas y en el resto bajo, al estar los niveles séricos más cercanos al límite inferior del rango fisiológico que al superior (155 a 357 $\mu\text{mol/L}$), no obstante, las correlacionaron de manera directa y significativa con el potencial reductor férrico del suero (tabla 3). Las concentraciones de la vitamina C sérica fueron en más del 75 % de las embarazadas muy superiores al valor considerado como de bajo riesgo (mayor que 16,5 $\mu\text{mol/L}$).

Tabla 2. Indicadores del estado redox de un grupo de gestantes en el tercer trimestre del embarazo. Municipio Bayamo. Diciembre 2011-abril 2012

Indicadores	No.	Media \pm DS	P25	P50	P75
FRP ($\mu\text{mol Fe}^{2+}/\text{L}$)	65	439,38 \pm 93,58	371,47	430,25	490,59
Ácido úrico ($\mu\text{mol/L}$)	65	182 \pm 47,67	149	173	218
Vitamina C ($\mu\text{mol/L}$)	62	49,33 \pm 19,87	32,61	53,36	68,18
Albúmina (g/L)	65	40,47 \pm 4,87	36,6	39,6	43
GSH eritrocitario ($\mu\text{mol/g Hb}$)	65	9,83 \pm 1,35	8,93	9,81	10,9
Actividad SODec (U/mL.min)	58	5,96 \pm 3,18	2,8	5,7	7,8
Actividad CATs (U/mL.min)	59	17,36 \pm 7,87	11,27	15,49	20,66
Índice SODec/CATs	49	0,4 \pm 0,21	0,23	0,39	0,54
MDA+4 HDA ($\mu\text{mol/L}$)	65	0,4 \pm 0,27	0,24	0,34	0,48

Cerca del 75 % de las gestantes tuvieron niveles de albúmina sérica dentro del rango fisiológico, pero más cercanos al límite inferior de este (38 a 64 g/L). Las concentraciones de GSH eritrocitario, el tiol intracelular más importante, se encontraron aumentadas con respecto al rango de valores informados para la técnica utilizada.

La actividad de la enzima SODec fue superior a los valores informados para la técnica en más del 75 % de las gestantes, lo contrario ocurrió con la actividad de la catalasa sérica. El índice SODec/CATs fue inferior a la unidad en todas las embarazadas a las que se le pudo determinar.

Las concentraciones de MDA más el 4-hidroxinonenal, indicador de daño oxidativo a lípidos, estuvieron por debajo de los valores informados para la técnica en más del 75 % de las gestantes. Estas correlacionaron inversa y significativamente con las concentraciones de GSHe, la actividad de la SODec y el índice SODec/CATs. Las concentraciones de la vitamina C sérica correlacionaron también de manera inversa y significativa con los valores promedios del IP de las arterias uterinas, mientras que el índice SODec/CATs correlacionó de manera directa y significativa con el IP de la arteria umbilical (tabla 3).

Tabla 3. Correlaciones entre los biomarcadores del estado redox y entre estos y los valores de los indicadores ultrasonográficos doppler de las gestantes en el tercer trimestre del embarazo. Municipio Bayamo. Diciembre 2011-abril 2012

Variables	GSHe	FRP	SODec	SODec/CATs	IP Aut	IP AU
MDA + 4 HDA	-0,48	-	-0,28	-0,29	-	-
Ácido úrico	-	0,44	-	-	-	-
Vitamina C	-	-	-	-	-0,29	-
SODec/CATs	-	-	-	-	-	0,31

De las variables categóricas del IP promedio de las arterias uterinas, de la umbilical y de los indicadores del estado redox, solo los diferentes niveles del IP de la uterina y de la variable vitamina C, se asociaron de manera significativa (tabla 4).

Tabla 4. Biomarcadores del estado redox de gestantes del municipio Bayamo en el tercer trimestre según los percentiles del IP promedio de las arterias uterinas. Diciembre 2011-abril 2012

