

Sulfato de magnesio y estrés oxidativo en explantes de placenta

Juvic Madeleyne Goncalves¹ , Ysabel Cristina Casart² , María Isabel Camejo³ .

¹*Profesora Agregado. Directora de la Escuela de Bioanálisis, Universidad Central de Venezuela, Facultad de Medicina, Escuela de Bioanálisis. Venezuela. ²Profesora Titular. Universidad Central de Venezuela, Facultad de Medicina, Escuela de Nutrición y Dietética. Venezuela. ³Profesora Titular. Departamento de Biología de Organismos, Universidad Simón Bolívar, Caracas, Venezuela (Póstuma).

Recibido para publicación 17 abril 2025. Aceptado: 30 mayo 2025

RESUMEN:

El sulfato de magnesio (MgSO_4) sigue siendo el fármaco de elección para el tratamiento de la preeclampsia. Se evaluó el efecto del MgSO_4 sobre el estrés oxidativo en los explantes de placentas sanas del tercer trimestre en condiciones inflamatorias y de hipoxia. Los explantes fueron cultivados tanto en normoxia como hipoxia en presencia de MgSO_4 o LPS, un grupo fueron tratados con MgSO_4 previo a la exposición con LPS y otros fueron expuestos a LPS antes del tratamiento con MgSO_4 . Los niveles de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) y Óxido Nítrico (NO) se cuantificaron en los sobrenadantes de los cultivos. En normoxia, los niveles de NO disminuyeron cuando fueron tratados con MgSO_4 , al igual que en los previamente tratados con MgSO_4 y expuestos a LPS y viceversa. Los niveles de TBARS aumentaron en los sobrenadantes expuestos a LPS y luego con MgSO_4 . En hipoxia, los niveles de TBARS se incrementaron mientras que los de NO disminuyeron en presencia de MgSO_4 . Este incremento de los niveles de TBARS y de NO se observó al exponer los explantes a LPS y luego a MgSO_4 . El MgSO_4 tanto en condiciones de normoxia como de hipoxia y previo a la exposición al LPS previene la liberación de TBARS. El MgSO_4 induce un efecto antioxidante y de protección de las membranas celulares de la acción de las especies reactivas al oxígeno y de la producción de NO . Este efecto es mayor cuando se administra MgSO_4 previamente a la inducción de hipoxia o inflamación.

Palabras clave: sulfato de magnesio, estrés oxidativo; óxido nítrico, TBARS, preeclampsia.

Magnesium sulphate and oxidative stress in placenta explants

ABSTRACT

Magnesium sulfate (MgSO_4) remains the drug of choice for the treatment of preeclampsia. This study evaluated the effect of MgSO_4 on oxidative stress in explants of healthy third trimester placentas under inflammatory and hypoxic conditions. Explants were cultured under normoxia and hypoxia in the presence of MgSO_4 or lipopolysaccharide (LPS). One group was pretreated with MgSO_4 prior to LPS exposure, while another was exposed to LPS before MgSO_4 treatment. Levels of thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) and nitric oxide (NO) were quantified in the culture supernatants. Under normoxia, NO levels decreased in explants treated with MgSO_4 , as well as in those treated with MgSO_4 either before or after LPS exposure. TBARS levels increased in cultures exposed to LPS followed by MgSO_4 . Under hypoxia, TBARS levels increased, while NO levels decreased in the presence of MgSO_4 . An increase in both TBARS and NO levels was observed when explants were treated with LPS followed by MgSO_4 . MgSO_4 prevented the release of TBARS under both normoxic and hypoxic conditions when administered prior to LPS exposure. Overall, MgSO_4 exerted antioxidant and membrane-protective effects by counteracting reactive oxygen species and NO production, with a more pronounced effect when administered before hypoxic or inflammatory stimuli.

Keywords: Magnesium sulfate, oxidative stress, nitric oxide, TBARS, preeclampsia.

Introducción

El MgSO_4 continúa siendo el tratamiento recomendado por la Organización Mundial de la Salud y representa la primera opción terapéutica en las unidades de obstetricia para el manejo de pacientes con preeclampsia y/o eclampsia. A pesar de su uso

clínico prolongado, aún no se conoce con exactitud su mecanismo de acción (1-4). Su aplicación se fundamenta en los efectos beneficiosos observados durante su administración, entre los que se incluyen propiedades anticonvulsivantes, antihipertensivas y vasodilatadoras, además de su capacidad para reducir

Correos de contacto: Juvic M. Goncalves, juvicm@gmail.com / juvic.goncalves@ucv.ve; Ysabel Cristina Casart, casarty@gmail.com.

la isquemia cerebral y placentaria, proteger las células endoteliales, disminuir la producción de mediadores inflamatorios y ejercer efectos antioxidantes (5-8).

