



Dirección, Consejo Editorial, Comisión Directiva

Artículo de revisión

- Relación de la gravedad de la preeclampsia con su estado oxidativo

Comentado por sus autores

- La exposición de ratas Wistar gestantes al antibactericida triclosán predispone a sus crías a presentar síndrome metabólico en la edad adulta
- ¿Triglicéridos y glucosa o triglicéridos y colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad para identificar insulinorresistencia?

Consideraciones sobre trabajos recomendados

- Rigidez arterial como predictor de hipertensión clínica
- Aparición de hipertrofia ventricular izquierda en pacientes hipertensos ambulatorios bajo tratamiento
- Aumento de la presión en la mañana, variabilidad y rigidez arterial

Revista Hipertensión Arterial

Dirección Científica

Dr. Martín Salazar

Dirección Ejecutiva

Dra. Mariela Gironacci

Consejo Editorial

Luis Juncos
Gustavo Blanco
Alejandro Aiello
Gabriel Waisman
Alejo Grosse
Irene Ennis

Nicolás Renna
Horacio Carbajal
Judith Zilberman
Roberto Ingaramo
Mario Bendersky
Lucas Aparicio



Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

Comisión Directiva de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

Presidente

Dr. Fernando Filippini

Presidente anterior

Dr. Felipe Inserra

Vicepresidenta 1°

Dra. Judith Zilberman

Vicepresidenta 2°

Dra. Irene Ennis

Secretario

Dr. Diego Nannini

Pro-Secretario

Dr. Marcos Marín

Tesorero

Dr. Gustavo Lavenia

Pro-Tesorera

Dra. Mariela Gironacci

Vocales

Dr. Lucas Aparicio
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Dr. Mario Bendersky
Córdoba

Dr. Jorge Irusta
Neuquén

Dr. Claudio Joo Turoni
Tucumán

Dr. Marcelo Orías
Córdoba

Dr. José Pizzorno
Corrientes

Dr. Luis Pompozzi
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Dr. Pablo Rodríguez
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Dr. Martín Salazar
La Plata

Dr. Joaquín Serra
Entre Ríos

Dra. Analía Tomat
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Dr. Sergio Vissani
San Luis

Revisores de cuentas

Dr. Roberto Coloccini

Dra. María Peral de Bruno

Dra. Ana Puyó



Editado por Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)



La imagen de tapa ha sido seleccionada de SIIC *Art Data Bases*: Juan Carlos Pareja, «El negro», detalle, técnica mixta sobre tela, 2010.

Relación de la gravedad de la preeclampsia con su estado oxidativo

Autor: Dr. L. García Benavides, Médico, Doctor en Farmacología
 Institución: Coordinador del Programa de Maestría y Doctorado en Investigación Clínica, CUCS, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México

Resumen

Introducción: La preeclampsia es la causa principal de morbilidad y mortalidad materna y perinatal, y es la primera causa de admisión obstétrica en terapia intensiva. Varios trabajos asocian el estrés oxidativo con la etiopatogenia de la preeclampsia, pero existen pocas evidencias que lo relacionen con la gravedad y la aparición de complicaciones. **Objetivo:** Relacionar la capacidad antioxidante total (CAT) y los niveles de malondialdehído en plasma con la gravedad de la preeclampsia. **Material y métodos:** Se diseñó un estudio observacional, transversal y comparativo que incluyó 56 pacientes distribuidas en dos grupos, 28 mujeres con preeclampsia, de las cuales 14 presentaban preeclampsia moderada, y 14 con preeclampsia grave, y 28 mujeres normotensas con un embarazo de más de 28 semanas como control. Se determinaron los niveles plasmáticos de capacidad antioxidante total y niveles de malondialdehído por ELISA, dando seguimiento a las pacientes para valorar el desenlace. **Resultados:** En los embarazos sin hipertensión, los valores de la CAT plasmática fueron de 2679 ± 2014 mEq/l y se redujeron en las pacientes con preeclampsia. Sin embargo, el mayor impacto se presentó en las mujeres con preeclampsia grave ($p < 0.05$), sin diferencias significativas en los niveles de malondialdehído entre los grupos. **Conclusiones:** Las mujeres con preeclampsia grave presentan una reducción marcada en la capacidad antioxidante total plasmática.

Abstract

Introduction: *Preeclampsia is the leading cause of maternal and perinatal mortality and morbidity. Several studies have associated oxidative stress with the etiopathogenesis of preeclampsia but there is little evidence to link this with the appearance and severity of complications.* **Objective:** *In this study we compared the plasma level of total antioxidant capacity (TAC) and malondialdehyde levels in plasma with the severity of preeclampsia.* **Material and methods:** *A transversal comparative study was designed which included 56 patients in two groups, i.e., 28 patients with preeclampsia, of whom 14 had mild preeclampsia and 14 presented severe preeclampsia, and as a control group 28 normotensive women with a pregnancy of more than 28 weeks. Plasmatic antioxidant capacity and malondialdehyde were determined by ELISA. Follow-up was made to determine outcomes.* **Results:** *In pregnancies without hypertension, total antioxidant capacity levels were 2679 ± 2014 mEq/l in normal pregnancy, but fell in patients with preeclampsia. However, the greatest impact was in women with severe preeclampsia ($p < 0.05$), but no significant differences were noticed in malondialdehyde levels between the groups.* **Conclusion:** *Women with severe preeclampsia present a marked reduction in total antioxidant capacity.*

Introducción

La preeclampsia es la causa principal de morbilidad y mortalidad materna y perinatal. A la fecha se desconoce su causa; sin embargo, niveles elevados de estrés oxidativo¹ (EO) y un estado inflamatorio generalizado son característicos de este síndrome materno.²

El EO se define como un desequilibrio en el que aumenta la producción de radicales libres en el or-

ganismo, por lo que la capacidad de las defensas antioxidantes resulta ser insuficiente, situación por la cual se produce un daño celular que puede llegar a ser muy grave e, incluso, conducir a la muerte de la célula.³ Los cambios fisiológicos propios del embarazo no complicado son similares a los que presentan las pacientes con preeclampsia.⁴ En sus publicaciones, Hung⁵ y Hsieh⁶ muestran que en el tercer trimestre del embarazo se eleva la excreción

urinaria de 8-hidroxi-2-desoxiguanosina (8-OHdG) y 8-isoprostano plasmático, junto con un aumento de la capacidad antioxidante total (CAT), la actividad de la glutatión peroxidasa eritrocitaria y de la superóxido dismutasa, los cuales regresan a valores de las mujeres no gestantes hasta 8 semanas después del parto. Asimismo, señalan que el EO y la respuesta inflamatoria que se genera en el embarazo normal son mayores en las pacientes con embarazos complicados por preeclampsia.

