

Estrés oxidativo y antioxidantes: efectos en el embarazo

Oxidative stress and antioxidants: effects on pregnancy




¹**Dra. Sofía de los Ángeles Mora Agüero**

Investigadora independiente, Heredia, Costa Rica
sofimo2291@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0001-5032-6760>


²**Dra. Ana Sofía Zeledón Aguilera**

Investigadora independiente, Heredia, Costa Rica
sofiazeledon@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0001-6542-4240>

³**Dra. Tatiana Vargas Rubio**

Investigadora independiente, Heredia, Costa Rica
tavaru0309@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-4635-7975>

RECIBIDO

CORREGIDO

ACEPTADO

01/04/2019

07/04/2019

16/04/2019

RESUMEN

El oxígeno es un elemento importante del cual depende la vida de los organismos aerobios. Sin embargo, también es responsable de la degeneración que se puede dar a nivel celular en nuestro organismo, generando alteraciones orgánicas y funcionales.

Se puede afirmar que, en cantidades leves, los radicales libres no son nocivos para el cuerpo humano y más bien son parte de procesos beneficiosos para el organismo, pero conforme aumentan y se acumulan se genera el estrés oxidativo, siendo este coadyuvante de la progresión y evolución de enfermedades degenerativas.

En el embarazo saludable es normal que se presente un aumento en la producción de radicales libres debido de la actividad placentaria, sin embargo, esto puede sobrepasar a estrés oxidativo si se presentan estímulos nocivos endógenos o exógenos que contribuyan a la carga de radicales libres. Se pueden desarrollar complicaciones como infertilidad o subfertilidad, aborto, preeclampsia, diabetes gestacional o ruptura prematura de membranas.

Es importante mantener un equilibrio oxidante-antioxidante debido a los desenlaces desfavorables, en madre o feto, que pueden tener las patologías mencionadas.

PALABRAS CLAVE: antioxidantes; radicales libres; embarazo; estrés oxidativo; especies reactivas de oxígeno.

¹Médico general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED).
Código médico 14657
sofimo2291@gmail.com

²Médico general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED).
Código médico 14569
sofiazeledon@gmail.com

³Médico general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED).
tavaru0309@gmail.com

ABSTRACT

Oxygen is an important element on which the life of aerobic organisms depends. However, it is also responsible for the degeneration that can occur at the cellular level in our organism, generating organic and functional alterations. It can be affirmed that in slight quantities, free radicals are not harmful to the human body and are rather part of beneficial processes for the organism, but as they increase and accumulate, oxidative stress is generated, this assist the progression and evolution of degenerative diseases. In healthy pregnancy it is normal that there is an increase in the production of free radicals due to placental activity, however this may exceed oxidative stress, if harmful endogenous or exogenous stimuli that contribute to the loading of free radicals are present, they may be develop complications such as infertility or subfertility, abortion, preeclampsia, gestational diabetes or premature rupture of membranes.

It is important to maintain an antioxidant-antioxidant balance due to the unfavorable outcomes, in the mother or fetus, that the aforementioned pathologies may have.

KEYWORDS: Antioxidants; free radicals; pregnancy; oxidative stress; reactive oxygen species.

INTRODUCCIÓN

La presencia de radicales libres en materiales biológicos fue descubierta hace aproximadamente 50 años . Desde entonces, múltiples estudios se han realizado con el fin de conocer los efectos que estos tienen sobre el cuerpo humano. Se ha determinado que cumplen funciones tanto beneficiosas como perjudiciales para el organismo, como el desarrollo de patologías crónicas, degenerativas y cancerígenas.

Los radicales libres son moléculas, átomos o iones, que su concentración se modifica según los balances internos que logre realizar el organismo, en exceso de radicales libres, los cuales son oxidativos, se presenta el estado de estrés oxidativo, este es el responsable de las consecuencias patológicas.

Es importante conocer su desenlace bioquímico, debido al impacto que genera en la salud humana y su relación con el medio ambiente.

En estado de gestación las complicaciones pueden ser desde la fertilidad en ambos sexos, hasta complicaciones periparto. El objetivo de este análisis es exponer los distintos mecanismos por los que se genera el estrés oxidativo en relación con sus complicaciones en personas no gestantes, pero más a fondo recalcar su relación con los distintos estadios del embarazo (1,2).

