

# Aplicaciones de la espectrofotometría como herramienta de detección de estrés oxidativo en pacientes con preeclampsia

DOI 10.5377/alerta.v5i1.10293

Rebeca Abigail Villegas Martínez<sup>1</sup>, Jorge Alejandro Magaña Farfán<sup>2\*</sup>

1. Instituto Salvadoreño del Seguro Social, San Salvador, El Salvador
2. Empleado independiente, San Salvador, El Salvador

\*Correspondencia

✉ jorge.mg91@gmail.com

1.  0000-0002-4448-0216
2.  0000-0002-1098-511X



ACCESO ABIERTO

**Applications of spectrophotometry as a tool for detecting oxidative stress in patients with preeclampsia**

**Citación recomendada:**

Villegas Martínez RA, Magaña Farfán JA. Aplicaciones de la espectrofotometría como herramienta de detección de estrés oxidativo en pacientes con preeclampsia. *Alerta*. 2022;5(1):64-73. DOI: 10.5377/alerta.v5i1.10293

**Recibido:**

4 de febrero de 2021.

**Aceptado:**

30 de agosto de 2021.

**Publicado:**

27 de enero de 2022.

**Contribución de autoría:**

RAVM<sup>1</sup>, JAMF<sup>2</sup>: concepción, redacción y revisión en partes iguales.

**Conflicto de intereses:**

Los autores declaran no tener ningún interés comercial o asociativo.

**Resumen**

Los trastornos hipertensivos asociados al embarazo constituyen uno de los síndromes de mayor interés a escala mundial, cerca de 600 000 mujeres mueren anualmente por causas relacionadas. La Organización Mundial de la Salud considera que la incidencia de preeclampsia es siete veces mayor en los países en vías de desarrollo en comparación a los industrializados (2,8 % y 0,4 %, respectivamente). El estrés oxidativo es una de las principales causas asociadas a la preeclampsia, cuyo diagnóstico y manejo adecuado y oportuno son medidas eficaces para disminuir la tasa de morbilidad, por lo que diversos autores se han centrado en la búsqueda de biomarcadores predictores de estrés oxidativo entre los cuales encontramos: especies reactivas del ácido tiobarbitúrico, superóxido, catalasa, superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa. El presente trabajo describe los principales biomarcadores de estrés oxidativo estudiados mediante la técnica espectrofotométrica debido a que es económica, rápida y precisa.

**Palabras clave**

Espectrofotometría, estrés oxidativo, preeclampsia, oxidación-reducción.

**Abstract**

One of the most studied diseases worldwide is hypertension during pregnancy, almost 600 000 women die every year because of it. The World Health Organization estimates that the incidence of preeclampsia is over seven times greater in third world countries, when compared to industrialized countries (2,8 % and 0,4 %, respectively). Oxidative stress is one of the main causes of preeclampsia, whose early diagnosis and treatment are necessary to reduce the morbidity and mortality toll among pregnant women and newborns. That is why oxidative stress biomarkers have been studied by many authors, among them: catalase, superoxide dismutase and glutathione peroxidase. The focus of this study is to describe the main spectrophotometry biomarkers used to identify oxidative stress, these are economic, fast and precise.

**Keywords**

Spectrophotometry, oxidative stress, preeclampsia, oxidation-reduction

## Introducción

Los trastornos hipertensivos asociados al embarazo (preeclampsia, eclampsia e hipertensión gestacional transitoria) son la principal causa de morbilidad materno-fetal, afectando entre el 3-10 % de las gestaciones a escala mundial<sup>1</sup> y son causa importante de mortalidad en América Latina, África y Asia, con porcentajes del 22 %, 16 % y 12 %, respectivamente<sup>2,3</sup>.

La preeclampsia (PE) se define como la elevación de la presión arterial por encima de 140/90 mmHg y una proteinuria acompañante mayor a 0,3 gr/día en gestaciones mayores a las 20 semanas; puede clasificarse como leve o grave. La mayor parte de las defunciones maternas ocurren en casos graves; sin embargo, su presentación puede ser inesperada y fulminante, generando un interés creciente en su investigación, con énfasis en la prevención primaria<sup>4,5</sup>.

El único tratamiento definitivo para la preeclampsia es la interrupción voluntaria del embarazo, aumentando los índices de prematuridad y sus consecuencias. Si esta interrupción no es llevada a cabo, pudiese traer consigo la disfunción orgánica materna, cuya presentación es la eclampsia o el síndrome de hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y contenido de plaquetas bajo, (conocido por sus siglas en inglés HELLP) es vista entre un 5 % al 8 % de las pacientes con preeclampsia<sup>6,7</sup>.

La etiopatogenia de la preeclampsia no se encuentra claramente definida, pero se establece que existen alteraciones desde el inicio de la gestación por una inadecuada placentación, seguida de inflamación generalizada y daño endotelial progresivo, asociados al estrés oxidativo, factores genéticos y factores de riesgo cardiovascular<sup>8,9</sup>.

Uno de los entes asociados a la preeclampsia es el estrés oxidativo, el cual puede ser una pieza útil para la prevención y control de los trastornos hipertensivos<sup>4</sup>.

La espectrofotometría es una técnica sencilla, accesible y económica, que permite la detección cualitativa y cuantitativa de las características físico-químicas de las moléculas consideradas biomarcadores. El fundamento físico de la técnica se basa en emitir ondas de radiaciones electromagnéticas subyugadas a la estructura biomolecular, concentración y condiciones del medio<sup>8</sup>.

La presente revisión bibliográfica busca describir las aplicaciones de la espectrofotometría, como herramienta de detección de biomarcadores asociados a estrés oxidativo en pacientes preeclámpicas.

## Discusión

La preeclampsia es considerada el «trastorno de las múltiples teorías» dado que ninguna ha logrado explicar su etiología; la más aceptada postula su desarrollo en dos fases. La primera ( $\leq$  de 20 semanas) conocida como daño placentario es una invasión placentaria inadecuada del miometrio y arterias uterinas, sin manifestaciones clínicas que provoca daño placentario e hipoxia. En la segunda fase ( $>$  de 20 semanas), de disfunción endotelial e inflamación sistémica, se aumentan los agentes vasopresores y la resistencia vascular periférica, por consiguiente, también se aumenta la presión arterial, además de manifestar una hipoxia placentaria relativa<sup>4,10,11</sup>.

