

INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MÉDICAS
"DR. SERAFÍN RUIZ DE ZÁRATE RUIZ"
SANTA CLARA, VILLA CLARA

ARTÍCULO DE REVISIÓN

CUANDO EL ESTRÉS OXIDATIVO Y EL EMBARAZO COINCIDEN...

Por:

Dra. Maricela de Armas Sáez¹ y Dra. Dulce M. Portal Badía².

1. Asistente de Fisiología. ISCM-VC.
2. Especialista de I Grado en Ginecoobstetricia. Policlínico "Chiqui Gómez Lubián". Santa Clara. VC. Asistente de Medicina General Integral. ISCM-VC.

Resumen

El estrés oxidativo es un estado que se caracteriza por el desequilibrio entre la capacidad antioxidante de la célula y la producción de especies reactivas del oxígeno. La implicación que el estrés oxidativo tiene en el organismo en situaciones de adaptación metabólica, como el embarazo normal, o cuando además se adicionan a éstas diversas circunstancias, como la edad materna avanzada, los factores nutricionales, la diabetes y la preeclampsia, son consideradas a la luz de los daños directos o indirectos a diferentes órganos. La determinación de indicadores de daño oxidativo y defensa antioxidante proporcionan una información muy útil al respecto. Las modificaciones que durante el embarazo se producen en el metabolismo de las biomoléculas celulares, en particular en los lípidos y proteínas, se encuentran incrementadas por el estrés oxidativo, si la embarazada no posee las suficientes defensas antioxidantes producto de una nutrición inadecuada, la disminución en los mecanismos homeostáticos debido a su edad, o por la presencia de procesos patológicos, como la diabetes y la preeclampsia.

Descriptores DeCS:
ESTRES OXIDATIVO
EMBARAZO

Subject headings:
OXIDATIVE STRESS
PREGNANCY

La ventaja que desde el punto de vista energético representa la utilización del oxígeno molecular como aceptor de electrones, para hacer posible la síntesis de adenosin trifosfato (ATP) es incuestionable, pero a ello se contraponen la potencialidad citotóxica que de su reducción univalente se deriva, al generarse productos intermedios más reactivos, conocidos como especies reactivas del oxígeno (ERO)¹.

Aunque son varias las fuentes generadoras de ERO (tabla), la más importante quizás sea la mitocondria². En condiciones fisiológicas, en la cadena transportadora de electrones se produce el anión superóxido (O_2^-), el que de forma espontánea o por acción de la enzima superóxido dismutasa (SOD), puede ser convertido en peróxido de hidrógeno (H_2O_2); de la reducción directa del H_2O_2 por el O_2^- —en transferencia directa de un electrón del O_2^- al H_2O_2 en reacción catalizada por metales (reacción de Fenton) o por reacción directa de la ubiquinona reducida con éste—puede ser producido el radical hidroxilo ($\cdot OH$), altamente reactivo.

Tabla Principales fuentes productoras endógenas de especies reactivas del oxígeno.

Sistema o enzima	ERO
NADH deshidrogenasa superóxido dismutasa (SUD)	H ₂ O ₂
Neutrófilos (NADHPH oxidasa)	O ₂ [·]
Xantinoxidasa	O ₂ [·]
Óxido nítrico sintetasa	NO [·]
Monoaminoxidasa	H ₂ O ₂
Reacción de Fenton	·OH
CTE: Coenzima Q, citoeb566	O ₂ [·]

ERO: Especies reactivas del oxígeno.

CTE: Cadena transportadora de electrones.

También la coenzima Q puede participar en la formación de radicales hidroxilo al reaccionar con el H₂O₂ en ausencia de iones metálicos como catalizadores, sin requerir siquiera de protones que compensen la carga³. El O₂[·] puede, además, reaccionar con el óxido nítrico (NO[·]) y generar peroxinitrito (ONOO[·]).

En nuestro organismo hay una gran variedad de sistemas antioxidativos que permiten controlar, pero no eliminar, este proceso, entre los cuales están las enzimas superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa, catalasa, así como otros sistemas que incluyen a vitaminas como, el tocoferol, C, A y ceruloplasmina, entre otras más⁴.

