

Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara "Serafín Ruiz de Zarate Ruiz"

Estrés oxidativo en la gestación: ¿una nueva óptica en la atención a la embarazada?

Dr. Alfredo Gutiérrez Maydata¹

Resumen

Se exponen las evidencias de la participación del estrés oxidativo en la patogenia de varias afecciones propias de la gestación, como preeclampsia, abortos espontáneos, ruptura prematura de membranas, y del efecto perjudicial de otros factores cuando se asocian con el embarazo, como la exposición a sustancias tóxicas, al alcohol y al humo del cigarro. Se aboga por la necesidad de una estrategia común para enfrentar mejor estas afecciones, la cual estará dirigida al control de los factores que propician el estrés oxidativo mediante una visión antioxidante de la atención al embarazo.

Palabras clave: Estrés oxidativo, gestosis, riesgos del embarazo, antioxidantes, radicales libres.

Dado que el embarazo es un estado fisiológico que se acompaña de una demanda energética elevada y un incremento en los requerimientos de oxígeno, aún en el embarazo normal se podría esperar un aumento de la carga prooxidante,¹ lo que se une a evidencias de la participación del estrés oxidativo en la patogenia de varias afecciones propias de la gestación y al efecto perjudicial de otros factores cuando se asocian con el embarazo, como la exposición a sustancias tóxicas, al alcohol y al humo del cigarro, fenómenos del que son crecientes las referencias en la literatura científica en los últimos años.

Con esta revisión se pretende reseñar y actualizar los argumentos que pudieran fundamentar un lugar para el estrés oxidativo (EO) en el curso del embarazo normal o complicado y las posibles evidencias del efecto favorable de controlar los factores de riesgo que lo propician, elementos que podrían justificar la necesidad de una "óptica antioxidante" en la estrategia para enfrentar la atención a la embarazada.

Los efectos prooxidantes que acompañan al embarazo normal, parecen encontrar respuestas antioxidantes compensatorias que no están presentes en el aborto espontáneo.

Durante el embarazo se requiere de energía suplementaria para el crecimiento del feto, la placenta y los tejidos maternos. El costo energético adicional medio de un embarazo se ha calculado en una 80 000 kcal para un período de 9 meses, lo que lleva aparejado el incremento gradual de consumo de oxígeno. Debido a que aumenta la producción de muchas hormonas distintas durante el embarazo, entre ellas la tiroxina, corticosteroides y hormonas sexuales, el metabolismo basal de la madre se eleva en un 15

% durante la segunda mitad del embarazo, y poco tiempo antes de nacer el niño el consumo de oxígeno suele encontrarse en un 20 % por encima de lo normal.² Entre las semanas 8 y 12 de la gestación, la tensión de oxígeno se eleva abruptamente en la circulación arterial materna desde menos de 20 a más de 50 mm de Hg, lo que lleva a un período en que la respuesta de los tejidos a los cambios en la concentración de oxígeno puede jugar un papel clave en el éxito o el fracaso del embarazo.³

La elevación de la tensión de oxígeno en la sangre materna coincide con cambios morfológicos en las arterias uterinas que permiten el libre flujo de sangre a la placenta, y que provocan alteraciones que se manifiestan por la expresión de la forma inducible de la proteína de *shock* térmico 70, la formación de residuos de nitrotirosina y la desorganización de las crestas mitocondriales dentro del sincitiotrofoblasto,⁴ alteraciones que nos indican que mientras se establece la circulación materna ocurre un estallido oxidativo en la placenta que pudiera ocasionar los efectos negativos señalados provocados por los RLO.