El estrés oxidativo se encuentra involucrado entre la hipoxia placentaria y las manifestaciones clínicas; es el resultado del desbalance entre la defensa antioxidante del organismo y la producción de agentes oxidantes como

las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (ERONS). Es en la placenta donde se producen más ERONS, las cuales causan daño celular por medio de la peroxidación lipídica, la degradación proteica y el daño al ADN, afectando al binomio materno-fetal<sup>8,12,13</sup>.

Existen múltiples biomarcadores asociados al estrés oxidativo; sin embargo, su valor predictivo oscila entre el 10-80 % si se utilizan individualmente, además estos deben presentar una correlación directamente proporcional con la gravedad del cuadro clínico y ser detectables en fluidos biológicos de fácil obtención, a pesar de que la oxidación se lleve a cabo tanto en tejidos placentarios como maternos<sup>14,15,16,17</sup>. Dichos marcadores se pueden medir a través de técnica directa o indirecta.

Los estudios presentados engloban a una población de gestantes nulíparas y multíparas entre las edades de 18 a 40 años, quienes voluntariamente aceptaron participar mediante un consentimiento informado supervisado por un comité de ética local. Se excluyen pacientes con embarazos múltiples, comorbilidades o complicaciones graves durante el embarazo como síndrome de HELLP, hipertensión arterial crónica, diabetes mellitus, enfermedades renales y hepáticas, hemorragias, consumo crónico de medicamentos durante el embarazo o de sustancias nocivas (alcohol y tabaco) y cualquier tipo de malformación o anomalía fetal.

## Medición directa

### Especies reactivas de oxígeno

La espectrofotometría directa permite detectar el estrés oxidativo al medir las concentraciones de ERONS; sin embargo, esta técnica es poco utilizada debido a la corta vida media de los radicales hidroxilo, de aproximadamente  $10 \times 10^{-10}$  segundos, aumentando su costo monetario<sup>18,19,20</sup>.

Mannaerts *et al.*, durante 2018 en Bélgica, evaluaron a 97 pacientes de 25 a 35 años (64 % nulíparas), utilizando la técnica espectroscópica de resonancia paramagnética electrónica (RPE) o resonancia de espín electrónico (REE), para identificar la concentración de superóxido, el radical de oxígeno más frecuente en el organismo ( $O_2^{\cdot-}$ ) y lo correlacionó con las concentraciones de hierro y la activación de células sanguíneas (neutrófilos y linfocitos).

Las concentraciones de superóxido permanecieron estables durante el embarazo en 59 pacientes sanas ( $p=0,92$ ); sin embargo, su concentración fue más alta en comparación con 10 mujeres no gestantes ( $p<0,01$ ). En 28 mujeres preeclámpicas el

superóxido, la inflamación sistémica y los niveles de hierro fueron mucho más altos al hacer la comparación con las gestantes normotensas ( $p < 0,01$  para cada uno de estos parámetros)<sup>21,22,23</sup>. No obstante, Ahmad *et al.*, durante 2019 en Estados Unidos, refutaron dichos datos no encontrando significancia estadística entre las concentraciones de superóxido de 103 gestantes sanas y de 25 gestantes con PE leve y grave ( $P = 0,29$ ), entre

las edades de 25 a 35 años<sup>24</sup>. En la **Tabla 1** se desglosan los principales biomarcadores asociados al estrés oxidativo, realizando una comparación entre los resultados espectrofotométricos de varios estudios. En estos se midieron los niveles plasmáticos y tisulares de biomarcadores asociados al estrés oxidativo, mostrados en diferentes grupos de mujeres gestantes y según su edad gestacional.

**Tabla 1.** Biomarcadores asociados a estrés oxidativo detectados mediante espectrofotometría en las diferentes etapas del embarazo y su significancia estadística al ser evaluados entre los diferentes grupos (gestantes normotensas, gestantes con preeclampsia leve y preeclampsia grave/severa).

Estudios y biomarcadores	Grupos estudiados	No gestantes	9-11 semanas	24-28 semanas	39 semanas sin trabajo de parto	39 semanas con trabajo de parto	Significancia estadística*
<b>Superóxido</b>							
Mannaerts <i>et al.</i> Superóxido Estimador media $\mu\text{M} \pm \text{DS}^{**}$	No embarazadas	109,1 $\pm$ 32,0 $\mu\text{M}$	-	-	-	-	$p < 0,05$
	Gestante normotensa	-	197,1 $\pm$ 73,0 $\mu\text{M}$	199,2 $\pm$ 105,1 $\mu\text{M}$	208,3 $\pm$ 131,1 $\mu\text{M}$	286,8 $\pm$ 140,7 $\mu\text{M}$	
	Preeclampsia	-				409,8 $\pm$ 105,8 $\mu\text{M}$	
Ahmad <i>et al.</i> Superóxido Estimador media U/mL $\pm \text{DS}^{**}$	Gestante normotensa	-	5,9 $\pm$ 0,2 U/mL		-	-	$p > 0,10$
	Hipertensión gestacional	-	5,8 $\pm$ 0,2 U/mL		-	-	
	Preeclampsia moderada	-	6,1 $\pm$ 0,4 U/mL		-	-	
	Preeclampsia severa	-	5,9 $\pm$ 0,2 U/mL		-	-	
<b>Nitritos</b>							
Reyna-Villasmi <i>et al.</i> Nitritos/nitratos plasmáticos Estimador media $\mu\text{mol/L} \pm \text{DS}^{**}$	Gestante normotensa	-	-	24,0 $\pm$ 2,8 $\mu\text{mol/L}$		-	$p < 0,05$
	Preeclampsia leve	-	-	12,1 $\pm$ 3,8 $\mu\text{mol/L}$		-	
	Preeclampsia severa	-	-	11,5 $\pm$ 3,9 $\mu\text{mol/L}$		-	
<b>Especies reactivas del ácido tiobarbitúrico</b>							
Das <i>et al.</i> Especies reactivas del ácido tiobarbitúrico sérico Estimador media nmol/ml $\pm \text{DS}^{**}$	Gestante normotensa	-	-	4,89 $\pm$ 0,85 nmol/ml		-	$p < 0,01$
	Preeclampsia	-	-	9,37 $\pm$ 1,07 nmol/ml		-	
de Lucca <i>et al.</i> Especies reactivas del ácido tiobarbitúrico eritrocitario Estimador mediana nmol/ml con rangos intercuartílicos	Gestante normotensa	-	-	12,62 (7,72–16,45) nmol/ml		-	$p > 0,10$
	Preeclampsia moderada	-	-	20,67 (14,20–33,63) nmol/ml		-	
	Preeclampsia severa	-	-	27,84 (12,45–32,02) nmol/ml		-	
de Lucca <i>et al.</i> Especies reactivas del ácido tiobarbitúrico sérico Estimador mediana nmol/ml con rangos intercuartílicos	Gestante normotensa	-	-	3,19 (2,39–3,75) nmol/ml		-	$P \leq 0,01$
	Preeclampsia moderada	-	-	3,54 (3,28–5,73) nmol/ml		-	
	Preeclampsia severa	-	-	4,11 (3,45–5,31) nmol/ml		-	
Draganovic <i>et al.</i> Especies reactivas del ácido tiobarbitúrico sérico Estimador media $\mu\text{mol}$	Gestante normotensa	-	-	13,422 $\mu\text{mol}$		-	$P < 0,01$
	Preeclampsia leve	-	-	30,3 $\mu\text{mol}$		-	
	Preeclampsia severa	-	-	41,12 $\mu\text{mol}$		-	