Existe información que refiere que la frecuencia de mujeres con preeclampsia asintomáticas puede llegar a ser de un 40% a 70%. La diferencia es de grado, lo cual pone de manifiesto que la preeclampsia es el extremo final de una serie de cambios continuos que se presentan en el embarazo.^{7,8}

La CAT es una medida global de todos los antioxidantes presentes en un líquido biológico (por ejemplo, plasma o suero), tales como vitaminas, sistemas antioxidantes enzimáticos, antioxidantes desconocidos e interacciones antioxidantes.⁹ Por otro lado, el malondialdehído (MDA) está siendo utilizado como marcador confiable de la peroxidación lipídica, el cual se forma principalmente por la descomposición de los peróxidos de los ácidos grasos con tres o más enlaces dobles.¹⁰ En este estudio analizamos la relación entre el nivel plasmático de la CAT y el MDA con la preeclampsia y la aparición de complicaciones maternas o fetales, ya que actualmente se ha descrito que estos factores participan en la manifestación de este cuadro, pero siguen faltando investigaciones que los relacionen con la gravedad.

Material y métodos

Se diseñó un estudio observacional, transversal y comparativo. El protocolo fue previamente revisado y aprobado por el comité de ética de la institución, con número de registro HGC/CI-263/09. Se incluyeron 56 pacientes con embarazo de un solo feto, con una edad gestacional igual o mayor de 28 semanas, con feto vivo y sin anomalías congénitas por ecografía obstétrica, las cuales acudieron al servicio de Obstetricia del Hospital Civil de Guadalajara y voluntariamente aceptaron participar en el estudio. Se excluyeron a las pacientes fumadoras, con antecedente de hipertensión arterial, diabetes u otras comorbilidades, así como a mujeres que presentaron datos clínicos o de laboratorio de infección de las vías urinarias o respiratorias.

La presión arterial (PA) se obtuvo con esfigmomanómetro aneroide. Se tomó la PA en dos ocasiones y en ambos brazos, después de 15 minutos en reposo, para obtener un valor promedio, que es el informado. Si la cifra de PA era anormal, se dio

seguimiento a la paciente después de la toma, y si la toma subsecuente se encontraba fuera de los parámetros considerados normales, se catalogó como hipertensión arterial.¹¹

La presencia de proteinuria se realizó por cuantificación de proteínas en orina de 24 horas mediante procedimientos automatizados.

El diagnóstico de preeclampsia y su gravedad se apejó a los criterios del *American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy 2013*. Esta nomenclatura del Colegio Norteamericano de Cirujanos es la más actualizada. Las pacientes con preeclampsia moderada (PEM) presentaron valores de PA sistólica ≥ 140 mm Hg o PA diastólica ≥ 90 mm Hg. Las pacientes con preeclampsia grave (PEG) presentaron valores de PA sistólica ≥ 160 mm Hg o PA diastólica ≥ 110 mm Hg. Además, se consideró como grave si a los datos de hipertensión arterial, que podían estar dentro de los parámetros, se agregaba uno o más de los siguientes criterios: creatinina sérica > 1.2 mg/dl, trombocitopenia $\leq 150\,000$ células/mm³, incremento de la deshidrogenasa láctica ≥ 600 UI, elevación al doble de los valores de TGO/AST o TGP/ALT (> 70 UI), cefalea, alteraciones visuales o auditivas, epigastralgia, oliguria ≤ 500 ml en 24 horas, edema agudo de pulmón, dolor en hipocondrio derecho, restricción en el crecimiento intrauterino y oligohidramnios. En este rubro también fueron incluidas las pacientes con eclampsia (caracterizada por preeclampsia más convulsiones o estado de coma sin otra causa) y síndrome de HELLP (el cual cursa con hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetopenia).^{12,13} Para determinar la CAT se extrajo, en ayunas, a cada paciente al momento de aceptar participar en el estudio, 3 cm³ de sangre periférica venosa, la cual se centrifugó a 2000 RPM por 10 minutos a 4°C, con lo que se obtuvo el plasma que fue procesado utilizando un *kit* disponible comercialmente (Total Antioxidant Power Kit, No. TA02.090130, Oxford Biomedical Research) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Tanto las muestras como los controles fueron diluidos, en una relación 1:40, en el *buffer* contenido en el *kit*; 200 μ l fueron colocados en cada pocillo de la microplaca. Un valor de referencia se obtuvo para determinar la absorbancia de la placa a 450 nm; posteriormente se agregaron 50 μ l de solución de cobre y las muestras fueron incubadas por tres minutos a temperatura ambiente. Finalmente, se agregó la solución de paro y se dio lectura de la absorbancia a 450 nm.¹⁴

Para la determinación de MDA, las muestras fueron tomadas en ayuno, el suero fue separado y analizado utilizando un *kit* comercial (FR12; Oxford Biomedical Research, Oxford, MI, USA).

Este ensayo se basa en la reacción cromogénica de N-metil-2-fenilindol con MDA y 4-hidroxi-alquenos (4HDA), para lo cual 200 µl de suero se agregan a 455 µl de N-metil-2-fenilindol en acetonitrilo (reactivo 1) diluido con ácido férrico en metanol. Las muestras fueron agitadas y se les agregó 105 µl de ácido metanosulfónico; la mezcla fue incubada a 45°C por 60 min. Las muestras se centrifugaron a 15 000 g por 10 min a temperatura ambiente. Posteriormente, 200 µl del sobrenadante se colocaron en microplacas para la lectura a 586 nm usando un equipo Synergy HT Multi-detection microplatareader (BioTek Instruments, Winooski, VT, USA). Se realizó la curva de estandarización utilizando concentraciones conocidas de 1,1,3,3-tetrametoxipropano en Tris-HCl.

Análisis estadístico

Para el análisis diferencial de las variables cuantitativas, se realizó un análisis de varianza univaria-

da para comparar los niveles de CAT y MDA entre grupos; se aplicó la prueba de la *t* para muestras independientes para comparar la relación de estos valores con la presencia de complicaciones fetales, mientras que para las variables cualitativas se aplicó la prueba exacta de Fisher. Se llevó a cabo un análisis de regresión lineal para verificar la relación de los valores de PA con el nivel de CAT. Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 21 para el análisis de los datos.