Además del incremento placentario, se originan también RLO del propio metabolismo embrionario que pudieran ocasionar bloqueos y retardos del desarrollo.⁵

Sin embargo, con el comienzo del embarazo también se desarrollan mecanismos de protección embrionarios. La protección externa incluye antioxidantes no enzimáticos presentes en los líquido folicular y tubario, tales como hipotaurina, taurina y ácido ascórbico. Conjuntamente con este nivel de protección, el aumento que se produce en la actividad de las enzimas placentarias antioxidantes catalasa, glutatión peroxidasa y SOD pudiera convertir a la envoltura uterina en una barrera en el paso de radicales libres al feto,⁵ lo que ayudaría a proveer de concentraciones más bajas de estos compuestos de origen materno al feto. Del mismo modo, si se incrementa la peroxidación lipídica en el tejido fetal, el exceso sería liberado a la sangre y eliminado a través de la placenta.⁶ La protección interna comprende principalmente enzimas antioxidantes: SOD, glutatión peroxidasa y gamma-glutamylcisteína sintetasa, demostrado por el hecho de que los transcritos que codifican para estas enzimas se encuentran en el oviducto, ovocito y en el propio embrión.⁷

No obstante, los altos niveles de lipoperóxidos observados en sangre materna y su producción en la placenta, aún en embarazos no complicados, hacen que prioricemos nuevos estudios, dado que la producción incontrolada de lipoperóxidos puede originar EO con daño significativo a la integridad celular, como se ha evidenciado en algunos casos.

La forma de nacimiento es otro factor que se debe considerar; pues se han encontrado niveles más altos de lipoperóxidos en sangre arterial de niños que nacieron por vía vaginal normal, en comparación con aquellos de cesárea electiva, por lo que sugirieron que el fenómeno de isquemia reperusión durante el parto se podía asociar con un incremento en la producción de radicales libres.⁸ Sin embargo, todo parece indicar que el feto nacido a término, pero no el pretérmino, puede responder al estrés oxidativo con un incremento de su capacidad antioxidante, como lo indica el hecho de que se logra mantener durante el parto el contenido de glutatión eritrocitario y el potencial total de atrapamiento de radicales libres del plasma en venas y arteria umbilical. Contrariamente a lo anterior, se produce un decrecimiento en estos

indicadores, tanto en el eritrocito como en el plasma fetal de recién nacidos pretérminos, factores que pudieran elevar la vulnerabilidad del mismo a la acción de los radicales libres.⁹

Se calcula que el 25 % de todos los embarazos humanos finalizan en aborto espontáneo y del total tres cuartas partes ocurren en los 3 primeros meses del embarazo.

En diferentes estudios entre mujeres "abortadoras habituales" (por causas autoinmunes, defectos en la fase lútea, o de origen inexplicable), el aborto durante el primer trimestre del embarazo se asocia, contrariamente a lo sucedido en embarazadas normales que sirven de control, con niveles significativamente más bajos de SOD y glutatión peroxidasa plasmática,^{5,10} o con una reducción significativa de los niveles plasmáticos de antioxidantes como el ácido ascórbico, alfa tocoferol y glutatión reducido eritrocitario, vitamina A y beta caroteno.¹¹ En pacientes que habían abortado en un primer embarazo y que lograron un segundo embarazo exitoso, en este segundo caso tuvieron niveles superiores de tiores plasmáticos de acción antioxidante reconocida.¹² Estos resultados desfavorables en la gestación nos pudieran servir como contrapartida para ilustrar el posible papel de las adaptaciones en los mecanismos antioxidantes durante el embarazo no complicado, las que no al no estar presentes pudieran llevar al aborto espontáneo debido a una profunda alteración de la homeostasis oxidante que favorecería el EO,¹³ originado básicamente por una reducción de las defensas antioxidantes.

Preeclampsia, disfunción endotelial y estrés oxidativo

Hoy se concibe la preeclampsia (PE) como un síndrome con base inicial en la reducción de la perfusión placentaria por una implantación anormal de la placenta, que lleva a la liberación de factores placentarios a la circulación materna. Estos factores originarían una disfunción endotelial que se manifiesta por la alteración de las funciones vasomotoras del endotelio, un aumento de su permeabilidad y la activación de factores trombogénicos.¹⁴