Estudios y biomarcadores	Grupos estudiados	No gestantes	9-11 semanas	24-28 semanas	39 semanas sin trabajo de parto	39 semanas con trabajo de parto	Significancia estadística*
<b>Malondialdehído</b>							
Shabbar <i>et al.</i> Malondialdehído Estimador media µg/L +/- DS**	No embarazadas	-	-	175,1 ± 2,69 µg/L	-	-	P<0,01
	Gestante normotensa	-	-	260,10 ± 4,74 µg/L	-	-	
	Preeclampsia	-	-	347,60 ± 4,31 µg/L	-	-	
<b>Catalasa</b>							
Ahmad <i>et al.</i> Catalasa Estimador media U/mL +/- DS**	Gestante normotensa	-	10,7 ± 0,9 U/mL	-	-	-	P≤0,01
	Hipertensión gestacional	-	10,2 ± 1,2 U/mL	-	-	-	
	Preeclampsia moderada	-	10,5 ± 0,7 U/mL	-	-	-	
	Preeclampsia severa	-	9,5 ± 0,5 U/mL	-	-	-	
Nasrollahi <i>et al.</i> Catalasa Estimador media mmol/L +/- DS**	Gestante normotensa	-	-	-	447,95 ± 112,58 mmol/L	-	P>0,05
	Preeclampsia severa	-	-	-	408,66 ± 102,11 mmol/L	-	
Nasrollahi <i>et al.</i> menores de 30 años Catalasa Estimador media mmol/L +/- DS**	Gestante normotensa	-	-	-	467,62 ± 105,08 mmol/L	-	P<0,05
	Preeclampsia severa	-	-	-	407,56 ± 66,11 mmol/L	-	
Nasrollahi <i>et al.</i> mayores de 30 años Catalasa Estimador media mmol/L +/- DS**	Gestante normotensa	-	-	-	372,10 ± 115,79 mmol/L	-	P>0,10
	Preeclampsia severa	-	-	-	403,60 ± 13,38 mmol/L	-	
de Lucca <i>et al.</i> Catalasa Estimador mediana K/ mg hb con rangos intercuartílicos	Gestante normotensa	-	-	-	54,05 (47,16–59,11) K/mg hb	-	P<0,05
	preeclampsia leve	-	-	-	38,18 (23,56–51,45) K/mg hb	-	
	preeclampsia severa	-	-	-	27,29 (20,28–53,99) K/mg hb	-	
<b>Glutati6n reducido</b>							
Ahmad <i>et al.</i> Glutati6n reducido Estimador media nmol/mL +/- DS**	Gestante normotensa	-	7,4 ± 0,4 nmol/mL	-	-	-	P>0,10
	Hipertensi6n gestacional	-	7,1 ± 0,5 nmol/mL	-	-	-	
	Preeclampsia moderada	-	7,2 ± 0,2 nmol/mL	-	-	-	
	Preeclampsia severa	-	7,2 ± 0,3 nmol/mL	-	-	-	
Nasrollahi <i>et al.</i> Glutati6n reducido Estimador media mmol/g Hb +/- DS**	Gestante normotensa	-	-	-	41,66 ± 15,99 mmol/g Hb	-	P<0,01
	Preeclampsia severa	-	-	-	30,58 ± 8,80 mmol/g Hb	-	
Nasrollahi <i>et al.</i> Glutati6n reducido menores de 30 a6os Estimador media mmol/g Hb +/- DS**	Gestante normotensa	-	-	-	42,07 ± 17,47 mmol/g Hb	-	P≤0,01
	Preeclampsia severa	-	-	-	30,85 ± 7,24 mmol/g Hb	-	
Nasrollahi <i>et al.</i> Glutati6n reducido mayores de 30 a6os Estimador media mmol/g Hb +/- DS**	Gestante normotensa	-	-	-	40,08 ± 8,96 mmol/g Hb	-	P<0,05
	Preeclampsia severa	-	-	-	30,14 ± 10,87 mmol/g Hb	-	
Das <i>et al.</i> Glutati6n reducido s6rico Estimador media µg/L +/- DS**	Gestante normotensa	-	-	0,43 ± 0,08 µg/L	-	-	P>0,10
	Preeclampsia	-	-	0,43 ± 0,04 µg/L	-	-	