Resultados

El grupo de estudio concluyó con 54 pacientes: 28 mujeres con un curso normal del embarazo, sin hipertensión arterial (EN), y 26 pacientes con preeclampsia, de las cuales 14 cursaron con PEM y 12 con PEG. Tuvimos 2 pérdidas de seguimiento porque las pacientes decidieron su traslado a otra institución hospitalaria (Figura 1). Las características de la población se muestran en la Tabla 1.

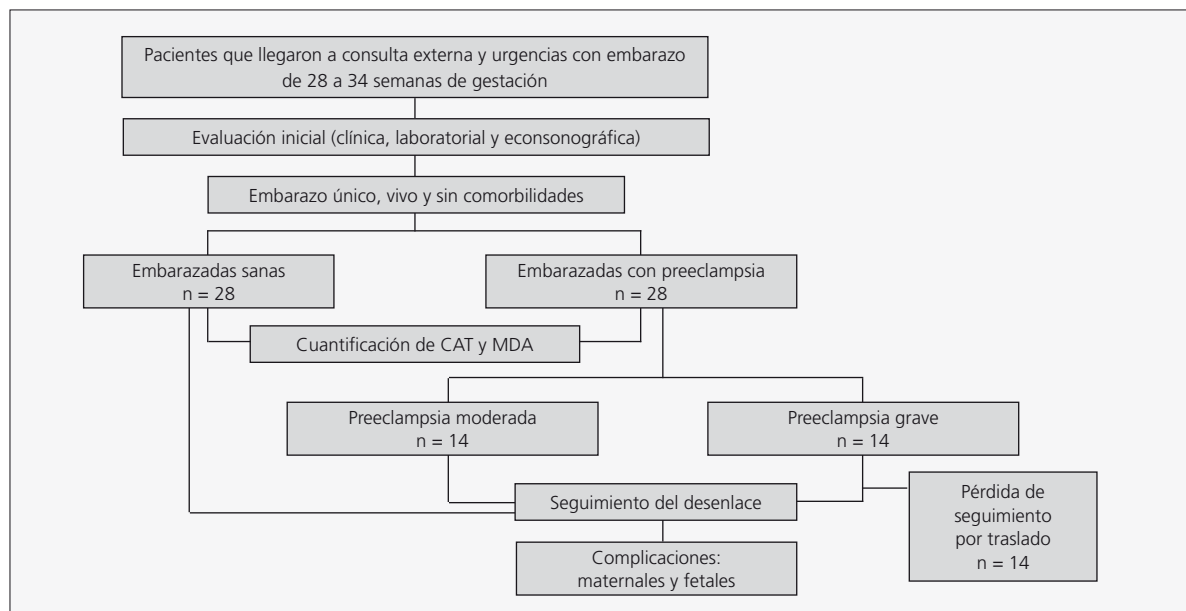


Figura 1. Diagrama de flujo metodológico.

Tabla 1. Características de los grupos.

	Embarazo sin preeclampsia n = 28	Embarazo con preeclampsia n = 26	*p
Edad (años)	25 (20 a 30)	28 (21 a 35)	
< 18	5 (18%)	1 (3%)	> 0.05
18 a 35	23 (82%)	31 (79%)	
> 35	0	7 (18%)	
Promedio de gestaciones	2	25	> 0.05
Semana de gestación	32	33.5	> 0.05
IMC	27	32	> 0.05

IMC: índice de masa corporal.

* prueba de la *t* de Student.

CAT en el embarazo con hipertensión arterial y sin ella

Los niveles de CAT en las pacientes hipertensas disminuyó respecto de los valores de las mujeres normotensas (1442 ± 1481 frente a 2679 ± 2014 [$p < 0.05$]). Al separar el nivel de CAT de acuerdo con su gravedad entre las 26 pacientes con preeclampsia, se obtuvo 1977 ± 1864 mEq/l para PEM contra 819 ± 304 mEq/l para PEG ($p < 0.05$), sin que se encontraran diferencias en los niveles de MDA entre los grupos (Figura 2).

Se realizó un análisis de regresión lineal relacionando la PA diastólica con el nivel de CAT y se verificó una correlación negativa ($p < 0.001$). El modelo de regresión predijo una reducción de 38 de CAT por cada mm Hg de aumento de la PA (Figura 3).

Seguimiento de las pacientes

De las 54 pacientes, 6 presentaron una o más complicaciones maternas. Las complicaciones maternas que se manifestaron en el grupo de estudio fueron: progresión de la gravedad de la hipertensión arterial (6), síndrome de HELLP (1), trombocitopenia (4), elevación de las transaminasas (2), elevación de los compuestos azoados (2), anemia aguda (2), evento vascular cerebral hemorrágico (1), hematoma subaponeurótico (1), síndrome de dificultad respiratoria (1) y muerte materna (1). Los niveles de CAT en estas pacientes estaban notoriamente disminuidos, con niveles promedio de 714 ± 244 , en comparación con el resto de las mujeres que no presentaron complicaciones (2255 ± 1913 , $p = 0.056$).

Se separaron las pacientes con niveles de CAT menores de 1000 mEq/l y se comparó la frecuencia de complicaciones maternas de este grupo frente a aquellas que presentaron valores mayores de CAT. Se observó una mayor frecuencia de complicaciones para pacientes con hipertensión arterial o sin ella ($p < 0.01$) (Tabla 2).

