

El análisis multivariado a partir del estado redox asociado a la preeclampsia

Multivariate Analysis from the Redox State Associated with Preeclampsia

Haydée Cruz Vadell, Maricel León Nip, Aglae Cáceres Diéguez, Reinaldo López Barroso, Eloy Daniel Álvarez Guerra

Universidad de Ciencias Médicas. Santiago de Cuba. Cuba.

RESUMEN

Introducción: la preeclampsia es una enfermedad gestacional de origen placentario, de alta prevalencia, morbilidad y mortalidad materna y fetal. Numerosos estudios demuestran que el estrés oxidativo juega un rol significativo dentro de su fisiopatología activado por diferentes mecanismos implicados.

Objetivo: identificar algunos predictores bioquímicos que pudieran resultar de interés para el diagnóstico precoz de esta entidad.

Métodos: a partir de un estudio analítico transversal se analizaron las concentraciones de algunos parámetros bioquímicos y relacionados con el estado redox en un grupo de gestantes sanas y preeclámpsicas.

Resultados: el procesamiento de los datos mostró una diferencia significativa ($p < 0,05$) en ambos grupos en cuanto a las concentraciones de proteínas totales, ácido úrico, lactato deshidrogenasa y triglicéridos, así como el malonaldehído como indicador de daño oxidativo a lípidos ($p < 0,000$). Un análisis de componentes principales reflejó la relación estrecha entre los parámetros asociados al proceso de peroxidación lipídica, metabolismo de las proteínas y daño tisular y microangiopático. Esto aporta una valiosa información en relación con las fuentes de diferenciación entre los grupos. Se pudo concluir que existen modificaciones bioquímicas relacionadas con la presencia de esta entidad en nuestro medio, donde el estrés oxidativo juega un rol importante. El empleo de métodos multivariados en este tipo de estudio refuerza la contribución de cada variable, por lo que podría utilizarse como una herramienta durante el control y tratamiento precoz de ella.

Palabras clave: preeclampsia; estado Redox; análisis multivariado.

ABSTRACT

Introduction: Preeclampsia is a gestational disease of placental origin, with high prevalence, maternal and fetal morbidity and mortality. Numerous studies show that oxidative stress plays a significant role within its pathophysiology activated by different mechanisms involved. The search for a tool that contributes to its control and treatment in our setting is required.

Objective: Identify some biochemical predictors that could be of interest for the early diagnosis of this entity.

Methods: The concentrations of some biochemical parameters and related to the redox state were analyzed from a cross-sectional analytical study in a group of healthy and pre-ecliptic pregnant women.

Results: the processing of the data showed a significant difference ($p < 0.05$) in both groups on the concentrations of total proteins, uric acid, lactate dehydrogenase and triglycerides, as well as malonyl aldehyde as an indicator of oxidative damage to lipids ($p < 0.000$). An analysis of the principal components reflected the close relationship between the parameters associated with the lipid peroxidation process, protein metabolism and tissue and microangiopathic damage. This provides valuable information in relation to the sources of differentiation between the groups. It was concluded that there are biochemical modifications related to the presence of this entity in our setting, where oxidative stress plays an important role. The use of multivariate methods in this type of study reinforces the contribution of each variable, so it could be used as a tool during its control and early treatment.

Keywords: preeclampsia; Redox state; multivariate analysis.

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia (PE) constituye uno de los síndromes en gestantes de mayor interés a nivel mundial. Cerca de 600 000 mujeres mueren cada año por causas relacionadas con esta. El 99 % de esas muertes ocurren en los países en vías de desarrollo, probablemente debido a sus particulares condiciones socio-económicas y sanitarias.¹ En Colombia, país donde la mortalidad materna asociada a la PE es 10 veces mayor a la observada en Estados Unidos, su incidencia varía entre un 13 y 18 %. Esto la convierte en una entidad de especial interés en el ámbito obstétrico por su alto impacto social y económico.²

A escala nacional, la enfermedad hipertensiva del embarazo ocupa el segundo lugar después de la hemorragia posparto. También se encuentra dentro de las principales causas de morbilidad materna grave y en los últimos años ha aumentado su frecuencia.

La preeclampsia es considerada como un desorden endotelial difuso que se caracteriza por una respuesta materna inmunológica- vascular, anormal a la implantación del producto de la concepción, vasoconstricción, cambios metabólicos en el óxido nítrico (ON), lípidos y prostaglandinas. Se manifiesta a través de una función endotelial alterada, representada por la activación de la cascada de la coagulación y de la agregación plaquetaria. Hasta la actualidad, está definida como una enfermedad sistémica, de causa desconocida que puede manifestarse en la

segunda mitad del embarazo, en el parto o en el puerperio inmediato. La triada clásica está constituida por hipertensión, proteinuria y edema.