Indicador	Parámetro	Total (N=42)		P5		P50		P95				Mayor P95	χ^2	Sign
		Frec	%	Frec	%	Frec	%	Frec	%	Frec	%			
MDA	P25	12	28,6	0	0,0	5	41,7	5	41,7	2	16,7	8,287	0,505	
	P50	9	21,4	0	0,0	3	33,3	5	55,6	1	11,1			
	P75	12	28,6	0	0,0	3	25,0	9	75,0	0	0,0			
	Mayor P75	9	21,4	1	11,1	4	44,4	3	33,3	1	11,1			
SOD	P25	10	23,8	1	10,0	2	20,0	6	60,0	1	10,0	9,002	0,437	
	P50	14	33,3	0	0,0	5	35,7	9	64,3	0	0,0			
	P75	9	21,4	0	0,0	5	55,6	3	33,3	1	11,1			
	Mayor P75	9	21,4	0	0,0	3	33,3	4	44,4	2	22,2			
CAT	P25	12	28,6	1	8,3	4	33,3	7	58,3	0	0,0	8,642	0,470	
	P50	10	23,8	0	0,0	2	20,0	6	60,0	2	20,0			
	P75	12	28,6	0	0,0	4	33,3	7	58,3	1	8,3			

	Mayor P75	8	19	0	0,0	5	62,5	2	25,0	1	12,5		
GSH	P25	11	26,2	1	9,1	3	27,3	6	54,5	1	9,1	7,549	0,580
	P50	11	26,2	0	0,0	3	27,3	8	72,7	0	0,0		
	P75	10	23,8	0	0,0	4	40,0	4	40,0	2	20,0		
	Mayor P75	10	23,8	0	0,0	5	50,0	4	40,0	1	10,0		
FRP	P25	10	23,8	1	10,0	5	50,0	3	30,0	1	10,0	12,36	0,193
	P50	13	31	0	0,0	3	23,1	9	69,2	1	7,7		
	P75	10	23,8	0	0,0	6	60,0	4	40,0	0	0,0		
	Mayor P75	9	21,4	0	0,0	1	11,1	6	66,7	2	22,2		
Ácido úrico	P25	11	26,2	0	0,0	3	27,3	6	54,5	2	18,2	6,664	0,672
	P50	10	23,8	1	10,0	5	50,0	4	40,0	0	0,0		
	P75	11	26,2	0	0,0	3	27,3	7	63,6	1	9,1		
	Mayor P75	10	23,8	0	0,0	4	40,0	5	50,0	1	10,0		
Vit. C sérica	P25	11	26,2	0	0,0	4	36,4	7	63,6	0	0,0	17,75	0,038
	P50	13	31	1	7,7	1	7,7	8	61,5	3	23,1		
	P75	9	21,4	0	0,0	3	33,3	6	66,7	0	0,0		
	Mayor P75	9	21,4	0	0,0	7	77,8	1	11,1	1	11,1		

DISCUSIÓN

De acuerdo con las características de las gestantes incluidas en el estudio, se puede afirmar que la mayoría de estas tuvieron un embarazo sin complicaciones que afectaran el producto.

El carácter de bajo riesgo del embarazo de la mayoría de estas gestantes se confirma en este caso, al analizar la distribución percentilar de los IP de las arterias uterinas y la umbilical según edad gestacional. Coincide con varios autores que consideran el valor del IP promedio de las arterias uterinas y la umbilical por encima del percentil 95 según edad gestacional como anormal,²¹⁻²³ pero no necesariamente se traduce en un valor predictivo positivo, tal como sucedió en este estudio, en que 6 de las gestantes a pesar de tener IP de la AUt superiores al percentil 95 no mostraron la muesca prediastólica, a la que en diversos estudios se le ha atribuido un valor predictivo de preeclampsia o restricción del crecimiento intrauterino.²⁴

A diferencia de nuestro estudio, en otro realizado en Cuba, donde se muestran los resultados del IP de las arterias uterinas de gestantes con riesgo de preeclampsia-eclampsia en la semana 22 y seguimiento en la semana 26, se utilizaron como valores de corte del IP, mayores que 1,²⁵ sin justificar dicho valor en correspondencia con los referidos en varios artículos revisados.^{21,22,26}

Por su parte, en este estudio como ocurre en los embarazos normales,^{22,23} el IP promedio de las arterias uterinas de las embarazadas experimentó una disminución significativa de los valores con el incremento de la edad gestacional.

La disminución, aunque no significativa de los valores del IP de la arteria umbilical que según los autores consultados también decrece con la edad gestacional a partir de la semana 16, se atribuye al tamaño y/o al relativamente amplio rango de edad gestacional de esta muestra.