Así, el estrés oxidativo resulta un estado donde la acción de los mecanismos antioxidantes es sobrepasado por el proceso de oxidación. Aunque el estrés oxidativo afecta muchos componentes celulares, involucra principalmente a los ácidos grasos poliinsaturados y a los grupos tioles de las proteínas; la peroxidación lipídica y la generación de algunos hidroperóxidos proteicos son importantes manifestaciones del mismo. Un proceso descontrolado de peroxidación lipídica es capaz de ocasionar cambios en la composición química y deterioro de la organización ultraestructural de las membranas celulares, lo que se puede traducir en disminución de fluidez, cambios de permeabilidad e inactivación de receptores y enzimas unidas a las mismas. El estrés oxidativo puede también causar daños estructurales de las enzimas a través de la oxidación de grupos sulfidrilos (·SH) de los centros activos de ellas, al modificar la estructura de los aminoácidos o mediante la formación de bases de Schiff⁵.

La implicación del estrés oxidativo en diversas enfermedades o en situaciones particulares del organismo, como lo son el embarazo y el ejercicio físico, ha sido estudiada por numerosos investigadores^{6,7}.

La gestación es una situación que requiere de adaptaciones, en particular de una adaptación metabólica especial, donde el desarrollo de la unidad fetoplacentaria se verifica a expensas de la madre. Durante los dos primeros tercios del embarazo dicho ajuste metabólico es anabólico, con incremento de los depósitos de grasa de la madre; el último tercio de la gestación es una etapa catabólica, donde el feto crece a expensas de la madre y se produce movilización acelerada de las reservas de grasa antes incrementadas.

Además, el feto no sintetiza glucosa, por lo que existe una transferencia constante de este metabolito de la circulación materna a la fetal (hasta de un 50 % de la glucosa materna); el incremento de los triglicéridos circulantes en el embarazo aumenta la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y otras fracciones lipídicas.

De manera general, es necesario considerar que la propia gestación puede producir estrés oxidativo, que sin una adecuada regulación por los mecanismos antioxidantes pudiera estar relacionado –sobre todo si concomita con otras situaciones, como la diabetes y la malnutrición–, con algunas complicaciones que aparecen durante el embarazo, como la preeclampsia, el síndrome Hellp, alteraciones placentarias y malformaciones fetales^{8,9}.

Nutrición en el embarazo y estrés oxidativo.

Existe consenso en que la mujer embarazada requiere un aporte nutricional mayor que la no grávida, aunque por razones éticas no ha podido determinarse con exactitud cuáles son los requerimientos adicionales, pues serían necesarias manipulaciones dietéticas no permitidas en humanos.

Las recomendaciones nutricionales de la FAO/OMS representan un aumento variable de todos los componentes nutricionales, lo cual implicaría un cambio de las características de su dieta o recibir suplemento de algunos nutrientes. Esta afirmación es discutible, ya que el embarazo, como situación fisiológica, debiera compensar los mayores requerimientos con un aumento de la dieta habitual, si está adecuadamente equilibrada; pero como ello no siempre es así, adquieren vital importancia los programas de alimentación complementaria¹⁰.

El incremento de las necesidades de nutrientes en el embarazo hace de la salud materna un indicador del desarrollo de los países. Diversas deficiencias nutricionales son responsables en América Latina de altas cifras de morbilidad y mortalidad materno-infantil, bajo peso del recién nacido, así como de daños irreversibles en los sobrevivientes¹¹.

Dentro de los componentes de la dieta materna, uno de los elementos más controversiales lo es el ión calcio (Ca^{++}). Este ión participa en la contracción muscular, la excitabilidad neuromuscular, la permeabilidad de las membranas celulares, la coagulación de la sangre, y se asocia su déficit a la fisiopatología de la hipertensión arterial esencial y la inducida por el embarazo¹².