Una de las teorías más interesantes para explicar el comienzo de la enfermedad es la desarrollada por Friedman cuando hace referencia a la inadecuada migración trofoblástica en la decidua de las capas espirales en el músculo uterino entre las 16 y 22 semanas de gestación. En mujeres con PE esta segunda migración no se lleva a cabo por razones desconocidas al ser las responsables de la placentación anormal. Es por ello que las arterias espirales conservan su capa muscular y su inervación adrenérgica. Ellas conducen a la disminución de la perfusión útero placentaria, lo que elevaría la producción de toxinas endoteliales, responsables del daño endotelial y de todos los signos presentes en la PE.³

El embarazo se caracteriza por un incremento regulado estrictamente de los requerimientos tisulares de procesos oxidativos, determinado por el aumento en el consumo de oxígeno y porque los cambios vasculares, del músculo liso y del tejido conectivo que en él ocurren, implican una gran dependencia del balance pro-oxidantes-antioxidantes. Es por ello que constituye una condición que incrementa la susceptibilidad al estrés oxidativo. Numerosos estudios⁴⁻⁶ brindan una visión de la implicación del estrés oxidativo (EO) en el cuadro fisiopatológico de la PE y revelan un aumento en la producción de O₂⁻ (radical anión superóxido) y productos de la peroxidación lipídica tales como: hidroperóxidos, malonaldehído (MDA) y otras sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico, que alcanzan sus concentraciones máximas durante el segundo trimestre, y entonces declinan hasta el término.

La estimulación de la lipogénesis por el incremento de las catecolaminas, como respuesta a la hipoperfusión que caracteriza este cuadro, favorece la acumulación intracelular de triacilglicérols (TAG) quienes inhiben el translocador ADP/ATP en la membrana interna mitocondrial, lo cual deprime el funcionamiento de la cadena respiratoria e incrementa la producción de anión superóxido (O₂⁻). También se intensifican la vía glucolítica, lo que trae consigo la generación de especies reactivas de oxígeno (ERO) y la biosíntesis de ácidos grasos, especialmente a nivel del tejido adiposo. Estos se acumulan y son liberados hacia la circulación. Es por ello que diversos investigadores han prestado mayor interés en este sentido a los TAG.^{7,8}

Se han desarrollado numerosos estudios para monitorear el EO. *Serdar*,⁹ por ejemplo, encuentra diferencias significativas en el MDA al procesar muestras de suero de gestantes preeclámpsicas y normales. Otros hallazgos fueron brindados por *Var*¹⁰ quien encontró niveles significativamente mayores de MDA en preeclámpsicas comparadas con controles ($p= 0,0003$ y $p < 0,001$, respectivamente). En Cuba, *Cruz Manzano*¹¹ muestra evidencias de la regulación del estado redox materno entre las 30 y 36 semanas de gestación.

Hasta el momento, no se han reportado estudios que utilicen marcadores bioquímicos con un enfoque predictivo para la preeclampsia en nuestro medio. Se tomaron como motivación para el presente estudio experiencias como la de *Von Dodelszen* y otros,¹² quienes proponen un modelo predictivo de complicaciones en preeclampsia y de *Lara GA*,¹³ quien da a conocer a través de un análisis multivariado, los factores sociodemográficos y clínicos predictores de la presentación de esta.

Por lo que el objetivo de la presente investigación consiste en identificar algunos predictores bioquímicos que pudieran resultar de interés para el diagnóstico precoz de dicha entidad en nuestro medio. De esta manera, se brindará una aproximación al análisis multivariado de parámetros bioquímicos asociados a su cuadro fisiopatológico.

MÉTODOS

Se realizó un estudio analítico transversal en 30 embarazadas sanas (34 semanas o más) que acudieron a la consulta del Policlínico "30 de noviembre" y 20 preeclámpsicas procedentes de las salas de perinatología de los Hospitales Maternos "Tamara Bunker Bider" y "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso" de Santiago de Cuba, desde enero hasta diciembre de 2016, en el Laboratorio de Ciencias Básicas Biomédicas de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba.

Se recogió previamente y con la autorización de los comités de ética y consejos científicos de dichos hospitales, el consentimiento informado para formar parte del estudio. Se respetaron las reglamentaciones y principios éticos establecidos para la investigación en humanos. Previo a la toma de muestras se entrevistaron a las gestantes de ambos grupos para la recogida de datos que pudieran ser útiles durante la etapa de procesamiento de los resultados. Ambos grupos fueron seleccionados con similares características y bajo los siguientes criterios de exclusión: nefropatías, hipertensión crónica, enfermedades autoinmunes, trombofilias, diabetes mellitus, anemia falciforme y condiciones obstétricas (embarazo múltiple, mola hidatiforme, eritroblastosis fetal y polihidramnios).

A las gestantes incluidas en el estudio se les tomó una muestra de sangre venosa en ayunas. Se tomó un volumen de 5 mL tomado e inmediatamente transferido a tubos de 13 × 100 para los exámenes bioquímicos con previa extracción del suero sanguíneo una vez centrifugadas las muestras a 3500 rpm. Una porción de este suero fue conservada en alícuotas a -86 °C para la posterior determinación de glutatión reducido (GSH) y malonilaldehído (MDA), mientras que la catalasa (CAT) fue procesada en un tiempo breve a la toma de muestra.