Los resultados de la evaluación del estado redox de las gestantes del estudio concuerdan con los de la evaluación del flujo útero-placentario y feto-placentario. A pesar de que la capacidad antioxidante del suero medida por el potencial reductor férrico del suero fue baja, la realidad pudiera ser otra si tenemos en cuenta que las concentraciones séricas de la vitamina C que contribuyen a los valores del FRP fueron altas y se asociaron de manera inversa y significativa con el flujo sanguíneo. Además con respecto al ácido úrico, se ha afirmado que conjuntamente con la albúmina contribuyen de manera importante a la capacidad antioxidante del suero.²⁷

Como era de esperar de acuerdo con el resultado anterior se encontró una dependencia de los diferentes parámetros de la variable IP de la arteria uterina y de los del estado de la vitamina C sérica. Es bien conocido que el ácido ascórbico o vitamina C es el antioxidante hidrosoluble que se encuentra en mayores cantidades en el plasma de la sangre humana.²⁸ Al respecto se ha afirmado que conjuntamente con la vitamina E protege a los lípidos contra daños peroxidativos, porque destruye las moléculas de superóxido y de otras formas reactivas del oxígeno, contribuyen a reducir el estrés oxidativo y a promover un mejor flujo sanguíneo, el suplemento de nutrientes y el crecimiento fetal.^{29,30} En el caso de la vitamina C en específico se ha informado que mejora la vasodilatación de origen endotelial.²⁸

Por otra parte la elevada actividad de SODec total, los valores del índice SODec/CATs menores que la unidad y las bajas concentraciones de los productos de la lipoperoxidación medidos, contribuyeron a un buen estado reductor extracelular, lo cual se corresponde con un buen ambiente reductor intracelular si tenemos en cuenta que las concentraciones de GSH eritrocitario fueron altas, lo que implica un menor flujo de especies reactivas hacia el compartimiento extracelular y por consiguiente una buena función endotelial.^{31,32}

Está bien fundamentado el papel regulador de la bioactividad del óxido nítrico (NO) sobre los vasos sanguíneos y la placenta. El NO inhibe la activación plaquetaria, promueve la dilatación de la vasculatura en estas estructuras, y antagoniza la acción de los vasoconstrictores, disminuyendo de esta forma la resistencia vascular.^{31,33,34} Los radicales libres reducen la bioactividad del NO por distintas vías. La principal es el radical anión superóxido, que da lugar al peroxinitrito, un potente prooxidante.³⁵

De los resultados, se concluye que el comportamiento de los biomarcadores del estado redox se corresponde con un adecuado estado antioxidante y con el estado del flujo útero-placentario, no obstante, a que solo las concentraciones de la vitamina C se asociaron con este.

Agradecimientos

Agradecemos a la MSc. Yeneisy Lanyau Domínguez y a la Téc. María Eugenia Quintero Alejo, del Instituto Nacional de Nutrición e Higiene de los Alimentos (INHA), por su contribución en la determinación de las concentraciones de la vitamina C.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Briones-Garduño JC, Díaz de León-Ponce M, Briones-Vega CG. Monitoreo de la paciente obstétrica de alto riesgo. Rev Mex Anestesiología [serie en Internet]. 2011 abril-junio [acceso 2 Dic 2011];34(S1):106-7. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2011/cmas111aa.pdf>
2. Biondi C, Pavan B, Lunghi L, Fiorini S, Vesce F. The role and modulation of the oxidative balance in pregnancy. Curr Pharm Des [serie en Internet] 2005 [acceso 18 Abr 2012];11(16):2075-89. Disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15974960>
3. García VE. Fisiología del Embarazo y Fetal. [acceso 8 Nov 2011]. Disponible en: <http://es.scribd.com/doc/8329448/Fisiologia-Del-Embarazo-y-Fetal>
4. Rodríguez MV, García JF, Sánchez-Vegazo MA, Giménez I, Roig AE, Manzanera G. Doppler fetal y desprendimiento prematuro de placenta. Prog Obstet Ginecol [serie en Internet]. 2011 [acceso 22 Feb 2013];doi:10.1016/j.pog.2011.04.002. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304501311001415>
5. Del Río HM. Hemodinámica fetoplacentaria en el CIUR. Implicaciones clínicas del doppler del istmo aórtico [tesis doctoral]. Barcelona: Universidad de Barcelona. División de Ciencias de la Salud. Facultad de Medicina. Departamento de Obstetricia y Ginecología; 2007. Disponible en:

http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/2476/MDRH_TESIS.pdf;jsessionid=E9472E1A1A2DB48DCABA675FC22FBC70.tdx2?sequence=1

6. Victoria-Gómez PA. Valoración por ultrasonografía Doppler en medicina materno-fetal. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* [serie en Internet]. 2006 [acceso 18 Abr 2012];57(3):190-200. Disponible en: <http://redalyc.uaemex.mx/src/inicio/ArtPdfRed.jsp?iCve=195214319007>

