

Un modelo predictivo de preeclampsia a partir de datos clínicos y bioquímicos

A Predictive Model of Preeclampsia from Clinical and Biochemical Data

Haydée Cruz Vadell¹ <https://orcid.org/0000-0003-2058-2469>

Reinaldo López Barroso² <https://orcid.org/0000-0003-4694-2434>

Aglae Cáceres Dieguez³ <https://orcid.org/0000-0002-2242-4563>

Eloy D. Álvarez Guerra⁴ <https://orcid.org/0000-0002-0120-588X>

¹Universidad de Ciencias Médicas, Facultad de Enfermería-Tecnología de la Salud, Departamento de Medios Diagnósticos. Santiago de Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas, Hospital General "Juan Bruno Zayas Alfonso", Departamento de Ginecología y Obstetricia. Santiago de Cuba.

³Universidad de Ciencias Médicas, Santiago de Cuba.

⁴Centro de Biofísica Médica, Departamento de Biofísica. Santiago de Cuba.

*Autor para la correspondencia: haydeecruzv@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La preeclampsia es uno de los síndromes en mujeres embarazadas que afecta al menos 3 - 8 % de todos los embarazos.

Objetivo: Desarrollar un modelo predictivo de preeclampsia a partir del estado redox en embarazadas, que clasifique a las mujeres pertenecientes a los grupos de gestantes preeclámplicas y gestantes sanas.

Métodos: Se realizó un estudio analítico transversal. Los parámetros bioquímicos y clínicos se evaluaron utilizando el análisis de componentes principales para identificar las variables más influyentes en la aparición de preeclampsia. Los seleccionados como las variables más importantes fueron evaluados por el análisis discriminante lineal de *Fisher*.

Resultados: El análisis de componentes principales determinó la varianza del set de datos, mostrando la relación con los procesos de peroxidación lipídica, metabolismo de proteínas, daño a tejidos y microangiopático, considerados factores en la fisiopatología de

la preeclampsia. Las variables más influyentes fueron usadas para modelar una función discriminante capaz de clasificar gestantes sanas y preeclámplicas. El valor de Lambda de Wilks y el alto autovalor asociado a la función discriminante muestran el poder discriminante del modelo. La ecuación obtenida fue validada con el método *Leave one out* y reveló un excelente poder clasificatorio del mismo.

Conclusiones: El modelo predictivo puede ser considerado como apropiado para clasificar los casos de preeclampsia, y muestran a los biomarcadores como buenos candidatos para la clasificación y como potenciales indicadores predictivos de preeclampsia.

Palabras clave: preeclampsia; estado redox; análisis discriminante; modelo clasificatorio.

ABSTRACT

Introduction: Preeclampsia is one of the syndromes in pregnant women that affects at least 3 - 8% of all pregnancies.

Objective: To develop a predictive model of preeclampsia from the redox state in pregnant women, which allows to classify them in groups of preeclamptic pregnant women and healthy pregnant women.

Methods: A cross-sectional analytical study was performed. Biochemical and clinical parameters were evaluated using principal component analysis to identify the most influential variables in the occurrence of preeclampsia. Those selected as the most important variables were evaluated by Fisher's linear discriminant analysis.

Results: The main component analysis determined the variance of the data set, showing the relationship with lipid peroxidation processes, protein metabolism, tissue damage and microangiopathy, considered factors in the pathophysiology of preeclampsia. The most influential variables were used to model a discriminant function capable of classifying healthy and preeclamptic pregnant women. Wilks Lambda value and the high eigenvalue associated with the discriminant function show the discriminant power of the model. The equation obtained was validated with the Leave one out method and revealed excellent classifying power.

Conclusions: The predictive model can be considered as appropriate to classify preeclampsia cases, and to show biomarkers as good candidates for classification and as potential predictive indicators of pre-eclampsia.

Keywords: preeclampsia; redox state; discriminant analysis; classification model.

Recibido: 14/05/2019

Aceptado: 02/07/2019

Introducción

La preeclampsia (PE) es uno de los síndromes en mujeres embarazadas de mayor interés en todo el mundo, que afecta al 3-8 % de todos los embarazos.⁽¹⁾ Es un trastorno multisistémico caracterizado por hipertensión, proteinuria y edema, que se cree sea resultado de una activación y disfunción endotelial difusa. Aunque se desconoce su etiología exacta, se piensa que los síntomas maternos son secundarios a la disfunción de las células endoteliales.⁽²⁾ Varios estudios han informado que existe un desequilibrio entre los peróxidos de lípidos (LPO) y los antioxidantes en la preeclampsia y sugieren que este factor puede contribuir al daño del endotelio.⁽³⁾ Se ha observado que los marcadores de la peroxidación lipídica aumentan en el plasma de las mujeres con preeclampsia.⁽⁴⁾

La enfermedad se diagnostica tardíamente porque los síntomas surgen cuando el daño se hace evidente. Recientemente, se han desarrollado algunos modelos predictivos, basados en métodos estadísticos para detectar el diagnóstico precoz de la PE. Este es el caso de *Akolekar*,⁽⁵⁾ que desarrolló un modelo para su predicción y obtuvo una correlación lineal entre la proteína A de plasma (PAPP-A) y el factor de crecimiento placentario (PLGF) con edad gestacional en el momento del parto y, por lo tanto, la desviación de lo normal fue mayor para el inicio temprano de la PE en los biomarcadores.

