

11217  
151  
2e;

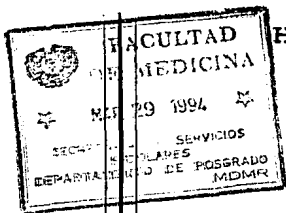


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

División de Estudios de Postgrado

Curso de Especialización en Ginecología  
y Obstetricia

Hospital de Ginecología y Obstetricia  
"Luis Castelazo Ayala"  
I.M.S.S.



*[Handwritten signature]*

ACTIVIDAD DE LA SUPEROXIDO DISMUTASA SERICA  
DURANTE EL EMBARAZO HUMANO



ENSEÑANZA  
HGO. "LUIS CASTELAZO AYALA"  
I.M.S.S.

TESIS PRESENTADA POR :  
DR. JORGE VARON MUNAR

*[Handwritten signature]*

MEXICO, D.F.

1993

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## I N D I C E

	PAG.
INTRODUCCION.....	1
ANTECEDENTES.....	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
OBJETIVO.....	11
MATERIAL Y METODOS.....	12
RESULTADOS.....	15
DISCUSION.....	18
CONCLUSIONES.....	22
TABLAS Y GRAFICAS.....	23
BIBLIOGRAFIA.....	29

## I N T R O D U C I O N

La acción que algunas moléculas provenientes de la atmósfera contaminada tienen ozono, nitratos, sulfatos, pesticidas, humo del cigarrillo, al ingresar a nuestro organismo durante la ventilación pulmonar y la inducción endógena como respuesta a diversos estímulos entre los que destacan las infecciones así como procesos inflamatorios y degenerativos, provocan que en el humano se formen moléculas hiperreactivas denominadas radicales libres<sup>1</sup>, que pueden causar daño tisular al reaccionar con diversas biomoléculas como son los ácidos grasos poliinsaturados presentes en las membranas celulares<sup>2</sup>; nucléolos en el DNA<sup>3</sup> y grupos SH de diversas enzimas<sup>2</sup>.

Existen evidencias que relacionan a los radicales libres con la tiopatología de varios procesos patológicos tanto crónicos como agudos como son el enfisema pulmonar, padecimientos cardiovasculares e inflamatorios, daño hepático, cataratas y cáncer<sup>4</sup> debido ésto a la exposición o producción endógena de los radicales.

Durante el embarazo humano, el embrión puede ser susceptible al daño con el consecuente efecto teratogenico e incluso letal en algunos casos.

Recientemente<sup>2</sup> revisamos las características generales de los radicales libres, sus especies, fuentes de producción, mecanismos de daño celular y subcelular por lo que hemos decidido en esta ocasión analizar las moléculas relacionadas con la protección al daño celular inducido por radicales libres y fundamentalmente las denominadas especies moleculares de oxígeno (anión superóxido  $O_2^-$ , Hidróxilo  $-OH$ , singulete de oxígeno  $IO_2$ , peroxilo  $COO^-$ , y alcoxilo  $R-O$ ).<sup>5</sup>

Los mecanismos de defensa contra el daño es proporcionado por la vitamina E, vitamina C y otras metalo-enzimas como las superóxido dismutasas.

## A N T E C E D E N T E S

Los mecanismos de defensa contra el daño por radicales libres es proporcionado por dos tipos de moléculas: unas con actividad no enzimática, (tocoferol o vitamina E, Acido ascórbico o vitamina C, beta caroteno, glutatión reducido (SH), ácido Úrico y bilirrubina) y otras metalo-enzimas como las superóxido dismutasas (cobre, Zinc, manganeso, hierro), glutatión peroxidasa (selenio) y catalasas (Hierro).

Considerando lo mencionado anteriormente, es posible considerar que la extensión de daño tisular debido a radicales libres o la gravedad de algunas entidades nosológicas, es el resultado del balance entre la producción de radicales libres y la protección por los mecanismos antioxidantes de defensa.

### NUTRIENTES ANTIOXIDANTES ESENCIALES

Sólo tres nutrientes esenciales en el humano pueden "apagar" o neutralizar directamente a los radicales libres, la vitamina E, la vitamina C y el beta caroteno.

La vitamina E constituida por la mezcla de cuatro tocoferoles siendo el más importante el alfa-tocoferol, que es el principal antioxidante liposoluble, se encuentra tanto en el

plasma asociado a los lípidos circulantes como en todas las membranas celulares; en el humano, la proporción plasma membrana del eritrocito es de 3:1.