Los parámetros bioquímicos seleccionados fueron la transaminasa glutámico pirúvica (TGP), proteínas totales (PT), bilirrubina total (BT), ácido úrico (AU), lactato deshidrogenasa (LDH), colesterol y triglicéridos (TAG) cuyas concentraciones fueron procesadas por el analizador de química sanguínea *HITACHI^R 902*, ubicado en el laboratorio clínico del Hospital General Santiago.

La evaluación del estado antioxidante en sangre por la concentración de glutatión reducido (GSH) se determinó por la lectura en el espectrofotómetro UV-T60 tras la reacción colorimétrica con el DTNB al producir un compuesto que absorbe la luz a 412 nm. La concentración se obtuvo mediante una curva patrón con soluciones de referencia de GSH. La catalasa (CAT) se midió indirectamente tras el consumo de peróxido de hidrógeno al absorber la luz a una longitud de onda de 240 nm. El daño oxidativo a lípidos (MDA) también es medido espectrofotométricamente a 586 nm tras las reacciones el reactivo cromogénico N-metil-2-fenilindol con una molécula de MDA a 45 °C.

Análisis estadístico

Los datos recogidos se agruparon en la base de datos SPSS18 y expresados en valores de media y desviación estándar (SD). Para las comparaciones, se utilizó la técnica de contraste de medias ANOVA al determinar la existencia de diferencias significativas ($p < 0,05$) entre los grupos de estudio. El análisis de componentes principales (PCA) se aplicó como fase inicial de un análisis multivariado en busca de relación entre las variables seleccionadas y la contribución de cada una de ellas en función de la información aportada por cada componente principal (CP) en los estados evaluados.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos a partir de los datos sociodemográficos obtenidos ([tabla 1](#)) arrojaron diferencias significativas entre los grupos ($p= 0,008$) en cuanto al incremento exagerado de peso (IEP). Por otra parte, la condición de nulíparas como factor de riesgo establecido no resultó ser un elemento de diferencia significativa ($p= 0,057$) entre los grupos evaluados a pesar de encontrarse casi en el límite, menos aún la presencia de abortos espontáneos.

Tabla 1. Características de grupos de gestantes sanas y con PE

| VARIABLES obstétricas | Embarazo sano (N= 30) X \pm DS | Embarazo con PE (N= 20) X \pm DS | P valor |
|-----------------------------------|--|--|---------|
| Nulípara (%) | 42,5 | 77,7 | 0,057 |
| Abortos espontáneos | 0,44 \pm 0,9 | 0,11 \pm 0,3 | NS |
| Incremento exagerado de peso (Kg) | 1,23 \pm 0,4 | 1,78 \pm 0,4 | 0,003 |

Presentación de datos como media \pm SD, NS (no significativo)

Fuente: Historia Clínica.

Los resultados de la evaluación de 7 parámetros bioquímicos asociados al cuadro fisiopatológico de la PE quedan reflejados en la [tabla 2](#). Dentro de ellos, las PT (g/L), AU (umol/L), la LDH (U/L) y los TAG (mmol/L) arrojaron las mayores diferencias entre los grupos tratados ($p < 0,05$).

Tabla 2. Relación de parámetros bioquímicos entre ambos grupos según media y desviación estándar(SD)

| Parámetros bioquímicos | Embarazo sano (N= 30) X \pm SD | Embarazo con PE (N= 20) X \pm SD | P valor |
|------------------------|--|--|---------|
| TGP (U/l) | 17,1 \pm 7,5 | 18,0 \pm 6,2 | 0,600 |
| PT (g/L) | 67,7 \pm 4,8 | 54,0 \pm 8,5 | 0,000 |
| BT (umol/L) | 6,27 \pm 3,2 | 4,7 \pm 3,1 | 0,150 |
| AU (umol/L) | 275,5 \pm 53,9 | 365,9 \pm 97,8 | 0,000 |
| LDH (U/L) | 288,8 \pm 125,6 | 438,6 \pm 120,6 | 0,001 |
| Triglicéridos (mmol/L) | 2,2 \pm 0,7 | 3,2 \pm 1,1 | 0,001 |
| Colesterol (mmol/L) | 5,4 \pm 0,9 | 5,7 \pm 1,0 | 0,380 |

El MDA (umol/L) ha sido considerado como un indicador que, sistémicamente, está produciendo el proceso de peroxidación lipídica. En el estudio, el MDA ([Fig. 1](#)) resultó ser un parámetro de gran valor, el cual arrojó una diferencia entre los grupos de $p= 0,000$, a pesar de la poca especificidad reportada del método empleado. En cuanto a los niveles de CAT ([Fig. 2](#)) como parámetro enzimático

antioxidante, los resultados no arrojaron diferencias significativas entre los grupos ($p= 0,50$). Algo similar ocurrió con el GSH (Fig. 3), considerado el principal antioxidante endógeno no enzimático, que no aportó diferencias significativas entre los grupos escogidos ($p= 0,10$). Sin embargo, ambos indicadores muestran diferencias en cuanto a su valor medio.