Sin embargo, no todos los embarazos asociados con una implantación anormal de la placenta originan la disfunción endotelial característica de la PE, por lo que existe el criterio de que para que aparezca se requiere de factores propiciadores maternos.¹⁵ Es curioso que muchos de los factores propiciadores maternos coincidan con los que acompañan a la aterosclerosis: los cambios morfológicos que caracterizan la aterosclerosis placentaria ya señalados; la obesidad y la hipertensión arterial crónica, las alteraciones del perfil lipídico similares y altas concentraciones de homocisteína,¹⁵⁻¹⁷ factores donde la hiperlipemia y los cambios en el metabolismo de las lipoproteínas pueden inducir la aparición de un estado de EO,^{18,19} estado que también lo facilita la implantación anormal de la placenta, que de suceder lograría potenciar el riesgo. Este EO vendría a jugar un papel clave en ambos trastornos, es decir, sería el desencadenante directo de la disfunción endotelial característica, tanto de la aterosclerosis como de aquellos embarazos con implantación anormal de la placenta que evolucionan hacia una PE. Apoyan esta hipótesis el hecho de que se han identificado en tejido placentario numerosos marcadores que revelan la existencia de un estrés oxidativo en la PE, como disminución de enzimas antioxidantes (SOD, glutatión peroxidasa), aumento de enzimas generadoras de radicales libres como la xantina oxidasa, aumento de los productos de lipoperoxidación, anticuerpos contra LDL oxidada, así como una

disminución de ácido ascórbico.²⁰

Una posible conexión entre el estrés oxidativo y la aparición de la disfunción endotelial pudiera ser la siguiente: la nitrotirosina es un metabolito del peroxinitrito, el cual a su vez es el producto de la reacción del óxido nítrico con el anión superóxido. Un hallazgo interesante es el aumento de nitrotirosina en la vasculatura de la placenta durante la PE,²¹ lo que sugiere a nuestro modo de ver que en este trastorno existe un incremento del anión superóxido, que lleva a una menor disponibilidad del óxido nítrico debido a que reacciona con él para formar el peroxinitrito; esta última molécula en grandes concentraciones es un poderoso oxidante de lípidos y proteínas. El estrés oxidativo generado en estas condiciones de implantación anormal placentaria, agravado por los factores de riesgo maternos mencionados, pudiera tener un importante papel en la disfunción endotelial de la PE, al disminuir la disponibilidad de óxido nítrico, el principal vasodilatador endotelio-dependiente.

Tales similitudes y el papel aceptado para el EO en la aterosclerosis son las bases de la concepción de varios autores, particularmente *Lorentzen*, de que la perfusión placentaria reducida inicial interactuaría con los factores maternos citados para generar en conjunto EO,^{22,14} El EO provocaría entonces la disfunción endotelial que aparece en la PE y por esta vía del síndrome materno que la caracteriza.²²⁻²⁶

En adultos de ambos sexos, pruebas recientes sugieren un papel importante a los factores dietéticos y nutricionales en la modulación de la función endotelial, ya sea reduciendo la activación endotelial o mejorando la vasodilatación endotelio-dependiente.²⁷ En busca de un comportamiento similar durante el embarazo, *Palan* y otros compararon los niveles placentarios en el suero materno y en la sangre de cordón umbilical, de 4 carotenoides dietéticos (alfa-caroteno, beta-caroteno, licopeno y cantanxantina) en 22 embarazadas normales y 19 portadoras de PE, y encontraron una reducción significativa de alfa caroteno y cantanxantina en placenta y suero en portadoras de PE,^{23,24} hecho que nos sugiere que influencias dietéticas pudieran tener un efecto en la patofisiología de esta entidad.

Otros indicadores nutricionales también pudieran tener importancia. En un estudio realizado a 15 262 mujeres para examinar la relación entre índice de masa corporal (IMC) antes del embarazo, niveles elevados de colesterol sanguíneo y desarrollo de desórdenes hipertensivos durante embarazo, se encontró que mientras que las mujeres delgadas (IMC menor de 21 kg/m²) tenían un bajo riesgo (RR 0.7), en las de IMC mayores de 30 kg/m² el riesgo se elevaba notablemente (RR 2.2), y aunque los antecedentes de niveles elevados de colesterol sérico no elevaba el riesgo de hipertensión gestacional, el de sufrir PE en mujeres con hipercolesterolemia marcada si fue alto (RR 2.0).²⁵