Estudios y biomarcadores	Grupos estudiados	No gestantes	9-11 semanas	24-28 semanas	39 semanas sin trabajo de parto	39 semanas con trabajo de parto	Significancia estadística*
<b>Glutación peroxidasa</b>							
Dewantiningrum <i>et al.</i> Glutación peroxidasa sérico Estimador mediana mU/ mL (min-máx)	Gestante normotensa	-	-	-	318,9(6,46–694,11) mU/mL	-	P<0,01
	Preeclampsia severa	-	-	-	4,31 (0,03–327,41) mU/mL	-	
<b>Superóxido dismutasa</b>							
Ahmad <i>et al.</i> Superóxido dismutasa Estimador media U/mL +/- DS**	Gestante normotensa	-	11,4 ± 0,9 U/mL	-	-	-	P>0,10
	Hipertensión gestacional	-	11,4 ± 0,7 U/mL	-	-	-	
	Preeclampsia moderada	-	11,4 ± 1,2 U/mL	-	-	-	
	Preeclampsia severa	-	10,7 ± 0,7 U/mL	-	-	-	
Das <i>et al.</i> Superóxido dismutasa sérico Estimador media U/mL +/- DS**	Gestante normotensa	-	-	6,42 ± 1,11 U/mL	-	-	P<0,01
	Preeclampsia	-	-	12,51 ± 1,18 U/mL	-	-	
Nasrollahi <i>et al.</i> Superóxido dismutasa Estimador media mmol/L +/- DS**	Gestante normotensa	-	-	-	1074,54 ± 372,63 mmol/L	-	P<0,05
	Preeclampsia severa	-	-	-	1048,59 ± 437,99 mmol/L	-	
Nasrollahi <i>et al.</i> Superóxido dismutasa menores de 30 años Estimador media mmol/L +/- DS**	Gestante normotensa	-	-	-	1093,35 ± 397,60 mmol/L	-	P>0,10
	Preeclampsia severa	-	-	-	1190,93 ± 511,64 mmol/L	-	
Nasrollahi <i>et al.</i> Superóxido dismutasa mayores de 30 años Estimador media mmol/L +/- DS**	Gestante normotensa	-	-	-	1011,06 ± 285,11 mmol/L	-	P>0,10
	Preeclampsia severa	-	-	-	948,24 ± 383,66 mmol/L	-	

\*La significancia estadística se examina por medio del valor de la p. Si el valor de la p está debajo de 0,05, se puede decir que la diferencia entre grupos es estadísticamente significativa y rechazar la hipótesis nula del estudio.

\*\*Desviación estándar

Fuente: elaboración propia a partir de la bibliografía citada.

## Especies reactivas de nitrógeno

La técnica directa también se utiliza en la medición del óxido nítrico y sus derivados. El óxido nítrico (NO) es producto de la oxidación de la L-arginina a citrulina, una reacción catalizada por el óxido nítrico sintasa (eNOS). El NO es un radical libre relativamente estable que tiene como principal función la vasodilatación y regulación de la agregación y adhesión plaquetaria al endotelio<sup>19,25</sup>.

El NO al igual que los EROs, tiene un electrón no apareado, permitiendo la interacción entre ellos, principalmente con el anión superóxido produciendo peroxinitrito (ONOO-), denominando a estos productos especies reactivas de nitrógeno (ERNs). Dichos compuestos generan una deficiencia en la relajación vascular y propician un estado aterosclerótico<sup>26,27</sup>.

Reyna-Villasmí *et al.*, durante 2017 en Venezuela, cuantificaron los niveles de nitritos plasmáticos, siendo estos menores en 80 pacientes con preeclampsia en comparación con el grupo control, de 80 ges-

tantes normotensas entre las edades de 20 a 30 años, todas nulíparas<sup>28</sup>. Bernardi *et al.*, durante 2015 en Brasil, confirmaron estos hallazgos al comparar 33 embarazos con preeclampsia y 33 embarazos normotensos, entre las edades de 19 a 34 años<sup>29</sup>. La síntesis reducida de óxido nítrico placentario por eNOS puede afectar negativamente a la hemodinámica, reduciendo el flujo sanguíneo. Sin embargo, la revisión bibliográfica de Ceballos *et al.* durante 2016, asoció la efectividad reducida del óxido nítrico a mutaciones en los receptores celulares y enzimáticos, y no al estrés oxidativo<sup>30</sup>. (Tabla 1)

## Medición indirecta

La técnica indirecta es conocida como «métodos de *fingerprinting*» o «huella dactilar», por la utilización de los productos finales de la reacción entre las EROs con las macromoléculas: ADN, proteínas, lípidos y antioxidantes de bajo peso molecular. Adicionalmente, se puede confirmar la medición por técni-

cas no espectroscópicas como gasometría o cromatografía<sup>18,31</sup>.

## Peroxidación lipídica

Los productos terminales de la peroxidación lipídica son unos de los biomarcadores más utilizados, debido a que demuestran el daño celular en función de los radicales libres. Los ácidos grasos no saturados de las membranas celulares interaccionan con los EROs formando hidroperóxidos, medibles por los compuestos que reaccionan con el ácido tiobarbitúrico, como el malondialdehído (MDA) y el hexal. Estos productos son llamados especies reactivas del ácido tiobarbitúrico (TBARS)<sup>27,32,33</sup> (Tabla 1).

Das *et al.*, durante 2012 en India, mediante el uso de espectrofotometría y cromatografía, midieron las concentraciones de TBARS, y superóxido dismutasa (SOD), en tejido placentario y plasma de 50 pacientes preeclámpicas, mostrando un incremento significativo en las concentraciones de TBARS y en la actividad de SOD en el tejido placentario y suero plasmático, en comparación con 50 pacientes normotensas (ambos  $p < 0,01$ )<sup>34</sup>. Dichos hallazgos en plasma fueron confirmados por Draganovic *et al.*, durante 2017 en la República de Srpska, encontrando además, una relación directamente proporcional del TBARS con la gravedad del cuadro clínico. Lo anterior, al comparar 100 embarazadas normotensas con 100 embarazadas con trastornos hipertensivos ( $p = 0,01$ ), entre las edades de 18 a 35 años, con igual número de nulíparas que de múltiparas<sup>8</sup>.

Sahay *et al.*, durante 2015 en India, identificaron los niveles de MDA en cuatro regiones del tejido placentario, región central y periférica de la cara materna y de la cara fetal, en 35 gestantes normotensas, 14 gestantes de término con preeclampsia ( $\geq 37$  semanas) y 11 pretérmino ( $< 37$  semanas), entre los 18 a 35 años (68 % múltiparas). Encontraron que en el grupo de preeclampsia a término los niveles de MDA fueron similares en las cuatro regiones placentarias. Por el contrario, los niveles de MDA fueron más altos en las regiones maternas de las gestantes con preeclampsia y pretérmino, indicando un estrés oxidativo mayor en la cara materna placentaria. Esta discrepancia podría reflejar un flujo sanguíneo diferente entre las mujeres con prematuros versus las de recién nacidos a término, según varios autores<sup>35,36</sup>.

Masih *et al.*, durante 2016 en India, también identificaron en plasma sanguíneo las concentraciones de MDA, encontrando un incremento proporcional de este biomarca-

dor con el cuadro clínico de las pacientes, entre las edades de 20 a 35 años ( $p < 0,01$ )<sup>37</sup>.