La preeclampsia se ha asociado con un desarrollo placentario anómalo y disfunción endotelial, caracterizados por un aumento en las citocinas proinflamatorias y un desequilibrio entre la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS) y la capacidad antioxidante. Este desequilibrio favorece el estrés oxidativo y la aparición de respuestas inflamatorias que pueden resultar perjudiciales tanto para la madre como para el feto (9-11).

La placenta humana cumple un papel esencial en el desarrollo exitoso del embarazo. Su formación depende de una compleja serie de interacciones entre los componentes maternos y fetales, que permiten establecer la interfase materno fetal, fundamental para el intercambio de nutrientes y oxígeno necesarios durante toda la gestación (9). Sin embargo, sus características únicas dificultan el estudio de su funcionamiento mediante modelos animales. En las últimas décadas, se han desarrollado diversos modelos experimentales para investigar la función placentaria humana, tales como sistemas de perfusión placentaria, cultivos de células aisladas, cultivos primarios de tejido o explantes, análisis histológicos y estudios inmunohistoquímicos (12). Estos enfoques han permitido el estudio de las interacciones celulares y del comportamiento placentario en condiciones fisiológicas y patológicas. En particular, los cultivos de explantes placentarios se han consolidado como una herramienta valiosa, ya que conservan la arquitectura histológica básica de las vellosidades (incluyendo citotrofoblasto, sinciotrofoblasto, células intersticiales e inmunológicas), lo cual permite simular, en un entorno controlado, las condiciones propias de embarazos normales o patológicos (12,13).

El embarazo es considerado un estado de estrés oxidativo fisiológico. Las ROS desempeñan un papel clave en distintas etapas gestacionales, especialmente en la regulación del flujo sanguíneo útero placentario (11, 14-16). Algunos autores describen a la placenta como un órgano rico en mitocondrias, lo cual explica la elevada producción de ROS incluso en embarazos normales (9, 14).

A pesar de los avances obtenidos, persisten interrogantes sobre cómo actúa el $MgSO_4$ en la producción o modulación de marcadores de estrés oxidativo en explantes de placenta del tercer trimestre provenientes de embarazos normales, expuestos a condiciones

inflamatorias y/o de hipoxia similares a las observadas en la preeclampsia. En este contexto, el presente estudio tiene como objetivo evaluar el efecto del $MgSO_4$ sobre el estrés oxidativo en cultivos de explantes placentarios del tercer trimestre bajo condiciones controladas de inflamación e hipoxia. Los resultados contribuirán a esclarecer los mecanismos de acción de este fármaco sobre el tejido placentario humano.

Materiales y métodos

Recolección de tejidos

Las placentas fueron obtenidas por cesárea o parto vaginal, excluyéndose aquellos casos con inducción del trabajo de parto. De cada placenta se seleccionaron cotiledones sin signos de isquemia, acumulación de grasa o necrosis tisular. A cada cotiledón se le removió cuidadosamente la capa decidual y la membrana placentaria, para obtener explantes de la porción media, con un peso húmedo entre 1,5 y 3,0 mg.

Los explantes se cultivaron en placas tipo NUNC™ de 24 pozos (Greiner Bio-One, N° 142475), colocando un solo explante por pozo, en un volumen de 1,5 mL de medio RPMI-1640 (GIBCO BRL, N° 31800-014), suplementado con: 10% de suero fetal bovino inactivado, 1% de penicilina/estreptomicina, 0,1% de gentamicina, 1% de anfotericina B, 1% de L-glutamina, 1% de aminoácidos no esenciales y 1% de piruvato de sodio.

Durante las primeras 24 horas, se consideró una fase de estabilización, durante la cual el sobrenadante fue descartado, con el objetivo de permitir la adaptación de los tejidos a las condiciones experimentales. Posteriormente, los recambios del medio se realizaron cada 24 horas. Los cultivos se mantuvieron en una incubadora Fisher Scientific a 37 °C, en una atmósfera húmeda compuesta por 5% de CO_2 , 10% de O_2 y balanceada con nitrógeno.

La viabilidad y funcionalidad de los explantes se evaluaron mediante la determinación de la actividad de lactato deshidrogenasa (LDH) y los niveles de gonadotropina coriónica humana fracción beta ($hCG-\beta$), utilizando el método de electroquimioluminiscencia en los sobrenadantes de cultivo (12, 16) (datos no mostrados).