Para potenciar el significado de estos resultados, el uso del análisis de componentes principales (tabla 3) resultó un elemento importante en la caracterización del grupo analizado (PE). Acorde a las cargas de las variables, las concentraciones de MDA, colesterol, GSH y TAG fueron determinantes para el primer componente principal (CP1). Al CP2 las concentraciones de PT, AU y CAT resultaron las mayores contribuyentes y el CP3 fue correlacionado positivamente a las concentraciones de LDH y TGP. Estos 3 primeros componentes explican 96,3 % de la varianza total, lo que justifica su valor en el estudio.

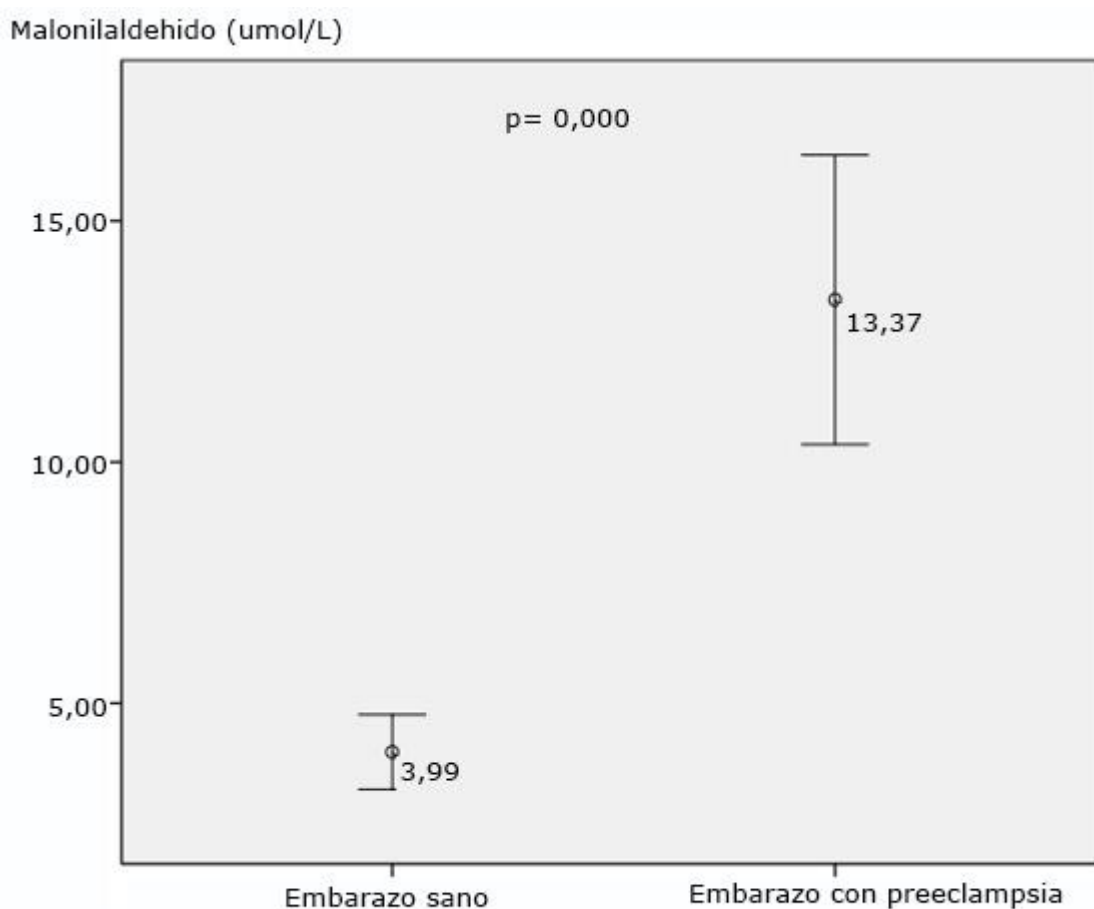


Fig. 1. Niveles de MDA en sueros de gestantes sanas y preeclámplicas y media + SD ($p= 0,000$)