En sujetos de uno y otro sexos, dietas con alto contenido energético y/o de grasa pueden llevar a hipertrigliceridemia y lipemia posprandial. Ácidos grasos elevados de individuos hipertrigliceridémicos pueden activar las células endoteliales y afectar la integridad del endotelio.²⁶ Una evidencia importante que pudiera poner de manifiesto la posible función moduladora de la dieta del *status* antioxidante de la embarazada, es el hecho de que se encontrara que una combinación de vitaminas C y E en 141 embarazadas con alto riesgo de PE modifica de forma favorable al paciente el marcador de activación endotelial utilizado (inhibidor 1 del activador de plasminógeno),²⁷ y que se haya logrado además,

revertir la función endotelial dañada por PE 3 meses después del parto, con la administración de ácido ascórbico,^{28,29} resultados que apoyan la hipótesis de que el estrés oxidativo es al menos en parte responsable de la disfunción endotelial en este trastorno. Sin embargo, debe quedar claro que ambas vitaminas tienen funciones adicionales a las de actuar como antioxidantes (por ejemplo, los tocoferoles son importantes como componentes estructurales de las membranas), por lo que pudiera cuestionarse su papel antioxidante en el proceso.

La ruptura prematura de membranas podría vincularse con el estrés oxidativo

La ruptura prematura de membranas, (RPM) que se mantiene como un problema de importancia crítica y como problema clínico y de salud pública,³⁰ resulta inicialmente del daño al colágeno en el corion- amnios que lleva a una rasgadura de la membrana.³¹ Las causas que contribuyen a la debilidad y ruptura de las membranas se desconocen, pero hay evidencias clínicas que sugieren que RLO podrían contribuir a ello. Por ejemplo, en la corioamnionitis (inflamación de las membranas fetales), que se ha asociado a la RPM, los monocitos, polimorfonucleares neutrófilos y macrófagos liberan RLO durante la fagocitosis y muerte microbiana. El escape de RLO de estas células fagocíticas es capaz de dañar el epitelio amniótico y al colágeno. El hipoclorito (HOCl) generado en el estallido respiratorio que acompaña a la fagocitosis es uno de las especies reactivas de oxígeno que podría desempeñar un papel fundamental en RPM pues se ha demostrado que provoca ruptura del colágeno en corion y amnios.

Los sangrados vaginales del segundo trimestre, con la correspondiente hemólisis y liberación de hierro, son también una causa reconocida de RPM relacionada con el EO, pues la liberación de hierro de los hematíes hemolizados pueden catalizar la conversión de H₂O₂ al radical hidroxilo (reacción de Fenton), exponiendo a los tejidos, incluidas las membranas fetales, a riesgos por daño oxidativo.^{32,33}

La dieta y la suplementación vitamínica asociada con el embarazo pudieran tener también un lugar en la prevención de la RPM.

Entre las pacientes con niveles plasmáticos de ácido ascórbico menores de 10 µmol/L, es mucho mayor la frecuencia de aparición de RPM espontánea que cuando los niveles plasmáticos son mayores de 30 µmol/L,³⁴ por lo que el consumo de frutas y vegetales debe ser alentado, por proveer antioxidantes con efectos importantes, aunque se ha planteado que la dieta habitual en la etapa prenatal no sería suficiente para proteger al amnios y al corion, pues se necesitarían cantidades muy por encima de los valores posibles a los aportados por ella.³⁵

La vitamina C además de actuar como antioxidante neutralizando la acción de los RLO, estimula directamente la síntesis de colágeno a través de la activación de múltiples genes, y sirve para su estabilización. También protegería a los tejidos del efecto del HOCl, particularmente a los que tienen una baja concentración de albúmina, tales como el fluido amniótico y el moco cervical, lo que podría ser crítico para reducir los riesgos de RPM.³⁰

Estudios *in vitro* sugieren que la vitamina E puede jugar un papel sinérgico con la vitamina C,

incrementando su capacidad antioxidante contra los RLO, incluido el HOCl, por lo que la suplementación con ambas vitaminas podría ofrecer prevención contra RPM inducida por ERO. Se ha propuesto que 500 mg de vitamina C y 400 Unidades Internacionales de vitamina E ofrecerían un punto de inicio para la determinación definitiva de las dosis que va a ser empleada.³⁰