Por su influencia sobre la evolución del embarazo, el consumo de elementos proveedores de calcio –como la leche y sus derivados– es recomendable; no obstante, el aumento de la ingesta de calcio puede precipitar deficiencias de nutrientes marginales, como hierro y cinc, necesarios en algunas reacciones reguladoras de diversas especies reactivas del oxígeno. Por ello, la evaluación del indicador calcio/creatinina en orina basal, en relación con marcadores de recambio óseo, permitiría establecer la interrelación entre el estado nutricional con respecto a dichos nutrientes y su influencia en la evolución del embarazo, para evitar sobredosis de consecuencias desfavorables para la salud del binomio madre- hijo¹³.

El consumo de alimentos proveedores de antioxidantes, como las vitaminas A, C, E y polifenoles, presentes sobre todo en frutas y vegetales, es recomendable durante la gestación normal y, en particular, si concomita ésta con algún trastorno metabólico, como la diabetes, donde se han encontrado bajos niveles de vitaminas antioxidantes, lo cual parece tener influencia en la aparición de complicaciones asociadas^{14,15}.

Edad materna y estrés oxidativo.

Existen evidencias clínicas y experimentales que relacionan la edad materna relativamente elevada con la aparición de procesos fisiopatológicos que afectan al binomio madre-feto^{16,17}.

No hay dudas de las modificaciones bioquímicas, fisiológicas, morfológicas, e incluso psicológicas, que aparecen en el hombre como resultado de la acción del tiempo sobre él; proceso progresivo que se inicia desde el mismo momento del nacimiento, el envejecimiento se caracteriza por un deterioro de las capacidades del organismo para adaptarse, tanto en su medio interno como al ambiente externo, y la alteración de nuestros sistemas autorreguladores¹⁶.

Es evidente el acúmulo de daños oxidativos con la edad, en particular el que recae sobre el ADN, manifiestos en el incremento en la excreción urinaria de timidínglicol; del 8-hidroxi-2-desoxiguanosina en el ADN nuclear y mitocondrial, del número de enlaces iónicos entre proteínas no histonas y grupos fosfatos del ADN, y el aumento de la condensación cromatínica^{18,19}.

Se correlaciona también con la edad el aumento en el contenido de grupos carbonilos por oxidación de proteínas y la aparición de enlaces cruzados entre éstas, mientras los daños a lípidos resultan quizás de gran significación, al encontrarse mayores niveles de peroxidación lipídica¹⁸⁻²⁰.

Por tanto, con el avance de la edad, la madre añosa no queda exenta del desgaste gradual de su genoma, que implica la disminución del número de receptores celulares, la aparición de proteínas anormales, la desrepresión de oncogenes, la disminución de la transcripción, la traducción y procesamiento del ARN, lo cual sin dudas repercute sobre sus posibilidades adaptativas al embarazo²¹.

Teniendo en cuenta los avances que se han producido en el estudio de la interrelación que existe entre la generación de oxidantes, la protección antioxidante y la reparación del daño oxidativo con el progreso de la edad, y que marcan el envejecimiento, no es desacertado pensar que el grado en que se producen fenómenos oxidativos en la madre añosa estará estrechamente relacionado con la aparición de varias enfermedades maternas, como la hipertensión arterial y la diabetes gestacional, entre otras, así como también de afecciones fetales donde, sobre todo, la expresión genética alterada traería como resultados retraso en el desarrollo fetal, malformaciones y enfermedades crónicas²².

Embarazo, diabetes mellitus y estrés oxidativo.

Las especies reactivas de oxígeno (ERO) son producidas en múltiples enfermedades y causan daño directo o indirecto en diferentes órganos. Afecciones como la cardiopatía isquémica, infarto agudo del miocardio, enfermedad cerebrovascular, sepsis, hipertensión arterial y diabetes mellitus integran, junto a varias más, afecciones donde están implicadas las especies reactivas de oxígeno²³.

En los pacientes que padecen de diabetes mellitus se producen cambios en indicadores bioquímicos que evidencian una situación de estrés oxidativo: disminuyen las concentraciones plasmáticas de vitaminas antioxidantes, como la A y E, se incrementa la concentración sanguínea de sustancias al ácido tiobarbitúrico (TBARS), es mayor la susceptibilidad de las LDL a la oxidación y menor la capacidad antioxidante total plasmática, así como se daña el material genético²⁴.