De Lucca *et al.*, durante 2016 en Brasil, encontraron incrementos de las concentraciones de TBARS en gestantes preeclámpicas, concomitantemente observaron que las concentraciones de los grupos tiol, vitamina C, catalasa y actividad la enzima sulfhidril delta-aminolevulinato deshidratasa ( $\delta$ -ALA-D), disminuyeron significativamente en comparación con el grupo de 30 gestantes sanas. Diferencia significativa entre los grupos de 55 gestantes con preeclampsia moderada y grave<sup>38</sup>.

Abad *et al.*, durante 2015 en Venezuela, evaluaron mediante espectrofotometría espectrofotometría en 20 pacientes nulíparas (10 normotensas y 10 con preeclampsia), la interacción del tratamiento con sulfato de magnesio ( $MgSO_4$ ) TBARS y radicales de hidroxilo encontrando que disminuye de forma progresiva las concentraciones de los biomarcadores. Lo anterior, sugiere que los TBARS pueden ser biomarcadores en el control del tratamiento con sulfato de magnesio en preeclampsia<sup>39</sup>.

## Agentes antioxidantes

Otros biomarcadores utilizados para la detección del estrés oxidativo son los agentes antioxidantes, primera línea de defensa contra los daños provocados por EROs.

Estos se dividen en dos grupos: en agentes enzimáticos, entre los cuales encontramos las enzimas catalasa (CAT), superóxido dismutasa (SOD) y glutatión peroxidasa (GPx), y el segundo grupo que son los compuestos antioxidantes como el glutatión reducido (GSH)<sup>40,41</sup> y las vitaminas E y C, que se encuentran reducidas en preeclampsia<sup>42</sup>.

A pesar de que estos ejercen su función como agentes antioxidantes en la placenta, también se encuentran presentes en la circulación sanguínea materna y son liberados al torrente cuando la hipoxia placentaria provoca apoptosis celular.

La catalasa (CAT) es una enzima ligada a los peroxisomas celulares, la cual utiliza al grupo hemo de la hemoglobina como mecanismo de acción para transformar el peróxido de hidrógeno en oxígeno más agua<sup>32,43</sup>. Los niveles de CAT están directamente ligados a la actividad del oxígeno, encontrándose en zonas de mayor perfusión sanguínea<sup>6</sup> y en embarazos normotensos. Su concentración es proporcional a la edad gestacional<sup>41</sup>, alcanzando su meseta y su máxima actividad entre las 12 a 17 semanas.

Ahmad *et al.*, durante 2019, evaluaron los niveles de CAT, GPx, GSH y SOD en 140

gestantes a las quienes se les tomó muestras serológicas entre las 12 y 20 semanas de gestación. Se encontró que los niveles de catalasa eran significativamente menores en las 25 gestantes con preeclampsia, comparado con las 103 embarazadas normotensas. A la vez, fueron mucho menores en los 11 embarazos con preeclampsia grave ( $p < 0,01$ ), resultados respaldados por de Lucca *et al.*<sup>24,38,43</sup> (Tabla 1).

Sahay *et al.* durante 2015, evidenciaron que niveles similares de CAT estaban presentes en todas las regiones placentarias pacientes normotensas como con preeclampsia. No obstante, en la región periférica materna y fetal, la concentración fue significativamente más baja en 11 preeclampsias con parto pretérmino ( $p \leq 0,05$ ), que en los 35 embarazos normotensos ( $p \leq 0,05$ )<sup>44</sup>, por Ahmad *et al.*<sup>24</sup>

El glutatión peroxidasa (GPx) es una enzima dependiente del selenio, que cataliza la reducción del peróxido de hidrógeno en agua más alcohol, utilizando como agente reductor al glutatión reducido (GSH)<sup>44</sup>. Dewantiningrum *et al.*, durante 2016 en Indonesia, evidenciaron en su estudio que los niveles séricos en 20 embarazos normotensos estaban aumentados en comparación con los niveles encontrados en 20 embarazos con preeclampsia ( $p = 0,001$ )<sup>45</sup>, entre las edades de 19 a 40 años, en su mayoría multiparas. Adicionalmente, Sahay *et al.* demostraron que los niveles de GPx eran mayores en la región periférica materna con respecto a la región central fetal ( $p < 0,05$ ) en 35 embarazos normotensos. Sin embargo, en 25 pacientes con preeclampsia se encontraron los mismos niveles en todas las regiones placentarias<sup>36</sup>.

Por otro lado, Ahmad *et al.* evidenciaron niveles significativamente bajos de GSH en suero materno de 25 pacientes con preeclampsia, en comparación con 103 pacientes normotensas ( $P < 0,01$ )<sup>24</sup>. Estos resultados concuerdan con el estudio realizado por Nasrollahi *et al.*, durante 2015 en Irán, quienes además, hicieron una diferencia etaria entre pacientes menores de 30 años ( $p \leq 0,01$ ) y mayores de 30 años ( $p < 0,05$ )<sup>46</sup>. Adicionalmente, Jin *et al.*, durante 2017 en China, encontraron que la GSH está disminuida en pacientes con preeclampsia ( $p < 0,05$ ) por inmunohistoquímica y ELISA<sup>47</sup>. En contraposición, el metanálisis de Taravati *et al.*, durante 2018, no encontraron una asociación significativa entre la GSH de pacientes sanas y pacientes con preeclampsia<sup>48</sup>.

El superóxido dismutasa (SOD), enzima dependiente del cobre y el selenio, que cataliza la dismutación del radical superóxido en oxígeno y peróxido de hidrógeno, está

localizada en el citosol, lisosomas, núcleo, mitocondrias y espacio externo e interno de la membrana mitocondrial, además de encontrarse elevada en los embarazos normotensos<sup>49,50</sup>. Ahmad *et al.* no encontraron diferencia significativa entre los valores de SOD entre los grupos de preeclampsia y controles sanos. Nasrollahi *et al.* junto a Taravati *et al.*, evidenciaron que los valores de SOD eran menores en pacientes con preeclampsia ( $p < 0,05$ ) y que los niveles de presión arterial sistólica fueron inversamente proporcionales a los niveles de SOD placentario<sup>48</sup>.

