



Utilidad de la albúmina oxidada y los sulfihidrilos séricos como marcadores de estrés oxidativo en pacientes embarazadas con hipertensión crónica

Moreno-Uribe N,¹ Martínez-Portilla RJ,² Guzmán-Grenfell A³

Resumen

OBJETIVO: determinar la utilidad de la albúmina oxidada y de los sulfihidrilos como marcadores de estrés oxidativo en pacientes embarazadas con y sin hipertensión crónica.

MATERIALES Y MÉTODOS: estudio de cohorte prospectiva efectuado en pacientes con 28-30 semanas de gestación, con y sin hipertensión crónica. Medición por espectrofotometría directa y determinación de variables demográficas y concentraciones séricas de albúmina, albúmina oxidada, índice albúmina oxidada-albúmina sérica y sulfihidrilos. Determinación de medias y desviación estándar de las variables numéricas y proporciones de variables cualitativas. Tablas de contingencia y medidas de asociación mediante χ^2 para variables cualitativas y U de Mann Whitney para variables cuantitativas. Los valores de $p < 0.005$ se considerarán significativos.

RESULTADOS: se incluyeron 24 pacientes embarazadas: 10 con hipertensión crónica y 14 controles. En el grupo de hipertensión crónica 3 de cada 10 pacientes tuvieron preeclampsia. La variable resultado fue preeclampsia, diagnosticada según los criterios de la ACOG 2013. En el grupo de hipertensión crónica, en relación con el grupo control, no se encontraron diferencias significativas entre las concentraciones séricas de albúmina oxidada, índice albúmina oxidada-albúmina sérica y las concentraciones de sulfihidrilos totales.

CONCLUSIONES: quizá debido al escaso número de pacientes no se encontraron diferencias significativas en las concentraciones séricas de estrés oxidativo en mujeres con y sin hipertensión crónica. Para descartar o aceptar esta hipótesis se requieren estudios con mayor población.

PALABRAS CLAVE: embarazo, hipertensión crónica, preeclampsia, sulfihidrilos, albúmina oxidada, estrés oxidativo.

¹ Especialista en Medicina Crítica en Obstetricia y Medicina Materno Fetal, Hospital de Gineco-Obstetricia 3, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

² Clinical Research Fellow, Master Fetal and Perinatal Medicine Fetal i-D Fetal Medicine Research Center, BCNatal Hospital Clinic de Barcelona, Universitat de Barcelona.

³ Doctor en Biología, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Ciudad de México.

Recibido: enero 2017

Aceptado: marzo 2017

Correspondencia

Dr. Raigam Jafet Martínez Portilla
raifet@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Moreno-Uribe N, Martínez-Portilla RJ, Guzmán-Grenfell A. Utilidad de la albúmina oxidada y los sulfihidrilos séricos como marcadores de estrés oxidativo en pacientes embarazadas con hipertensión crónica. Ginecol Obstet Mex. 2017 junio;85(6):374-379.



Ginecol Obstet Mex. 2017 Jun;85(6):373-378.

Usefulness of oxidized albumin and serum sulfhydryles as oxidative stress markers in pregnant women with chronic hypertension

Moreno-Uribe N,¹ Martínez-Portilla RJ,² Guzmán-Grenfell A³

Abstract

BACKGROUND: Oxidative stress is an altered balance between anti-oxidant and oxidant systems, leading to cellular damage. In pregnant women with chronic hypertension, oxidative stress has been associated as an important phenomenon for the development of preeclampsia.

OBJECTIVE: To determine the usefulness of oxidized albumin and sulfhydryles as an oxidative stress marker in pregnant patients with and without chronic hypertension.

METHODS: Cohort study, which included pregnant women from 28 to 30 weeks of gestation, with and without chronic hypertension. Demographic variables serum levels of albumin; oxidized albumin; oxidized albumin/serum albumin index and sulfhydryl were measured by direct spectrophotometry. The final outcome was preeclampsia, diagnosed according to 2013 ACOG Task force. Mean and standard deviation were determined for numerical variables and proportions for qualitative variables. Contingency tables and association measures were performed using χ^2 for qualitative variables and Mann-Whitney U test for quantitative variables. $p < 0.005$ was considered significant.