La concentración de vitamina E en el plasma depende de la cantidad y proporción de los lípidos circulantes (perfil lipídico) de cada individuo. Independientemente de las características del perfil lipídico de cada persona, la relación entre las concentraciones plasmáticas y membranales de vitamina E mantiene el cociente de 3. Burton y col.<sup>6</sup> estudiaron la relación dosis oral de vitamina E (100-2800 U.I.) con la capacidad antioxidante en el humano, demostrando que la dosis de 100 U.I. fue igualmente eficiente que concentraciones mayores; es decir, con ella se logra la saturación circulante (plasmática) que está en un equilibrio dinámico con la membrana. El plasma de individuos que no recibieron vitamina E fue estadísticamente menos eficiente como antioxidante.

En el humano, la vitamina E protege contra la lipoperoxidación<sup>7</sup> actuando directamente con varios oxirradicales, incluyendo el radical peróxido, el triclorometilo  $\text{CCl}_2$  (radical producido a partir del tetracloruro de carbono), el hidróxilo OH, así como el anión superóxido  $\text{O}_2^-$ ; a pesar de su corta vida media, el singulete de oxígeno  $\text{O}_2^*$  también reacciona con el alfa-tocoferol.

La vitamina C (ácido ascórbico) que es una molécula hidrosoluble interacciona prácticamente con los mismos oxirradicales que la vitamina E, teniendo como ventaja adicional el poder regenerar la forma reducida (antioxidante) de la vitamina E al interactuar con el radical tocoferoxilo y regenerar el alfa-tocoferol en su estado activo.

Es importante tener en consideración que la vitamina C en presencia de metales puede facilitar la formación de radicales libres, aunque no existen evidencias de que el efecto autooxidante de la vitamina C permita la promoción de lipoperoxidación.

El beta-caroteno es un pigmento presente en todas las plantas y es, entre las moléculas conocidas en la naturaleza, la que reacciona más eficientemente con el singulete de oxígeno, presentado también función como antioxidante. Cabe mencionar que es el precursor más importante de la vitamina A. Sin embargo, ésta última no interacciona con el singulete de oxígeno y prácticamente carece de capacidad de "apagamiento" de radicales libres.

#### METALO-ENZIMAS

Constituyen, en su conjunto, un segundo mecanismo de protección



ante la presencia de radicales libres. Estas enzimas son inicialmente intracelulares y los radicales libres independiente de su origen deben ser inactivados inicialmente por los antioxidantes circulantes como es el caso de las vitaminas mencionadas y de algunas proteínas circulantes que contienen en su estructura metales de transición, lo que permite fácilmente reaccionar con los radicales libres como la ceruloplasmina que contiene cobre y la transferina y ferritina (Fe) <sup>10</sup>.

Entre las defensas intracelulares se encuentran las enzimas superóxido dismutasa (SOD), catalasa y peroxidasa.

a) Superóxido dismutasa (SOD)

(E.C. 1.15.1.1.) es una glicoproteína que cataliza la siguiente reacción:  $2O_2^- + 2H^+ \rightarrow O_2 + H_2O_2$

En la que el sustrato principal es el anión superóxido que es posiblemente el oxi-radical más común. El "apagamiento" del radical impide su interacción con biomoléculas.

En el humano se han descrito varias isoenzimas de la SOD y se diferencian entre sí tanto por las características de la apoenzima (Glicoproteína) como por la diferencia del grupo prostético (metales de transición).

Las isoenzimas que contienen cobre y zinc (SOD-CuZn) son por lo menos cuatro; tres de ellas están relacionadas por su estructura proteica y masa relativa (Mr). Son dímeros constituidos por dos monómeros con un peso aproximado de 16 KD cada uno; es decir, cada isoenzima tiene una Mr de 32,000 presentando tres posibles combinaciones (Péptidos 1:1, 2:2 y 2:1); son enzimas sensibles a cianuro. Su locus genético ha sido asignado al cromosoma 21<sup>11</sup>, por lo que se cuantificó en pacientes con trisomía 21, presentando aumento de actividad en linfocitos y granulocitos<sup>12</sup>.