Sahay *et al.* evidenciaron una asociación positiva entre la MDA/GPx en región placentaria central materna, periférica materna y periférica fetal, en pacientes con embarazos pretermino con preeclampsia ( $p < 0,01$ ). Adicionalmente la proporción MDA/CAT era mayor en la región placentaria periférica materna en casos de embarazos pretermino con preeclampsia ( $p < 0,05$ )<sup>36</sup>.

## Conclusiones

La espectrofotometría ha resultado una técnica muy útil para la detección del estrés oxidativo, pues permite la medición de forma directa e indirecta de biomarcadores tanto en fluidos como en tejidos.

La técnica de medición directa requiere mayor control de variables a causa de la corta vida media de los radicales, tornándose costosa económicamente y difícil de aplicar. Esto difiere de la técnica indirecta, más sencilla y más económica, que mide los productos finales de las reacciones de óxido reducción.

Los biomarcadores que, según los investigadores, han proporcionado mejores resultados para medir el estrés oxidativo son el MDA y TBRAS, productos de la peroxidación lipídica. Estos se encuentran significativamente elevados en pacientes con preeclampsia en comparación con embarazos normotensos, tanto en fluidos maternos como en tejidos placentarios.

Los marcadores enzimáticos que podrían proporcionar un mejor valor predictor de severidad, son los siguientes: a) la catalasa, que se encuentra reducida en la preeclampsia y mucho más reducida en preeclampsia grave, tanto en muestras serológicas como en muestras placentarias, y b) la superóxido dismutasa, enzima con valores reducidos en las muestras serológicas de pacientes con preeclampsia, inversamente proporcionales a la presión arterial.

En contraste, los otros biomarcadores no tuvieron resultados concluyentes. Se sugiere aumentar el tamaño de las muestras en futuros estudios para obtener mejores resultados.

## Agradecimiento

Antes que nada queremos agradecer a nuestro asesor y tutor, Dr. William Andrés Hoyos, quien estuvo presente en cada paso de la elaboración del presente manuscrito brindándonos su apoyo, conocimiento e infinita paciencia.

## Financiamiento

No existe fuente de financiamiento externo a los autores de la revisión.

## Referencias Bibliográficas

1. Muñoz-Hernández R, Medrano-Campillo P, Miranda ML, Macher HC, Praena-Fernández JM, Vallejo-Vaz AJ, *et al.* Total and Fetal Circulating Cell-Free DNA, Angiogenic, and Antiangiogenic Factors in Preeclampsia and HELLP Syndrome. *Am J Hypertens.* 2017 ;30(7):673-682. Disponible en: <https://academic.oup.com/ajh/article/30/7/673/3052750>
2. Ramos JGL, Sass N, Costa SHM. Preeclampsia. *Rev Bras Ginecol E Obstetrícia RBGO Gynecol Obstet.* septiembre de 2017;39(9):496-512. DOI: [10.1055/s-0037-1604471](https://doi.org/10.1055/s-0037-1604471)
3. Ekun OA, Ogidi NO, Lawal RA, Ogunmuyiwa OA, Umewune MC, Adefolaju FO, *et al.* Interrelationship Between Markers of Oxidative Stress, Inflammation and Hematological Parameters Among Preeclamptic Nigerian Women. *Med Sci Monit Basic Res.* 17 de diciembre de 2018;24:225-31. DOI: [10.12659/MSMBR.910660](https://doi.org/10.12659/MSMBR.910660)
4. Phipps E, Prasanna D, Brima W, Jim B. Preeclampsia: Updates in Pathogenesis, Definitions, and Guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(6):1102-13. DOI: [10.2215/CJN.12081115](https://doi.org/10.2215/CJN.12081115)
5. Muñoz E. E, Elizalde V. VM, Téllez B. GE, Muñoz E. E, Elizalde V. VM, Téllez B. GE. Aplicación de la escala de factores de riesgo para complicaciones de preeclampsia. *Rev Chil Obstet Ginecol.* octubre de 2017;82(4):438-46. DOI: [10.4067/s0717-75262017000400438](https://doi.org/10.4067/s0717-75262017000400438)
6. Cuffe JS, Xu ZC, Perkins AV. Biomarkers of oxidative stress in pregnancy complications. *Biomark Med.* 3 de febrero de 2017;11(3):295-306. DOI: [10.2217/bmm-2016-0250](https://doi.org/10.2217/bmm-2016-0250)
7. Mancilla C, Danilo A. Factores asociados a enfermedad hipertensiva del embarazo en gestantes atendidas en el Hospital Regional de Cusco, 2010- 2015. Univ Nac San Antonio Abad. 2019; Disponible en: <http://repositorio.unsaac.edu.pe/handle/UNSAAC/3575>
8. Draganovic D, Cancarevic-Djajic B, Dragica J. The role of oxidative stress markers in pregnancy induced hypertension. *Med Pregl.* 2017;70(1-2):33-8. DOI: [10.2298/MPNS1702033D](https://doi.org/10.2298/MPNS1702033D)
9. Valdés G, Valdés G. Preeclampsia y enfermedad cardiovascular: un enfoque integral para detectar las fases subclínicas de complicaciones obstétricas y cardiovasculares. *Rev Chil Cardiol.* agosto de 2019;38(2):132-45. DOI: [10.4067/S0718-85602019000200132](https://doi.org/10.4067/S0718-85602019000200132)
10. Martínez N, Abán CE, Leguizamón GF, Damiano AE, Farina MG. TPRV-1 expression in human preeclamptic placenta. *Placenta.* abril de 2016;40:25-8. DOI: [10.1016/j.placenta.2016.02.008](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2016.02.008)
11. Peraçoli JC, Borges VTM, Ramos JGL, Cavalli R de C, Costa SH de AM, Oliveira LG de, *et al.* Pre-eclampsia/Eclampsia. *Rev Bras Ginecol E Obstet Rev Fed Bras Soc Ginecol E Obstet.* mayo de 2019;41(5):318-32. DOI: [10.1055/s-0039-1687859](https://doi.org/10.1055/s-0039-1687859)
12. Nezu M, Souma T, Yu L, Sekine H, Takahashi N, Wei AZ-S, *et al.* Nrf2 inactivation enhances placental angiogenesis in a preeclampsia mouse model and improves maternal and fetal outcomes. *Sci Signal.* 16 de mayo de 2017;10(479). DOI: [10.1126/scisignal.aam5711](https://doi.org/10.1126/scisignal.aam5711)
13. Taysi S, Tascan AS, Ugur MG, Demir M. Radicals, Oxidative/Nitrosative Stress and Preeclampsia. *Mini Rev Med Chem.* 2019;19(3):178-93. DOI: [10.2174/1389557518666181015151350](https://doi.org/10.2174/1389557518666181015151350)
14. Reyna-Villasmil E, Mayner-Tresol G, Herrera-Moya P. Exosomas placentarios y preeclampsia. *Rev Peru Ginecol Obstet.* abril de 2017;63(2):219-25. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=323451873010>
15. Quezada H, Guzmán-Ortiz AL, Díaz-Sánchez H, Valle-Rios R, Aguirre-Hernández J. Omics-based biomarkers: current status and potential use in the clinic. *Bol Med Hosp Infant Mex.* junio de 2017;74(3):219-26. DOI: [10.1016/j.bmhmx.2017.03.003](https://doi.org/10.1016/j.bmhmx.2017.03.003)
16. Cuentas Alejo SM. Desarrollo y validación de un método analítico para la valoración de cefalexina comprimidos de 500 mg por espectrofotometría ultravioleta. Tesis de maestría. La Paz Bolivia. Universidad mayor de San Andrés; 2016. 152 p.
17. Fernández C, Cristina S. Micro-albuminuria como indicador de preeclampsia en una gestante. Tesis de licenciatura en laboratorio clínico. Manta Ecuador. Universidad Laica "Eloy Alfaro" de Manabí. 2017. 38 p.