RESULTS: A total of 24 pregnant women were included, 10 with chronic hypertension and 14 controls. In the chronic hypertension group 3/10 patients developed preeclampsia. No significant differences were found between serum levels of oxidized albumin, oxidized albumin-serum albumin index, and total sulfhydryl levels in the chronic hypertension group in relation to the control group.

CONCLUSIONS: In this study, no significant differences were found in oxidative stress molecules serum levels in women with and without chronic hypertension. This may be due to the small number of cases, which requires studies with larger population to rule out this hypothesis.

KEY WORDS: Pregnancy; Chronic hypertension; Preeclampsia; Sulfhydryl; Oxidized albumin; Oxidative stress

¹ Especialista en Medicina Crítica en Obstetricia y Medicina Materno Fetal, Hospital de Gineco-Obstetricia 3, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

² Clinical Research Fellow, Master Fetal and Perinatal Medicine Fetal i+D Fetal Medicine Research Center, BCNatal Hospital Clinic de Barcelona, Universitat de Barcelona.

³ Doctor en Biología, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Ciudad de México.

Correspondence

Dr. Raigam Jafet Martínez Portilla
raifet@hotmail.com

ANTECEDENTES

Los trastornos hipertensivos del embarazo constituyen un problema de salud pública y son

responsables de la segunda causa de mortalidad materna en todo el mundo: complican 2 a 8% de los embarazos totales.^{1,2} La prevalencia de hipertensión crónica en el embarazo es de 5-7%;

incrementa el riesgo de preeclampsia según la severidad de la hipertensión,^{3,4} a partir de cifras tensionales mayores de 140-90 mmHg antes o durante las primeras 20 semanas de gestación.⁵

El estrés oxidativo se caracteriza por la alteración en el equilibrio de los sistemas antioxidantes y oxidantes, que conduce a daño celular.^{6,7,8} Se han identificado diversos marcadores de estrés oxidativo en preeclampsia, como un componente fundamental de su fisiopatología.^{9,10,11} En hipertensión arterial crónica, hipertensión reno-vascular e hipertensión maligna, el estrés oxidativo se ha propuesto como un fenómeno fisiopatológico importante.¹²⁻¹⁵ Por esto, cuantificar el estrés oxidativo en mujeres embarazadas con hipertensión arterial crónica puede ser una herramienta diagnóstica temprana para identificar a las que evolucionarán a preeclampsia.^{16,17,18}

La determinación de la albúmina oxidada y de los sulfihidrilos mediante espectrofotometría se ha utilizado como marcador bioquímico para identificar procesos de estrés oxidativo, con una utilidad moderada, con un punto de corte para los valores de albúmina oxidada de 70.4 UABS/mL (unidades propias de la oxidación molecular/mL), y sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de 79.8%, 65.2% \pm 77.7%, y 69.7%, respectivamente y un área bajo la curva de 0.754. En la comparación de esta misma molécula en el embarazo, se obtuvo un rendimiento similar.^{19,20}

El objetivo de este estudio consiste en evaluar la utilidad de la medición de las concentraciones de albúmina oxidada y los sulfihidrilos séricos como herramienta diagnóstica para identificar estrés oxidativo en mujeres con hipertensión crónica durante el embarazo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio prospectivo, de cohorte, mediante el análisis de moléculas de estrés oxidativo y ca-

racterísticas demográficas, efectuado de enero 2014 a enero 2015 en pacientes mayores de 18 años, derechohabientes del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. El protocolo de estudio fue aprobado por el comité de ética del hospital y todas las pacientes firmaron el consentimiento informado.

El tamaño de muestra se calculó con la fórmula de diferencia de medias ($n = (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 * 2 * \sigma^2 / d^2$), con IC99%, poder de 80%, diferencia de medias entre pacientes con y sin hipertensión crónica de 18.5 kU/L y varianza de 84.64, con base en el estudio de Gafsa que comparó concentraciones de albúmina oxidada en pacientes embarazadas con y sin preeclampsia.¹⁷ El tamaño de muestra mínimo calculado fue de seis pacientes por grupo.