Una cuarta isoenzima SOD-CuZn ha sido descrita en fluidos extracelulares, presentando algunas características diferentes a las isoenzimas 1,2,3. La Mr es de 130,000 y es una glicoproteína tetramérica, ligeramente hidrofóbica, que contiene cuatro átomos de cobre/molécula y probablemente también cuatro átomos de Zn; su locus cromosómico quizás tenga una localización distinta de las isoenzimas 1,2 y 3<sup>13</sup>, además de ser inmunológicamente diferente a las demás, mantiene su sensibilidad a la inhibición por cianuro<sup>14</sup>. Su máxima actividad en el humano fue detectada en los fluidos cerebroespinal y linfa. Su baja concentración plasmática es debida probablemente a su rápida eliminación renal, ya que en animales experimentales con daño renal se presenta una importante acumulación<sup>15</sup>, así como en pacientes con insuficiencia renal.

severa, en los que la actividad es de 2 a 3 veces mayor que en el plasma humano normal<sup>14</sup>, A esta isoenzima se la ha denominado SOD-EC (Superóxido dismutasa extra-celular).

Las SOD-CuZn se encuentran distribuidas en prácticamente todos los tejidos, calculándose que el humano tiene aproximadamente 3.9 g en total de estas isoenzimas<sup>13</sup>.

Un segundo tipo de SOD lo presenta aquella que contiene manganeso, la SOD-Mn (mitocondrial) que se presenta con una concentración 10 veces mayor que las SOD-CuZn; su distribución es similar en el hígado, el riñón y el corazón, mientras que en el timo, el intestino, el bazo y la glándula tiroides es bajo. Estas dos isoenzimas tienen semejanza en su composición de aminoácidos.

La relación entre el contenido tisular (unidades de peso húmedo) y el plasmático (unidades ml) de SOD-EC en el hombre es de 15,000 cuando se compara con las SOD-CuZn de varios cientos con la SOD-Mn. Es decir, en el humano hay mucho mayor actividad de SOD en los tejidos cuando se compara con la enzima circulante. La presencia de esta última es debida al resultado de una liberación pasiva a partir de la células (posiblemente pulmonares) la cual es similar a la de otras enzimas intracelulares. Su baja hidrofobicidad y el hecho de que la

extracción se facilita utilizando sales caotrópicas, pudiera indicar que al menos parte de la SOD-EC está asociada a las membranas celulares.

Como ya se mencionó, en el espacio extracelular existen varias fuentes potenciales de  $O_2^-$ , ya que todos los leucocitos a excepción de los linfocitos lo producen y existen evidencias de la producción del anión superóxido en procesos autoinmunes y otras enfermedades<sup>1</sup>. Durante la reperfusión tisular después de un período de isquemia se presenta una producción importante de oxi-radicales.

En contraste con la importante producción de estas moléculas, parece existir una pobre protección enzimática en contra de los radicales libres en el espacio extracelular, ya que la actividad de catalasa es mínima y no existe actividad de glutatión peroxidasa. La ceruloplasmina puede ser de importancia en los mecanismos de protección aunque se ha reportado que su actividad junto con transferrina y ferrina es de 40,000 y 350,000 veces más baja. Es posible que la pobre actividad de SOD puede relacionarse con el compromiso de proteger al organismo por un lado y el de no interferir con mecanismo microbicida de los leucocitos<sup>5</sup>; la activación de las células asesinas naturales así como la actividad quimiotáctica de  $O_2^-$  y de algunos productos de la lipooxigenación.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Dado que la contaminación atmosférica en ciudades de alto riesgo ejerce su efecto sobre diversos factores relacionados con la salud de sus habitantes, es posible y además esperable el considerar que los seres vivos incrementen sus mecanismos de defensa.

Uno de los principales mecanismos pudiese ser el incremento en la actividad plásmica de diversas enzimas y muy en especial de la Superóxido Dismutasa; proteína capaz de neutralizar la producción espontánea de radicales libres de oxígeno, muy especialmente el anión superóxido y el hidroxilo, que pueden producir mutaciones e interactuar sobre el DNA como ya ha sido mencionado. El embrión humano durante la gestación podría ser un organismo blanco altamente susceptible al daño, con la concomitante resultante de daños tetralógicos, en muchos casos letales.

"Consideramos la posibilidad de que la mujer incrementa los niveles séricos de esta enzima durante el embarazo, como una evidente adaptación biológica para preservar la especie; debiendo recordar que los radicales libres de oxígeno, también se producen por causas ajenas a la contaminación ambiental como son los casos de tabaquismo, alcoholismo e ingestión o inhalación de muy diversos agentes químicos."

## **O B J E T I V O**

**Establecer los niveles séricos de la Superóxido Dismutasa durante el embarazo y puerperio en comparación con los valores obtenidos en mujeres no embarazadas.**

## MATERIAL Y METODOS

En el Hospital de Ginecología y Obstetricia "Luis Castelazo Ayala" en colaboración con la División de Bioquímica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, durante el periodo comprendido entre el 19 de agosto del 92 al 6 de noviembre de 1992, se realizó un estudio prospectivo, transversal, comparativo.