Discusión

La mayoría de los trabajos sobre marcadores de EO en el síndrome hipertensivo del embarazo (SHE) están orientados a explicar la causa, pero existen pocos estudios que intenten explicar la progresión y la gravedad de la SHE. El trabajo de Sharma concluyó que los niveles de los marcadores de EO juegan un papel significativo en la fisiopatología de la preeclampsia.¹⁵ Jauniaux, por su parte, ha señalado una acentuación de la peroxidación lipídica en la preeclampsia.⁷ Debido a las importantes diferencias pronósticas en la preeclampsia según su gravedad, es necesario un criterio claro para poder diferenciar el abordaje clínico obstétrico de cada caso en particular, lo que tendría una repercusión directa en el

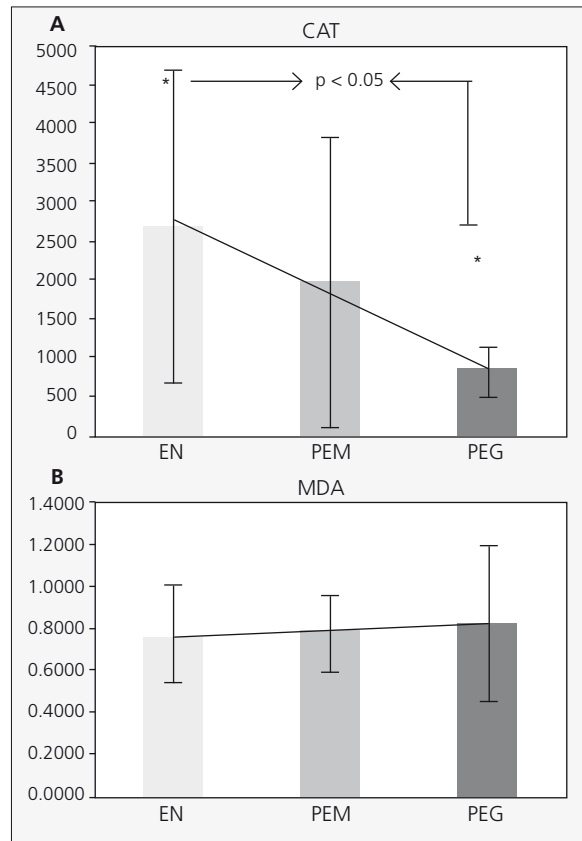


Figura 2. Se muestra un menor nivel de CAT en pacientes con mayor gravedad de la preeclampsia, sin cambios en los niveles de malondialdehído.

*Los datos se analizaron por análisis de varianza univariada y prueba de la *t* de Student para muestras independientes, que demostró un valor de $p < 0.05$ en el nivel de CAT entre el grupo control y el grupo de pacientes con preeclampsia grave.

EN: Embarazo de curso normal

PEM: Preeclampsia moderada

PEG: Preeclampsia grave

tratamiento para que éste sea adecuado y oportuno, antes de la aparición de complicaciones maternas.

Diversos autores han realizado un análisis de las enzimas antioxidantes, las cuales generalmente se han encontrado disminuidas.¹⁶ En el presente trabajo fueron determinadas de manera transversal las condiciones antioxidantes y, a su vez, se hizo un seguimiento clínico del desenlace de las pacientes, obteniendo resultados similares a los informados por Di Renzo en Italia, quien mostró que los embarazos complicados por preeclampsia presentan un desequilibrio entre la producción de RL y las defensas antioxidantes, con una disminución de la CAT.¹⁷ Por su parte, Tai-Ho Hung, en Taiwán, encontró una relación entre varios marcadores de EO, de los cuales destacan la CAT en las embarazadas de 24 a 26 semanas de gestación y la aparición subsecuente de complicaciones del embarazo, tales como la preeclampsia.¹⁸

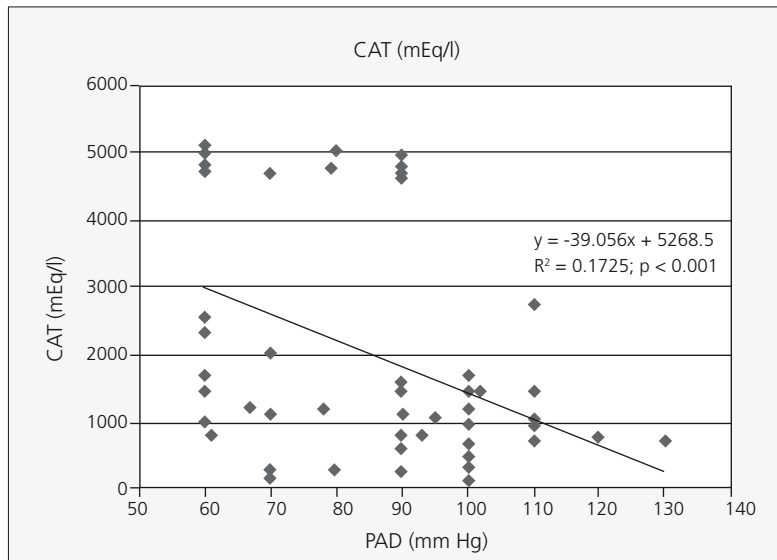


Figura 3. Se muestra la asociación negativa entre los niveles de CAT y el aumento en la presión arterial diastólica (PAD).

Tabla 2. Nivel de la CAT y su asociación con complicaciones maternas.

CAT	N	Con complicaciones maternas	Sin complicaciones maternas	*p (IC 95%)
1) 0-1000	22	6	16	< 0.01
2) > 1000	32	0	32	

* prueba exacta de Fisher.

El presente trabajo relaciona de manera transversal el nivel de reservas antioxidantes con el curso clínico de la preeclampsia. Sin embargo, no se llevó a cabo un seguimiento del nivel de CAT de las pacientes embarazadas, con el fin de relacionarlo con la aparición de preeclampsia, como lo comunicado por Habibe Genc en Turquía, quien encontró una disminución significativa en los niveles de CAT en las pacientes con preeclampsia al compararlas con mujeres con un EN.¹⁹ Raijmakers, concluyó en su trabajo que en la mujer con preeclampsia el EO es mayor y persiste en el período posparto, en comparación con las embarazadas normotensas,²⁰ a diferencia de lo observado en el presente estudio en el que mostramos un menor nivel de CAT, sin elevación de LPO. Contrasta el comportamiento de los niveles de LPO con lo informado por Kashinakunti,²¹ aunque ya ha sido señalado por otros autores.²² Esto podría estar influenciado por el efecto de otros factores que no fueron considerados, como el nivel de ácido úrico, el ritmo biológico, el estado de adaptación como parte de la respuesta metabólica y, principalmente, el efecto ejercido por el abordaje terapéutico.²³ Hallazgos semejantes a los del presente estudio fueron comunicados por la Dra. Veró-

nica Chamy, quien encontró que la CAT disminuía significativamente en pacientes con preeclampsia grave.²⁴

En nuestro trabajo no analizamos el impacto de las múltiples intervenciones terapéuticas a las que están expuestas las mujeres desde el inicio del embarazo (dieta, vitaminas, suplementos alimentarios), ni el efecto del manejo instalado cuando se detectó la hipertensión arterial; sin embargo, es importante destacar que el grupo de pacientes al momento de su ingreso no se encontraban bajo tratamiento antihipertensivo. El desenlace suele ser multifactorial, lo cual se reflejó en los niveles de CAT y los de MDA, que fueron expuestos a las mismas variaciones, aunque consideramos que la CAT refleja el grado de desorden bioquímico relacionado con la gravedad clínica.