MATERIALES Y MÉTODOS

Para la elaboración de esta revisión, se buscó bibliografía en Pubmed con los términos “radicales libres y embarazo”, “antioxidantes” y “estrés oxidativo”. La búsqueda se enfocó en asociar dichos temas. Sólo se tomaron en cuenta artículos que se encontraban en inglés o español. Una vez clasificada la información, se redactó el siguiente artículo de revisión.

GENERALIDADES

Dentro del cuerpo humano, a nivel intra y extracelular, ocurren reacciones moleculares fisiológicas, en las cuales es necesario que se realice transferencia de electrones. Éstas se pueden dar con o sin participación enzimática o algunas mediadas por iones metálicos de transición, lo cual se explica más adelante (3).

Esta condición se presenta de manera constante en el cuerpo. Desde el punto de vista químico, los radicales libres son componentes que contienen en su estructura uno o más electrones no apareados. El término "radical libre" se relaciona a una reactividad mayor, en comparación con moléculas cuyos átomos se encuentran unidos entre sí por enlaces de covalencia. La molécula que se encuentra en condición de radical libre se vuelve más reactiva, por ende posee una vida media de microsegundos, por lo que interactúa rápidamente con moléculas aledañas (3,4,5).

Existen dos diferentes clasificaciones de radicales libres: Especies Reactivas de Oxígeno (ERO) y Especies Reactivas de Nitrógeno (ERN). Estos son formados a partir de tres mecanismos:

1. Transferencia de electrones, en la que se produce transmisión de un electrón desde una molécula a otra.
2. Pérdida de un electrón en una molécula.
3. Ruptura homolítica de un enlace covalente de cualquier molécula, de manera que cada fragmento resultante conserva un electrón de los apareados en el enlace.

Una vez que se forma el radical libre y logra obtener un electrón de alguna molécula cercana (reducción) para

estabilizarse, la molécula que era estable y pierde su electrón (oxidación), ahora se convierte en un radical libre y se inicia así una reacción en cadena (3,5).

Las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, pueden provenir desde fuentes intrínsecas como de mitocondrias, lisosomas, peroxisomas, retículo endoplásmico y membrana celular o citoplasmática, mediante reacciones de activación celular, inmunológicas, inflamatorias, isquémicas, infecciosas, cancerígenas, ejercicio excesivo, estrés mental o envejecimiento. También producirse a partir de factores externos como contaminación ambiental, exposición a radiaciones ionizantes, consumo de tabaco o alcohol, algunos medicamentos, aditivos químicos en alimentos procesados, métodos de cocción (ahumados o reutilización de aceites) y exposición a xenobióticos (pesticidas, herbicidas y fungicidas) (3,6). Procesos biológicos como la fosforilación, activación de factores de transcripción, apoptosis, diferenciación celular, inmunidad, desarrollo folicular, esteroidogénesis y defensa celular contra microorganismos, dependen de una producción apropiada y baja de especies reactivas de oxígeno. Esto quiere decir que concentraciones bajas de radicales libres juegan un rol importante en la señalización intracelular y la defensa contra patógenos. Sin embargo, cuando estas aumentan en cantidad, pueden empezar a mostrar efectos nocivos en estructuras celulares como membranas celulares, lípidos y lipoproteínas que provocan la peroxidación lipídica (degradación oxidativa de los lípidos), proceso que genera productos finales con potencial mutagénico y citotóxico como el malondialdehído (6,7).

A nivel de las proteínas, estas pueden sufrir cambios conformacionales determinando pérdida o incapacidad funcional de su actividad enzimática. En cuanto al ADN, lesiones perniciosas que pueden ser responsables de procesos mutagénicos, a pesar de los mecanismos celulares de defensa.

Si los mecanismos comentados previamente no son controlados, se puede presentar estrés oxidativo, el cual puede ser responsable de inducir enfermedades crónicas, degenerativas, acelerar el proceso de envejecimiento o desarrollar patologías agudas (6,7).

Como se mencionó previamente, la formación de radicales libres se puede producir por medio de dos tipos de reacciones:

- **Enzimáticas**

Las enzimas oxidativas involucradas son la Xantina-oxidasa, indolamindioxigenasa, triptofano-dioxigenasa, mieloperoxidasa, galactosa oxidasa, ciclooxigenasa, lipoxigenasa, monoamino-oxidasa y NADPH oxidasa. Estas son capaces de formar especies reactivas de oxígeno debido a la cadena respiratoria celular, a la síntesis de prostaglandinas, a la fagocitosis y al sistema de citocromo P450 (7,8).

