

TOCOFEROL DURANTE EL PRIMER TRIMESTRE EN PACIENTES CON RIESGO DE DESARROLLAR PREECLAMPSIA.

Eduardo Reyna-Villasmil, Mery Guerra Velásquez, Marielys Torres-Montilla, Jorly Mejia-Montill, Nadia Reyna-Villasmil.

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

Correspondencia a: Hospital Central "Dr. Urquinaona". Final Av. El Milagro. Maracaibo, Estado Zulia.
Venezuela. Teléfono: 0416-7627889. E-mail: sippenbauch@medscape.com

Resumen

El objetivo fue investigar los niveles de tocoferol durante el primer trimestre del embarazo en pacientes con riesgo de desarrollar preeclampsia antes de la aparición del síndrome clínico. Se midieron las concentraciones plasmáticas de tocoferol en 93 pacientes que se consideraron en riesgo de desarrollar preeclampsia. Los resultados se compararon con los de 93 embarazadas sanas normotensas que no presentaron complicaciones hipertensivas o diabetes mellitus de la gestación. Se tomó una muestra única de sangre venosa en ayunas de cada paciente entre las 7 y 12 semanas de gestación. De las 93 pacientes en el grupo estudio, 81 pacientes (87,1%) no presentaron preeclampsia, 12 pacientes (12,9%) presentaron preeclampsia. Se encontró diferencia significativa en las concentraciones de tocoferol entre el grupo de pacientes que desarrolló preeclampsia con las pacientes que no desarrollaron preeclampsia y los controles ($p < 0,05$). Se observó disminución de los niveles plasmáticos de tocoferol en el primer trimestre del embarazo, previo al desarrollo de preeclampsia.

Palabras clave: Tocoferol, preeclampsia, primer trimestre, riesgo.

Abstract

Tocopherol during first trimester of pregnancy in women at risk of developing preeclampsia.

The objective was to investigate tocopherol levels during first trimester of pregnancy in women at risk of developing preeclampsia before clinical syndrome appearance. Plasma concentrations of tocopherol were measured in 93 women who were at risk of developing preeclampsia. Results were compared with 93 healthy normotensive pregnant women who did not present hypertensive complications or gestational diabetes mellitus. A unique fasting venous blood sample was taken in each patient between 7 and 12 weeks of gestation. Of 93 patients of study group, 81 women (87,1%) did not present preeclampsia, and 12 patients (12,9%) presented preeclampsia. There was a significant difference in tocopherol concentrations among patients who developed preeclampsia and those that did not develop preeclampsia and normal controls ($p < 0,05$). Low plasma levels of tocopherol during first trimester were observed before development of preeclampsia.

Keywords: Tocopherol, preeclampsia, first trimester, risk.

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia es una causa importante de morbilidad y mortalidad materna y perinatal de etiología desconocida (Repke et al. 2002). La alteración del balance entre las fuerzas pro-oxidantes y anti-oxidantes, causantes de estrés oxidativo, es una de las varias hipótesis de la patogénesis de este desorden (Dekker et al. 1998). El concepto de preeclampsia como un desorden de dos etapas (Roberts et al. 1999) sugiere que la fase inicial de la disminución de la perfusión placentaria se debe a la implantación anormal de la placenta u otras alteraciones, y la segunda etapa es producto de la respuesta materna, en producir daño en el endotelio vascular materno (Sibai et al. 2003, Davidson et al. 2004). Los radicales libres parecen ser los promotores en la activación y del daño de las células endoteliales vasculares (Davidge 1998). Esto se observa de forma indirecta por el aumento de los niveles de productos de la peroxidación lipídica (Reyna et al. 2002; Cekmen et al. 2003), disminución de la actividad antioxidante (Sagol et al. 1999) y alteración de la peroxidación lipídica en los lípidos de la membrana de las plaquetas en la preeclámpica (Garzetti et al. 1993). Se conoce que las concentraciones plasmáticas de tocopherol (alfa-tocopherol), el mayor antioxidante liposoluble (Dekker et al. 1998) aumentan en el embarazo normal (Bowen et al. 2001). Sin embargo, varios estudios han reportado una disminución significativa de los niveles de tocopherol en los embarazos complicados con preeclampsia (Mikhail et al. 1994; Gratacos et al. 1998, Kharb et al. 1998, Gratacos et al. 1999, Ben-Harousha et al. 2002), y un estudio al azar de suplementos de vitamina C y E en pacientes con riesgo de preeclampsia demostró un efecto preventivo positivo (Chappell et al. 1999). Estos datos sugieren que la tocopherol puede estar involucrada en el estrés oxidativo asociado a la preeclampsia. Pero aún no está claro si los niveles de tocopherol disminuyen durante las etapas tempranas del embarazo en pacientes susceptibles, lo cual podría

indicar un papel en la patogénesis o si la disminución es un cambio tardío, secundario a otros mecanismos.