El Grupo de estudio (n = 231) se formó con pacientes que reunieron los siguientes criterios de inclusión:

- 1.- Mujeres embarazadas en edad gestacional comprendida entre 6 y 41 semanas, y en el puerperio inmediato.
- 2.- Embarazo normal sin patología alguna.
- 3.- Consentimiento de las pacientes de ingresar al estudio.

El grupo control estuvo formado por 78 pacientes sanas en edad reproductiva, no embarazadas, sin patología alguna, y sin terapia anticonceptiva hormonal.

Se tomó una muestra de sangre venosa, la cual se dejó reposar por 45 minutos para permitir la formación del coágulo, posteriormente se centrifugó a 3000 g., durante un periodo de

15 minutos, separando el suero del paquete celular. El suero se utilizó para la cuantificación de la enzima Superóxido Dismutasa por el método de Lowry. La enzima mencionada es capaz de transferir electrones al nitro azul de tatrazolio (NBT) el cual se redujo y se formó el compuesto llamado formazán, el cual fue detectado colorimétricamente a 560 nm.

La transferencia de electrones se realizó en presencia de oxígeno, la cual es inhibida por la Superóxido Dismutasa.

La reducción del NBT como función de la transferencia de electrones se midió utilizando la siguiente mezcla de reacción:

- NBT  $2.5 \times 10^{-5}$  M.
- EDTA  $1 \times 10^{-4}$  M.
- Carbonato de sodio 0.05 M.
- Xantina  $1 \times 10^{-4}$  M.

Todos estos reactivos en presencia de Xantina oxidasa ( $2.2 \times 10^{-5}$  M.) en un volumen final de 500  $\mu$ l., pH: 10.2; se incubó durante 120 segundos y la producción de formazán se midió a 560 nm. La enzima (SOD) se cuantificó por su capacidad de eliminar o apagar los radicales libres producidos durante el curso de la reacción. De esta manera la cantidad de radicales libres disponibles para oxidar al NBT fue menor siendo una forma



indirecta de medir la cantidad de enzima presente en el suero. A mayor cantidad de enzima, menor cantidad de radicales libres, y como consecuencia se formó menor formazán y viceversa. Se compararon entre sí los diferentes grupos integrantes de cada semana de embarazo y se realizó un análisis estadístico utilizando la prueba de la T de students.

## RESULTADOS

Se estudiaron un total de 231 mujeres embarazadas con una edad promedio de 25 años con un rango de 17 a 41 años con una media de 2.46 gestas con rango de 1 a 9.

Fueron 16 mujeres en periodo de puerperio con una media de 23.12 años con rango de 17 a 34 años con una media de 1.93 gestas.

El grupo control fueron 78 mujeres no embarazadas en diferentes días del ciclo menstrual con una media de 27.66 años con rango de 15 a 42 años y media de gestas de 1.13.

Durante el embarazo la actividad de la SOD no presentó cambios significativos, mostrando actividad entre 17 a 30 mu/mg proteína (CUADRO I).

Llamó la atención que entre las semanas 22-25 la actividad se incrementó hasta  $44.2 \pm 24.6$  pero la cual no es estadísticamente significativa.

En el cuadro I se muestra la comparación estadística de los resultados donde se estableció que durante las primeras 24 hrs. del puerperio, se incrementó la actividad del SOD de 21.8 en

los primeros meses de embarazo hasta 46.8  $\mu\text{g}/\text{mg}/\text{proteína}$ .

Ver gráfica I.

En los datos recogidos del ciclo menstrual en ptes. normales se muestra en el cuadro II encontramos que la actividad de la superoxido dismutasa serica son estadísticamente diferentes cuando se evaluó la fase periovular (días 13 a 15 del ciclo) comparadas con las fases estrogenica y progestacional.

La evaluación periovular fue 2 veces más alto ( $50.36 \pm 23.3$ ) que el promedio obtenido entre los días 4 a 12 del ciclo ( $28.7 \pm 15.6$ ) correspondientes a la fase proliferativa y la fase lutea con  $24.1 \pm 11.1$ .

Estas fases fueron estadísticamente diferentes comparadas con la periovulatoria ( $P < 0.04$ ).

La Superoxido Dismutasa Serivica mostró una alta actividad durante la menstruación  $44.5 \pm 18.2$  pero no fue estadísticamente significativa comparada con las diferentes fases del ciclo.