Criterios de inclusión: pacientes embarazadas, con y sin hipertensión crónica diagnosticada antes de la semana 20 de gestación, captadas entre las semanas 28 y 30 de embarazo y finalización del mismo en esta institución; que tuvieran información completa en la historia clínica. La variable resultado del seguimiento de la cohorte fue: preeclampsia.

Variables de estudio: edad en años, edad gestacional a la toma de la muestra, número de embarazos, índice de masa corporal, edad gestacional del neonato al nacimiento y el desenlace o no de la preeclampsia.

La toma de la muestra para la medición de marcadores de estrés se realizó mediante colorimetría y se expresó en unidades de absorción propias de la oxidación celular (UABS). Para esto, se obtuvieron 5 mL de sangre periférica, con técnica convencional; luego de la separación de las muestras mediante técnica de espectrofotometría UV-Visible, que se basa en la medición de las concentraciones de un compuesto en la solución, según la absorción de las radiaciones



electromagnéticas por tipo de molécula que, a su vez, depende su absorbancia de manera lineal a la cantidad de moléculas en la solución.^{21,22} El espectrofotómetro utilizado fue el DU 800 de Beckman Coulter, Inc. (California, EUA). Es un espectrofotómetro de haz único para uso en análisis biológicos operado por computadora, que utiliza medidas espectrofotométricas dentro de la región visible del espectro electromagnético.²³

La población fue seguida hasta la finalización del embarazo, con seguimiento en la consulta externa de Medicina interna, Obstetricia y Medicina materno fetal de la unidad.

La evaluación estadística descriptiva se realizó a partir de tablas de contingencia, con medidas de tendencia central, como: media y desviación estándar para variables cuantitativas; así como frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas. La población de estudio se dividió en dos grupos, según el diagnóstico de hipertensión crónica. La estadística inferencial se efectuó mediante la comparación de medias, utilizando la prueba de U de Mann Whitney, en el caso de concentraciones séricas de moléculas para estrés oxidativo, edad materna, edad gestacional a la toma de la muestra, índice de masa corporal, número de embarazos y Capurro. Para la comparación por grupos en variables cualitativas se aplicó la prueba de χ^2 . Se consideró significativo un valor de $p<0.005$. El programa estadístico utilizado fue STATA v.14.1 para Mac (College Station, Tx).

RESULTADOS

La muestra incluyó a 24 mujeres: 10 de ellas en el grupo de embarazadas con hipertensión crónica (grupo 1) y 14 en el grupo de embarazadas sin hipertensión crónica (grupo 2). La edad promedio fue de 30.9 ± 4.58 en el grupo 1 y 28 ± 6.45 ($p=0.28$) en el grupo 2. El IMC mostró diferencias significativas, fue mayor en el grupo

con hipertensión crónica (34.72 ± 5.78) que en el grupo sin hipertensión crónica (26.08 ± 5.05 ; $p=0.02$). El número de embarazos (2.6 ± 1.5 vs 2.14 ± 0.94 ; $p=0.58$) y la edad gestacional al nacimiento (38 ± 1.1 vs 38 ± 2.03 ; $p=0.68$) no mostraron diferencias relevantes. (**Cuadro 1**)

En el grupo de pacientes con hipertensión crónica, 3 de 10 resultaron con preeclampsia, mientras que en el grupo de pacientes sin hipertensión crónica no hubo casos con este diagnóstico.