El objetivo del estudio fue investigar los niveles de tocopherol durante el primer trimestre del embarazo en pacientes con riesgo de desarrollar preeclampsia, antes de la aparición del síndrome clínico.

METODOLOGÍA

Se midieron las concentraciones plasmáticas de tocopherol en 93 pacientes (12,03%) de 773 pacientes que asistieron a la consulta prenatal del Hospital Central "Dr. Urquinaona", que se consideraron en riesgo de desarrollar preeclampsia u otras complicaciones hipertensivas. Los factores de riesgo fueron: 33 pacientes con historia de hipertensión inducida por el embarazo o preeclampsia en el embarazo anterior (35,5%), 56 pacientes con hipertensión crónica (60,2%) y 4 pacientes con complicaciones vasculares como enfermedad renal o enfermedades del tejido conectivo (4,3%). La hipertensión inducida por el embarazo fue definida como presión arterial diastólica menor o igual a 90 mm de Hg, con un incremento de por lo menos 25 mm de Hg a la presión diastólica inicial o una presión diastólica inicial mayor de 90 mm de Hg. La preeclampsia se definió como la presencia de hipertensión inducida por el embarazo combinado con la aparición de un nivel de proteinuria > 300 mg / 24 horas en la muestra de orina, incremento súbito de la proteinuria en una paciente proteinúrica o incremento repentino de la presión arterial en una paciente cuya presión había estado previamente bien controlada. La hipertensión crónica se definió como hipertensión reconocida antes del embarazo o un aumento en la presión sanguínea $> 140/90$ mm de Hg antes de las 20 semanas de embarazo. La enfermedad renal crónica se definió como anomalías estructurales, histológicas o funcionales anormales demostrado radiológicamente antes o en cualquier momento durante el embarazo.

Tabla 1. Características pre y pos natales.

Variables	Grupo a pacientes en riesgo con preeclampsia (n = 12)	Grupo b pacientes en riesgo sin preeclampsia (n = 81)	Grupo c controles sanos (n = 93)
Edad, años	26,6 +/- 3,5	23,2 +/- 3,5	21,1 +/- 2,4
Nuliparidad, n (%)	4 (25)	27 (33,3)	35 (37,6)
Edad de gestación al momento del parto, semanas	35,6 +/- 4,8 H	38,3 +/- 1,8	38,5 +/- 2,0
Peso al nacer, gramos	2.410 +/- 1.195 H	3.371 +/- 525	3.292 +/- 523
Cesárea, n (%)	6 (50)	23 (28,4)	12 (12,9)
Restricción del crecimiento intrauterino, n (%)	6 (50)	0	12 (12,9)
Parto pretérmino < 37 semanas, n (%)	4 (25)	0	0
Muertes fetales o neonatales, n (%)	2 (25)	0	0

H $p < 0,05$ para la diferencia con el grupo C. $p < 0,05$ para la diferencia con los grupos B y C.

presentaron complicaciones hipertensivas o diabetes mellitus de la gestación. Todas las pacientes tuvieron embarazos simples y niveles normales de creatinina sérica ($< 1,0$ mg/dl), y ninguna de ellas reportó hábito tabáquico e ingesta de tocoferol o aspirina durante la semana previa a la toma de la muestra de sangre.

La presión sanguínea se midió utilizando el esfigmomanómetro estándar. La presión reportada fue el promedio de tres mediciones tomadas del brazo derecho después que el sujeto estaba acostado por 5 minutos. El quinto ruido de Korotkoff fue usado como indicador de la presión arterial diastólica.

Se tomó una muestra única de sangre venosa en ayunas de cada paciente entre las 7 y 12 semanas de gestación. Todas las mediciones en las pacientes hipertensas fueron realizadas antes de la administración de cualquier droga antihipertensiva. La sangre se colocó en tubos transparentes y fue centrifugada. El sobrenadante fue removido y analizado para determinar las concentraciones de tocoferol como ha sido descrito con anterioridad (Hashim 1966). El procedimiento estaba basado en la reducción de iones férricos por el tocoferol y sobre la medición de los complejos de los iones ferrosos usando batofenantrolina. El tocoferol fue mezclado con heptano de un suero desproteinizado previo a la reacción. El rango de referencia fue $0,5 \text{ B } 2,0$ mg/dl. Los resultados se expresaron como valores promedio \pm desviación estándar o incidencia. La comparación

entre los grupos y subgrupos se realizó por la prueba de análisis de varianza con comparaciones múltiples de Tukey, chi cuadrado para datos categóricos, $p < 0,05$ fue considerado significativo.