7. Siddiqui IA, Jaleel A, Tamimi W, Hanan MF, Al Kadri. Role of oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet* [serie en Internet]. 2010 nov [acceso 19 Abr 2012];82(5):469-74. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20549510>

8. Lunghi L, Ferretti M, Medici S, Biondi C, Vesce F. Control of human trophoblast function. *Reproductive Biology and Endocrinology* [serie en Internet]. 2007 febrero 8 [2 May 2012];5:6. Disponible en: <http://www.rbj.com/content/5/1/6>

9. Parra M, Rodrigo R, Barja P, Bosco C, Fernández V, Muñoz H, et al. Screening test for preeclampsia through assessment of uteroplacental blood flow and biochemical markers of oxidative stress and endothelial dysfunction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2005;193: 148691.

10. Gómez SI, Piccione EA, Feldstein CA, Romero JC. Las "respuestas lentas" a la angiotensina II, la activación de la proteína Src y del factor de crecimiento epidérmico en la génesis de la hipertensión esencial. *Rev argent cardiol* [serie en Internet]. 2005, [citado 28 Feb 2013];7(6):457-62. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1850-37482005000600011&lng=es&nrm=iso

11. Burton GJ and Jauniaux E. Oxidative stress. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011 June;25(3):287-99.

12. Beutler E, Duron O, Nelly B. Improved methods for determination of blood glutathione. *J Lab Clin Med*. 1963; 61:882-90.

13. Esterbauer H., Cheeseman K.H. Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. *Meth Enzymol*. [serie en Internet]. 1990 [acceso 12 Feb 2009];186: 407-21. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/0076-6879\(90\)86134-H](http://dx.doi.org/10.1016/0076-6879(90)86134-H)

14. Nino HV, Shaw W. Vitamins. In: Tietz NW (ed.). *Fundamental of clinical chemistry*. Philadelphia: WB Saunders Co.; 1982. p. 542564.

15. Trivedi RC, Rebar L, Berka E, Strong L. Serum uric acid by enzymatic colorimetric method. *Clin. Chem*. 1978;24(11):1908-11.

16. Thomas L. Albumine. *Clinical Laboratory Diagnostics. Use and assessment of Clinical Laboratory Results*. First Edition. Germany: Editorial TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, frankfurt Main; 1998. p. 652.

17. Bahr P, Basulto Y. El Potencial Reductor Férrico (FRAP). Un ensayo para evaluar la capacidad antioxidante en suero. *Rev Correo Científico Méd Holguín*. 2004;8(4).

18. Boehringer Mannheim. *Biochemical Information. A revised biochemical reference sources Enzymes for routine*, 1st ed. Germany: Boehringer Mannheim; 1987.

19. Taysi S, Polat F, Gul M, Sari RA, Bakan E. Lipid peroxidation, some extracellular antioxidants, and antioxidants enzymes in serum of patients with rheumatoid arthritis. *Reumatol Int.* 2002;21:200-4.

20. Medina CN, Figueroa DH, Guzmán HM. Valores de referencia del índice de pulsatilidad de las arterias uterina y umbilical durante el embarazo. *Ginecol Obstet Méx [serie en Internet]*. 2006 octubre [acceso 12 Ene 2013];74(10):509-15. Disponible en: http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=38916&id_seccion=407&id_ejemplar=4014&id_revista=40

21. Santiago C, Manzanares S, Díaz F, Montoya F. Valor predictivo del estudio Doppler uteroplacentario después de la semana 26 para el desarrollo de complicaciones perinatales en gestantes de alto riesgo. *Clin Invest Gin Obst [serie en Internet]*. 2002 [fecha de acceso 22 junio 2012];29(4):122-7. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es/revistas/clinica-e-investigacion-ginecologia-obstetricia-7/valor-predictivo-estudio-doppler-uteroplacentario-despues-semana-13030880-originales-2002> <http://www.elsevier.es/en/node/2017445>

22. Peña DH, Camacho DM, Escobedo AF. Velocimetría Doppler de las arterias uterinas en el embarazo. *Rev Esp Med Quir [serie en Internet]* 2008 [acceso 12 Jun 2012];13(4):177-80. Disponible en: http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=57101&id_seccion=2124&id_ejemplar=5777&id_revista=131

23. Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee, Berkley E, Chauhan SP, Abuhamad A. Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol [serie en Internet]*. 2012 abril [acceso 4 Dic 2012];206(4):300-8. Disponible en: <http://hinarigw.who.int/whalecomwww.sciencedirect.com/whalecom0/science/article/pii/S0002937812000518>