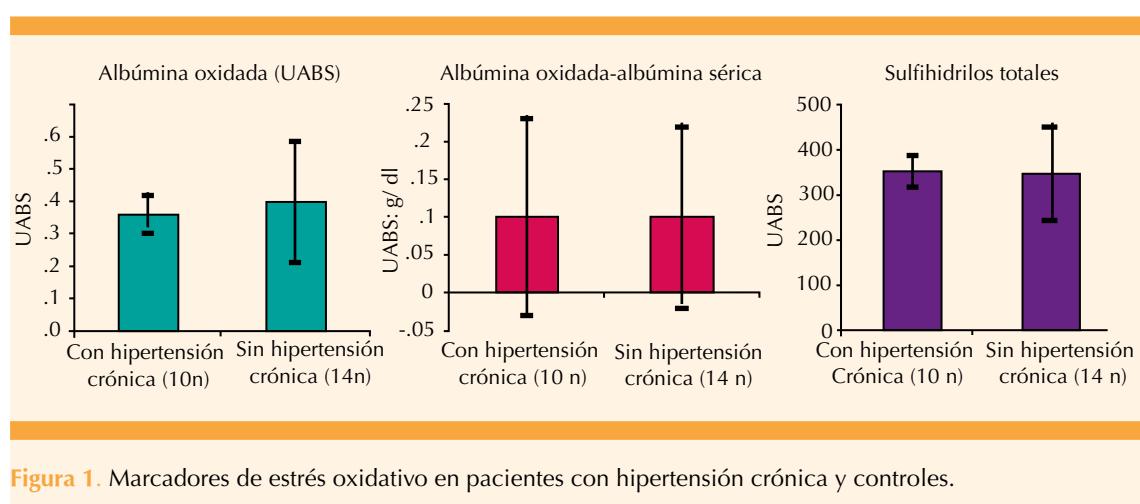
Al comparar los grupos de pacientes se encontró que la albúmina oxidada en mujeres con hipertensión crónica (0.36 ± 0.06) no mostró diferencias significativas en relación con las pacientes sin hipertensión crónica (0.40 ± 0.19 ; $p=0.1$). Al comparar la relación albúmina oxidada-albúmina sérica, tampoco se encontraron diferencias significativas entre estos grupos (0.10 ± 0.13 vs 0.10 ± 0.12 ; $p=0.358$). La medición de los sulfihidrilos totales en el grupo con hipertensión crónica mostró una media de 352 ± 35.45 , mientras que en el grupo sin hipertensión fue de 346.97 ± 101.84 , valores no significativos ($p=0.403$). (**Figura 1**)

DISCUSIÓN

En diversas publicaciones se demuestra la asociación del estrés oxidativo con las alteraciones de la placentación e hipertensión arterial. Otros estudios han evidenciado el papel de la albúmina oxidada como marcador sensible de condiciones patológicas que cursan con estrés oxidativo, como: infarto de miocardio e isquemia muscular.²⁴ Benjamin Gafso¹⁷ determinó las concentraciones de albúmina sérica oxidada como marcador de isquemia en mujeres con preeclampsia, porque encontró un incremento en las unidades de absorción y lo estableció como un marcador en este grupo de pacientes; sin embargo, la medición se hizo durante el pri-

Cuadro 1. Características demográficas de las pacientes

	Embarazos con hipertensión crónica n=10	Controles n=14	p
Edad materna (años)	30.9 ± 4.58	28 ± 6.45	0.28
EG ^a a la toma de muestra	28.43 ± 0.52	28.93 ± 0.78	0.47
IMC ^b (kg/m ²)	34.72 ± 5.78	26.08 ± 5.05	0.02
Embarazos (n)	2.6 ± 1.5	2.14 ± 0.94	0.58
Capurro (SDG) ^c	38 ± 1.1	37.7 ± 2.03	0.68
Pacientes con preeclampsia (frecuencia)	3/10	0	0.028

^a Edad gestacional^b Índice de masa corporal^c Semanas de gestación**Figura 1.** Marcadores de estrés oxidativo en pacientes con hipertensión crónica y controles.

mer trimestre del embarazo, cuando los niveles de hipoxia uterina son fenómenos fisiológicos.⁹ El estrés oxidativo es un componente fisiopatológico de estados agudos, y en el trofoblasto se ha establecido como un fenómeno necesario para la adecuada placentación en etapas tempranas del embarazo.²⁵ En nuestro estudio no encontramos diferencias significativas en las concentraciones de albúmina oxidada, índice albúmina oxidada-albúmina sérica y sulfihidrilos totales en mujeres con hipertensión crónica, comparado con quienes no tuvieron hipertensión crónica. Esto podría

deberse al reducido número de casos estudiados y la edad gestacional a la toma de la muestra.

CONCLUSIÓN

Las mujeres embarazadas con hipertensión arterial crónica no muestran diferencias significativas en cuanto a las concentraciones de albúmina oxidada, índice albúmina oxidada-albúmina sérica y sulfihidrilos totales como marcadores de estrés oxidativo, comparadas con pacientes del grupo control. Sin embargo, se requieren



estudios con mayor población para descartar o confirmar esta hipótesis.