Cuando la paciente presenta un embarazo con una edad gestacional mayor de 34 semanas, se reduce el riesgo de morbilidad perinatal y la decisión de interrumpir el embarazo es menos difícil de tomar que cuando la gestante cursa con un embarazo menor de 34 semanas, debido a los riesgos vinculados con la prematuridad del recién nacido. Sin embargo, 3 de las 10 pacientes con PEM y CAT menor de

1000 mEq/l que presentaron complicaciones tenían un embarazo de 34 semanas, y les fue permitido continuarlo por 2 a 3 semanas más en lugar de interrumpirlo.

De las 12 pacientes con PEG, 5 con CAT menor de 1000 mEq/l tuvieron complicaciones y a ninguna se le dio seguimiento, ya que en todas fue interrumpido el embarazo casi de inmediato; no obstante, a 3 mujeres con una edad gestacional de 34 semanas se les permitió continuar de 1 a 5 semanas más, situación que pudo poner en riesgo su vida, sin una verdadera mejoría perinatal. La paciente que falleció tenía una edad gestacional de 39 semanas y una CAT de 640 mEq/l.

Sibai y Barton hicieron una revisión sobre los protocolos de tratamiento expectante de la PEG, en la que analizaron los resultados de siete estudios publicados desde el año 2000 y que incluyeron a 1200 mujeres. Estos autores señalaron que, a pesar de una ganancia de 5 a 10 días de gestación, tuvieron tasas de morbilidad materna excesivas. Las complicaciones graves incluyeron desprendimiento placentario, síndrome de HELLP, edema pulmonar, insuficiencia renal y eclampsia.²⁵

En nuestro trabajo, la mayoría de las complicaciones fetales estuvieron asociadas con la prematuridad. Sin embargo, se destaca que el grupo de pacientes que predominaron en nuestro trabajo se encontraban entre las 28 y 34 semanas de gestación,

período en el cual es difícil tomar la decisión de interrumpir el embarazo al no disponer de un marcador preciso predictivo de la gravedad de las complicaciones que se pueden presentar.

Bombrys y col. realizaron una revisión en 66 pacientes con PEG y encontraron que prolongar la estancia en el hospital antes del parto se vinculaba con aumentos de las tasas de morbilidad materna y neonatal, por lo que el parto debería ser realizado después de la administración de corticosteroides.²⁶ El Dr. Jack Moodley informó que el 50% de los fallecimientos asociados con eclampsia en países en desarrollo se deben a hemorragia cerebral.²⁷ En nuestro estudio, la paciente que falleció presentó un evento vascular cerebral hemorrágico.

Sería muy conveniente que se llevaran adelante más estudios que profundicen sobre esta relación, ya que por el diseño del trabajo y el tamaño de la muestra nuestros hallazgos podrían considerarse exploratorios, pero dan fundamento y factibilidad para futuras investigaciones con un mayor nivel de evidencia, dada la necesidad de ampliar el conocimiento antes de tomar decisiones sobre la importancia de la CAT en la predicción del desenlace, con el fin de evitar el riesgo de sobrediagnosticar pacientes que no presenten ningún tipo de complicación materna.

En conclusión, las pacientes con PEG presentan una disminución en la CAT, en comparación con las embarazadas sin complicaciones.

Bibliografía

1. Pimentel AM, Pereira NR, Costa CA, Mann GE, Cordeiro VS, de Moura RS, Brunini TM, Claudio Mendes-Ribeiro A, Resende AC. L-arginine-nitric oxide pathway and oxidative stress in plasma and platelets of patients with preeclampsia. *Hypertens Res* 36(9):783-788, 2013.
2. Pinheiro MB, Martins-Filho OA, Mota AP, Alpoim PN, Godoi LC, Silveira AC, Teixeira-Carvalho A, Gomes KB, Dusse LM. *Cytokine* 62(1):165-173, 2013.
3. Halliwell B. Free radicals and antioxidants: updating a personal view. *Nutrition Reviews* 5:257-265, 2012.
4. Hung TH, Lo LM, Chiu TH, Li MJ, Yeh YL, Chen SF, et al. A longitudinal study of oxidative stress and antioxidant status in women with uncomplicated pregnancies throughout gestation. *Reprod Sci* 17(4):401-409, 2010.
5. Hsieh TT, Chen SF, Lo LM, Li MJ, Yeh YL, Hung TH. The association between maternal oxidative stress at mid-gestation and subsequent pregnancy complications. *Reprod Sci* 19(5):505-512, 2012.
6. Martin JN, May WL, Magann EF, Terrone DA, Rinehart B, Blake G. Early risk assessment of severe preeclampsia: Admission battery of symptoms and laboratory test to predict likelihood of subsequent significant maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 180:1407-1414, 1999.
7. Jauniaux E, Burton GJ. Placental Oxidative Stress: From Miscarriage to preeclampsia. *J Soc Gynecol Investig* 11(6):342-352, 2004.
8. Jauniaux E, Poston L, Burton GJ. Placental-related diseases of pregnancy: Involvement of oxidative stress and implications in human evolution. *Human Reproduction Update* 12(6):747-755, 2006.
9. Da Costa CM, Dos Santos RC, Lima ES. A simple automated procedure for trolox measurement in human serum samples. *J Bras Patol Med Lab* 42(5):345-350, 2006.
10. Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R, Giustarini D, Milzani A. Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clin Chem* 52:169-176, 2006.
11. Williams JS, Brown SM, Conlin PR. Blood pressure measurement. *NEJM* 360(5):e6, 2009.
12. Jeyabalan A. Epidemiology of preeclampsia: Impact of obesity. *Nutr Rev* 71(01):1-14, 2014.
13. Report of the National High Blood Pressure Education program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 183(1):Suppl:S1-S22, 2000.