18. Rossi WM, Garrido G, Sellés AJN. Biomarcadores del estrés oxidativo en la terapia antioxidante. *J Pharm Pharmacogn Res.* 2016;4(2):e62-83. Disponible en: [https://jppres.com/jppres/pdf/vol4/jppres15.083\\_4.2.62.pdf](https://jppres.com/jppres/pdf/vol4/jppres15.083_4.2.62.pdf)
19. Xuan R-R, Niu T-T, Chen H-M. Astaxanthin blocks preeclampsia progression by suppressing oxidative stress and inflammation. *Mol Med Rep.* septiembre de 2016;14(3):2697-704. DOI: [10.3892/mmr.2016.5569](https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5569)
20. Pérez Gastell PL, Pérez de Alejo JL. Métodos para medir el daño oxidativo. *Rev Cuba Med Mil.* diciembre de 2000;29(3):192-8. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-6557200000300007](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-6557200000300007)
21. Mannaerts D, Faes E, Cos P, Briedé JJ, Gyselaers W, Cornette J, *et al.* Oxidative stress in healthy pregnancy and preeclampsia is linked to chronic inflammation, iron status and vascular function. *PloS One.* 2018;13(9):e0202919. DOI: [10.1371/journal.pone.0202919](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202919)
22. Casanueva E, Viteri FE. Iron and oxidative stress in pregnancy. *J Nutr.* 2003;133(5 Suppl 2):1700S-1708S. DOI: [10.1093/jn/133.5.1700S](https://doi.org/10.1093/jn/133.5.1700S)
23. Zein S, Rachidi S, Shami N, Sharara I, Cheikh-Ali K, Gauchez A-S, *et al.* Association between iron level, glucose impairment and increased DNA damage during pregnancy. *J Trace Elem Med Biol.* 1 de septiembre de 2017;43:52-7. DOI: [10.1016/j.jtemb.2016.11.006](https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2016.11.006)
24. Ahmad IM, Zimmerman MC, Moore TA. Oxidative stress in early pregnancy and the risk of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 1 de octubre de 2019;18:99-102. DOI: [10.1016/j.preghy.2019.09.014](https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.09.014)
25. Osol G, Ko NL, Mandalà M. Altered Endothelial Nitric Oxide Signaling as a Paradigm for Maternal Vascular Maladaptation in Preeclampsia. *Curr Hypertens Rep.* 23 de septiembre de 2017;19(10):82. DOI: [10.1007/s11906-017-0774-6](https://doi.org/10.1007/s11906-017-0774-6)
26. Motta-Mejia C, Kandzija N, Zhang W, Mhlomi V, Cerdeira AS, Burdujan A, *et al.* Placental Vesicles Carry Active Endothelial Nitric Oxide Synthase and Their Activity is Reduced in Preeclampsia. *Hypertens Dallas Tex.* 1979. agosto de 2017;70(2):372-81. DOI: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09321](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09321)
27. Eleuterio NM, Palei ACT, Machado JSR, Tanus-Santos JE, Cavalli RC, Sandrim VC. Role of adiponectin on antioxidant profile: evaluation during healthy and hypertensive disorders of pregnancy. *Blood Press.* 3 de julio de 2016;25(4):241-3. DOI: [10.3109/08037051.2015.1134550](https://doi.org/10.3109/08037051.2015.1134550)
28. Reyna-Villasmil E, Mejia-Montilla J, Santos-Bolívar J, Torres-Cepeda D, Navarro-Briceño Y, Reyna-Villasmil N, *et al.* Óxido nítrico plasmático y doppler de las arterias uterinas en preeclámpticas y embarazadas normotensas sanas. *Clínica E Investig En Ginecol Obstet.* 1 de octubre de 2017;44(4):146-51. DOI: [10.1016/j.gine.2016.02.003](https://doi.org/10.1016/j.gine.2016.02.003)
29. Bernardi FC, Vuolo F, Petronilho F, Michels M, Ritter C, Dal-Pizzol F. Plasma nitric oxide, endothelin-1, arginase and superoxide dismutase in the plasma and placenta from preeclamptic patients. *An Acad Bras Cienc.* 2015;87(2):713-9. DOI: [10.1590/0001-3765201520140069](https://doi.org/10.1590/0001-3765201520140069)
30. Ceballos-Núñez V, Rodríguez A, Satizábal JM, Montoya JC, Sánchez A, García-Vallejo F. STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHARACTERIZATION OF GENES ASSOCIATED WITH PREECLAMPSIA EXPRESSED IN HUMAN PLACENTA. *Rev Med.* enero de 2016;24(1):21-32. DOI: [10.18359/rmed.2329](https://doi.org/10.18359/rmed.2329)
31. Wahid B, Rafique S, Ali A, Waqar M, Nabi G, Wasim M, *et al.* Biomarkers for diagnosis of pre-eclampsia and endometriosis. *Biomark Med.* 2018;12(10):1161-73. DOI: [10.2217/bmm-2018-0058](https://doi.org/10.2217/bmm-2018-0058)
32. Wu F, Tian F-J, Lin Y, Xu W-M. Oxidative Stress: Placenta Function and Dysfunction. *Am J Reprod Immunol N Y N.* 1989. 2016;76(4):258-71. DOI: [10.1111/aji.12454](https://doi.org/10.1111/aji.12454)
33. Ardalić D, Stefanović A, Banjac G, Cabunac P, Miljković M, Mandić-Marković V, *et al.* Lipid profile and lipid oxidative modification parameters in the first trimester of high- risk pregnancies - possibilities for preeclampsia prediction. *Clin Biochem.* julio de 2020;81:34-40. DOI: [10.1016/j.clinbiochem.2020.05.003](https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2020.05.003)
34. Das B, Saha-Roy S, Das Gupta A, Lahiri TK, Das HN. Assessment of Placental Oxidative Stress in Pre-Eclampsia. *J Obstet Gynaecol India.* febrero de 2012;62(1):39-42. DOI: [10.1007/s13224-012-0150-z](https://doi.org/10.1007/s13224-012-0150-z)
35. Rocha GM, de Lima FF, Machado AP, Guimarães HA, Hypertensive Disorders of Pregnancy Study Group. Hypertensive Disorders during Pregnancy and Risk of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants. *Am J Perinatol.* 2019;36(2):176-83. DOI: [10.1055/s-0038-1660865](https://doi.org/10.1055/s-0038-1660865)
36. Sahay AS, Sundrani DP, Wagh GN, Mehendale SS, Joshi SR. Regional differences in the placental levels of oxidative stress markers in pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* junio de 2015;129(3):213-8. DOI: [10.1016/j.ijgo.2015.03.001](https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.03.001)
37. Masih SS, Anees S, Mahmood S. Evaluation of Serum Levels of Trace Elements, Malondialdehyde, Ceruloplasmin in the Development of Preeclampsia. *Int J Innov*