Tras la fase de estabilización, los explantes se dividieron en dos grupos experimentales: uno mantenido

en condiciones de normoxia (5% CO₂, 10% O₂ y nitrógeno), y otro en condiciones de hipoxia (5% CO₂, 2–3% O₂ y nitrógeno). Ambos grupos fueron incubados durante 24 horas a 37 °C en cámaras húmedas independientes.

Posteriormente, se realizó el recambio por medio fresco y los explantes se asignaron a los siguientes grupos experimentales:

1. *Grupo control (Medio)*: mantenido en medio de cultivo base.
2. *Grupo MgSO₄*: se adicionó MgSO₄ (Sigma-Aldrich, N° M2643) a una concentración final de 2 mM.
3. *Grupo LPS*: se añadió lipopolisacárido de *Escherichia coli* 055:B5 (LPS; Sigma-Aldrich, N° L2880) a una concentración final de 2 µg/mL [13].
4. *Grupo MgSO₄ / LPS*: explantes pretratados con MgSO₄, seguidos por la exposición a medio con MgSO₄ y LPS.
5. *Grupo LPS/MgSO₄*: explantes previamente tratados con LPS durante 24 horas, seguidos por exposición a medio con LPS y MgSO₄, manteniendo las concentraciones previamente indicadas.

Determinación de TBARS y NO

Los sobrenadantes de los cultivos se recolectaron diariamente y se centrifugaron a 3.500 rpm durante 15 minutos para eliminar residuos celulares. Posteriormente, fueron almacenados a -20 °C hasta su análisis.

La cuantificación de TBARS se realizó mediante una modificación del método descrito por Feix *et al.* (17). La medición de los niveles de NO se llevó a cabo utilizando un kit comercial *Griess Reagent Kit "for nitrite quantification"* (Molecular Probes, N° G7921), siguiendo las indicaciones técnicas del fabricante. Todas las determinaciones se realizaron por duplicado.

Análisis estadístico

Los datos fueron analizados utilizando el software SPSS versión 10.0 para Windows. Las comparaciones entre condiciones experimentales se realizaron mediante la prueba de Mann-Whitney, considerando diferencias estadísticamente significativas aquellas con $p < 0,05$. Los resultados se expresan como media \pm desviación estándar y n representa el número de placentas incluidas en cada análisis.

Consideraciones bioéticas

Todas las participantes firmaron un consentimiento informado, tras recibir una explicación oral y escrita sobre los objetivos del estudio. El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Bioética de la Universidad Simón Bolívar y del Hospital Universitario de Caracas, bajo las condiciones descritas, emitiendo un dictamen favorable para la realización del estudio.

Resultados

La Figura 1 muestra las concentraciones de TBARS, expresadas en picomoles de malondialdehído por miligramo de proteína (pmol MDA/mg de proteína), determinadas en los sobrenadantes de los cultivos de explantes de placenta bajo condiciones de normoxia e hipoxia, según los diferentes grupos experimentales. Se observa que los niveles de TBARS fueron consistentemente más bajos en condiciones de normoxia que en hipoxia, mostrando diferencias estadísticamente significativas en cada comparación ($*p < 0,01$; $***p < 0,03$).

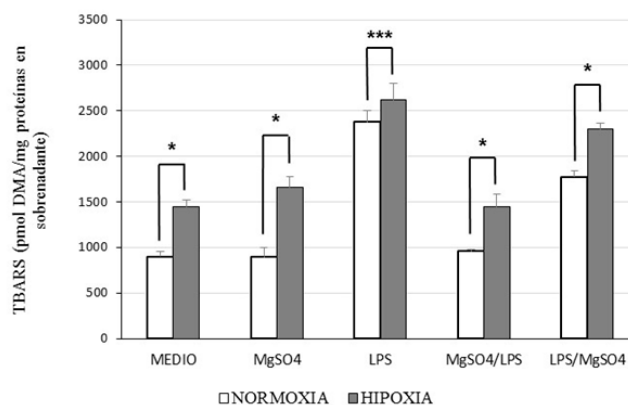


Figura 1. Concentración de TBARS (pmol de malondialdehído/mg de proteína) en sobrenadantes de explantes placentarios cultivados por 72 horas bajo condiciones de normoxia e hipoxia. Se evaluaron cinco grupos experimentales: medio basal (Medio), MgSO₄ (2 mM), LPS (2 µg/mL), pretratamiento con MgSO₄ seguido de LPS (MgSO₄/LPS), y tratamiento inverso (LPS/MgSO₄). Los valores se expresan como media \pm desviación estándar ($n=7$). Comparaciones estadísticas realizadas mediante prueba de Mann-Whitney ($*p < 0,01$; $***p < 0,03$).