Cuando se comparó los valores mostrados en el cuadro I (embarazadas) y el cuadro II, (ciclo menstrual) nosotros observamos que en ambas fases proliferativa y lutea presenta

valores similares a los del embarazo, pero fueron significativamente diferentes cuando se comparó con la fase periovulatoria la cual estaba aumentada casi dos veces.

## COMENTARIOS

No hay evidencia directa de la actividad de la Superóxido Dismutasa Serica en ovarios de ratas<sup>3</sup>, puede tener significancia funcional en la ovulación. Sin embargo el reporte inicial de la presencia del anión-superóxido y SOD<sup>2</sup> con actividad en tejido ovarico y sugiere tiene un rol en la regulación de la esteroidogenesis en la fase lutea<sup>3</sup> por una dependencia peroxidasa radical libre junto al Ac. Ascórbico para la oxidación de pregnenolona a progesterona, lo cual es considerada una posibilidad interesante.

En este trabajo nosotros mostramos el incremento en la actividad serica del Superóxido Dismutasa (tabla II y figura IV) durante la fase periovulatoria en mujeres con ciclo menstrual regular, estos resultados están de acuerdo, con los reportados en ratas durante el ciclo estrogénico, en que se incrementó la SOD, durante el aumento progresivo de los estrógenos y está al administrarse LH induce un pseudoembarazo en ratas<sup>3</sup>.

Sin embargo si la inducción de actividad SOD fue debido solo a la elevación plasmática de LH, puede ser obtenida en incremento en la actividad enzimática durante el embarazo, debido a la producción placentaria de gonadotropinas, en la

figura I mostramos nosotros que la actividad de SOD es casi constante a lo largo del embarazo; el incremento obtenido al final del segundo trimestre y primeras 24 horas del puerperio están acorde con los reportes en placenta humana<sup>11</sup>.

Se observó que a tardía gestación se incrementa el mayor número de enzimas antioxidantes que puede establecer en el pulmón de las especies estudiadas. La señal para este incremento en la actividad como ocurre en la SOD se desconoce.

En general, ahí parece esto el balance entre el sustrato, superóxido y la actividad de SOD<sup>13</sup>, se puede debatir que la producción de superóxido se incrementa con el desarrollo, tal vez debido a la mejor o mayor circulación o vascularización y de oxigenación en el pulmón, como ocurre al final de la gestación<sup>14</sup>, también puede ocurrir por administración de dexametosona<sup>15</sup> y por la presencia de productos formados durante el proceso de lipoperoxidación<sup>16</sup>.

Esta lipoperoxidación se pasa a radical libre mediante un proceso normal ocurre en bajos niveles en otras células y tejidos<sup>17</sup>. Forma la conversión oxidativa de los ácidos grasos insaturados a productos no primarios y son lipidoperoxidos.

Numerosos reportes indican que los niveles sanguíneos de productos lipido-peroxidación están elevadas en mujeres con

preclampsia, en niveles mayores a los de un embarazo normal. lo cual puede jugar un rol en la etiología de la enfermedad<sup>18</sup>. En muchos procesos celulares normales es necesario tener bajos niveles de lipido-peroxidación, en esos bajos niveles actúa intra y extracelular como mensajero<sup>19</sup>, esto podría ser el caso de algunos procesos reproductivos incluyendo reacción acrosomal, capacitación, implantación y ovulación<sup>3</sup>; estos eventos requieren una membrana BREAKDOWN o fusión debajo de finos mecanismos de control bien llevados.

El incremento de actividad de la SOD durante los días periovulatorios, ver CUADRO II, podría estar relacionado con el control de lipoperoxidación folicular antes de la ovulación y después el proceso de actividad enzimática y caída a la mitad de su valores.

La defensa del daño de los radicales libres incluye tocoferol (vitamina E), ácido ascórbico (vit. C), B- Caroteno, glutación, ácido úrico, bilirrubina y metaloenzimas incluyendo peroxidasa glutation, (selenium), Catalasa y Superoxido dismutasa (zinc, manganeso).