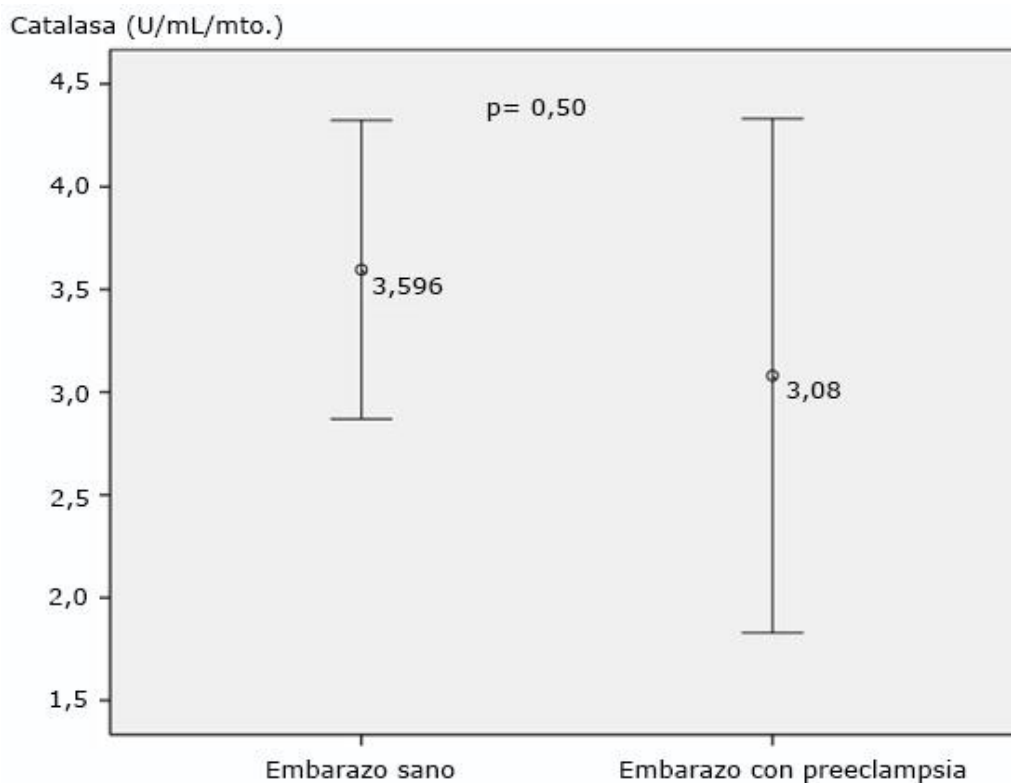


Fig. 2. Niveles de CAT en suero de gestantes sanas y con PE, Media + SD, p= 0,50.

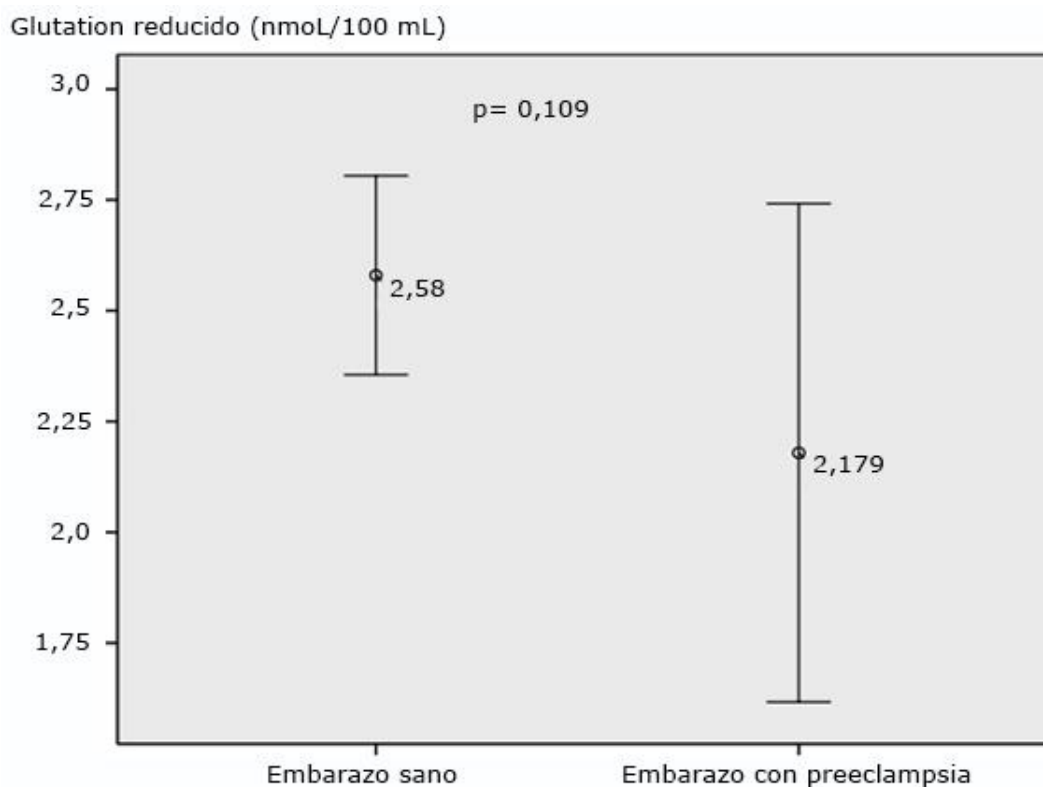


Fig. 3. Niveles de GSH en suero de gestantes sanas y con PE, Media + SD, p=0,10.