RESULTADOS

La tabla 1 presenta los datos del grupo en estudio y los controles. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en lo relacionado a la edad, nuliparidad y tasa de cesárea. De las 93 pacientes en el grupo en estudio, 10 pacientes (12,9%) presentaron preeclampsia (grupo A), incluyendo 2 pacientes con eclampsia, 6 con restricción del crecimiento intrauterino y 4 con partos pretérminos (< 37 semanas de gestación) con una muerte neonatal. Ochenta y un pacientes (87,1%) no en el grupo con preeclampsia (grupo A) tenían edades de gestación significativamente menores al momento del parto que las pacientes en el grupo C ($p < 0,05$) y pesos al nacer de sus recién nacidos significativamente menores que las pacientes en los grupos B y C ($p < 0,05$).

La tabla 2 muestra las concentraciones plasmáticas de tocoferol por semanas de embarazo al momento de la toma de la muestra en el grupo en estudio y los controles. No se encontraron diferencias significativas en la edad de gestación promedio al momento de la toma de la muestra de sangre entre los grupos. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de tocoferol entre los dos grupos restantes ($p < 0,05$).

Tabla 2.

VARIABLES	Grupo A pacientes en riesgo con pree- clampsia (n = 12)	Grupo B pacientes en riesgo sin preeclampsia (n = 81)	Grupo C controles sanos (n = 93)
Edad de gestación al momento de la toma de la muestra de sangre	8,6 +/- 1,8	8,1 +/- 1,5	8,5 +/- 1,7
Tocoferol, mg/dl	1,01 +/- 0,43*	1,66 +/- 0,59	1,65 +/- 0,71

plasmáticos de tocoferol, medidos en el primer trimestre del embarazo, y el desarrollo de preeclampsia en una etapa posterior. Estos hallazgos apoyan la hipótesis según la cual el estrés oxidativo temprano esta asociado con la disminución de los niveles de tocoferol en la evolución de la preeclampsia y otras complicaciones

DISCUSIÓN

La presencia de radicales libres de oxígeno puede llevar a la formación de peróxidos lipídicos en un proceso de auto-propagación. En los embarazos normotensos, los niveles de peróxido se elevan por encima de los niveles de las pacientes no embarazadas (Walsh 1994), pero esto es probablemente balanceado por la actividad antioxidante de la tocoferol u otras sustancias (Bowen et al. 2001). En la preecláptica, este balance está aparentemente alterado, lleva a estrés oxidativo y, por lo tanto, a daño celular o tisular (Dekker et al. 1998, Reyna et al. 2002). El apoyo a esta hipótesis ha sido suministrado por estudios que muestran aumento del nivel de peróxidos lipídicos y disminución de los niveles de tocoferol en pacientes que sufren preeclampsia (Reyna et al. 2002), en forma similar a la alteración del balance entre el aumento del tromboxano A₂ y la disminución de la prostaciclina (Chavarria et al. 2003). Estos cambios se correlacionaron con el aumento de la presión arterial. Otros autores han reportado una disminución significativa de los niveles de tocoferol en pacientes con preeclampsia clínicamente establecida (Mikhail et al. 1994, Gratacos et al. 1998, Kharb et al. 1998, Gratacos et al. 1999, Ben-Harousha et al, 2002). Más aún, de acuerdo a un estudio (Chappell et al. 1999), la proporción de marcadores plasmáticos de activación endotelial y marcadores de disfunción placentaria disminuyó en 21% en pacientes en riesgo que recibieron suplementos de vitamina C y E. La asociación entre los parámetros de estrés oxidativo y la disminución de los niveles de tocoferol fue descrito inicialmente en la preeclampsia establecida clínicamente, pero no antes de las manifestaciones clínicas del desorden, lo cual pudiera sugerir un papel patogénico.

Estudios previos han reportado una correlación positiva significativa entre la edad de gestación y los niveles de tocoferol tanto en las pacientes sanas como en las pacientes con riesgo (Chavarria et al. 2003). Se pudo demostrar una asociación entre los niveles

hipertensivas. Es posible que la disminución de los niveles de tocoferol reflejen un cambio tardío secundario a la alteración del balance y el estrés oxidativo descritos en la preeclampsia clínicamente establecida (Mikhail et al. 1994, Gratacos et al, 1998, Kharb et al. 1998, Gratacos et al. 1999, Ben-Harousha et al. 2002). Otros investigadores han publicado hallazgos que contradicen esta hipótesis (Jain et al. 1995, Valsecchi et al. 1999). Reportan una reducción significativa en los niveles de tocoferol en embarazos con restricción del crecimiento intrauterino, pero no con la preeclampsia, sugiriendo una mejor correlación con la presencia de insuficiencia placentaria más que con enfermedad materna (Schiff et al. 1996). Estos investigadores especularon que las fluctuaciones de tocoferol representan más una respuesta al estrés oxidativo que a la hipótesis que el bajo consumo de tocoferol esta relacionado al desarrollo de preeclampsia.