- **No Enzimáticas**

Sucedan cuando el oxígeno reacciona con compuestos orgánicos o cuando las células se exponen a radiaciones ionizantes, así como durante la respiración mitocondrial (7).

En condiciones fisiológicas, el organismo neutraliza los radicales libres mediante distintas reacciones en las que se ven involucrados los antioxidantes, estas se

llaman reacciones REDOX que permiten mantener la homeostasis celular (2,3).

BALANCE OXIDANTE - ANTIOXIDANTE

Los radicales libres y los metabolitos derivados de los radicales libres (lo cuales químicamente no son radicales libres, pero que sí son altamente prooxidantes y capaces de generar radicales libres durante su metabolismo), existen a nivel celular y de tejidos, en pequeñas cantidades, pero sí son detectables. Estas concentraciones dependen del balance que se genere entre su producción y su descarte mediante antioxidantes. Ya sea en medio hidrofílico o hidrofóbico, los antioxidantes son moléculas que pueden neutralizar las especies reactivas, interactúan de manera rápida y directa sobre el radical libre para destruirlo o donarle un electrón convirtiéndose él en un radical libre nuevo. Esta condición lo vuelve menos reactivo, con una vida media más prolongada, pero menos dañino que el radical que inicialmente neutralizó, y que eventualmente se puede neutralizar con otro antioxidante o mediante mecanismos que finalizan con su estado radical (2,8,9,10).

Existen distintos tipos de antioxidantes endógenos que dependen según el tejido en que se encuentren y también hay antioxidantes exógenos, que de igual manera se oxidan al neutralizar al radical libre, conociéndose como moléculas suicidas, por lo que su reposición, mediante alimentos, debe de ser constante (2,8).

Como se mencionaba, las sustancias antioxidantes pueden ser endógenos o exógenos:

Exógenos

- **Alfa tocoferol** (vitamina E). Neutraliza el oxígeno singlete, captura radicales libres del hidroxilo, captura O₂, neutraliza peróxidos.
- **Beta carotenos**. Neutraliza el oxígeno singlete.
- **Ascorbato (vitamina C)**. Neutraliza el oxígeno singlete, captura radicales libres del hidroxilo, captura O₂, regenera la forma oxidada de la vitamina E.
- **Flavonoides y licopenos**.

Endógenos (generalmente suceden en colaboración de iones metálicos de transición)

- **Catalasa**. Presenta dos funciones importantes: catalítica y peroxidativa, y forma parte del sistema catalasa/superóxido dismutasa, el cual actúa cuando existen altas concentraciones de peróxido de hidrógeno.
- **Superóxido dismutasa**. Tienen como cofactores el cobre, zinc, hierro y manganeso. Estas enzimas dismutan el oxígeno y su principal función es la protección contra el anión superóxido.
- **Glutación peroxidasa**. Es una enzima dependiente de selenio, cataliza la reducción del peróxido de hidrógeno a lipoperóxido.

Estos antioxidantes pueden disminuir los efectos nocivos de los radicales libres, de manera directa o indirecta actuando propiamente sobre ellos, inhibiendo la actividad o expresión que generan (2, 8, 9,10).

Por lo tanto, ya sea mediante actividad endógena o exógena, las células pueden contrarrestar los niveles bajos de

radicales libres para evitar efectos nocivos. Sin embargo, durante períodos de estrés ambiental o disfunción celular, las especies reactivas pueden aumentar y la respuesta defensora de los antioxidantes se puede ver incapaz de mantener el balance homeostático generando un estado de estrés oxidativo (9).

EFFECTOS DE LOS RADICALES LIBRES EN EL CUERPO HUMANO

Cuando dichos radicales se encuentran a niveles bajos o moderados, juegan un papel beneficioso para las células, además, participan en la regulación de señales en cascada a nivel intracelular en distintas células como fibroblastos, células endoteliales, células de la musculatura lisa y tejido tiroideo. Probablemente la acción más conocida, es la señalización mediante óxido nítrico. Este último es importante como mensajero entre células con el fin de mantener el flujo sanguíneo adecuado, participa en el proceso de trombosis, interviene en la función neural e induce la respuesta mitogénica (6).