El efecto de hábitos tóxicos durante el embarazo como el cigarrillo y el alcohol pudieran encontrar una explicación en un incremento de la carga prooxidante materna

Fumar es uno de los mayores factores de riesgo de RPM. El humo del cigarro contiene una mezcla compleja de RLO e hidrocarburos aromáticos que inducen daño oxidativo sistémico a múltiples tejidos, y aunque probablemente no se liberan RLO directamente al amnios o al corion, se genera daño tisular por el consumo de antioxidantes, dejando a los tejidos como amnios y corion vulnerables a RLO, que de otra forma serían neutralizados por niveles normales de antioxidantes tisulares.³⁰

La concentración de peróxidos lipídicos es mayor en sangre de cordón y tejidos placentarios de madres fumadoras que en recién nacidos de madres no fumadoras, mientras que la capacidad antioxidante total del plasma, la actividad de la SOD, la glutatión peroxidasa y los niveles de vitaminas A, E y carotenos son menores.^{36,37} También se han encontrado niveles significativamente menores de ácido ascórbico en el líquido amniótico de mujeres que fuman (77 $\mu\text{mol/L}$) en comparación con las no fumadoras (159 $\mu\text{mol/L}$), diferencia mayor que la encontrada entre mujeres no embarazadas fumadoras y no fumadoras,³⁷ todo lo cual nos sugiere que no disponen de una adecuada protección para enfrentar la carga oxidativa que supone el humo del cigarro.

Contrariamente a lo que pudiéramos esperar, el hábito de fumar se ha asociado con un decrecimiento de la incidencia de PE en el embarazo,³⁷ para lo que no es posible ofrecer una explicación con las evidencias actuales.

La muerte y las anormalidades del crecimiento provocadas por el alcohol durante el desarrollo prenatal se cree se deban en parte al daño por EO severo.³⁸

Los hepatocitos contienen 3 vías principales para el metabolismo del alcohol; la vía de la alcohol deshidrogenasa localizada en el citosol, el sistema microsomal de oxidación del etanol (MEOS) localizado en el retículo endoplasmático y las catalasas, localizado en los peroxisomas,³⁹ cada una de las cuales produce metabolitos específicos y daños tóxicos.

El EO inducido por etanol provoca daños morfológicos y bioquímicos mitocondriales fetales, como muestra su efecto en cultivo de hepatocitos fetales de rata, donde aumentan los niveles de H_2O_2 , ión superóxido y productos de peroxidación lipídica junto a signos de daños de membrana, e inhibe la actividad de los componentes de la cadena respiratoria, una causa potencial del aumento del H_2O_2 y del superóxido.

Además, el consumo materno de etanol causa incremento de la transición de permeabilidad

mitocondrial, de la liberación del citocromo C y de un factor inductor de apoptosis en las mitocondrias de cerebro fetales, efectos dañinos típicos de RLO, mientras el aumento del contenido mitocondrial de 4 hidroxinonenal (un producto tóxico de la peroxidación lipídica), y la habilidad de este compuesto añadido a la mitocondria de mimetizar los efectos de la exposición al etanol in vivo, soportan un papel potencial del 4 hidroxinonenal en la respuesta proapoptótica al etanol.⁴⁰

El daño oxidativo inducido por el etanol al feto puede ser atenuado por una variedad de antioxidantes, como se ha podido demostrar en estudios en animales y en cultivos celulares.⁴¹ Las pruebas experimentales sobre la seguridad en el uso de las vitaminas C y E en el embarazo ⁴¹ sugieren que debe considerarse de forma seria el uso experimental de antioxidantes en madres bebedoras, en busca de una reducción del daño fetal producido por el alcohol. No obstante, es evidente que la renuncia al consumo de este potente tóxico, particularmente durante el embarazo, es la medida más sensata para evitar los graves trastornos que ocasiona.

Ante un factor causal común una estrategia común

Como se ha señalado, parte de las complicaciones más frecuentes del embarazo y hasta el propio embarazo sin complicaciones, están conectados a un incremento de la carga prooxidante, lo que no significa que el EO sea necesariamente siempre importante, pues de la magnitud y extensión de este estado prooxidante y del equilibrio que alcance la respuesta protectora de la madre y el feto puede depender el grado de éxito o fracaso de la gestación desde sus inicios hasta el final.