Tanto en normoxia como en hipoxia, los niveles de TBARS se incrementaron de manera significativa en los cultivos tratados con LPS en comparación con los demás grupos. Además, en condiciones hipóxicas, se observó un aumento adicional de TBARS en los cultivos que fueron tratados con MgSO_4 seguido de LPS, así como en aquellos que recibieron LPS antes de la administración de MgSO_4 , con diferencias significativas en ambos casos ($*p < 0,01$).

Al comparar los tratamientos bajo normoxia, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los cultivos con medio base, aquellos tratados solo con MgSO_4 y los pretratados con MgSO_4 antes de la exposición a LPS. Por otro lado, en hipoxia, no hubo diferencias significativas entre los cultivos con medio base y los pretratados con MgSO_4 antes de la exposición a LPS.

En la Figura 2, se presentan los niveles NO , expresados en micromoles (μM), determinados en los sobrenadantes de los cultivos de explantes bajo condiciones de normoxia e hipoxia para cada uno de los tratamientos.

En condiciones de normoxia, los cultivos tratados únicamente con medio base o con MgSO_4 mostraron

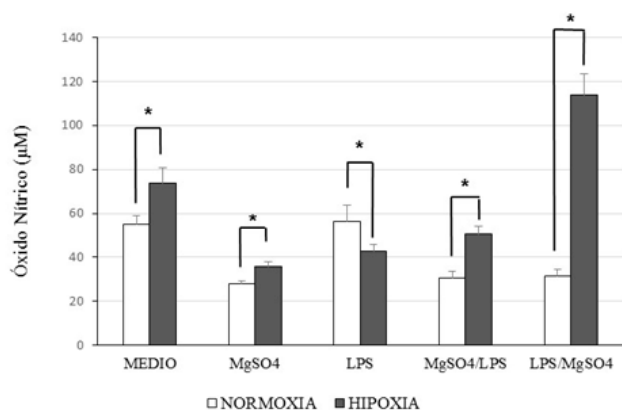


Figura 2. Concentración de óxido nítrico (μM) en sobrenadantes de explantes placentarios cultivados durante 72 horas bajo condiciones de normoxia e hipoxia. Se analizaron los siguientes grupos: medio basal (Medio), MgSO_4 (2 mM), LPS (2 $\mu\text{g}/\text{mL}$), tratamiento combinado MgSO_4/LPS y LPS/MgSO_4 . Los valores se presentan como media \pm desviación estándar ($n=7$). Las diferencias estadísticas se determinaron mediante prueba de Mann-Whitney ($*p < 0.01$ y $***p < 0.03$).

niveles más bajos de NO en comparación con los mismos tratamientos en condiciones hipóxicas, con diferencias estadísticamente significativas ($*p < 0,01$). Asimismo, los cultivos tratados con LPS en normoxia presentaron niveles de NO más altos que aquellos en hipoxia, también con significancia estadística ($*p < 0,01$).

En los grupos tratados con MgSO_4 seguido de LPS, y viceversa, los niveles de NO fueron significativamente más bajos bajo normoxia en comparación con los valores observados en hipoxia ($*p < 0,01$).

El análisis de medias y desviaciones estándar de las concentraciones de NO mostró que, bajo normoxia, no hubo diferencias significativas entre los cultivos con medio base y los tratados con LPS, ni entre aquellos tratados con MgSO_4 y los tratados primero con MgSO_4 y luego con LPS. En cambio, bajo condiciones de hipoxia, todas las comparaciones entre tratamientos arrojaron diferencias estadísticamente significativas.

Discusión y conclusiones

La placenta humana se desarrolla inicialmente en condiciones de baja oxigenación ($\sim 1-3\%$), las cuales son esenciales para la invasión y diferenciación celular del trofoblasto en citotrofoblasto. Este proceso facilita la remodelación de las arteriolas espirales del endometrio y la formación del sincitiotrofoblasto. Tras el establecimiento de la circulación útero placentaria (alrededor de la semana 12) la tensión de oxígeno se incrementa progresivamente hasta alcanzar niveles más cercanos a los de la sangre materna ($\sim 8-12\%$), manteniéndose así durante el resto del embarazo (10,12, 18-20).