- Res Med Sci. 01(07):7. Disponible en: <https://ijirms.in/index.php/ijirms/article/view/60>
38. de Lucca L, Rodrigues F, Jantsch LB, Kober H, Neme WS, Gallarreta FMP, *et al.* Delta-aminolevulinatase dehydratase activity and oxidative stress markers in preeclampsia. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother.* diciembre de 2016;84:224-9. DOI: [10.1016/j.biopha.2016.09.033](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.09.033)
  39. Abad C, Vargas FR, Zoltan T, Proverbio T, Piñero S, Proverbio F, *et al.* Magnesium sulfate affords protection against oxidative damage during severe preeclampsia. *Placenta.* febrero de 2015;36(2):179-85. DOI: [10.1016/j.placenta.2014.11.008](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.11.008)
  40. Tenório MB, Ferreira RC, Moura FA, Bueno NB, de Oliveira ACM, Goulart MOF. Cross-Talk between Oxidative Stress and Inflammation in Preeclampsia. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:8238727. DOI: [10.1155/2019/8238727](https://doi.org/10.1155/2019/8238727)
  41. Schoots MH, Gordijn SJ, Scherjon SA, van Goor H, Hillebrands J-L. Oxidative stress in placental pathology. *Placenta.* 2018;69:153-61. DOI: [10.1016/j.placenta.2018.03.003](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2018.03.003)
  42. Haram K, Mortensen JH, Myking O, Magann EF, Morrison JC. The Role of Oxidative Stress, Adhesion Molecules and Antioxidants in Preeclampsia. *Curr Hypertens Rev.* 2019;15(2):105-12. DOI: [10.2174/1573402115666190119163942](https://doi.org/10.2174/1573402115666190119163942)
  43. Kolusari A, Kurdoglu M, Yildizhan R, Adali E, Edirne T, Cebi A, *et al.* Catalase activity, serum trace element and heavy metal concentrations, and vitamin A, D and E levels in pre-eclampsia. *J Int Med Res.* diciembre de 2008;36(6):1335-41. DOI: [10.1177/147323000803600622](https://doi.org/10.1177/147323000803600622)
  44. Perkins AV. Placental oxidative stress, selenium and preeclampsia. *Pregnancy Hypertens Int J Womens Cardiovasc Health.* 1 de enero de 2011;1(1):95-9. DOI: [10.1016/j.preghy.2010.10.008](https://doi.org/10.1016/j.preghy.2010.10.008)
  45. Dewantiningrum J, Hafiz A. The role of glutathione peroxidase maternal serum level in late onset of severe preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 1 de octubre de 2016;35(4):483-9. DOI: [10.1080/10641955.2016.1186687](https://doi.org/10.1080/10641955.2016.1186687)
  46. Nasrollahi S, Hoseini Panah SM, Tavilani H, Tavasoli S, Naderan M, Shoar S. Antioxidant status and serum levels of selectins in pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol.* enero de 2015;35(1):16-8. DOI: [10.3109/01443615.2014.935710](https://doi.org/10.3109/01443615.2014.935710)
  47. Jin X, Xu Z, Cao J, Shao P, Zhou M, Qin Z, *et al.* Proteomics analysis of human placenta reveals glutathione metabolism dysfunction as the underlying pathogenesis for preeclampsia. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteomics.* septiembre de 2017;1865(9):1207-14. DOI: [10.1016/j.bbapap.2017.07.003](https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2017.07.003)
  48. Taravati A, Tohidi F. Comprehensive analysis of oxidative stress markers and antioxidants status in preeclampsia. *Taiwan J Obstet Gynecol.* diciembre de 2018;57(6):779-90. DOI: [10.1016/j.tjog.2018.10.002](https://doi.org/10.1016/j.tjog.2018.10.002)
  49. Aouache R, Biquard L, Vaiman D, Miralles F. Oxidative Stress in Preeclampsia and Placental Diseases. *Int J Mol Sci.* 17 de mayo de 2018;19(5). DOI: [10.3390/ijms19051496](https://doi.org/10.3390/ijms19051496)
  50. Araújo Brito J, do Nascimento Marreiro D, Moita Neto JM, Michelle Costa e Silva D, Gonçalves de Sousa Almondes K, Valadares Neto J de D, *et al.* Enzyme activity of superoxide dismutase and zincemia in women with preeclampsia. *Nutr Hosp.* abril de 2013;28(2):486-90. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=309227306029>