Es obvio entonces que el control de todos aquellos factores prooxidantes que puedan ser modificables deben estar en el centro de la estrategia de atención a la embarazada, e inclusive de la mujer en edad fértil, como una de las posibles vías de lograr embarazos exitosos.

Los factores que agravan el EO mediante un incremento de los factores prooxidantes (obesidad, dislipidemia, cigarrillo, sangrado vaginal, alcohol) o reducción de los antioxidantes (débil actividad enzimática antioxidante, dietas pobres en vitaminas C, E, carotenos y en otros antioxidantes) serán también factores de riesgo para estas complicaciones y su monitoreo y control vendrían a concretar esta estrategia antioxidante.

Asegurar el aporte en la dieta de vitaminas antioxidantes como la E (principales fuentes el huevo y la manteca entre las de origen animal, y entre las de origen vegetal los aceites de soya, maíz, maní y girasol, los guisantes como el chícharo, garbanzos y lentejas y el arroz integral), de vitamina C, (muy abundante en frutas crudas y frescas como la acerola, la guayaba, el marañón, el mango, la piña y los cítricos y en vegetales como el pimiento, el tomate, el perejil, la col y la acelga) y de carotenoides (muy abundantes en la zanahoria, espinaca, lechuga, frutabomba, mango, calabaza, malanga amarilla, casaba amarilla y el boniato amarillo) tendría como justificación adicional a las ya existentes, la de prevenir un desbalance a favor del incremento del EO durante el embarazo.

En algunos aspectos esta nueva óptica de la atención a la embarazada llevaría cambios notables. De

hecho, la suplementación con hierro cuando se prescribe sólo para la prevención de la anemia y no en base a criterios biológicos (hemoglobina y depósitos de hierro bajos), pudiera convertirse en un potencial dañino e injustificado, especialmente cuando se administra en combinación con vitamina C, como es el caso de la terapia preventiva con hierro que se usa hoy de forma masiva con la totalidad de las embarazadas, por la relación entre anemia por falta de hierro y el bajo peso al nacer. El efecto de una suplementación a embarazadas con hierro y vitamina C para mejorar su absorción (100 mg de fumarato ferroso y 500 mg de vitamina C al día) además de elevar significativamente los niveles de hierro plasmático (26,9 mmol/L) incrementa la concentración de MDA, y reduce la de alfa-tocoferol plasmático materno,³² lo que hace plantear que altas dosis de hierro, asociado con altos ingresos de vitamina C pueden llevar a una peroxidación lipídica incrementada y con ello a efectos adversos para la madre y el feto. Por ello, se viene usando como variante la suplementación con hierro de forma intermitente, con una frecuencia semanal, lo que ha mostrado ser eficiente en estudios en modelos animales, investigaciones clínicas y de campo,⁴² al permitir incrementar a largo plazo la reserva de hierro, método que podría reducir sustancialmente el EO causado por las actuales prácticas con la excesiva suplementación con hierro.

Por otro lado, la deficiencia de hierro materna debe evitarse, pues puede incrementar el riesgo de infecciones, las que podrían estimular la producción de hormona liberadora de corticotropina (factor de riesgo mayor de prematuridad), a la hipertensión y PE,⁴³ además de bajo peso al nacer.

En síntesis, todos estos elementos permiten abogar por la necesidad de una estrategia común para prevenir y enfrentar mejor estas afecciones del embarazo, estrategia que pudiera estar dirigida al control de los factores que propician el estrés oxidativo mediante una visión antioxidante de la atención al embarazo.

Summary

Oxidative stress in pregnancy: a new view in the attention to pregnant women?

The evidences of the participation of oxidative stress in the pathogeny of various affections characteristic of pregnancy, such as preeclampsia, spontaneous abortions and early rupture of membranes, are exposed. The harmful effect of other factors when they are associated with pregnancy, such as the exposure to toxic substances, alcohol and cigarette smoke are also dealt with. To face these affections better, it is stated the need to establish a common strategy directed to control those factors propitiating the oxidative stress by an antioxidant view of the attention to pregnancy.

