

# Metabolitos del óxido nítrico plasmático y niveles de peróxidos lipídicos en pacientes preeclámpticas antes y después del parto

Drs. Eduardo Reyna-Villasmil, Mary Prieto-Franchi, Marielys Torres-Montilla, Lic. Nadia Reyna-Villasmil, Lic. Jorly Mejías-Montilla

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Maternidad "Dr. Nerio Belloso". Hospital Central "Dr. J.A. Urquinaona". Maracaibo, Estado Zulia

## RESUMEN

**Objetivo:** Investigar la relación entre el óxido nítrico sérico y los peróxidos lipídicos en la embarazada antes y después del parto.

**Métodos:** Se estudiaron pacientes con preeclampsia y embarazadas normales. Las muestras de sangre se recolectaron antes y después del parto. Las muestras preparto se recolectaron al momento del ingreso al hospital y las posparto en las 24 horas siguientes al parto.

**Ambiente:** Maternidad "Dr. Nerio Belloso", Hospital Central "Dr. JA Urquinaona, Maracaibo.

**Resultados:** El plasma de las mujeres preeclámpticas tuvo una concentración significativamente menor de nitrato/nitrito y niveles significativamente superiores de peróxidos lipídicos que la embarazada normal antes del parto. Después del parto, en el grupo de las preeclámpticas, la concentración plasmática de nitrato/nitrito se incrementó y los niveles de sustancia reactiva al ácido tiobarbitúrico disminuyeron, mientras que estos parámetros permanecieron sin cambios en la embarazada normal.

**Conclusión:** Los altos niveles de peróxido lipídico en la circulación pueden ser la causa de la disminución en la síntesis de óxido nítrico y de la hipertensión observada en la embarazada preeclámptica.

**Palabras clave:** Plasma. Óxido nítrico. Peróxido lipídico. Preeclampsia. Embarazo.

## SUMMARY

**Objective:** To investigate the relationship between serum nitric oxide and lipid peroxides in preeclamptic and normal pregnant women before and after delivery.

**Method:** Study groups of women with preeclampsia and normal pregnant women. Blood samples were collected before and after delivery. Predelivery samples were collected at the time of presentation to the hospital. Postdelivery samples were obtained within 24 hours of delivery.

**Setting:** Maternidad "Dr. Nerio Belloso", Hospital Central "Dr. JA Urquinaona, Maracaibo.

**Results:** Plasma from women with preeclampsia had significantly higher lipid peroxide levels than normal pregnant women before the delivery. After delivery in the preeclamptic group the plasma concentration of nitrate/nitrite was increased and plasma thiobarbituric acid reactive substance levels, decreased, while these parameters remained unchanged in the normal pregnant women.

**Conclusions:** High levels of lipid peroxides in the circulation may be the cause of lowered nitric oxide synthesis and hypertension observed in preeclamptic women.

**Keywords:** Plasma. Nitric oxide. Lipid peroxide. Preeclampsia, Pregnancy.

## INTRODUCCIÓN

La preeclampsia se presenta en 7 % y 10 % de los embarazos y permanece como una de las principales causas de morbimortalidad materna y perinatal. La preeclampsia generalmente se diagnostica al final

del embarazo por aumento de la presión arterial y proteinuria y los síntomas de la preeclampsia desaparecen poco después del parto.

El incremento en la actividad de los radicales libres se ha involucrado en la patogénesis de la preeclampsia (1). Se sabe que algunos cambios en el sistema antioxidante también contribuyen a esta situación (2). Hay reportes recientes de que los

Recibido: 23-10-01

Aceptado para publicación: 17-01-02

peróxidos lipídicos aumentan y los antioxidantes disminuyen en la placenta de la embarazada preecláptica (3,4). Hallazgos similares fueron obtenidos en el plasma y los eritrocitos de mujeres preeclápticas comparadas con embarazadas normales (2,5). Algunos sugieren que el estrés oxidativo puede causar disfunción endotelial (5) y que la disfunción endotelial puede llevar a hipertensión por incremento en la producción de agentes vasoconstrictores como las endotelinas o por reducción de la liberación de agentes vasodilatadores como el óxido nítrico (ON) (5). Por tanto, la disminución en la producción de ON puede representar un importante papel en la fisiopatología de la preeclampsia (6,7). Sin embargo, no está clara la conexión entre la peroxidación lipídica y los niveles de ON en la preecláptica.