Estudios previos, como los realizados por Genbacev *et al.* (1996) (21), demostraron que la hipoxia favorece la invasión del citotrofoblasto durante el primer trimestre, mientras que en etapas más avanzadas del embarazo este entorno estimula la diferenciación hacia sincitiotrofoblasto. En cultivos de explantes placentarios a término, condiciones hipóxicas inducen la liberación de factores solubles que afectan el metabolismo celular, la viabilidad, la angiogénesis y la integridad mitocondrial, e incluso contribuyen a la muerte celular endotelial (22).

Con el objetivo de simular las condiciones placentarias tanto fisiológicas como patológicas, se diseñó un modelo experimental que reproducía tensiones de oxígeno observadas en embarazos normales ($\sim 10\%$)

y en preeclampsia (~3%) (12, 18, 19, 23-25). Esta estrategia permitió reproducir in vitro los cambios fisiológicos y bioquímicos propios de la disfunción placentaria. Al tratar los explantes con MgSO_4 , antes y después de la exposición a LPS en ambos escenarios de oxigenación, se logró evidenciar su efecto modulador sobre marcadores de estrés oxidativo. La aplicación simultánea de los tratamientos permitió, además, comparar la respuesta del tejido ante el fármaco en ambientes normóxicos e hipóxicos, ofreciendo una perspectiva más completa sobre su mecanismo de acción y un modelo experimental confiable para futuras investigaciones (1, 19, 26-29).

Aunque se utilizó una concentración de 2 mM de MgSO_4 en los cultivos, diversos estudios han reportado que concentraciones séricas terapéuticas en gestantes con preeclampsia alcanzan entre 3 y 4 mM (3, 30). En este contexto, sería relevante explorar si concentraciones superiores podrían potenciar el efecto antioxidante del MgSO_4 bajo condiciones de hipoxia, sin inducir apoptosis. Estudios previos han demostrado que 4 mM de MgSO_4 pueden revertir la peroxidación lipídica y restaurar la actividad de la Ca^{2+} -ATPasa en membranas placentarias [30], lo que sugiere que futuras investigaciones deberían considerar un rango más amplio de dosis para evaluar su eficacia y seguridad.

Los resultados obtenidos revelan que el tratamiento con MgSO_4 posterior a la exposición inflamatoria inducida por LPS ocasiona una disminución significativa en los niveles de TBARS, tanto bajo normoxia como hipoxia. Este hallazgo coincide con estudios previos en los que se evidenció que el LPS incrementa el estrés oxidativo en cultivos de explantes placentarios (31), mientras que el MgSO_4 reduce la peroxidación lipídica y estabiliza membranas celulares, favoreciendo la actividad de bombas como la Ca^{2+} -ATPasa (32,33).

La acción antioxidante del MgSO_4 parece estar mediada por su capacidad para bloquear la interacción del Ca^{2+} con los fosfolípidos de membrana, lo que previene la exposición de cadenas hidrocarbonadas a los radicales libres (7, 33). Así, el mantenimiento de la homeostasis de Mg^{2+} en el tejido placentario emerge como un factor crucial para un desarrollo gestacional saludable (7).

Por otro lado, los niveles de NO se comportaron de manera diferencial según las condiciones de oxigenación. En presencia de LPS, los cultivos mostraron un aumento de NO en condiciones de hipoxia, probablemente por activación de macrófagos

vía IFN- γ y expresión inducible de la enzima iNOS (34-36). Sin embargo, en la mayoría de los tratamientos (excepto aquellos con hipoxia severa), el MgSO_4 se asoció con una reducción en la producción de NO, lo que refuerza su rol modulador del estrés nitrógeno específico.

Se ha demostrado que la NOS presente en macrófagos es inducible. Los macrófagos no estimulados no tienen la enzima, pero la activación de estas células se acompaña de la aparición irreversible de la enzima iNOS. Blanchette *et al.*, (2003), evaluaron la participación de diferentes segundos mensajeros, en la regulación de la producción de NO estimulada por IFN- γ en macrófagos. Estos investigadores observaron que todos los efectos de reducción en la regulación en la producción de iNOS se produjeron a nivel pretranscripcional, a excepción de NF κ B, que parece ejercer su papel en la producción de NO a través de un evento iNOS-independiente. Además, observaron que el mensajero STAT1 α es esencial para la expresión de iNOS inducido por el IFN- γ en los macrófagos y por ende en la producción de NO, mientras que la contribución de NF κ B a esta regulación celular parece ser mínima (35).