14. Rodríguez-Carrizalez AD, Castellanos-González JA, Martínez-Romero EC, Miller-Arrebillaga G, Villa-Hernández D, Hernández-Godínez PP, et al. Oxidants, antioxidants and mitochondrial function in non-proliferative diabetic retinopathy. *J Diabetes* 6(2):167-175, 2014.
15. Sharma JB, Sharma A, Bahadur A, Vimala N, Satyam A, Mittal S. Oxidative stress marker and antioxidant levels in normal pregnancy and preeclampsia. *Int J Gynecol obstet* 94(1):23-27, 2006.
16. Bulgan Kilicdag E, Ay G, Celik A, Ustundag B, Ozercan I, Simsek M. Oxidant-antioxidant system changes relative to placental-umbilical pathology in patients with preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 24(2):147-157, 2005.
17. Clerici G, Slavescu C, Fiengo S, Kanninen TT, Romanelli M, Biondi R, et al. Oxidative stress in pathological pregnancies. *J Obstet Gynaecol* 32(2):124-127, 2012.
18. Hung TH, Hsieh TT, Chen SF, Lo LM, Li MJ, Yeh YL. The Association between Maternal Oxidative Stress at Mid Gestation and Subsequent Pregnancy Complications. *Reprod Sci* 19(5):505-512, 2011.
19. Genc H, Uzun H, Benian A, Simsek G, Gelisgen R, Madazli R, et al. Evaluation of oxidative stress markers in first trimester for assesment of preeclampsia risk. *Arch Gynecol Obstet* 284(6):1367-1373, 2011.
20. Rajmakers MT, Roes EM, Poston L, Steegers EA, Peters WH. The transient increase of oxidative stress during normal pregnancy is higher and persists after delivery in women with preeclampsia. *Eur j Obst Gynecol Reprod Biol* 138(1):39-44, 2008.
21. Kashinakunti SV, Sunitha H, Gurupadappa K, Shankarprasad DS, Suryaprakash G, Ingin JB. Lipid Peroxidation and Antioxidant Status in Preeclampsia. *Al Ame en J Med Sci* 3(1):38-41, 2010.
22. Bowen RS, Moodley J, Dutton MF, Theron AJ. Oxidative stress in Preeclampsia. *Acta Obst Gynecol Scand* 80:719-725, 2001.
23. Pasaoglu H, Bulduk G, Ögüs E, Pasaoglu A, Onalan G. Nitric oxide, Lipid Peroxides, and Uric Acid Levels in Preeclampsia and Eclampsia. *Tohoku J Exp Med* 202:87-92, 2004.
24. Chamy VM, Lepe J, Catalan A, Retamal D, Escobar J, Madrid EM. Oxidative stress is closely related to clinical severity of preeclampsia. *Biol Res* 39:229-236, 2006.
25. Sibai BM, Barton JR. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: patient selection, management, and delivery indications. *Am J Obstet Gynecol* 196:514-516, 2007.
26. Bombrys AE, Barton JR, Habli M, Sibai BM. Expectant management of severe preeclampsia at 27(0/7) to 33(6/7) weeks' gestation: maternal and perinatal outcomes according to gestational age by weeks at onset of expectant management. *Am J Perinatol* 26(6):441-446, 2009.
27. Moodley J. Hypertensive emergencies in pregnancies in underresourced countries. *Curr Opin Obstet Gynecol* 20:91-95, 2008.

La exposición de ratas Wistar gestantes al antibactericida triclosán predispone a sus crías a presentar síndrome metabólico en la edad adulta

Autor: N. H. García, Médico

Institución: Investigador del CONICET, Ciudad de Buenos Aires, Argentina



García describe para SIIC su artículo *Maternal Triclosan consumption alters the appetite regulatory network on Wistar rat offspring and predispose to metabolic syndrome in the adulthood*. Rabaglino MB, Moreira-Espinoza MJ, López JP, García NH, Beltramo D, editado en *Endocrine Journal* 63(11):1007-1016, Nov 2016.

La colección en papel de *Endocrine Journal* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2017. Indizada por MEDLINE, PubMed, Index medicus y **SIIC Data Bases**.

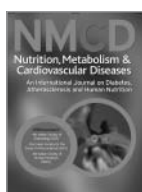
El triclosán (TCS) es un bactericida sintético que se utiliza en la industria cosmética, que se encuentra sobre todo en pastas dentales y enjuagues bucales. Este compuesto se considera seguro para el uso humano, ya que inhibe la enzima ácido graso sintasa tipo 2, presente sólo en las bacterias. Sin embargo, a concentraciones milimolares también inhibe la enzima ácido graso sintasa tipo I. Como el TCS puede atravesar la placenta y llegar al feto, podría causar alteraciones durante su crecimiento que, incluso, se podrían manifestar en el adulto. Para comprobar esta hipótesis, a ratas Wistar gestantes ($n = 3$) se les ofreció alimento *ad libitum* al cual se le había agregado TCS, a razón de 1 mg/kg, dosis similar a la que está expuesta el ser humano mediante el uso de los cosméticos. Las ratas control ($n = 3$) fueron alimentadas de la misma manera pero sin el

agregado de TCS. Luego del parto, los grupos experimentales quedaron conformados por 24 crías, cuyas madres estuvieron expuestas al TCS desde el día 14 de la gestación hasta el día 20 de lactancia, mientras que otras 24 crías fueron las nacidas de las madres control. Se observó que las ratas nacidas de las madres que consumieron TCS tuvieron, a los 8 meses de edad, un incremento significativo del peso vivo, mayor consumo de alimento, hipercolesterolemia, hiperglucemia y mayor expresión de los genes hipotalámicos que estimulan el apetito (*AGRP* y *NPY*), en comparación con las crías de las ratas del grupo control. Por lo tanto, el consumo de TCS materno en bajas dosis durante la gestación y la lactancia podría alterar el estado metabólico de las crías, las cuales presentan, ya adultas, un cuadro similar al síndrome metabólico.

¿Triglicéridos y glucosa o triglicéridos y colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad para identificar insulinoresistencia?

Autor: Dr. Martín R. Salazar, Médico

Institución: Hospital San Martín; Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Buenos Aires, Argentina



Salazar describe para SIIC su artículo *Comparison of two surrogate estimates of insulinresistance to predict cardiovascular disease in apparently healthy individuals*. Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, Aizpurúa M, Dulbecco CA, Reaven GM, editado en *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* (disponible *on-line*) <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2016.12.002>.