Por otro lado, el estrés oxidativo se define como un desbalance a nivel celular en la producción de especies reactivas de oxígeno y la contrapuesta de mecanismos antioxidantes, esto ya sea por aumento de la producción de especies reactivas o por déficit de estas defensas antioxidantes. Todo esto genera alteraciones de la relación estructura - función de los órganos, sistema o grupo celular especializado, produciendo enfermedades crónicas o degenerativas, así como acelerar del proceso de envejecimiento e induciendo la aparición enfermedades agudas (6,8,11).

Se ha encontrado amplia relación entre la presencia de estrés oxidativo y el desarrollo de las siguientes patologías:

- **Cáncer**

A pesar de que el desarrollo del cáncer es un sistema complejo, se sabe que requiere alteraciones tanto moleculares como celulares, mediadas por agentes exógenos o endógenos. Se conoce que el daño oxidativo sobre el ADN es un estímulo responsable para el desarrollo de patologías oncológicas (6).

- **Enfermedad cardiovascular**

La enfermedad cardiovascular se caracteriza por una etiología multifactorial: hipercolesteronemia, hipertensión, diabetes, sedentarismo, fumado, dieta desbalanceada y estrés. Los ácidos grasos poliinsaturados que se encuentran en las lipoproteínas son vulnerables a la oxidación de radicales libres, por lo que favorece la aterogénesis. Debido a esto, el estrés oxidativo tiene un efecto directo y clave para el desarrollo de aterosclerosis (6,12).

- **Enfermedades neurológicas**

El estrés oxidativo se ha relacionado con el desarrollo de enfermedades como Parkinson, Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple y depresión. El sistema nervioso central (incluyendo el cerebro, espinal dorsal y nervios periféricos), es alto en contenido de ácidos grasos insaturados e hierro, además, tiene una alta actividad aeróbica que lo hace susceptible al daño oxidativo (6).

- **Enfermedades respiratorias**

El asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica son condiciones asociadas con inflamación de las vías respiratorias, a pesar de que los

componentes de las respuestas inflamatorias y el sitio de inflamación difieren entre ambos.

Por ejemplo, en el asma, ciertas células (macrófagos, neutrófilos y basófilos) de la vía respiratoria producen grandes cantidades de especies reactivas de oxígeno, lo que puede resultar en daño oxidativo directo sobre las células epiteliales.

El fumar cigarro es un factor de riesgo importante para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, además de ser un potente oxidante debido a que el cigarro presenta oxidantes y además promueve la producción de especies reactivas de oxígeno por parte de los macrófagos alveolares (13).

Hay datos de que enfermedades como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, determinadas por procesos inflamatorios sistémicos y locales se relacionan con estrés oxidativo (6).

- **Artritis reumatoidea**

Esta es una enfermedad inflamatoria crónica, que afecta las articulaciones y sus tejidos alrededor, se caracteriza por la presencia de macrófagos e infiltración de células T activadas. Los radicales libres influyen en esta patología en cuanto a la iniciación y progresión de la misma (6).

- **Enfermedades renales**

La presencia de radicales libres induce el reclutamiento de células inflamatorias y la producción de citoquinas proinflamatorias. Cuando este estímulo actúa de manera persistente sobre el tejido renal, se genera inicialmente un estado de inflamación con posterior abundancia de tejido fibrótico que potencialmente conlleva a falla renal (6).

RADICALES LIBRES EN EL EMBARAZO

El embarazo es un estado de estrés oxidativo, se cree que es debido al incremento por parte de la placenta en cuanto a la actividad mitocondrial y producción de especies reactivas de oxígeno. La producción de especies reactivas de oxígeno se da con el fin de producir señales de transducción o combatir patógenos.

Durante estadios tempranos del embarazo, el ambiente intrauterino (feto y placenta) se considera hipóxico. La placenta depende de nutrición histotrófica (succión de nutrientes desde el medio exterior), por lo que recibe el oxígeno de la circulación materna, el cual presenta un gradiente de concentración entre la madre y el feto. A finales del primer trimestre, la tensión de oxígeno comienza a aumentar, por lo que las especies reactivas de oxígeno también se elevan. Este momento se relaciona con un incremento en la producción de ARN mensajero de enzimas antioxidantes para generar un balance. El cambio en la tensión de oxígeno que se menciona, es importante para la implantación embrionaria y la angiogénesis placentaria, que más adelante determina el crecimiento fetal.

El desarrollo de estrés oxidativo depende de qué tan severo sea el cambio tensional de oxígeno y de la efectividad de los antioxidantes placentarios. Por lo que se puede concluir que juega un papel fisiológico o patológico según sean las condiciones (14,15).