De esta manera, el uso de marcadores bioquímicos plasmáticos que detectan estadíos preclínicos, como la prueba de TBARS como índice de peroxidación lipídica, niveles de α -tocoferol y fibronectinas (indicadoras de alteración endotelial), junto a curvas de sobrecarga glucídica, se correlacionan con la aparición de diabetes mellitus gestacional e hipertensión arterial por el embarazo, el estrés oxidativo y el peso, así como con las características del neonato²⁵.

Es evidente, por tanto, que las madres diabéticas son más susceptibles a los efectos adversos del estrés oxidativo, pues poseen un mayor grado de glucosilación de proteínas, cuya función está asociada a la destoxificación de las sustancias que se forman por los mecanismos oxidativos y poseen menores niveles de antioxidantes¹⁴.

Para la madre diabética el embarazo puede generar serios trastornos que involucran también a su descendencia, pues en las primeras etapas de la gestación –cuando aún no se evidencian cambios en la sensibilidad frente a la insulina–, el páncreas de la embarazada produce mayor cantidad de ésta, mientras que en el último tercio de la gestación se observa, además, una resistencia generalizada a esta hormona. No obstante, la adaptación del tratamiento hipoglicemiante en la embarazada diabética será difícil e imprescindible durante toda la gestación. Estos cambios vienen aparejados al incremento en la actividad lipolítica del tejido adiposo, por lo que llega al hígado un elevado nivel de sustratos para la síntesis de triglicéridos, que van saliendo a la circulación en asociación con las LDL. Es evidente la disminución de la actividad de la lipasa hepática (HL), como resultado del incremento de los estrógenos²⁶.

Con el incremento potenciado de los triglicéridos circulantes en la embarazada diabética, se incrementa la oxidación de las LDL y productos derivados de la oxidación lipídica, los cuales pueden afectar la integridad de la membrana celular, causar daño en el material genético, y comprometer, incluso, la vida de la madre y el feto. Las modificaciones de las LDL por acetilación, oxidación y glicosilación provocan disminución de la secreción placentaria de progesterona, lo cual se vincula a daños en la unidad feto-placentaria, con implicaciones negativas en el adecuado término del embarazo²⁷. Se conoce que sustancias procedentes de la peroxidación lipídica (PL) inducen la formación de sustancias con actividad clastogénica y, por tanto, producen roturas cromosómicas²⁸.

Un número importante de anomalías congénitas ocurren en el 12 %, aproximadamente, de las embarazadas complicadas con diabetes mellitus pregestacional. Varios estudios evidencian que este medio hiperglicémico puede producir efectos embriotóxicos a través de la generación de ERO o mediante la liberación o catabolismo de la cascada del ácido araquidónico (AA), prostaglandinas (PG) o mioinositol. Sin embargo, la causa de los defectos al nacer relacionados con la diabetes es multifactorial, y aun cuando el control de la glicemia en el período pregestacional disminuye el

número de complicaciones en el embarazo, existe aún entre un 2 y un 5 % mayor de riesgo con relación a las que no padecen de diabetes, lo que sugiere que otras sustancias que se hallan a nivel sistémico en estas mujeres contribuyen a la dismorfogénesis. De éstas, las más frecuentes son las derivadas de defectos del cierre del tubo neural, como anencefalias, exencefalias, microcefalias y espina bífida, fenómenos derivados de la modificación en la expresión de genes, como el Pax 3, que se halla reprimido^{29,30}.

Varios mecanismos causantes de los efectos teratogénicos de la diabetes se ven relacionados con el estrés oxidativo, a saber:

1. Acúmulo intracelular de productos de la vía del polirol, que alteran la diferenciación celular.
2. Descenso del mioinositol, precursor del fosfatidil inositol (PI) implicado en el mecanismo de señales de la célula.
3. Alteraciones en el metabolismo del ácido araquidónico.