24. Sáez ON, Carvajal CJ. Tamizaje y prevención de preeclampsia guiado por Doppler de arterias uterinas: revisión sistemática de la literatura. *Rev Chil Obstet Ginecol [serie en Internet]*. 2012 [acceso 18 Ene 2013];77(3):235-42. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rchog/v77n3/art11.pdf>

25. Suárez JA, Cabrera MR, Gutiérrez MM, Corrales GA, Cairo GV, Rodríguez RL. Resultados de la atención a pacientes con riesgo de preeclampsia-eclampsia. *Rev Cubana Obstet Ginecol [serie en Internet]*. 2012 jul-set [acceso 15 Ene 2013];38(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2012000300003&lng=pt&nrm=iso&tlng=es

26. Mohamed AM, Nodarse RA, Pérez JM, Pouymiró BT, Guzmán PR, Nápoles M, et al. Valor de la flujometría Doppler de arterias uterinas para la predicción de algunas complicaciones en gestantes con hipertensión arterial crónica. *Rev Cubana Obstet Ginecol [serie en Internet]*. 2007 [acceso 18 Ene 2013];33(2). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/gin/vol33_2_07/gin02207.html

27. Quintanar MA, Calderón S. La capacidad antioxidante total. Bases y aplicaciones. *REB [serie en Internet]*. 2009 sept [acceso 19 Feb 2013];28(3):89-101. Disponible en: <http://redalyc.uaemex.mx/redalyc/pdf/490/49016098004.pdf>

28. Beneficios de la vitamina C en fumadores con enfermedad coronaria. *Rev Panam Salud Pública [serie en Internet]*. 2000 Nov [acceso 25 Ene 2013];8(5):357.

Disponible en: http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892000001000010&lng=en

29. Al-Guborya KH, Fowlerb PA, Garrelc C. The roles of cellular reactive oxygen species, oxidative stress and antioxidants in pregnancy outcomes. *Int J Biochem Cell Biol* [serial on the Internet] 2010 oct [cited 2011 Dic 2]; 42:42(10):1634-50. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20601089>

30. Jain SK, Wise R, Yanamandra K, Dhanireddy R, Bocchini JA. The effect of maternal and cord-blood vitamin C, vitamin E and lipid peroxide levels on newborn birth weight. *Mol Cell Biochem* [serial on the Internet]. 2008 feb [cited 2010 Abr 29]; 309(1-2):217-21. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18049868>

31. Ottaviano FG, Handy DE, Loscalzo JL. Redox regulation in the extracellular environment. *Circ J* [serial on the Internet]. 2008 jan [cited 2011 Oct 6]; 72(1):1-16. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18159092>

32. Shane RT, Paul KW, Grant RD. Redox control of endothelial function and dysfunction: molecular mechanisms and therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal* [serial on the Internet]. 2008 oct [cited 2011 Oct 27]; 10(10):171365. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18707220>

33. Zhenyu Q, Krzysztof JR, Tohru F, Neal LW. Extracellular superoxide dismutase (ecSOD) in vascular biology: an update on exogenous gene transfer and endogenous regulators of ecSOD. *Translational Res* [serial on the Internet]. 2008 feb [cited 2012 Dic 26]; 151(2):68-78. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18201674>

34. Sosa-Canache BA, Colmenares Barreto KB, Duin Balza AC, Hernández-Hernández R. Niveles séricos de nitritos-nitratos en embarazadas con hipertensión gestacional y en pacientes con embarazos no complicados. *Revista Latinoamericana de Hipertensión*. [serie en Internet]. 2012 diciembre 20 [acceso 25 Ene 2013]; 7(1):1-6. Disponible en: http://www.revistahipertension.com/rh_7_1_2012/niveles_sericos_embarazadas.pdf

35. Camacho E, Silva JA, Israel A. Efecto del tempol en la Preeclampsia experimental. *Revista Facultad de Farmacia*. [en línea] 2011 [acceso 2013 Ene 27]; 74(2):17-24. Disponible en: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ff/article/view/1541

Recibido: 15 de agosto de 2013.

Aprobado: 30 de agosto de 2013.

Elio Felipe Cruz Manzano. Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Filial de Ciencias Médicas "Dr. Efraín Benítez Popa". Carretera Central vía a Santiago de Cuba Km 3½. Bayamo. Granma, Cuba. CP. 85100. Correo electrónica: eliocruz@infomed.sld.cu