Existen procesos importantes de la fertilidad y el embarazo que se pueden influenciar por el estrés oxidativo, como maduración del ovocito, esteroidogénesis ovárica, ovulación, implantación,

formación del blastocisto, luteólisis y el mantenimiento del cuerpo lúteo (15).

El estrés oxidativo se ha relacionado con alteraciones reproductivas y del embarazo como infertilidad o subfertilidad, aborto, preeclampsia, diabetes gestacional o ruptura prematura de membranas.

• Fertilidad

Se ha reportado baja motilidad espermática, relacionada con altos niveles de especies reactivas de oxígeno. La calidad del ovocito también se ve afectada en la presencia de estrés oxidativo. Hay estudios que demuestran que la calidad de los ovocitos mejora con suplementación de antioxidantes como vitamina C y E.

La subfertilidad (parejas que han logrado inicialmente un embarazo y posteriormente, presentan dificultades para concebir), se ha asociado con el fumado y el consumo de licor, ambas actividades son capaces de incrementar la cantidad de especies reactivas de oxígeno en el organismo.

También se sabe la influencia que tiene un índice de masa corporal aumentado a nivel materno sobre la fertilidad. Esto debido, a que procesos fisiológicos de adaptación metabólica durante el embarazo, se exacerban, tales como resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia y regulación a la alta de la cascada inflamatoria. Se sabe que el tejido adiposo se comporta como un órgano endocrino, ya que regula la producción de hormonas que influyen en la reproducción del hombre y de la mujer (1,16).

• Aborto

La mayor cantidad de los abortos se relaciona con alteraciones genéticas o

cromosomales en el ebrión, éstas en su mayoría suceden en el primer trimestre. En condiciones de ausencia patológica, existe evidencia de aumento en la actividad del ARN mensajero y la actividad de enzimas antioxidantes. El incremento del estrés oxidativo y la deficiencia de defensas antioxidantes se relacionan con los abortos del primer trimestre. También se menciona sobre el aumento de especies reactivas de oxígeno en madres con abortos recurrentes en comparación con controles (1,17).

- **Preeclampsia**

La preeclampsia se presenta en aproximadamente un 4,6% de los embarazos a nivel mundial y es una enfermedad caracterizada por la instauración de proteinuria e hipertensión o hipertensión y fallo orgánico con o sin proteinuria después de la semana 20 de gestación, en una mujer previamente normotensa (14,18).

En cuanto a su fisiopatología comprende factores maternos y feto/placentarios. Se presenta como anomalías en el desarrollo de la vasculatura placentaria a inicios del embarazo que pueden resultar en baja perfusión, hipoxia o isquemia, lo que posteriormente promueve la liberación de factores antiangiogénicos en la circulación materna que alteran la función endotelial sistémica de la madre y causa hipertensión y otras patologías en diversos órganos.

La exposición materna al trofoblasto placentario puede ser responsable de desencadenar una respuesta inflamatoria sistémica en la madre, con aumento del factor de necrosis tumoral alfa, el cual contribuye al estado de estrés oxidativo mediante el aumento de radicales libres.

También se aprecia aumento de la peroxidación lipídica, con duplicación de la presencia de malondialdehído citado como factor mutagénico.

Además, existen factores de riesgo para el desarrollo de preeclampsia como obesidad, resistencia a la insulina e hiperlipidemia que promueven un ambiente de estrés oxidativo materno impulsando al desarrollo de la disfunción endotelial.

A pesar de estar claro que el estrés oxidativo juega un papel importante en el desarrollo de la enfermedad, el evento preciso desencadenante de la preeclampsia continua en estudio (19, 20).

- **Diabetes gestacional**

Fisiológicamente el embarazo atarviesa por cambios metabólicos que aseguran el desarrollo fetal y se acompaña de un estado no patológico de resistencia a la insulina debido a factores diabetogénicos secretados por la placenta como hormona de crecimiento, hormona liberadora de corticotropina, lactógeno placentario, prolactina y progesterona.

Esta patología se instaura durante el embarazo en aquellas mujeres que su función pancreática es insuficiente para contrarrestar la resistencia insulínica fisiológica de la gestación.

La presencia de diabetes gestacional se caracteriza por disfunción endotelial y especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, dichos factores contribuyen en la progresión de la enfermedad. Incluso, debido a la similitud fisiopatológica con la preeclampsia, cuando se diagnostica diabetes gestacional incrementa el riesgo 4 veces de que se desarrolle preeclampsia. (14,21).