REFERENCIAS

1. Ghulmiyyah L, Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. *Semin Perinatol*, 2012;36(1):56-9.
2. Khan KS, et al. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet*, 2006;367(9516):1066-74.
3. Lo JO, Mission JF, Caughey AB. Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2013;25(2):124-32.
4. van Oostwaard MF, et al. Recurrence of hypertensive disorders of pregnancy: an individual patient data metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*, 2015;212(5):624 e1-17.
5. American College of Gynecologists and P. Task Force on Hypertension in, Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*, 2013;122(5):1122-31.
6. Griendling, K.K. and G.A. FitzGerald, Oxidative stress and cardiovascular injury: Part II: animal and human studies. *Circulation*, 2003;108(17):2034-40.
7. Griendling, K.K. and G.A. FitzGerald, Oxidative stress and cardiovascular injury: Part I: basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS. *Circulation*, 2003;108(16):1912-6.
8. Kultz, D., Molecular and evolutionary basis of the cellular stress response. *Annu Rev Physiol*, 2005;67:225-57.
9. Redman CW, Sargent IL, Staff AC. IFPA Senior Award Lecture: making sense of pre-eclampsia - two placental causes of preeclampsia? *Placenta*, 2014;35 Suppl S20-5.
10. Myatt L. Review: Reactive oxygen and nitrogen species and functional adaptation of the placenta. *Placenta*, 2010;31:S66-9.
11. Sanchez-Aranguren LC, et al. Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress. *Front Physiol*, 2014;5:372.
12. Rodrigo R, et al. Relationship between oxidative stress and essential hypertension. *Hypertens Res*, 2007;30(12):1159-67.
13. Hirata, YSH. Hypertension and Oxidative Stress. *JMAJ*, 2001;44(12):545-2001.
14. Higashi Y, et al. Endothelial function and oxidative stress in renovascular hypertension. *N Engl J Med*, 2002;346(25):1954-62.
15. Higashi Y, et al. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circ J*, 2009;73(3):411-8.
16. Pan SM, et al. Ischemia-modified albumin measured with ultra-filtration assay in early diagnosis of acute coronary syndrome. *World J Emerg Med*, 2010;1(1):37-40.
17. Gafsiou B, et al. Maternal serum ischemia-modified albumin: a biomarker to distinguish between normal pregnancy and preeclampsia? *Hypertens Pregnancy*, 2010;29(1):101-11.
18. Prefumo F, et al. First trimester maternal serum ischaemia-modified albumin: a marker of hypoxia-ischaemia-driven early trophoblast development. *Hum Reprod*, 2007;22(7):2029-32.
19. Altaany Z, et al. Hydrogen sulfide and endothelial dysfunction: relationship with nitric oxide. *Curr Med Chem*, 2014;21(32):3646-61.
20. Ustun Y, et al. Ischemia-modified albumin as an oxidative stress marker in preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2011;24(3):418-21.
21. Abril-Díaz NB, Fernández-Reyes JA, Galván-Cejudo A, y col. Espectrofotometría: espectros de absorción y cuantificación colorimétrica de biomoléculas. Prácticas generales de bioquímica y biología molecular 2005. [cited Jan 10, 2017]; Available from: http://www.ucm.es/dptos/bioquimica-biol-mol/pdfs/08_ESPECTROFOTOMETR%C3%8DA.pdf.
22. Gomez Paliza J. Laboratory studies and spectrophotometry. Amniotic fluid. *Ginecol Obstet Mex*, 1966;21(2):307-22.
23. Beckman Coulter I. DU 800 Spectrophotometer Installation and Operating Instructions. 2009 Nov, 2009 Jan 10, 2017]; Available from: http://sydney.edu.au/medicine/bosch/facilities/molecular-biology/DU800/installation and operation Instructions_512860.pdf.
24. Bhakthavatsala Reddy CC, Desle HB. Role of Ischemia Modified Albumin (IMA) in acute coronary syndromes. *Indian Heart J*, 2014;66(6):656-62.
25. Lunghi L, et al. Control of human trophoblast function. *Reprod Biol Endocrinol*, 2007;5:6.