En este estudio, investigamos la relación entre los niveles séricos de nitrato/nitrito, productos finales del ON y peróxidos lipídicos en embarazos complicados con preeclampsia y normales antes y después del parto.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Los grupos de estudio consistieron en pacientes con preeclampsia (n = 40) y pacientes con embarazos normales (n = 30). La preeclampsia se definió por presión sanguínea de 140/90 mmHg o más, y proteinuria de > 2+. Las pacientes con otras enfermedades significativas durante el embarazo se excluyeron de este estudio.

Las muestras de sangre se recolectaron antes y después del parto. Las preparó al momento del ingreso al hospital. Las muestras posparto se recolectaron en las 24 horas siguientes al parto. Además, las placentas se obtuvieron inmediatamente después del parto y fueron lavadas con solución isotónica fría. Todas las muestras se almacenaron a -70 °C hasta el momento de procesarlas.

Las concentraciones plasmáticas de nitrato/nitrito se midieron por el promedio de la reacción de Griess después de la reacción enzimática de nitrato a nitrito de acuerdo al método de Conrad (8). Los niveles de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (SRAT), un producto de la peroxidación lipídica, se determinó en el plasma y la placenta por el método de Yoshioka (9) y Ohkawa (10), respectivamente. La concentración de proteína se determinó por el método de Lowry (11).

Los resultados se presentan como valores promedios  $\pm$  desviación estándar. El análisis

estadístico se realizó por el test de Student pareado. Las pruebas con  $P < 0,05$  se consideraron significativas. El coeficiente de correlación se determinó por la prueba de Pearson.

## RESULTADOS

Los grupos de estudio se compararon basándose en la paridad y la edad. No se encontraron diferencias significativas en la edad materna: embarazos normales  $25,27 \pm 4,32$  años y embarazos complicados con preeclampsia  $24,60 \pm 4,44$  años. No se encontraron diferencias significativas en la edad de gestación al momento del parto entre los grupos: embarazos normales  $37,73 \pm 2,52$  semanas y embarazos complicados con preeclampsia  $34,65 \pm 2,28$  semanas. La proporción de pacientes nulíparas (75 %) fue la misma para las pacientes con preeclampsia y aquellas con embarazos normales.

Las cifras de presión arterial de las preeclápticas y embarazadas normales se observan en el Cuadro 1.

Cuadro 1

	Edad materna, edad de gestación y presión arterial	
	Embarazos normales (n=30)	Embarazos con preeclampsia (n = 40)
Edad materna, años	18,27 $\pm$ 4,32	17,60 $\pm$ 4,44
Edad de gestación, semanas	37,33 $\pm$ 2,52	34,65 $\pm$ 2,28
Presión arterial, mmHg		
Sistólica	113,2 $\pm$ 12,1	172,5 $\pm$ 22,8*
Diastólica	73,2 $\pm$ 8,62	109,00 $\pm$ 13,71*
Media	87,2 $\pm$ 8,64	130,30 $\pm$ 16,29*
Proteinuria (> 2 + en la prueba de orina)	0/30	40/40*

\* $P < 0,001$

Los Cuadros 2 y 3 muestran los niveles plasmáticos promedio de nitrato/nitrito y SRAT en ambos grupos de estudio. Los niveles plasmáticos de nitrato/nitrito en las preeclápticas preparto fueron significativamente menores y los niveles de SRAT significativamente superiores a las embarazadas normales. Además, los niveles de SRAT placentarios estaban aumentados en las embarazadas preeclápticas comparadas con las normales (Cuadro 4). En el posparto de las preeclápticas las concentraciones

plasmáticas de nitrato/nitrito estaban aumentadas y los niveles plasmáticos de SRAT disminuidos, mientras que estos parámetros permanecían sin cambios en la púerpera normal. Además, se encontró una correlación significativa entre los niveles plasmáticos de nitrato/nitrito y los niveles de SRAT placentarios ( $r = -0,696$ ,  $P < 0,001$ ) y entre el nitrato/nitrito plasmático y la presión arterial media ( $r = -0,446$ ,  $P < 0,05$ ) en el grupo de las preeclámpticas.