Tabla 3. Relación de parámetros según matriz de correlaciones en Embarazadas con PE: Matriz de componentes^{a,b}

| Parámetros | Componente | | |
|------------|------------|--------|--------|
| | 1 | 2 | 3 |
| MDA | 0,822 | - | - |
| Colesterol | 0,766 | - | -0,384 |
| GSH | 0,762 | 0,214 | -0,381 |
| TAG | 0,718 | 0,384 | - |
| PT | 0,136 | 0,831 | - |
| ÁU | 0,260 | 0,800 | - |
| CAT | 0,439 | -0,723 | 0,294 |
| BT | -0,611 | 0,668 | -0,295 |
| LDH | 0,316 | 0,101 | 0,824 |
| TGP | - | 0,336 | 0,7760 |

^{a,b} Relación de valor absoluto de parámetros con cada CP. Se seleccionan aquellos con mayor puntaje (>75 %).

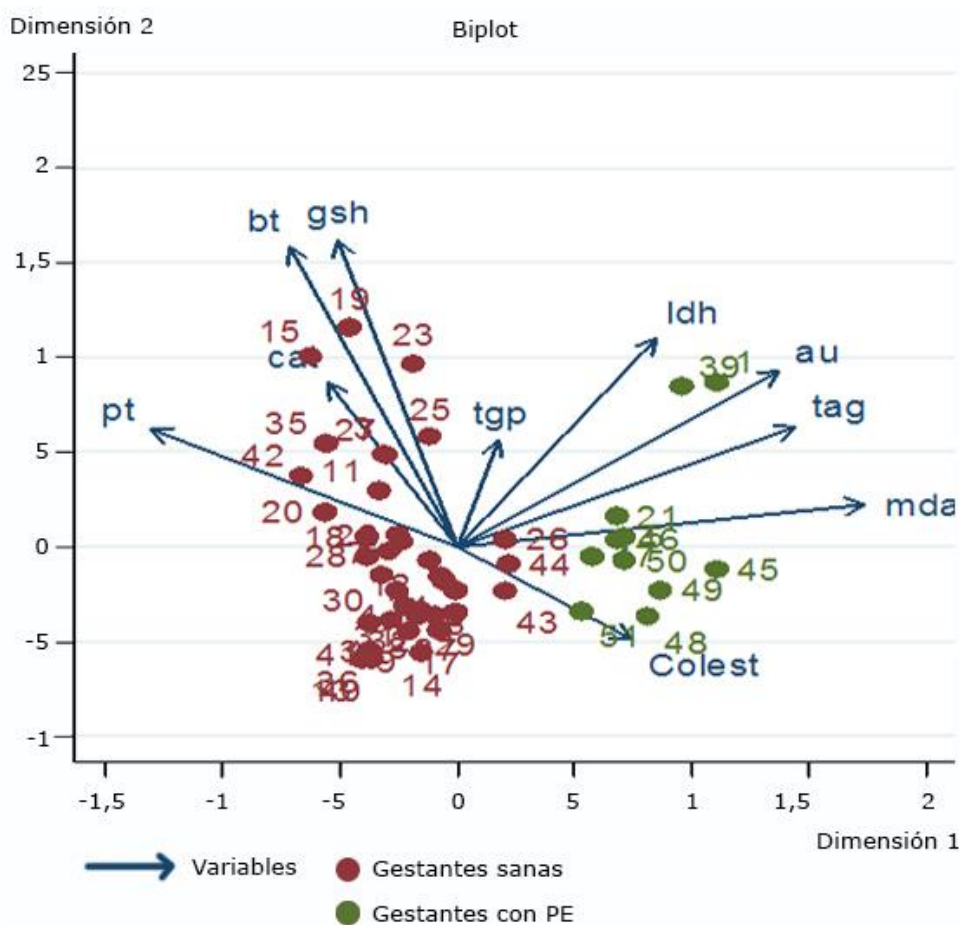


Fig. 4. Relación de variables/muestras de ambos grupos a partir de un Biplot: Visualización de una matriz de datos (500 observaciones x 10 variables).

Otro análisis permitió visualizar (Fig. 4) las principales fuentes de diferenciación entre las muestras y los grupos estudiados, donde el MDA resultó ser el componente de mayor contribución en la Dimensión 1, seguido de los TAG, AU y LDH. Se observa que el grupo de gestantes sanas tiene un bajo puntaje al proyectar sobre estas variables, indicando su baja relación con estos procesos. Dentro de la segunda dimensión el GSH es el componente que mayormente aparece diferenciando muestras de un mismo grupo (variabilidad intragrupo). Sin embargo, las PT, a pesar de no poseer vectorialmente un alto puntaje en relación con la segunda dimensión, sí está aportando en gran medida a la diferenciación entre grupos.