Antes que se pueda lograr una conclusión definitiva con relación al papel de la tocoferol en la patogénesis de la preeclampsia, no se pueden excluir las posibilidades de que otros marcadores de estrés oxidativo o la disminución de otras sustancias antioxidantes puedan encontrarse en estos embarazos o que la alteración entre la actividad oxidante y antioxidante esté localizada en el lecho placentario.

En conclusión, se observó disminución de los niveles plasmáticos de tocoferol previo al desarrollo de preeclampsia.

REFERENCIAS

- Ben-Harousha A, Harellb D, Hoda M et al. 2002. Plasma levels of vitamin E in pregnant women prior to the development of preeclampsia and other hypertensive complications. *Gynecol Obstet Invest* 54: 26-30.
- Bowen R, Moodley J, Dutton M et al. 2001. A. Oxidative stress in pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 80: 719-725.

- Cekmen M, Erbagci A, Balat A et al. 2003. Plasma lipid and lipoprotein concentrations in pregnancy induced hypertension. *Clin Biochem* 36: 575-578.
- Chappell L, Seed P, Briley A et al. 1999. Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk: A randomised trial. *Lancet* 354: 810-816.
- Chavarria M, Lara-Gonzalez L, Gonzalez-Gleason A 2003. Prostacyclin/thromboxane early changes in pregnancies that are complicated by preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 188: 986-992.
- Davidge S. 1998. Oxidative stress and altered endothelial cell function in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol* 16: 65-73.
- Davison J, Homuth V, Jeyabalan A et al. 2004. New aspects in the pathophysiology of preeclampsia. *J Am Soc Nephrol* 15: 2440-2448.
- Dekker G, Sibai B. 1998. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: Current concepts. *Am J Obstet Gynecol* 179: 1359-1375.
- Garzetti G, Tranquilli A, Cugini A, 1993. Altered lipid composition, increased lipid peroxidation, and altered fluidity of the membrane as evidence of platelet damage in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 81: 337-340.
- Gratacos E, Casalas E, Deulofeu R et al. 1998. Lipid peroxide and vitamin E patterns in pregnant women with different types of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 178: 1072-1076.
- Gratacos E, Casalas E, Deulofeu R et al. 1999. Serum and placental lipid peroxides in chronic hypertension during pregnancy with and without superimposed preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 18: 139-146.
- Hashim S, Schuttringer G. 1966. Rapid determination of tocopherol in macro- and microquantities of plasma: Results obtained in various nutrition and metabolic studies. *Am J Clin Nutr* 19: 137-145.
- Jain S, Wise R. 1995. Relationship between elevated lipid peroxides, vitamin E deficiency and hypertension in preeclampsia. *Mol Cell Biochem* 151: 33-38.
- Kharb S, Gulati N, Singh V et al. 1998. Lipid peroxidation and vitamin E levels in preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 46: 238-240.
- Mikhail M, Anyaegbunam A, Garfinkel D et al. 1994. Preeclampsia and antioxidant nutrients: Decreased plasma levels of reduced ascorbic acid, alpha-tocopherol, and beta-carotene in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 171:150-157.
- Repke J, Power M, Holzman G et al. 2002. Hypertension in pregnancy and preeclampsia. Knowledge and clinical practice among obstetrician-gynecologists. *J Reprod Med* 47: 472-476.
- Reyna E, Prieto M, Torres M et al. 2002. Peroxidación lipídica en embarazos con preeclampsia y diabetes. *Rev Obstet Ginecol Venez* 62: 93-96.
- Roberts J, Hubel C. 1999. Is oxidative stress the link in the two-stage model of preeclampsia? *Lancet* 354: 788-789.
- Sagol S, Ozkinay E, Ozsener S. 1999. Impaired antioxidant activity in women with pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 64:121-127.
- Schiff E, Friedman S, Stamper M et al. 1996. Dietary consumption and plasma concentrations of vitamin E in pregnancies complicated by preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 175: 1024-1028.
- Sibai B, Caritis S, Hauth J. 2003. What we have learned about preeclampsia. *Semin Perinatol.* 27: 239-246.
- Valsecchi L, Cairone R, Castiglioni M et al. 1999. Serum levels of alphatocopherol in hypertensive pregnancies. *Hypertens Pregnancy* 18:189-195.
- Walsh S. 1994. Lipid peroxidation in pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 13:1-31.

MedULA le invita a publicar en sus páginas, los resultados de sus investigaciones u otra información en ciencias de la salud.

Apartado 870. Mérida. Venezuela.