Cuadro 2

Niveles de nitrato/nitrito ( $\mu\text{mol/L}$ ) en pre y posparto en pacientes con embarazos normales y preeclámpticas.

	Embarazo normal	Preeclampsia
Preparto	23,8 $\pm$ 4,7	12,1 $\pm$ 6,4*
Posparto	21,9 $\pm$ 3,8	19,74 $\pm$ 5,8**

\*  $P < 0,01$  en los embarazos normales comparado con las pacientes con preeclampsia antes del parto.

\*\* $P < 0,01$  comparando los valores pre y posparto en ambos grupos de pacientes.

Cuadro 3

Niveles de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (SRAT) ( $\mu\text{mol/L}$ ) en pre y posparto en pacientes con embarazos normales y preeclámpticas.

	Embarazo normal	Pacientes con preeclampsia
Preparto	9,6 $\pm$ 1,3	11,1 $\pm$ 2,9*
Posparto	8,4 $\pm$ 0,8	9,3 $\pm$ 2,3**

\* $P < 0,01$  en los embarazos normales comparado con las pacientes con preeclampsia antes del parto.

\*\* $P < 0,01$  comparando los valores pre y posparto en ambos grupos de pacientes.

Cuadro 4

Niveles de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (SRAT) (mmol/mg de proteína) en placentas obtenidas de pacientes con embarazos normales y preeclámpticas

	Embarazo normal	Preeclampsia
SRAT	0,54 $\pm$ 0,08	0,76 $\pm$ 0,09*

\* $P < 0,05$

## DISCUSIÓN

Existe alguna evidencia que los radicales libres y los peróxidos lipídicos son generados y participan en la patogénesis de la preeclampsia (1,12). Se desconocen los factores que estimulan la peroxidación lipídica en la preeclampsia. Sin embargo, se ha sugerido que la placenta puede ser la principal fuente de peróxidos lipídicos, debido a que sus altos niveles en sangre materna disminuyen poco después de la culminación del embarazo (13). Se ha propuesto a la hipoxia tisular que se produce debido a la reducción de la perfusión placentaria como la principal causa para la estimulación de la peroxidación lipídica en la placenta preeclámptica (1). Por otra parte, se sugiere que la elevación de los peróxidos lipídicos circulantes producen daño oxidativo en la célula endotelial vascular y disminución de la síntesis de ON (1,7). Debido a esto, recientemente se demostró que la actividad de la sintetasa de ON en la placenta humana está significativamente reducida en la preeclampsia (14). Además, se demostró que los niveles séricos de nitrato/nitrito en pacientes con preeclampsia son menores que en las pacientes controles (8). Sin embargo, también se ha reportado elevación (15,16) o normalidad (17) de los niveles de nitrato/nitrito en preeclámpticas comparadas con embarazadas normales.

El nitrato/nitrito inorgánico es el metabolito final y estable del ON y puede ser medido en el plasma como un índice de producción de ON. Debido a que los niveles séricos de nitrato/nitrito pueden ser alterados también por factores dietéticos, a las pacientes en el estudio se les interrogó sobre su alimentación. Sin embargo, no se encontraron diferencias obvias entre las embarazadas preeclámpticas y las normales. En nuestro estudio, se observó una disminución significativa en los niveles plasmáticos de nitrato/nitrito al igual que un incremento significativo en los niveles de SRAT en el plasma y la placenta en las preeclámpticas comparadas con las embarazadas normales antes del parto. Además, se demostró una correlación significativa entre los niveles de nitrato/nitrito plasmáticos y de SRAT placentario y la presión arterial media en las mujeres preeclámpticas. Por tanto, estos hallazgos apoyan la hipótesis que la disminución en la producción de ON endotelial puede representar un papel importante en la preeclampsia.