La colección en papel de *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2012. Indizada por MEDLARS, MEDLINE, PubMed, ScienceDirect, EMBASE/Excerpta Medica, Scopus, Journal Citation Reports - Science Edition y **SIIC Data Bases**.

El 25% más insulinoresistente de una población tiene un riesgo aumentado de presentar diabetes, hipertensión arterial y enfermedad coronaria.^{1,2} Las mediciones directas del nivel de resistencia a la insulina no son aplicables a la práctica clínica, por lo que es de indudable interés contar con indicadores subrogados que permitan identificar a estos individuos antes de manifestar enfermedades. Para ser clínicamente útil, la herramienta debe ser simple y estar ampliamente disponible. Los criterios del síndrome metabólico,³ la relación entre los triglicéridos y el colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) (TG/HDLc)⁴ y el índice triglicéridos-glucosa (TG x G)⁵ han sido propuestos para tal fin.

En nuestro estudio, la capacidad de estos tres indicadores para identificar individuos con un riesgo aumentado de padecer eventos cardiovasculares (ECV) incidentes fue comparada en una muestra poblacional de 723 individuos (486 mujeres y 237 hombres, 50 ± 16 y 51 ± 16 años, respectivamente), sin diabetes ni antecedentes de ECV. Los perfiles de

riesgo cardiometabólico y los indicadores de resistencia a la insulina (HOMA-IR e insulina plasmática) fueron razonablemente similares en aquellos identificados como de alto riesgo, con cualquiera de los tres enfoques. Más aún, los individuos clasificados como de alto riesgo con cualquiera de los indicadores presentaron más del doble de eventos durante el período de seguimiento (5781 pacientes-año, media 8.16 ± 1.3 años). Sin embargo, luego del ajuste por edad, sexo y otros confundidores posibles, los riesgos relativos de ECV incidente fueron significativamente más altos en los pacientes clasificados por la relación TG/HDLc (*hazard ratio* [HR]: 2.18, $p = 0.021$) o por tres criterios del síndrome metabólico (HR: 1.93, $p = 0.037$), pero sólo marginalmente significativos para aquellos identificados por el índice TG x G (HR: 1.72, $p = 0.087$).

En conclusión, aunque los tres marcadores son similares para identificar la insulinoresistencia, el diagnóstico de síndrome metabólico y la relación TG/HDLc son más eficaces que el índice TG x G para predecir la aparición de ECV futuros.

Bibliografía

1. Zavaroni I, Bonini L, Gasparini P, Barilli AL, Zuccarelli A, Dall'Aglio E, Delsignore R, Reaven GM. Hyperinsulinemia in a normal population as a predictor of non-insulindependent diabetes mellitus, hypertension, and coronary heart disease: the Barilla factory revisited. *Metabolism* 48:989-994, 1999.
2. Yip J, Facchini FS, Reaven GM. Resistance to insulin-mediated glucose disposal as a predictor of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 83:2773-2776, 1998.
3. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation task force on epidemiology and prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 120:1640-1645, 2009.
4. Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, Aizpurúa M, Leiva Sisniegues CE, March CE, et al. Cardiovascular disease risk and outcome: use of the plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol concentration ratio versus metabolic syndrome criteria. *J Intern Med* 273:595-601, 2013.
5. Guerrero-Romero F, Simental-Mendía LE, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Ramos-Zavala MG, Hernández-González SO, et al. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab* 95:3347-3351, 2010.

Rigidez arterial como predictor de hipertensión clínica

Autor: Dr. Alejandro Díaz, PhD, Investigador Adjunto.

Institución: CONICET; Investigador Docente, Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Desde siempre, la hipertensión arterial (HTA) y la rigidez arterial han mantenido una relación causal recíproca. La HTA es una enfermedad multifactorial en la que intervienen factores genéticos, ambientales, neurohormonales y vasculares, entre otros. Las alteraciones estructurales vasculares desempeñan un papel importante en la patogénesis de la HTA; la rigidez arterial es un predictor de aparición de dicha complicación y actualmente es considerada como uno de los factores pronósticos.

La evaluación de la rigidez arterial mediante la velocidad de la onda de pulso braquial-tobillo (ba-PWV, por su sigla en inglés) es una técnica alternativa validada y reproducible que reflejaría la combinación de la elasticidad de las arterias elásticas y las arterias musculares. El estudio de Zheng y colaboradores, publicado en *Journal of Clinical Hypertension*, analizó la relación temporal entre la rigidez arterial, la progresión de las cifras de presión arterial y la aparición de HTA mediante la medición de la ba-PWV en 4025 pacientes.

En este trabajo observacional basado en la población, se estudió la evolución de 2153 sujetos

que, al inicio del estudio, se encontraban libres de HTA. Durante el seguimiento promedio, el 20% de ellos presentaron HTA. La ba-PWV se mostró como factor predictor de manifestación de HTA, independientemente del valor basal de presión arterial, la edad, el sexo y otros factores confundidores. Los autores concluyen que la ba-PWV, considerada como una manifestación de la rigidez arterial central y periférica, es predictora de HTA, independientemente de los valores de presión arterial. Este trabajo original se suma a la cantidad de información existente que establece que la rigidez arterial sería un antecesor de la aparición de HTA, y no a la inversa. Habitualmente se denomina a la HTA como el “asesino silencioso”, pero existe otro asesino igualmente silencioso representado por la rigidez arterial, la cual se puede adelantar en varios años a la manifestación de niveles elevados de presión sanguínea. Estos datos alientan el desarrollo de intervenciones que puedan revertir las alteraciones en las propiedades elásticas de las arterias, lo cual tendría un gran impacto en la mejora de la tasa de éxito del tratamiento de la HTA.

Comentario realizado por el **Dr. Alejandro Díaz** sobre la base del artículo *Arterial Stiffness as a Predictor of Clinical Hypertension*, de los autores Zheng X, Jin C, Liu Y, Zhang J, Zhu Y, Kan S, et al., integrantes de Department of Cardiology, Kailuan Hospital, Hebei United University, Tangshan, China.

El artículo original fue editado por *Journal of Clinical Hypertension* 17(8): 582-591, Ago 2015.