Tanto la diabetes como la gestación pueden producir estrés oxidativo, de manera que la unión de estas situaciones de adaptación metabólica parecen estar relacionadas con varias de las complicaciones que aparecen durante la gestación en las mujeres diabéticas y en su descendencia⁸.

Embarazo, estados hipertensivos, preeclampsia y estrés oxidativo.

La enfermedad hipertensiva de la embarazada ha ameritado numerosos estudios en el mundo por su alta incidencia y complicaciones para el binomio materno-infantil, por lo que la lectura de la presión arterial debe realizarse de manera sistemática y periódica desde el comienzo del embarazo^{31,32}.

Múltiples teorías han tratado de explicar la causa de esta entidad, sobre todo de la enfermedad gravídica en su forma aguda y dependiente de la gestación: daño de las células endoteliales –que disminuyen la liberación de vasodilatadores, como el factor de relajación derivado del endotelio, y aumentan la liberación de sustancias vasoconstrictoras como las endotelinas–, lo cual desempeña una función clave en la regulación del tono muscular y el flujo sanguíneo local a varios tejidos y órganos durante el embarazo^{32,33}.

Es de notar, en la fisiopatología de los estados hipertensivos del embarazo, la relación inversa que existe entre el calcio de la dieta y este estado. Datos experimentales evidencian cómo, durante la segunda mitad del embarazo, los estados de hipocalcemia provocan despolarización de las membranas de nervios y músculos, y traen consigo el incremento de la presión arterial, a partir sobre todo del espasmo vascular que se produce. Además, en el embarazo normal la producción de óxido nítrico (NO) –radical libre poderoso y vasodilatador–, está aumentado, pero en su biosíntesis es necesario el calcio, por lo que su déficit traerá como resultado una producción disminuida de NO, lo cual favorece la hipertensión gravídica³⁴.

Contando o no con la presencia de un estado hipertensivo previo en el embarazo, la preeclampsia es un síndrome específico del mismo asociado con la elevada morbilidad y mortalidad materna y perinatal. La teoría de la toxemia es la más utilizada para explicar la fisiopatología de esta enfermedad.

La preeclampsia sólo ocurre en presencia de la placenta y desaparece cuando la misma es removida, por lo que la mayoría de las evidencias señalan como punto de partida de la enfermedad una insuficiencia placentaria por la exposición del órgano a una menor perfusión a causa de implantación anormal (mediada genética, inmunológicamente o ambas a la vez), enfermedad microvascular, aumento de tamaño placentario o ambos^{35,36}. También se ha hallado en la preeclampsia una mayor actividad de oxidación de ácidos grasos poliinsaturados a productos primarios oxidativos como los hidroperóxidos, lo cual surge de un proceso de ataque por radicales libres.

En los embarazos normales se produce incremento en el grado de peroxidación lipídica y en el total de lípidos circulantes en sangre, aunque también aumenta la actividad de los sistemas antioxidantes. Sin embargo, el proceso de isquemia placentaria que se produce en la preeclampsia

se traduce en mayores niveles de radicales libres e hidroperóxidos que los encontrados en embarazos normales, lo que hace insuficiente la acción de los mecanismos antioxidativos.

Otro mecanismo que contribuye al incremento de la peroxidación lipídica en la preeclampsia es la activación de los neutrófilos, con lo que aumenta la secreción de sustancias como elastasas, proteasas y radicales libres; ello puede causar daño hístico al promover la peroxidación lipídica, lisis de las células endoteliales, disrupción del endotelio e incremento de la permeabilidad vascular. Hace unos diez años se propuso que en la fisiopatología de la preeclampsia, la disfunción endotelial tenía un papel importante, y el estrés oxidativo resulta la causa de dicha función alterada. En mujeres con preeclampsia se han observado cambios patológicos en las células endoteliales que cubren los capilares del glomérulo renal, y sus arterias exhiben una respuesta disminuida a los agonistas del óxido nítrico, como la bradiquinina y la acetilcolina³⁷.