Por otra parte, hay reportes que el suero de la preeclámptica es citotóxico para las células endote-

liales de la vena umbilical humana *in vitro*, y la actividad citotóxica en el suero de la preecláptica disminuye a las 24-48 horas en el posparto (18). Además, en un estudio previo (3), se encontró que los elevados niveles plasmáticos de SRAT preparto disminuyen y la actividad antioxidante deprimida previa al parto se incrementa después del parto en las pacientes preeclápticas, pero no en las mujeres normales. Sin embargo, en la literatura, no existe un conocimiento adecuado sobre las alteraciones en el nitrato/nitrito y el estado de los peróxidos lipídicos tanto en mujeres normales como preeclápticas antes y después del parto. En este estudio, los niveles de nitrato/nitrito y SRAT de las embarazadas normales no fueron significativamente diferentes en el plasma antes y después del parto. Por el contrario, en la paciente preecláptica, los niveles plasmáticos de nitrato/nitrito se incrementan y los niveles de SRAT disminuyen después del parto comparado con los valores preparto.

Estos resultados indican que las alteraciones en el nitrato/nitrito y los peróxidos lipídicos en el plasma son mejorados por la culminación del embarazo y que los altos niveles de peróxidos lipídicos pueden ser la causa de la disminución de la síntesis de ON y la hipertensión observada en las pacientes preeclápticas.

#### REFERENCIAS

- Hubel C, Roberts J, Taylor R, Musci T, Rogers G, Mac Laughlin M. Lipid peroxidation in pregnancy: New perspective on preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1025-1034.
- Wisdom S, Wilson R, Mc Killop J, Walker J. Antioxidant systems in normal pregnancy and in pregnancy induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1701-1704.
- Mutlu-Türkoglu Ü, Ademoglu Ü, Ibrahimoglu L, Aykac-Toker G, Uysal M. The imbalance between lipid peroxidation and antioxidant status in preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 1998;46:37-40.
- Poranen A, Ekblad U, Uotila P, Ahotupa M. Lipid peroxidation and antioxidants in normal and preeclamptic pregnancies. *Placenta* 1996;17:401-405.
- Zachara B, Wardak C, Didrowski W, Maciag A, Marchaluk E. Changes in blood selenium and glutathione concentrations and glutathione peroxidase activity in human pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1993; 35:12-17.
- Morris N, Eaton B, Dekker G. Nitric oxide, the endothelium, pregnancy and preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:4-15.
- Seligman S, Buyon J, Clancy R, Young B, Abramson S. The role of nitric oxide in pathogenesis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:944-948.
- Conrad K, Joffe G, Kruszyna H, Kruszyna R, Rochelle L, Smith R, et al. Identification of increased nitric oxide biosynthesis during pregnancy in rats. *FASEB J* 1993;7:566-571.
- Yoshioka T, Kawada K, Shimida T, Mori M. Lipid peroxidation in maternal and cord blood and protective mechanism against oxygen toxicity in the blood. *Am J Obstet Gynecol* 1979;135:372-376.
- Onkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissue thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979;95:351-358.
- Lowry O, Rosenbrough N, Farr A, Randall R. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951;193:265-275.
- Walsh S. Lipid peroxidation in pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 1994;13:1-32.
- Walsh S, Wang Y. Secretion of lipid peroxides by the human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1462-1466.
- Brennecke S, Gude N, Lulio J, King R. Reduction of placental nitric oxide synthetase activity in preeclampsia. *Clin Sci* 1997;93:51-55.
- Nobunaga T, Tokugawa Y, Hashimoto K, Kimura T, Matsuzaki N, Nitta Y, et al. Plasma nitric oxide levels in pregnant patients with preeclampsia and essential hypertension. *Gynecol Obstet Invest* 1996;41:189-193.
- Smarson A, Allman K, Young D, Redman C. Elevated levels of serum nitrate, a stable end product of nitric oxide, in women with preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;10:538-543.
- Curtis N, Gude N, King R, Marriott P, Rook T, Brennecke S. Nitric oxide metabolites in normal human pregnancy and preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 1995;14:339-349.
- Rodgers G, Taylor R, Roberts J. Preeclampsia is associated with serum factor cytotoxic to human endothelial cells. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:908-914.

Correspondencia a: Eduardo Reyna Villasmil.  
Hospital Central "Dr. Urquinaona"  
Final Av. El Milagro.  
Maracaibo, Estado Zulia.  
Venezuela.  
Teléfono: 0414-61190537.  
E-mail: sippenbauch@medscape.com