En la preeclampsia, la remodelación deficiente de las arteriolas espirales durante el inicio del embarazo favorece una isquemia placentaria. Esta condición incrementa el estrés oxidativo (incremento en la peroxidación lipídica, especies reactivas al oxígeno y especies reactivas al nitrógeno), además de presentarse una disminución en la capacidad antioxidante por parte del tejido placentario, por disminución de la SOD (superóxido dismutasa), GPx (glutatión peroxidasa) y CAT (Catalasa). Simultáneamente, el incremento de los niveles de estrés oxidativo en la placenta durante esta patología, beneficia la producción de citocinas proinflamatorias con la inadecuada producción de citocinas antiinflamatoria (36). Además, el establecimiento de la isquemia placentaria, permite que los factores antiangiogénicos como el sFLT-1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1) aumenten en circulación, permitiendo que todos estos factores contribuyan al establecimiento de un cuadro de disfunción vascular generalizado (20). Sin embargo, diversos estudios han permitido conocer como la administración de MgSO_4 permite generar una disminución de los niveles de sFLT-1 y endoglobina, así como bloquear los receptores de NMDA (N-metyl-D-aspartate) a nivel cerebral, disminuir la producción de citocinas inflamatorias, así

como la activación de la sintetasa de NO, bloqueo de arginasas y reducción de los radicales libres (37).

Estos hallazgos sugieren que el MgSO₄ podría modular diversas vías celulares, tanto antioxidantes como inflamatorias, al interferir en cascadas activadas por citocinas proinflamatorias, especies reactivas y factores angiogénicos como sFLT-1 (36-37).

Los resultados obtenidos consolidan el papel del MgSO₄ como modulador del estrés oxidativo en condiciones inflamatorias y de hipoxia, simuladas mediante explantes placentarios humanos. Su aplicación previa al estímulo patológico mostró ser más efectiva, reduciendo significativamente los niveles de TBARS y NO, lo que sugiere un mecanismo preventivo y estabilizador de membranas celulares.

Estos efectos podrían explicarse por la interferencia del MgSO₄ en procesos dependientes del calcio intracelular, como la activación de enzimas oxidativas y la desestabilización de fosfolípidos de membrana. Asimismo, la modulación de la actividad de la Ca²⁺-ATPasa y la posible reducción de mediadores como sFlt-1 refuerzan su potencial terapéutico en escenarios de disfunción placentaria.

Dado que el estrés oxidativo está implicado en múltiples complicaciones gestacionales (entre ellas la preeclampsia), estos hallazgos abren nuevas vías para explorar el MgSO₄ como agente adyuvante en intervenciones clínicas dirigidas al tejido placentario.

El modelo experimental empleado, al reproducir ambientes fisiológicos y patológicos en paralelo, constituye una plataforma útil para seguir investigando los mecanismos moleculares y bioquímicos que subyacen a su acción. Futuras investigaciones podrían centrarse en caracterizar los receptores específicos, las vías de señalización implicadas y el impacto del MgSO₄ en otros tipos celulares presentes en la placenta, incluyendo inmunomoduladores, angiogénicos y antioxidantes.

Declaración financiamiento y conflictos de interés

Este trabajo fue parcialmente apoyado por la subvención PG 09-6579-2006 de CDCH-UCV y por una subvención de Decanato de Postgrado USB. Los autores reportan ningún conflicto de intereses. Los autores solo son responsables del contenido y la redacción del documento.

Contribuciones de autores

Concepción y diseño de los experimentos: JMG, MIC, YCC.

Realizó los experimentos: JMG, MIC.

Análisis e interpretación de datos: JMG, MIC.

Redacción del manuscrito: JMG, YCC.