Como el endotelio vascular es una barrera física y metabólica que regula el transporte capilar, controla el contenido de lípidos del plasma, participa en procesos de hemostasis y modula la reactividad del músculo liso vascular; en la preeclampsia tienen especial relevancia estas últimas funciones.

Al dañarse el endotelio, éste pierde su capacidad natural de resistencia a la formación de trombos, y se inicia el proceso de coagulación sanguínea a través de las vías intrínsecas y extrínsecas; las plaquetas activadas se adhieren a la monocapa de células endoteliales dañadas, lo cual permite la agregación plaquetaria y la liberación de tromboxano A₂ (TxA₂); no sorprende entonces que en la preeclampsia se observe una mayor sensibilidad vascular a las sustancias vasoactivas. En este particular existen numerosos trabajos que evidencian el desbalance entre las sustancias vasodilatadoras (prostaciclina, prostaglandina E₂ y óxido nítrico) y las vasoconstrictoras (angiotensina II, TxA₂, endotelina y serotonina)³⁶.

Se ha detectado, tanto en la sangre como en la orina de mujeres con preeclampsia, la presencia de diversos marcadores de disfunción endotelial: moléculas de adhesión, como el VCAM-1 y fibronectina, cuyos valores se encuentran elevados varias semanas antes de que se manifieste clínicamente este síndrome.

La misma placenta produce factores que alteran el endotelio, directa o indirectamente, a través de la liberación de citocinas, fragmentos de trofoblastos circulantes y radicales libres, entre otros. La placenta muestra una expresión anormal de integrinas que regulan las interacciones intercelulares con inhibición de la invasión de trofoblastos, lo que se traduce en menor perfusión de este órgano.

En el tejido placentario se han identificado varios marcadores que muestran la existencia de estrés oxidativo en esta enfermedad, como: disminución de enzimas antioxidantes (SOD y glutatión peroxidasa); aumento de enzimas generadoras de radicales libres, como la xantina oxidasa, aumento de los productos de la lipoperoxidación y de anticuerpos contra la LDL oxidada, así como depleción del ácido ascórbico. Asimismo, la relación entre los niveles de inhibidor del activador plasminógeno PAI-1/ PAI-2 constituye un buen marcador de daño a la placenta, y muestra además una excelente correlación negativa con los valores de vitaminas antioxidantes.

Otro hallazgo interesante es el aumento de nitrotirosina en la vasculatura placentaria. Dicha sustancia es un metabolito del peroxinitrito, el cual a su vez es el producto de la reacción del óxido nítrico con el anión superóxido; esto sugiere la presencia de estrés oxidativo y, por ende, hay una menor disponibilidad de NO que interacciona con el anión superóxido y forma el peroxinitrito, que en elevadas cantidades es un poderoso oxidante de lípidos y proteínas³⁷.

Por su íntima relación con la sangre, las células endoteliales están expuestas a una elevada presión parcial de oxígeno, con lo cual se crea un ambiente muy susceptible y vulnerable para la aparición del proceso de peroxidación lipídica; ello, a su vez, conduce a disfunción endotelial por inducción de constricción del músculo liso vascular e incremento a la respuesta presora de la angiotensina II, así como alteración de varias actividades enzimáticas, como la de las reacciones de la prostaglandina endoperóxido sintetasa, que cataliza la conversión del ácido araquidónico a prostaglandina I₂ (PGH₂), la prostaciclina sintetasa que cataliza la conversión de PGH₂ a prostaciclina (PGI₂), y la TxA₂ sintetasa, en la conversión de PGH₂ a TxA₂.

Asimismo, en la preeclampsia se presentan alteraciones en el metabolismo del ión calcio. Varios estudios muestran aumento del calcio iónico intracelular en eritrocito, linfocitos, plaquetas y tejido placentario. Este incremento en los niveles intracelulares de calcio bien pudiera explicar algunos procesos fisiopatológicos de la preeclampsia. Sin embargo, estudios de laboratorio muestran disminución de la actividad de la ATPasa de Ca⁺⁺ de membrana plasmática de diversas células de

gestantes preeclámplicas, muy bien correlacionados con la elevación en los niveles de peroxidación lipídica de la membrana celular y sus consecuencias³⁶.