En cuanto a la fisiopatología de la diabetes mellitus gestacional, a pesar de la evidencia limitada, esta se encuentra en relación estrecha con la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2, en la cual el estrés oxidativo está bien documentado mediante el incremento de biomarcadores de especies reactivas de oxígeno. El estado hiperglicémico, se relaciona con producción aumentada de radicales libres mediante mecanismos como glucosilación no enzimática, autooxidación de la glucosa y activación intracelular de la vía del poliol, siendo todos estos mecanismos desfavorecedores para la presentación clínica.

Se encuentra poco claro si el mal control glicémico en la diabetes mellitus gestacional, se asocia con la presencia de estrés oxidativo como lo hace en la diabetes mellitus tipo 2, además de ser necesarios más estudios con respecto al evento que desencadena y favorece la progresión de dicha enfermedad (22).

- **Ruptura prematura de membranas**

La ruptura prematura de membranas se define como ruptura de las membranas ovulares antes de las 37 semanas de edad gestacional. Esta complicación se presenta en aproximadamente un 3-4% de los embarazos.

Estas membranas se componen del corion y amnios, se encuentran conectadas entre sí por una matriz extracelular rica en colágeno y funcionan como barrera feto-placentaria y con compartimentos maternos.

Sus funciones principales son la protección fetal durante el crecimiento y desarrollo intrauterino y proveer protección mecánica e inmunológica. Cuando se compromete su integridad

existe mayor vulnerabilidad de invasión microbiana y su respuesta inmunológica conduce a una respuesta de colagenólisis mediada por ruptura mecánica y debilitamiento de las mismas con mayor predisposición a presentar ruptura prematura de membranas.

En el contexto de estrés oxidativo, los embarazos saludables se caracterizan por un balance estable entre especies reactivas de oxígeno y antioxidantes. El colágeno se ha identificado como un objetivo primario para las especies reactivas de oxígeno, las enzimas colagenolíticas corioamnióticas son susceptibles a la activación por parte de las especies reactivas de oxígeno, por lo que sí se halla relación entre el estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria con la ruptura prematura de membranas.

Estudios reportan un aumento de F2-isoprostanos en el líquido amniótico de pacientes que presentaron ruptura prematura de membranas. F2-isoprostanos es un radical libre, producto de la peroxidación lipídica y se utilizó como biomarcador, para determinar el daño presente en las membranas ovulares (23, 24).

ANTIOXIDANTES EN EL EMBARAZO

Durante el embarazo es normal que la demanda de nutrientes aumente, por lo que una adecuada nutrición es imperativa. A pesar de que los radicales libres se presentan de manera fisiológica debido a actividad placentaria, la ingesta adecuada de micronutrientes funcionan como cofactores y actúan como antioxidantes, por lo tanto si la ingesta de micronutrientes es escasa, se desarrolla el estrés oxidativo, lo que puede resultar

en complicaciones del embarazo mencionadas previamente (25).

Nutrientes como el selenio, favorecen la actividad de la enzima antioxidante glutatión peroxidasa. Este es un elemento que también actúa en la producción de hormonas tiroideas y la función adecuada de la glándula. Durante el embarazo los niveles de dicho elemento pueden disminuir. En el primer trimestre la concentración de selenio en sangre es de aproximadamente 65 microgramos/ L, mientras que en el tercer trimestre los niveles caen a 50 microgramos/ L, además esto relacionado con disminución progresiva durante el embarazo de la glutatión oxidasa. Estudios han encontrado relación entre abortos del primer trimestre y bajos niveles de selenio, lo que coincide con baja actividad de la enzima que promueven, por lo que repercute en disminución de la protección antioxidante necesaria en el proceso de gestación (25, 26).

En cuanto al cobre, es un cofactor esencial para distintas reacciones metabólicas, se entrega al feto a través de vías específicas placentarias que se regulan mediante estrógenos e insulina maternos. Durante el embarazo los niveles de cobre maternos tienden a aumentar y en un embarazo a término pueden ser el doble de los niveles encontrados en una mujer no embarazada, estos posterior al parto, regresan a niveles normales. Es necesario para el desarrollo embiológico, y algunos estudios han encontrado bajos niveles de cobre en relación con eventos adversos, como aborto, presentados durante el primer trimestre de gestación (27). El zinc es fundamental para el metabolismo de carbohidratos, proteínas,

síntesis de ácidos nucleicos y funciones antioxidantes, a través de la superóxido dismutasa. Durante el embarazo este elemento asiste el desarrollo cerebral del feto. Un desbalance en la homeostasis del zinc puede provocar labor de parto prolongada, restricción del crecimiento intrauterino, alteración del desarrollo embrionario o muerte fetal (25,28).