Revisión del manuscrito: JMG, YCC

Referencias

1. Euser AG, Cipolla MJ. Magnesium sulfate treatment for the prevention of eclampsia: A brief review. NIH Public Access. 2009;1169-1175. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.527788>
2. Organización Mundial de la Salud. Recomendaciones de la OMS para la prevención y el tratamiento de la preeclampsia y la eclampsia [Internet]. 2011. [citado 29 Jun 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/es/publications/i/item/9789241548335>
3. Abad C, Vargas F, Zoltan T, Proverbio T, Piñero S, Proverbio F, et al. Magnesium sulfate affords protection against oxidative damage during severe preeclampsia. Placenta 2015;36(2):179-185. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.11.008>
4. Benites-Cóndor Y, Bazán-Ruiz S, Valladares-Garrido D. Factores asociados al desarrollo de preeclampsia en un Hospital de Pirua, Perú. CIMEL 2011;16(2):77-82. [citado 29 Jun 2025]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/717/71723601003.pdf>
5. Holcberg G, Amash A, Sapir O, Hallak M, Sheiner E, Ducler D, et al. Different effects of magnesium sulfate and angiotensin II on the capacity of the fetal and maternal compartments of normal human placenta to secrete TNF-α and IL-6. J Reprod Immunol 2006;69(2):115-125. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2005.09.005>
6. Kao M-C, Jan W-C, Tsai P-S, Wang T-Y, Huang C-J. Magnesium Sulfate Mitigates Lung Injury Induced by Bilateral Lower Limb Ischemia-Reperfusion in Rats. J Surg Res 2011;171(1):e97-e106. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2011.03.028>
7. Chiarello D, Marin R, Proverbio F, Coronado P, Fernando T, Salsoso R, et al. Mechanisms of the effect of magnesium salts in preeclampsia. Placenta 2018;69:134-139. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2018.04.011>
8. Shahi A, Aslani S, Ataollahi M, Mahmoudi M. The role of magnesium in different inflammatory diseases. Inflammopharmacology 2019;27(4):649-661. <https://doi.org/10.1007/s10787-019-00603-7>
9. Chaddha V, Viero S, Huppertz B, Kingdom J. Developmental biology of the placenta and the origins of placental insufficiency. Semin Fetal Neonatal Med 2004;9(5):357-369. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2004.03.006>