DISCUSIÓN

El incremento exagerado de peso (IEP) en el grupo de gestantes con preeclampsia (PE) resulta interesante si se tiene en cuenta a la gestación como un estado fisiológico que exacerba los requerimientos de nutrientes. En el estado de PE se incrementa la biosíntesis y acumulación de ácidos grasos, especialmente a nivel del tejido adiposo. Sin embargo, no podemos descartar el hecho de que este incremento de peso esté asociado a la acumulación de líquido amniótico en este grupo. Investigaciones futuras pudieran estar encaminadas a resolver esta interrogante. *Álvarez*⁴ enuncia que en publicaciones recientes se han dado a la luz nuevos factores de riesgo asociados a la PE, como el IEP, el cual puede aparecer entre las 20-28 semanas de gestación (más de 0,75 kg/semana).

Por su parte, la evaluación bioquímica, que estuvo dirigida a estimar la asociación de los parámetros escogidos con los diferentes procesos involucrados en la patogenia de dicha entidad, hizo que nuestros resultados coincidieran con lo planteado por *Roberts*¹⁴ quien le confiere un gran valor al ácido úrico como marcador de la severidad de la enfermedad. Es importante destacar el hecho de la disminución de los valores de las PT para el caso de las embarazadas preeclámpsicas, donde evidentemente hay un desbalance entre la excreción (daño endotelial glomerular) y su catabolismo. Los elevados niveles de AU refuerzan aún más esta hipótesis. Por su parte, el incremento de las LDH pudiera ser resultado del severo daño microangiopático que con frecuencia emerge en este síndrome y los valores elevados de TAG del incremento del lipólisis que se ve favorecido en parte por elevación de las catecolaminas.

En el embarazo hay una alta demanda de energía y O₂ que eleva el ambiente aeróbico. Esta puede ser la causa primaria del estado oxidativo del embarazo, con incremento de su consumo, lo que produce el llamado estallido respiratorio. Dentro de los mecanismos involucrados en la disfunción endotelial en gestantes afectadas, la teoría de la toxemia es la más utilizada en la literatura para explicar la fisiopatología de esta enfermedad. Contribuye al síndrome la disminución en la síntesis de prostaciclina, poca disponibilidad de óxido nítrico (NO) y una elevada expresión de moléculas de adhesión celular y factores protrombóticos. Todos estos episodios pueden ser el resultado de un severo estrés oxidativo.

En relación con la fisiopatología de la preeclampsia, el estrés oxidativo se ha estudiado como un problema. En este sentido, el proceso de peroxidación lipídica está íntimamente ligado a su ocurrencia por activación de diferentes mecanismos involucrados. Su medición, por parte del laboratorio, a través de los valores de concentración del MDA es un tema ampliamente discutido por diferentes estudios¹⁵⁻¹⁷ que involucran a las preeclámpsicas. Esto evidencia el importante rol de este proceso en su fisiopatología.

El estado de defensa antioxidante en las gestantes a partir de parámetros como la CAT y el GSH requiere de una evaluación por métodos altamente sensibles. En este sentido, el bajo nivel de diferenciación entre los grupos estudiados pudo ser resultado de su medida de forma sistémica (en suero), la cual no parece reflejar el evento local. Sin embargo, *Biri* y otros¹⁸ encuentran una disminución de sus niveles en plasma y tejido placentario en pacientes con PE al compararlos contra un grupo control de embarazadas. Otros estudios¹⁹ observan niveles significativamente bajos de GSH, aunque en tejido placentario ($p < 0,001$) al compararlas con mujeres hipertensas.

El análisis de parámetros bioquímicos y los relacionados con el estrés oxidativo, según la matriz de correlaciones en el grupo de embarazadas con PE, muestra una evidente relación entre ellos. Mediante un análisis de manera global, se infiere que el CP1 está influenciado por aquellos parámetros que guardan relación directa con el proceso de peroxidación lipídica. El CP2 parece estar asociado al metabolismo de las proteínas de forma sistémica y el CP3 sugiere una relación con el daño tisular y micro-angiopático que caracteriza a este grupo.

Fue necesario un análisis más profundo (Fig. 4) para evidenciar la relación entre variables, muestras y variables/muestras; lo cual evidencia, a la vez, su relación con los diferentes procesos involucrados. El MDA y los TAG parecen ser un punto clave en el presente estudio, lo que reafirma lo descrito en la literatura con respecto al rol del proceso de peroxidación lipídica en el cuadro fisiopatológico de la PE.¹⁰ Seguido a él, muestran relación con alteraciones en el metabolismo nitrogenado y microangiopatía el AU y LDH, con una representación vectorial que apunta también a la diferenciación entre los grupos estudiados. El hecho de que el GSH se esté moviendo en ambos grupos, resultaría un elemento interesante a tener en cuenta en los próximos estudios. Las PT como otra variable clave en este análisis, refuerza los resultados obtenidos por otros métodos estadísticos, lo que evidencia la relación inversa de su concentración con el estado de PE donde estas se encuentran disminuidas. Lo antes expuesto, da una medida de cuán involucrados están los parámetros bioquímicos seleccionados en los diferentes procesos que subyacen a la PE mediante la contribución de cada uno de ellos a la diferenciación entre un estado y otro.