El manganeso actúa como cofactor para la superóxido dismutasa. A pesar de que es necesario realizar más estudios, se han encontrado bajos niveles sanguíneos maternos en la presencia de preeclampsia así como en la restricción del crecimiento intrauterino.

La vitamina C y E trabajan sinérgicamente, la vitamina C es hidrosoluble y cumple función importante en la síntesis de colágeno, funciona como antioxidante combatiendo especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno en medio acuoso. La vitamina E a diferencia de la vitamina C, es liposoluble y previene la propagación de la peroxidación lipídica (25).

A pesar de las funciones que cumplen, se necesitan más estudios debido a que en los realizados hasta el momento no se ha encontrado evidencia de que la suplementación con ambas vitaminas disminuya el riesgo de desarrollar complicaciones como preeclampsia, parto pretérmino, neonatos pequeños para la edad gestacional o muerte fetal.

CONCLUSIÓN

Esta revisión documenta gran conocimiento en cuanto a las bases bioquímicas de los radicales libres y su estado de exceso, estrés oxidativo. Se profundiza en los mecanismos bajo los

que se desarrolla el estrés oxidativo y su relación con enfermedades crónicas, degenerativas, oncológicas y complicaciones gestacionales.

Se determina la relación entre enzimas antioxidantes y sus cofactores (vitamina E, vitamina C, hierro, manganeso, cobre, zinc y selenio), sin embargo, a pesar de que se sabe que durante la gestación la necesidad de nutrientes difiere con respecto a mujeres que no se encuentran en estado grávido y, a la condición prooxidante que se genera debido a la

placenta, falta incurrir en el papel que juegan los antioxidantes, por lo que es importante realizar más estudios enfocados en el aporte de los mismo durante el embarazo y su posible impacto con la disminución de patologías gestacionales.

AGRADECIMIENTO

Se le agradece a la Dra. Mariana Solís Solano por su colaboración en la elaboración del artículo.

REFERENCIAS

1. Kate D, Chappell L, Shennan A. Oxidative stress in pregnancy and reproduction. *Obstetric Medicine*. 2016; 9(3): 113-116. <https://doi.org/10.1177/1753495X16648495>
2. DrÖge W. Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function. *Physiol Rev*. 2001; 82(1): 47-95. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2001>
3. Saavedra O, Jimenez E, Guapillo M, Ceballos G, Méndez E. Radicales libres y su papel en las enfermedades crónico degenerativas. *Med UV*. 2010; 10(2): 32-39. Disponible en: https://www.uv.mx/rm/num_anteriores/revmedica_vol10_num2/articulos/radicales.pdf
4. Rahal A, Kumar A, Singh V, Yadav B, Tiwari R, et al. Oxidative Stress, Prooxidantes, and Antioxidants: The Interplay. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: ID 761264. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/761264>
5. Coronado M, Vega y León Salvador, Gutiérrez T Rey, Vázquez Marcela, Radilla V Claudia. Antioxidantes: perspectiva actual para la salud humana. *Rev. chil. nutr.* 2015; 42(2): 206-212. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182015000200014>
6. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid Med Cell Longev*. 2017; 2017: ID 8416763. <https://doi.org/10.1155/2017/8416763>
7. Rajendran P, Nandakumar R, Rengarajan T, Palaniswami R, Gnanadhas E, Lakshminarasiah U, et al. Antioxidants and human diseases. *Clin Chim Acta*. 2014; (346): 332-347. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.06.004>
8. Venereo Gutiérrez Justo R. Daño oxidativo, radicales libres y antioxidantes. *Rev Cub Med Mil*. 2002; 31(2): 126-133. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572002000200009
9. Lu J, Lin P, Yao Q, Chen C. Chemical and molecular mechanisms of antioxidants. *J Cell Mol Med*. 2010; 14(4): 840-860. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2009.00897.x>
10. Martínez G. Especies reactivas del oxígeno y balance redox, parte I: aspectos básicos y principales especies reactivas del oxígeno. *Rev Cubana Farm*. 2005; 39(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152005000300009&lng=es
11. Salim S. Oxidative Stress and Psychological Disorders. *Curr Neuropharmacol*. 2014; 12(2): 140-147. <https://doi.org/10.2174/1570159X11666131120230309>
12. Bahorun T, Soobrattee M, Luximon-Ramma V, Auroma O. Free radicals and antioxidants in cardiovascular health and disease. *Internet Journal of Medical Update*. 2006; 1(2): 24-40. <http://dx.doi.org/10.4314/ijmu.v1i2.39839>