10. Corría J, Cruz Manzano E. Balance entre las especies reactivas y los sistemas antioxidantes en la gestación normal. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 2009;35(2). <http://scielo.sld.cu/pdf/gin/v35n2/gin05209.pdf>
11. Camacho Terceros LA, Berzaín Rodríguez MC. Revisión- Una mirada clínica al diagnóstico de preeclampsia. *Rev Cien Cienc Méd* 2015;18(1):50-55. http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-74332015000100010&lng=es
12. Miller RK, Genbacev O, Turner MA, Aplin D, Caniggia I, Huppertz B. Human Placental Explants in Culture: Approaches and Assessments. *Placenta* 2005;26(3):439-448. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2004.10.002>.
13. Faye A, Pornprasert S, Dolcini G, Ave P, Taïeb J, Taupin JL, et al. Evaluation of the placental environment with a new in vitro Model of histocultures of early and term placenta: Determination of cytokine and chemokine expression profiles. *Placenta* 2005;26(2-3):262-267. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2004.08.005>.
14. Núñez-González J, Sanabria-Vera C, Romero-Adrián T, Núñez L, Montiel I, Boscán F, et al. Óxido nítrico, malondialdehído, perfil lipídico, factor de necrosis tumoral alfa y sus receptores solubles en mujeres no embarazadas, gestantes normales y preeclámpicas. *Gac Med Caracas* 2001;109(3):352-360. [citado 29 Jun 2025]. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0367-47622001000300008&lng=es
15. Li-Tung H, Chih-Sung H, Kow-Aung C, You-Lin T. Roles of nitric oxide and asymmetric dimethylarginine in pregnancy and fetal programming. *Int J Mol Sci* 2012;13(11):14606-14622. <https://doi.org/10.3390/ijms131114606>
16. Goncalves JM, Camejo MI, Casart Y. Nitric oxide and oxidative stress in placental explant cultures. *Syst Biol Reprod Med* 2016;62(1):11-16. <https://doi.org/10.3109/19396368.2015.1075163>
17. Feix J, Bachowski G, Girotti A. Photodynamic action of merocyanine 540 on erythrocyte membranes: structural perturbation of lipid and protein constituents. *Biochim Biophys Acta*. 1991;1075(1):28-35. [https://doi.org/10.1016/0304-4165\(91\)90070-w](https://doi.org/10.1016/0304-4165(91)90070-w).
18. Sullivan M, Galea P, Latif S. What is the appropriate oxygen tension for in vitro culture? Letter to the Editor. *Mol Hum Reprod* 2006;12(11):653. <https://doi.org/10.1093/molehr/gal081>.
19. Tuuli MG, Longtine MS, Nelson DM. Review: Oxygen and trophoblast biology- A source of controversy. *Placenta* 2011;32(Suppl 2):S109-S118. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2010.12.013>.
20. Chiarello D, Abad C, Rojas D, Toledo F, Vázquez CM, Mate A, et al. Oxidative stress: Normal pregnancy versus preeclampsia. *BBA-Mol Basis Dis* 2020;1866(2):165354. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.12.005>.
21. Genbacev O, Joslin R, Damsky CH, Polliotti BM, Fisher SJ. Hypoxia Alters Early Gestation Human Cytotrophoblast Differentiation/Invasion. *In Vitro and Models the Placental Defects that Occur in Preeclampsia*. *J Clin Invest* 1996;97(2):540-550. <https://doi.org/10.1172/JCI118447>.
22. Robinson NJ, Wareing M, Hudson NK, Blankley RT, Baker PN, Aplin JD, et al. Oxygen and the liberation of placental factors responsible for vascular compromise. *Lab Invest* 2008;88(3):293-305. <https://doi.org/10.1038/labinvest.3700746>
23. Gude NM, Stevenson JL, Moses EK, King R. Magnesium regulates Hypoxia- stimulated apoptosis in the human placenta. *Clin Sci* 2000;98(4):375-380. [citado 29 Jun 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10731470/>
24. Nevo O, Soleymanlou N, Wu Y, Xu J, Kingdom J, Many A, et al. Increased expression of sFlt-1 in in vivo and in vitro models of human placental hypoxia is mediated by HIF-1. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006;291(4):R1085-R1093. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00794.2005>.
25. Reti NG, Lappas M, Huppertz B, Riley C, Woldek ME, Henschke P, et al. Effect of high oxygen on placental function in short-term explant cultures. *Cell Tissue Res* 2007;328(3):607-616. <https://doi.org/10.1007/s00441-006-0375-1>.
26. Cnossen JS, Ter Riet G, Mol BW, Van Der Post JA, Leeflang MM, Meads CA, et al. Are tests for predicting pre-eclampsia good enough to make screening viable? A review of reviews and critical appraisal of eclampsia and imminent. *Acta Obstet Gynecol* 2009;88(7):758-765. <https://doi.org/10.1080/00016340903008953>
27. Duley L, Gülmezoglu M, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2010;2010(11):CD000025. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000025.pub2>
28. Reyna-Villasmil E, Briceño-Perez C, Torres-Cepeda D. Marcadores bioquímicos para la predicción de la preeclampsia. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2010;70(1):53-66. [citado 29 Jun 2025]. Disponible en: https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322010000100010
29. Turner JA. Diagnosis and management of pre-eclampsia an update. *Int J Womens Health* 2010;(2):327-337. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S8550 R>.
30. Marín R, Abad C, Rojas D, Fernández M, Ruetter F. Magnesium sulfate in oxidative stress-associated pathologies: clinical, cellular, and molecular perspectives. *Biophys Rev* 2025;17(2):511-535. <https://doi.org/10.1007/s12551-025-01292-z>.
31. Malek A, Sager R, Schneider H. Pathobiology: Oxidant Stress, Angiogenesis and Neoplasia. *Placenta*. 2001;22(Suppl. A):S45-S50. <https://doi.org/10.1053/plac.2001.0635>
32. Abad C, Teppa-Garrán A, Proverbio T, Piñero S, Proverbio F, Marín R. Effect of magnesium sulfate on the calcium-stimulated adenosine triphosphatase activity and lipid peroxidation of red blood cell

- membranes from preeclamptic women. *Biochem Pharmacol* 2005;70(11):1634-1641. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2005.09.009>.
33. Chiarello DI, Marín R, Proverbio F, Benzo Z, Piñero S, Botana D, *et al.* Effect of hipoxia on the calcium and magnesium content, lipid peroxidation level, and Ca^{2+} -ATPase activity of syncytiotrophoblast plasma membranes from placental explants. *Bio Med Res Int* 2014;2014:597357.
34. Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA, Kuby J. *Inmunología*. 5a ed. México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana; 2004. 700 p
35. Blanchette J, Jaramillo M, Olivier M. Signalling events involved in interferon-gamma-inducible macrophage nitric oxide generation. *Immunology*. 2003;108(4):513-522. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2567.2003.01620.x>
36. Goncalves JM, Casart YC, Camejo MI. Sulfato de Magnesio y su acción anti-inflamatoria en explantes de placenta. *Acta Cient Soc Venez Bioan Esp* 2019;22(2):37-47. [citado 29 Jun 2025]. Disponible en: https://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ACSVBE/article/view/21455
37. Hannan NJ, Brownfoot FC, Cannon P, Deo M, Beard S, Nguyen TV, *et al.* Resveratrol inhibits release of soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt-1) and soluble endoglin and improves vascular dysfunction- implications as a preeclampsia treatment. *Scientific Rep* 2017;7(1):1819. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-01993-w>