Sin embargo durante el embarazo pueden ser demostradas las concentraciones de selenium las cuales están disminuidas en sangre y líquido amniótico en embarazos normales, aunque el significado fisiológico de estos cambios no es claro, aparte de

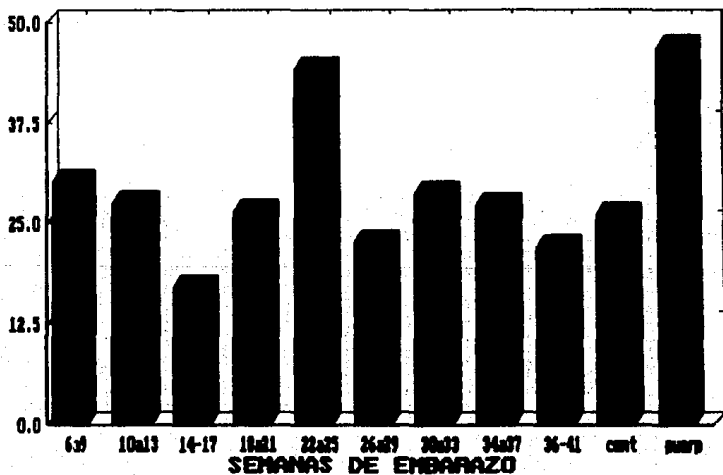
disminuir puede ser atribuido al grado de demanda de nutrientes por el feto durante el embarazo, en contraste con las concentraciones de la vitamina E en suero, las cuales aumentan progresivamente hasta el final del embarazo y la SOD no tiene cambio significativos en su actividad a lo largo del embarazo normal, pero puede encontrarse disminuida en su actividad debido a baja inducción enzimática y con incremento de productos de lipoperoxidación y preeclampsia, esta última posibilidad es por el momento especulación.



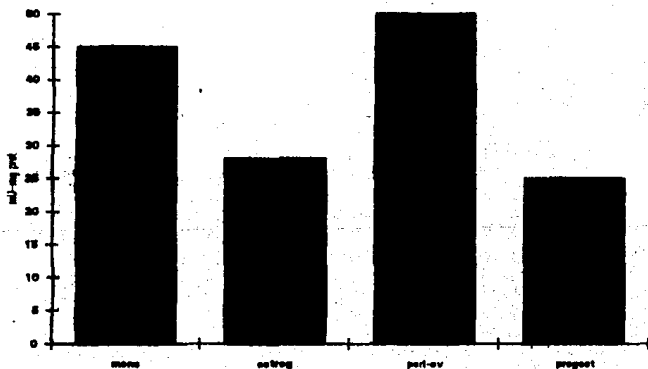
## CONCLUSIONES

- 1.- La Superóxido Dismutasa Serica durante el embarazo normal se mantiene con valores estables.
- 2.- La SOD durante el ciclo menstrual normal tiene variaciones en sus valores durante la fase periovulatoria.
- 3.- Se debe realizar un trabajo midiendo la SOD en pacientes embarazadas con alguna patología agregada para ver su comportamiento en este tipo de pacientes y poder establecer la real utilidad de esta prueba.