Por tanto, la presencia de un estrés oxidativo puede ser el punto en el cual convergen múltiples factores que provocan la disfunción endotelial y las subsiguientes manifestaciones de la preeclampsia, en particular, al disminuir la disponibilidad de óxido nítrico, que constituye el principal vasodilatador endotelio dependiente.

Summary

Oxidative stress is a condition characterized by unbalance between antioxidant capacity of the cell and production of oxygen's reactive species. The determination of oxidative damage and antioxidative defense markers give a very useful information about the influence of oxidative stress on the organism in situations of metabolic adaptation such as normal pregnancy or additional circumstances like advanced maternal age, nutritional factors, diabetes and pre-eclampsia considered damages to different organs. The changes during pregnancy in metabolism of cellular biomolecules, particularly in lipids and proteins, are increased by oxidative stress if the pregnant patient has not enough antioxidative defenses due to a poor nutrition, a decrease of homeostatic mechanisms due to age or the presence of pathological processes such as diabetes and pre-eclampsia.

Referencias bibliográficas

1. Rodríguez Capote K, Céspedes Miranda E. Estrés oxidativo y envejecimiento. Rev Cubana Invest Biomed 1999; 18(2):67-9.
2. Sánchez Álvarez R. Caracterización de indicadores bioquímicos de estrés oxidativo en pacientes quemados muy graves. Rev Cubana Invest Biomed 2000; 19(3):164-7.
3. Sohal RS, Arnold LA, Sohal BH. Aged-related changes in antioxidants enzymes and pro-oxidant generation in tissues of the rat with special reference to parameters in two insect species. Free Radic Biol Med 1999; 10:495-8.
4. Yu BP, Kang CM, Jan JS, Kim DS. Can antioxidant supplementation slow the aging process? Biofactors 1998; 7(1-2):93-101.
5. Cooper D, Stell M. Patogenia de la preeclampsia. Lancet; 2001; 357:60-3.
6. Wetzel P, Welsh N, Eriksson UJ. Developmental damage, increased lipid peroxidation, diminished COx-2 gene expression and lowered PGE-2 levels in rat embryos exposed to a diabetic environment. Diabetes 1999; 48:813-20.
7. Homma Castro JL, Hernández Cabrera J, Sierra Velázquez M, Siret Alfonso JR, Marals Sotolongo Y. Indicadores hematológicos, nivel nutricional y ganancia de peso en gestantes desnutridas y su relación con el peso del neonato. Rev Cubana Obstet Ginecol 1998; 24(2): 74-5.
8. Clapés Hernández S. Diabetes mellitus, estrés oxidativo y embarazo. Rev Cubana Invest Biomed 2000; 19(3):191-5.
9. Belizam JM, Villar J, Repke J. The relationship between calcium intake and pregnancy induced hypertension: up-to-date evidence. Am J Obstet Gynecol 1998; 158(4):898-902.
10. Rosales B. Nutrición materna y embarazo. En: Nutrición. Santiago de Chile: Pharma; 2000. p. 132-6.
11. Balestena JM, Pereda S. El calcio en los estados hipertensivos del embarazo. Rev Cubana Obstet Ginecol 2000; 26 (1):41-7.
12. Pita ML. Riesgo nutricional en el embarazo y su prevención: evaluación mediante indicadores bioquímicos. Rev Cubana Obstet Ginecol 1999; 25(3):146-7.
13. Clapés S, Valdés S, Santana L, Indart O, Sánchez-Vera A, del Valle I. Niveles de vitaminas antioxidantes y otros indicadores de estrés oxidativo en embarazadas diabéticas. Rev Cubana Invest Biomed 1999; 18(2):53-5.
14. Hernández M, Prieto E. Plantas que contienen polifenoles. Antioxidantes dentro del estilo de vida. Rev Cubana Invest Biomed 1999; 18(1):12-3.