13. MacNee W. Oxidative Stress and lung inflammation in airways disease. *Eur J Pharmacol.* 2001; 429(1-3): 195-207. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(01\)01320-6](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(01)01320-6)
14. Myatt, L., Cui, X. Oxidative stress in the placenta. *Histochem Cell Biol.* 2004; 122 (4): 369-382. <https://doi.org/10.1007/s00418-004-0677-x>
15. Leal C, Schetinger M, Leal D, Morsch V, da Silva A, Rezer J, de Barios A, Jaques J. Oxidative stress and antioxidant defenses in pregnant women. *Redox Rep.* 2011; 16(6): 230-236. <https://doi.org/10.1179/1351000211Y.0000000013>
16. Barrios de Tomasi J, Barrios de Tomasi E, Vergara J. Efecto de la obesidad en la reproducción femenina. *Rev Mex Cienc Farm.* 2013; 44(3): 8-18. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952013000300002&lng=es
17. Toy H, Camuzcuoglu H, Camuzcuoglu A, Celik H, Aksoy N. Decreased Serum Prolidase Activity and Increased Oxidative Stress in Early Pregnancy Loss. *Gynecol Obstet Invest.* 2010; 69(2): 122-127. <https://doi.org/10.1159/000262608>
18. Abalos E, Cuesta C, Grosso A, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013; 170(1): 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.05.005>
19. Kaufmann P, Blacks S, Huppertz B. Endovascular Trophoblast Invasion: Implications of the Pathogenesis of Intrauterine Growth Retardation and Preeclampsia. *Biol Reprod.* 2003; 69(1): 1-7. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.102.014977>
20. Sánchez-Aranguren L, Prada C, Riaño-Medina C, López M. Endotelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress. *Front Physiol.* 2014; 5: 372. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00372>
21. Alfadhli E. Gestational Diabetes mellitus. *Saudi Med J.* 2015; 36(4): 399-406. <https://doi.org/10.15537/smj.2015.4.10307>
22. Chen X, Scholl T. Oxidative Stress: Changes in pregnancy and Gestational Diabetes Mellitus. *Curr Diab Rep.* 2005; 5(4): 282-288. <https://doi.org/10.1007/s11892-005-0024-1>
23. Menon R, Richardson R. Preterm Prelabor Rupture of Membranes: A disease of fetal of the fetal membranes. *Semin Perinatol.* 2017; 41(7): 409-419. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2017.07.012>
24. Longini M, Perrone S, Vezzosi P, Marzocchi B, Kenanidis A, Centini G, Rosignoli L, Buonocore J. Association between oxidative stress in pregnancy and preterm premature rupture of membranes. *Clin Biochem.* 2007; 40(11): 793-797. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2007.03.004>
25. Mistry, H., Williams, P. The Importance of Antioxidant Micronutrients in Pregnancy. *Oxid Med Cell Longev.* 2011; 2011: ID 841749. <https://doi.org/10.1155/2011/841749>
26. Zachara B, Wardak C, Didkowski W, Maciag A, Marchaluk E. Changes in blood selenium and glutathione concentrations and glutathione peroxidase activity in human pregnancy. *Gynecol Obstet Invest.* 1993; 35(1): 12-17. <https://doi.org/10.1159/000292655>
27. Vakelic J, Kapamadzija A, Petrovic D, Grujic Z, Novakov-Mikic A, Kopitovic V, Bjelica A. Variations of Serum Copper Values in Pregnancy. *Srp Arh Celok Lek.* 2012; 140(1-2): 42-46. <https://doi.org/10.2298/SARH1202042V>
28. Wang H, Hu Y, Hao J, Chen Y, Su P, Wang Y, Yu Y, et al. Maternal zinc deficiency during pregnancy elevates the risks of fetal growth restriction: a population-based birth cohort study. *Sci Rep.* 2015; 5: 11626. <https://doi.org/10.1038/srep11262>