## ACTIVIDAD DE SOD DURANTE EL EMBARAZO

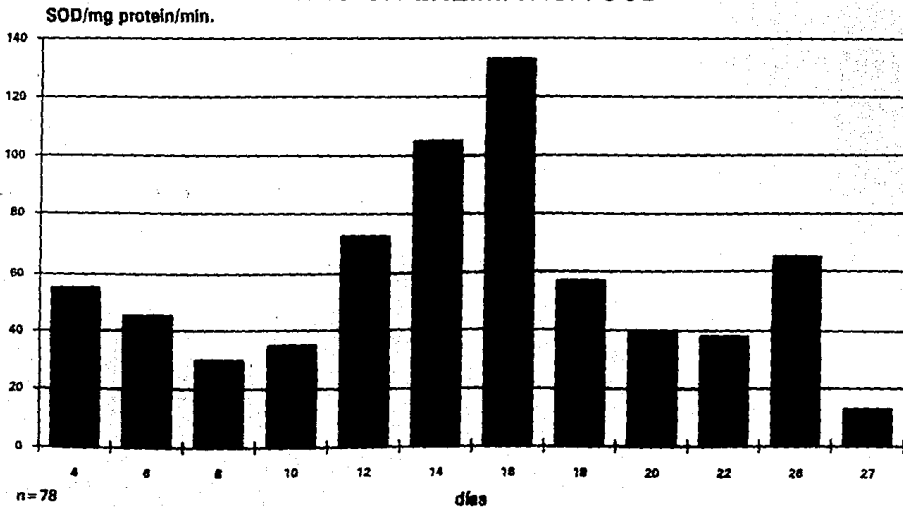


## ACTIVIDAD DE SOD DURANTE EL CICLO MENSTRUAL



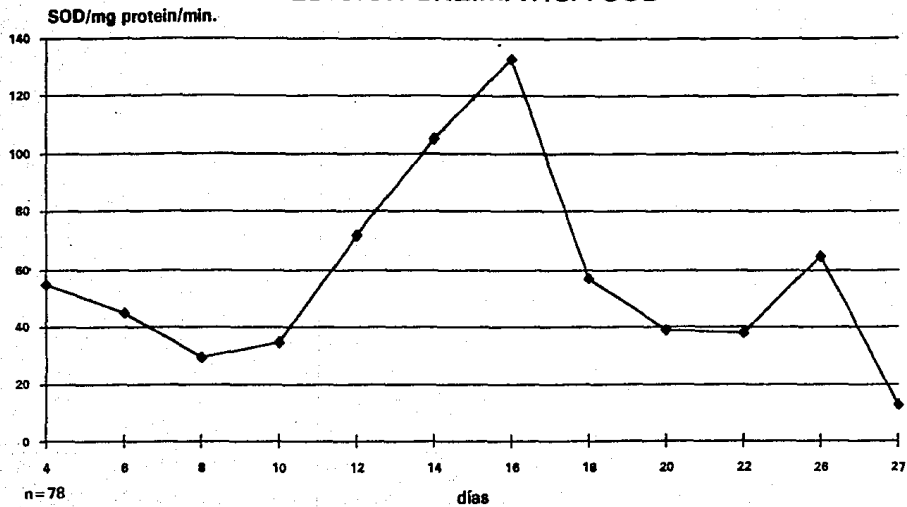
# CONTROL EN MUJERES

## MEDICION ENZIMATICA SOD



# CONTROL EN MUJERES

## MEDICION ENZIMATICA SOD



CUADRO 1

6 A 9	10 A 13	14-17	18-21	22-25	26-29	30-33	34-37	38-41	CONTROL	PUERPERIO
31.27	19.35	6.0	19.02	44.58	7.76	17.41	5.02	6.13	20.62	7.39
57.06	5.48	22.26	29.66	85.27	6.26	9.03	47.35	13.87	57.13	43.82
10.57	15.73	15.92	33.82	29.73	7.02	36.75	7.02	9.03	43.77	43.41
24.05	55.15	22.9	22.69	53.11	59.06	63.07	42.24	8.71	29.65	55.15
30.31	54.76		53.19	12.52	10.95	48.29	29.34	28.73	14.11	60.49
24.05	5.87		35.99	42.1	35.2	23.99	40.68	40.68	6.51	60.85
26.76	25.01		19.95	02.92	11.74	21.26	61.41	28.55	17.05	60.63
10.30	20.72		5.43	55.94	21.12	22.12	77.93	22.24	18.81	54.76
31.69	30.63		37.16	20.43	38.12	34.82	7.37	19.64		46.93
46.16	29.88		7.79	15.14	41.47	27.38	20.18	14.88		57.08
5.07	46.16			52.41	12.52	37.16	18.77	39.51		51.63
47.74	35.0				34.81	28.94	11.94	15.86		40.68
5.07	28.37				8.17	7.43	19.16	25.84		49.67
47.74	30.96				8.68	25.84	43.83	24.64		15.26
8.71	5.07				12.24	48.68	5.16	54.48		41.07
36.77					16.43	5.48	28.64	15.16		
51.24					6.65	28.17	11.34	12.9		
11.34					35.2	33.75	9.39	5.16		
58.62					39.51	12.9	32.87	14.47		
24.05					44.02	44.59	36.76	15.64		
33.02							18.57	6.77	38.11	
							6.84	43.02	14.75	
							65.32		26.99	
							42.64		38.9	
									38.5	
30.18	27.369	16.93	20.39	44.17	22.53	28.57	27.19	21.88	25.96	46.88
16.45	16.025	7.58	14.44	24.68	15.98	16.34	19.92	11.98	16.02	16.82

CUADRO 2

ESTROG	PROGEST	MENS	PERIOV
15.86	21.75	66.59	82.38
23.48	33.2	48.63	66.75
9.67	27.84	58.94	49.82
49.29	38.99	52.97	23.75
7.53	49.46	19.77	55.62
45.57	18.83	28.22	23.84
36.43	7.9		
17.32	34.67		
26.48	25.64		
15.91	27.39		
12.38	16.35		
18.18	18.62		
28.8	18.35		
58.14	16.8		
55.73	38.8		
42.6	51		
11.86	22.61		
34.39	14.92		
56.39	13.24		
53.82	41.14		
11.55	11.03		
13.23	16.73		
24.16	21.66		
26.19	18.71		
18.59	24.56		
48.85	38.4		
16.93	45.85		
23.74	12.17		
48.57	12.32		
9.53	31.24		
28.62	24.22		
47.77	17		58.36
29.66	18.81		23.38