15. Ministerio de Salud Pública. Grupo Nacional de Ginecología y Obstetricia. Enfermedad hipertensiva durante el embarazo. En: Manual de diagnóstico y tratamiento en obstetricia y perinatología. La Habana: Revolucionaria; 2000. p. 237-52.
16. Rocabrundo JC, Prieto O. Epidemiología de la hipertensión arterial. En: Gerontología y geriatría clínica. La Habana: Ciencias Médicas; 1992. p. 42-59.
17. Delattre J, Bonnefont-Rousselot D. Oxidative stress, free radicals and aging. *Biotech Lab Int* 1998; 3(2):21-3.
18. Demple B. Radical ideas: genetic response to oxidative stress. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999; 26(1):64-8.
19. Villa RF, Gorini A. Effect of CDP- choline treatment on mitochondrial and synaptosomal protein composition in different brain regions during aging. *Int J Dev Neurosci* 1993; 11:83-92.
20. Céspedes E, Rodríguez K, Llopis N, Cruz N. Un acercamiento a la teoría de los radicales libres y el estrés oxidativo en el envejecimiento. *Rev Cubana Invest Biomed* 2000; 19(3):186-90.
21. Cabeza R, Ruiz M. El embarazo después de los 35. *Am J Epidemiol* 1999; 150(4):23-5.
22. León D, Larrondo H. Medicina crítica y estrés oxidativo. *Rev Cubana Invest Biomed* 2000; 19(3):196-8.
23. Bonet B, Viana M, Herrera E. Efectos teratogénicos de la diabetes: papel de los radicales libres. *Endocrinología* 1998; 45:832-7.
24. Holland M. Predictores bioquímicos preclínicos de la hipertensión inducida por el embarazo (HIE) y la diabetes mellitus gestacional (DMG). En: *Bioquímica Clínica. Facultad de Farmacia y Bioquímica* 1998. Buenos Aires: Publicación Científica; 2000. p. 3-25.
25. Lleug Y. Plasma antioxidant and lipid peroxidation in acute myocardial infarction and thrombolysis. *Jam Coll Nutr* 1998; 17(4):337-41.
26. Davidge ST. Oxidative stress and altered endothelial function in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol* 1998; 16:65-73.
27. Koegl M, Hoppe T, Schlenker S, Ulrich HD. A novel ubiquitination factor, E4, is involved in multiubiquitin chain assembly. *Cell* 1999; 96(5):635-44.
28. Quintana J, Quiñones O, Méndez LA, Lavista M, González CE, Hernández G. Resultados del diagnóstico prenatal cromosómico en Ciudad Habana. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 1999; 25(3):153-8.
29. Phelan SA, Ito M, Loeken MR. Neural tube defects in embryos of diabetic mice. *Diabetes* 1997; 46:1189-97.
30. Rodríguez M, Homma JL, Hernández J, Crespo T, Triana PA. Enfermedad hipertensiva gravídica: algunas consideraciones sobre su influencia en los indicadores de morbimortalidad perinatal. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 1999; 25(2):108-13.
31. Hernández J, Suárez R. Enfermedad hipertensiva gravídica: consideraciones sobre su influencia en indicadores de morbimortalidad perinatal y materna durante 1997. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 1998; 24(3):122-7.
32. Álvarez V, Lugo A, Rodríguez A. Tratamiento de la hipertensión inducida por el embarazo. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 1999; 25(3):163-5.
33. Balestena JM, Pereda S. El calcio en los estados hipertensivos del embarazo. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 2000; 26(1):41-7.
34. Roberts J, Cooper D. Patogenia y genética de la preeclampsia. *Lancet* 2001; 357:53-8.
35. Jackson F, Whittle R. Patogenia de la preeclampsia. *Lancet* 2001; 357: 64-8.
36. Hubel CA. Relación entre el estrés oxidativo y disfunción endotelial en la preeclampsia. *Rev Cubana Med Gen Integr* 1999; 2:222-35.
37. Martínez J. Síndrome Hellp y coagulopatía. Colombia: Instituto Materno Infantil de Santafé de Bogotá; 2001.