Aparición de hipertrofia ventricular izquierda en pacientes hipertensos ambulatorios bajo tratamiento

Autor: Dra. Rocío Martínez, Médica

Institución: Sección Hipertensión Arterial y Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) es un factor independiente de riesgo cardiovascular. Entre el 35% y el 40% de los pacientes hipertensos tienen HVI y las mujeres presentan el doble de riesgo. Según la Sociedad Norteamericana de Ecocardiografía y de la Asociación Europea de Imagen Cardiovascular, las medidas de la masa del ventrículo izquierdo (VI) normal en mediciones lineales son: 95 g/m² en las mujeres y 115 g/m² en los hombres, mientras que por mediciones 2D estas cifras son 88 g/m² y 102 g/m², respectivamente.¹

En el estudio aquí comentado, se evaluó la aparición de HVI en una población hipertensa bajo tratamiento, así como las características fenotípicas que intentarían alertar sobre su riesgo de progreso. Se analizó prospectivamente una cohorte de 4290 pacientes hipertensos, con una edad promedio de 50.3 ± 11.1 años, 40% de los cuales fueron mujeres, sin HVI al inicio del estudio. Los valores de corte para la incidencia de HVI según la masa ventricular fueron ≥ 47 en las mujeres y ≥ 50 g/m² en los hombres.²

Durante 48 meses de seguimiento, 915 pacientes (21.3%) manifestaron HVI. La obesidad, el control de la presión arterial inadecuado y mayores valores de masa ventricular izquierda al comienzo caracterizaron el perfil fenotípico de los pacientes que presentarían HVI.

Luego del ajuste por factores confundidores, el riesgo fue relevante en las mujeres y aun mayor en presencia de obesidad.

Si bien están definidas las mediciones para el diagnóstico de HVI por la masa ventricular, es importante determinar el valor preliminar en los pacientes hipertensos que aún no presentan cambios morfológicos, ya que por cada incremento de 25 g/m², el riesgo cardiovascular aumenta un 20%.³ No es suficiente instaurar un tratamiento antihipertensivo y lograr metas de control de la hipertensión arterial para disminuir la HVI. Identificar a las mujeres como población especial y ser enérgicos en la terapéutica para la obesidad son acciones de igual trascendencia para lograr este objetivo.

Bibliografía

1. Recomendaciones para la Cuantificación de las Cavidades Cardíacas por Ecocardiografía en Adultos: Actualización de la Sociedad Norteamericana de Ecocardiografía y de la Asociación Europea de Imagen Cardiovascular. *J Am Soc Echocardiogr* 28:1-39, 2015.
2. de Simone G, Izzo R, Aurigemma G, De Marco M, Rozza F, Trimarco V, et al. Cardiovascular risk in relation to a new classification of hypertensive left ventricular geometric abnormalities. *J Hypertens* 33(4):745-754, 2015.
3. Guías de la Sociedad Argentina de Hipertensión para el Diagnóstico, Estudio, Tratamiento y Seguimiento de la Hipertensión Arterial; 2011.

Comentario realizado por la **Dra. Rocío Martínez** sobre la base del artículo *Development of Left Ventricular Hypertrophy in Treated Hypertensive Outpatients: The Campania Salute Network*, de los autores Izzo R, Losi MA, Stabile E, Lönnebakken MT, Canciello G, Esposito G, et al., integrantes de Hypertension Research Center, Department of Translational Medical Sciences y Department of Advanced Biomedical Sciences, Federico II University, Nápoles, Italia; Department of Clinical Science, University of Bergen, Noruega. El artículo original fue editado por *Hypertension* 69:136-142, 2017.

Aumento de la presión en la mañana, variabilidad y rigidez arterial

Autor: Prof. Dr. Gabriel Waisman, Médico

Institución: Jefe de Servicio de Clínica Médica, Jefe de Sección Hipertensión Arterial, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Un pronunciado incremento de la presión arterial (PA) en la mañana (IM) predice un aumento del riesgo cardiovascular, pero los mecanismos involucrados han sido poco investigados. Además, el vínculo entre el IM, la variabilidad de la PA a corto plazo y la rigidez arterial no se ha definido completamente.

En 602 pacientes hipertensos consecutivos no tratados (48 ± 12 años de edad, 61% hombres, PA en consultorio $149/93 \pm 17/10$ mm Hg), se midió la velocidad de onda de pulso carótida-femoral (VOP cf, SphygmoCor) y la PA ambulatoria de 24 h. Utilizando el autoinforme de sueño y el horario del despertar, el IM se definió como valle del sueño, predespertar y aumento al despertar. La variabilidad de la PA a corto plazo se calculó como la desviación estándar (DE) de la PA sistólica (PAS) de 24 h, y la variabilidad real (ARV) como el promedio de las diferencias absolutas entre las lecturas consecutivas de PAS.

El valle de sueño ($r = 0.16$, $p < 0.001$) y el aumento de la PA matinal ($r = 0.12$, $p = 0.003$) mostraron correlación con la VOP cf, mientras que el IM predespertar no ($r = 0.06$, $p = 0.14$). Sólo el valle de sueño se asoció independientemente con la VOP cf ($t = 1.96$, $p = 0.04$) después de ajustar por edad, sexo, altura, PA promedio de consultorio, frecuencia cardíaca y función renal. Esta correlación se perdió después de un ajuste adicional para la DE de la PAS de 24 h ($p = 0.13$) o la ARV ($p = 0.24$). La ARV fue un mediador significativo de la relación entre el valle de sueño de la PA y la VOP cf ($p = 0.003$).

En la hipertensión arterial no tratada, el valle de sueño de la PA tiene una relación directa con la rigidez aórtica, que está mediada por un aumento de la ARV. Los efectos adversos del IM de la PA pueden explicarse, en parte, por su relación con la rigidez arterial, mediada por la variabilidad a corto plazo de las PAS.

Comentario realizado por el **Dr. Gabriel Waisman** sobre la base del artículo *Morning pressor surge, blood pressure variability, and arterial stiffness in essential hypertension*, de los autores Pucci G, Battista F, Anastasio F, Schillaci G, integrantes de Dipartimento di Medicina, Università di Perugia, Perugia; Struttura Complessa di Medicina Interna, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Terni, Terni, Italia. El artículo original fue editado por *Journal of Hypertension* 35(2):203-418, Feb 2017.



Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC)

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer, Avda. Belgrano
430 (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4342 4901
comunicaciones@siicsalud.com
www.siic.info

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite.
Hecho el depósito que establece la ley Nº 11723. Los textos
que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus
firmantes o de los autores que han redactado los artículos
originales. Prohibida la reproducción total o parcial por
cualquier medio sin previa autorización por escrito de la
Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).