MENS	ESTROG	PERI-OV	PROGEST
44.52	28.7375	58.36	24.163
18.2198	15.6487	23.3886	11.1885

	MENS	ESTROG	PERI-OV	PROGEST
MENS		0.0076	0.0076	0.00615
ESTROG			0.0404	0.17610
PERI-OV				0.04041
PROGEST				

## B I B L I O G R A F I A

1. Slater, T.F. Free-radical mechanisms in tissue injury. *Biochem. J.* 1984, 222: 1-15.
2. Hicks, J.J., Guzmán-Grenfell, M.A. y Medina Santillán, R. Los radicales libres en el daño tisular. *Rev. Méx. Reumatol.* 1991, 6,6: 225-230.
3. Tate, R.M. Repine, J.E., Phagocytes, oxigen radicals and lung injury. *Free radicals in Biology.* Ed. WA Pryor. New York Academic. 1984, Vol. 6: 199-212.
4. Lawrence J. and Bendich A. Free radical tissue damage: Protective role of antioxidant nutrients. *Faseb J.* 1987, 1, 441-445.
5. Huberman A. Biología de los radicales de oxígeno. En. *Bioquímica e Inmunología* Ed. J.J. Hicks y J.C. Díaz-Zagoya. UNAM, México, 1968, Vol. II: 353-363. 1988.
6. Burton G.W., Joyce A. and Ingold K. Is vitamin E the only lipid-soluble, chain-breacking antioxidant in human blood plasma and erythrocyte membranes. *Archives of Biochem Biophys* 1983, 221: 281-290.
7. Mc Cav P.B. Vitamin E: Interactions with free radicals and ascorbate. *Ann Rev. Nutr.* 1985, 5: 323-340.
8. Bendich A., Machlin L.J., Scandurra, O., Burton G.W., Wagner D.M. The antioxidant role of Vitamin C. *Adv free. Radical Biol. Med.* 1986, 2: 419-444.
9. Burton G.W., Ingold D.V. Beta carotene an usual type of lipid antioxidant. *Science* 1984, 224: 569-575.
10. Marklund S.L. Distribution of Cu Zn superoxide dismutase and Mn superoxide dismutase in human tissues and extracellular fluids. *Acta physiol Scand.* 1980, supp 492: 19-23.
11. Marklund S., Beckman G., and Stigbrand T. A comparison Between the common type and a rare genetic variant of human cupro-zinc superoxide dismutase. *Eur. J. Biochem.* 1976, 65: 415-422.
12. Baret, A., Baeteman, M.A., Mattel, J.F., Michel, P., Brousolle, B., Girard, F. Immunoreactive CuSOD and MnSOD in the circulating blood cells from normal and trisomy 21 subjects. *Biochem. Biophys Res Comm.* 1991, 98: 1033-1043.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



- 13.- Marklund SL. Extracellular superoxide dismutase and other superoxide dismutase isoenzymes. *Biochem J.* 1984. 222: 649-655.
- 14.- Marklund SL., Holme E. and Hellner L. Superoxide dismutase in extracellular fluids. *Clinica Chimica Acta* 1982. 126: 41-51.
- 15.- Beuchamp Ch. and Fridovich, J. Superoxide dismutase: Improved Assays and an Assay Apolicable to Acrylamide Gels. *Anal. Biochem.* 44, 276-287 (1971).
- 16.- Lowry, OH., Rose brough NJ, Farr, A.L., Randall R.J. Protein measurement with the folin-phenol reagent. *J. Biol Chem* 193: 65. 1951.
- 17.- Hicks, JJ., Méndez JD. Enzimas en: *Bioquímica e Inmunología*. Ed. JJ. Hicks, J.C. Díaz-Zagoya. UNAM México 1988 Vol I 125-156, 1988.
- 18.- Kiyomi T., Hirotsuka M. The Superoxide Generation of Neutrophils in Normal and Preeclamtic Pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993; B1: 536-40.
- 19.- Kaoru Sekiba, Tamotsu Yoshioka. Changes of Lipid Peroxidation and superoxide dismutasa activity in the human placenta. *AM. J. OBSTET GYNECOL* 1979; 135: 368.
- 20.- Hubel C., Roberts J. Taylor R. Lipid peroxidation in pregnancy new perspectives on preeclampsia. *Am. J. Obstet Gynecol.* 1989; 161: 1025-34.