Key words: Oxidative stress, gestosis, pregnancy risks, antioxidants, free radicals.

Referencias Bibliográficas

1. Gitto E, Reiter RJ, Karbownik M, Tan D, Gitto P, Barberi S, et al. Causes of oxidative stress in the pre- and postnatal period. Biol Neonate. 2002;81(3):146-57.

2. Kondo M, Itoh S, Kusuka T, Imai T, Isobe K, Onishi S. The ability of neonatal and maternal erythrocytes to produce reactive oxygen species in response to oxidative stress. *Early Hum Dev.* 2002;66(2):81-8.
3. Burton GJ, Jaunatux E. Maternal vascularization of the human placenta: does the embryo develop in a hypoxic environment? *Gynecol Obstet Fertil.* 2001;29(7-8):503-8.
4. Vural P, Akgul C, Yildirim A, Canbaz M. Antioxidant defense in recurrent abortion. *Clin Chim Acta.* 2000;295(1-2):169-77.
5. Jenkins C, Wilson R, Roberts J, Miller H. Antioxidants: their role in pregnancy and miscarriage. *Antioxid Redox Signal.* 2000;2(3):623-8.
6. Yoshioka T. Lipid peroxidation in maternal and cord blood and protective mechanism against activated oxygen toxicity in the blood. *Am J Obstet Gynecol.* 1979;135:372-6.
7. Guerin P, El Mouatassa S, Manezo Y. Oxidative stress and protection against reactive oxygen species in the pre-implantation embryo and its surroundings. *Hum Reprod Update.* 2001;7(2):175-89.
8. Sajjad Y. Antioxidant levels in the cord blood of term fetus. *J Obst Gynecol.* 2000;20(5):468-71.
9. Buhimschi IA, Buhimschi CS, Pupkin M, Winer CP. Beneficial impact of term labor: nonenzymatic antioxidant reserve in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(1):181-8.
10. Zachara BA, Dobrzynski, Trafikowska U. Blood selenium and glutathione peroxidases in miscarriage. *BJOG.* 2001;108(3):244-7.
11. Vural P, Akgul C, Yildirim A, Canbaz M. Antioxidant defense in recurrent abortion. *Clin Chim Acta* 2000;(1-2):169-77.
12. Vinceti M, Cann CI, Calzolari E, Vivoli R, Garavelli L. Reproductive outcomes in a population exposed long-term to inorganic selenium via drinking water. *Sci Total Environ.* 2000;250(1-3):1-7.
13. Lagod L, Pasazkowski T, Sikorski R, Rola R. Oxidative Stress and Pregnancy *Ginekol Pol.* 2001;72(12):1073-8.
14. Lorentzen B, Henriksen T. Plasma Lipids and vascular dysfunction in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol.* 1998;16(1):33-9.
15. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet.* 2001;357:53-6.
16. Baeten JM, Bukusi EA, Lambe M. Pregnancy complications and outcomes among overweight and obese nulliparous women. *Am J Public Health.* 2001;91(3):436-40.
17. Joffe GM, Esterlitz JR, Levine RJ. The relationship between abnormal glucose tolerance and hypertensive disorders of pregnancy in healthy nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179(4):1032-7.
18. Lefevre G, Berkans N, Uzan S, Etienne J. Pre-Eclampsia and oxygenated free radicals. *Ann Biol Clin.* 1997;55(5):443-50.
19. Hubel CA. Oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1999;222(3):222-35.
20. Steinert JR, Wyatt AW, Poston L, Jacob R, Mann GE. Preeclampsia is associated with altered C+ regulation and NO production in human fetal venous endothelial cells. *FASEB J.* 2002;16(7):721-3.
21. Halliwell B, Zhao K, Whiteman M. Nitric Oxide and peroxynitrite. The ugly, the uglier and the not so good. *Free Rad Res.* 1993;31:651-69.