Se concluye, en función del estrés oxidativo que caracteriza al estado de preeclampsia, que el MDA como indicador asociado al proceso de Peroxidación Lipídica, muestra las mayores diferencias entre los grupos analizados. Se podrían identificar en estudios posteriores otros indicadores que, combinados con él, arrojen una evaluación más certera del estado redox de las gestantes. El análisis factorial (PCA), utilizado como técnica estadística de visualización y clasificación de datos, refleja que el empleo de métodos multivariados en este tipo de estudio refuerza la contribución de cada variable. Posteriores estudios aplicarán este enfoque multivariado como una herramienta predictiva durante el control y tratamiento precoz de esta entidad en nuestro medio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no declaran tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sánchez PA, Sánchez VA, Bello VM, Somoza ME. Enfermedad hipertensiva en el embarazo. Rev Cubana Med Int Emerg. 2004;3(1):62-96.

2. JH. Metabolismo de los lípidos durante el embarazo. Rev Colomb Obstet Ginecol. 2000;51:113-7.
3. Álvarez BPL, Acosta MRB, Delgado CJJ. Hipertensión Arterial y Embarazo. En: Sánchez ST. Obstetricia y Ginecología, Vol 2. Ed. Cuba: Editorial Ciencias Médicas. 2014; p. 321-2.
4. Graham J, Burton MD, Eric Jauniaux MD. Oxidative stress. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. 2011;25. p. 287-99.
5. Carrillo ER, Sánchez ZMJ. Bases moleculares de la Preeclampsia- Eclampsia. Rev Invest Med Sur Mex. 2013;20(2):103-9.
6. Rodríguez GM, Egaña UG, Márquez AR, Bachmann MM, Soto AA. Preeclampsia: mediadores moleculares del daño placentario. Rev Chil Obstet Ginecol. 2012;77(1):72-8.
7. Landázuri P, Restrepo B, Trejos J, Gallego ML, Loango-Chamorro N, Ocampo R. Perfil lipídico por trimestres de gestación en una población de mujeres colombianas. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología. 2006;57(4):256-63.
8. Ywaskewycz BL, Bonneau GA, Castillo RM, López DL, Pedrozo WR. Perfil lipídico por trimestre de gestación en una población de mujeres adultas. Rev Chil Obstet Ginecol. 2010;75(4):227-33.
9. Serdar Z, Gur E, Develioglu, Colakogullar M, Dirican M. Placental and decidual lipid peroxidation and antioxidant defenses in preeclampsia Lipid peroxidation in preeclampsia. Pathophysiology. 2002;9:21-5.
10. Var A, Kuscu NK, Koyuncu F, Uyanik BS, Onur E, Yildirim Y, et al. Atherogenic prole in Preeclampsia. Arch Gynecol Obstet. 2003;268:45-7.
11. Cruz ME, Corría OJ, Milanés OM, Ramírez SY, Sierra NM, Cruz JM. Evidencias de la regulación del estado redox materno entre las 30 y 36 semanas de gestación. Rev Cubana Obstet Ginecol. 2010;36(4).
12. PIERS Study Group. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the full PIERS model. The Lancet, Early Online Publication. 2010; P6736(10):61351-7.
13. Lara GA, Ulloa GG, Alpuche G, Romero AJF. Factores de riesgo para preeclampsia: análisis multivariado. Ginecol Obstet Méx. 2000;68(8):357-62.
14. Roberts JM, Bodnar LM, Lain KY, Hubel CA, Markovic N, Ness RB, et al. Uric acid is as important as proteinuria in identifying fetal risk in women with gestational hypertension. Hypertension. 2005;46:1263-9.
15. Wu JJ. Lipid peroxidation in preeclamptic and eclamptic pregnancies. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1996;64:51-4.
16. Bayhan G, Atamer Y, Atamer A, Yokus B, Baylan Y. Significance of changes in lipid peroxides and antioxidant enzyme activities in pregnant women with preeclampsia and eclampsia. Clin Exp Obstet Gynecol. 2000;27:142-6.

17. Mutlu-Turkoglu U, Ademog̃lu E, Ibrahimoglu L, Aykac ,-Toker G, Uysal M. Imbalance between lipid peroxidation and antioxidant status in preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest.* 1998;46:37-40.
18. Biri A, Bozkurt N, Gunaydin G, Korucuoglu U, Durak I, Kavutcu M. Antioxidant enzyme activities and lipid peroxidation in preeclampsia. *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* 2007;96:196-207.
19. Atamer Y, Koc Y, Yokus B, Atamer A, Ceylan EA. Lipid peroxidation, antioxidant defense, status of trace metals and leptin levels in preeclampsia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive. Biology.* 2005;119:60-6.

Recibido: 16 de mayo de 2017.

Aprobado: 8 de junio de 2017.

Haydée Cruz Vadell. Universidad de Ciencias Médicas. Santiago de Cuba. Cuba.
Correo electrónico: haydee@fts.scu.sld.cu