22. Isler CM, Martin JM. Preeclampsia : pathophysiology and practice considerations for the consulting nephrologist. *Semin Nephrol.* 2002;22(1):54-64.
23. Palan PR, Mikhail MS, Romney SL. Placental and serum levels of carotenoids in preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2001;98(3):459-62.
24. Clausen T, Slott M, Solvoll K. High intake of energy, sucrose and polyunsaturated fatty acids is associated with increased risk of Preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185(21):451-8.
25. Thadhani R, Stampfer MJ, Hunter DJ, Manson JE. High body mass index and hypercholesterolemia: risk of hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1999;94(4):543-50.
26. Henning B, Toborek M, McClain CJ. High-energy diets, fatty acids and endothelial cell function: implications for atherosclerosis. *J Am Coll Nutr.* 2001;20(2 Suppl):97-105.
27. Clapés Harnández S. Diabetes Mellitus, estrés oxidativo y embarazo. *Rev Cubana Invest Biomed.* 2000;19(3):191-5.
28. Elejalde Guerra JI. Oxidative stress, diseases and antioxidant treatment. *An Med Interna.* 2001;18(6):326-35.
29. Germani E, Lesma E, Di Giulio AM. Progressive and selective changes in neurotrophic factor expresión and substance p axonal transport induced by perinatal diabetes : protective action of antioxidant treatment. *J Neurosci Res.* 1999;57(4):521-8.
30. Woods R, Plessinger MA, Miller RK. Vitamins C and E : Missing links in preventing preterm premature rupture of membranes? *Am J Obs Gynecol.* 1999;185(1):5-10.
31. Woods JR. Reactive oxygen species and preterm premature rupture of membranes -a review. *Placenta.* 2001;22(Suppl A):S38-44).
32. Lachili B, Hininger I, Faure H, Arnaud J. Increased lipid peroxidation in pregnant women after iron and vitamin C supplementation. *Biol Trace Element Res.* 2001;83(2):103-10.
33. Dal-Pizzol F, Klamt F, Frota MI. Neonatal iron exposure induces oxidative stress in adult Wistar rat. *Brain Res Dev Brain Res.* 2001;130(1):109-14.
34. Siega-Riz AM, Promislow JH, Savitz DA. Vitamin C intake and the risk of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(2):519-25.
35. Plessinger MA. Pretreatment of human amnio-chorion with vitamin C and E prevents hypochlorous acid-induced damage. *Am J Obst Gynecol.* 2001;185(1):5-10.
36. Laskowska-Klita T, Szymborski J. Levels of lipid preoxides and of some antioxidants in placenta and cord blood of newborns whose mothers smoked during pregnancy. *Med Wieku Rozwoj.* 2001;5(1):35-42.
37. van HJ, Dekker G, Jeffries B. Gestational diabetes versus obesity as risk factors for pregnancy-induced hypertensive disorders and fetal macrosomia. *Aust N Z J Obstet Gynecol.* 2002;42(1):29-34.
38. Spong CY, Abebe DT. Prevention of fetal demise and growth restriction in a mouse model of alcohol syndrome. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001;297(2):774-9.
39. Lieber ChS. Alcohol : Its metabolism and interactio with nutrients. *Annu Rev Nutr.* 2000;20:395-430.
40. Henderson GI, Chen JJ, Schenker S. Ethanol oxidative stress, reactive aldehydes and the fetus. *Front Biosci.* 1999;4:541-50.
41. Cohen-Kerem R, Koren G. Antioxidants and fetal protection against ethanol teratogenicity I.

- Rewiew of experimental data and implication to humans. *Neurotoxicol Teratol.* 2003;25(1):1-9.
42. Casanueva E, Vitari E. Iron and oxidative stress in pregnancy. *J Nutr.* 2003;(5 suppl 2):1700s-1780s.
43. Allen LE. Biological mechanisms that might underline iron's effects on fetal growth and preterm birth. *J Nutr.* 2001;131(2S-2):581S-9S.

Recibido: 28 de octubre del 2004. Aprobado: 4 de julio de 2005.

Dr. *Alfredo Gutiérrez Maydata*. Calle 8va. entre 3ra. y 9na., edificio 5, apartamento 7, Reparto Escambray, Santa Clara, Cuba. CP50100.

¹ Especialista de II Grado en Nutrición. Especialista de I y II grados en Bioquímica Clínica. Profesor Auxiliar de la Facultad de Medicina de Villa Clara.