Los métodos multivariados analizan simultáneamente múltiples medidas de cada individuo investigado para la toma de decisiones óptimas. Entre sus variantes, el Análisis Discriminante podría usarse como un método de clasificación y atribución de nuevas observaciones en grupos predefinidos utilizando para esos fines las funciones discriminantes.

El objetivo del Análisis Discriminante Lineal (LDA) es separar varias observaciones en clases conocidas.^(6,7) El Análisis Discriminante Lineal de Fisher (FLDA) es una combinación lineal de marcadores observados o medidos que describen las separaciones entre grupos conocidos de observaciones. Esta función expresa la combinación lineal de las variables independientes canónicas que maximizan las diferencias entre los grupos y

permiten el desarrollo de un modelo predictivo que clasifica a los nuevos individuos según su grupo de pertenencia. En este sentido, *Gunay* y otros⁽⁸⁾ analizaron los espectros medidos con análisis de componentes de banda y aplicaron análisis de componentes principales- análisis discriminante lineal (PCA-LDA) a los datos de espectroscopia en muestras de suero de mujeres preeclámplicas y sanas.

El presente artículo ha tenido como objetivo desarrollar un modelo predictivo de preeclampsia a partir del estado redox en embarazadas, que clasifique a las mujeres pertenecientes a los grupos de gestantes preeclámplicas y gestantes sanas.

Métodos

Se realizó un estudio transversal de enero a diciembre de 2017. Un total de 51 embarazadas (12 preeclámplicas y 39 aparentemente normales), con edades en el rango de 21-35 años, se incluyeron en el estudio después de obtener el consentimiento informado por escrito. Las gestantes fueron ingresadas en dos hospitales maternos de la provincia Santiago de Cuba. El diagnóstico de la PE en el momento de la admisión fue definido por los criterios de expertos ginecólogos. El consentimiento ético para el estudio se obtuvo del Comité de Ética institucional.

El diagnóstico de la PE fue basado en el criterio del Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG): presión arterial sistólica = 140 mmHg y / o presión diastólica = 90 mmHg, tomada en intervalos de dos veces en 6 horas; proteinuria = 300 mg en 24 horas en pacientes embarazadas de al menos 20 semanas y edema persistente después de 12h de reposo en cama. Los criterios de exclusión para el grupo de preeclampsia incluyeron nefropatías, hipertensión crónica, enfermedades autoinmunes, trombofilia, diabetes mellitus, enfermedades de células falciformes y algunas condiciones obstétricas (embarazos múltiples, mola hidratiforme, eritroblastosis fetal y polihidramnios).

Los datos demográficos y clínicos se recopilaron a partir de entrevistas y registros clínicos. Las variables incluidas fueron edad, etnia, índice de masa corporal, número de abortos espontáneos, hábitos tóxicos, ingesta de nutrientes, antecedentes patológicos familiares (APF) de PE y la ganancia de peso. Se consideró un aumento de peso exagerado cuando superaba los 0,75 kg/semana.⁽¹⁾ La presencia de edema y proteinuria fue evaluada cualitativamente.

Las variables metabólicas incluidas en este estudio fueron glutatión reducido (GSH), catalasa (CAT), malondialdehído (MDA), transaminasa glutámico pirúvica (ALAT), proteínas totales (PT), bilirrubina total (BT), ácido úrico (AU), lactato deshidrogenasa (LDH), colesterol (COL) y triglicéridos (TG). GSH y CAT se incluyeron como indicativos de una protección antioxidante adecuada y MDA ha sido reportado como un marcador de daño oxidativo de lípidos.⁽⁹⁾

Se tomaron 5 ml de sangre completa y se transfirieron inmediatamente a tubos estándar de 10 ml. Previo a las pruebas bioquímicas, se realizó un protocolo de centrifugación estándar para obtener el suero sanguíneo. En orden de prevenir la auto-oxidación, el suero se conservó a -86 ° C cuando las determinaciones metabólicas se retrasaron.

La concentración de metabolitos se adquirió en un analizador químico HITACHI R902 (Hitachi, Japón) en el laboratorio clínico del Hospital General "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso" en Santiago de Cuba. La concentración de GSH se determinó utilizando un método colorimétrico DTNB estándar a 412 nm.⁽¹⁰⁾ La concentración de CAT (U/ml /min) se determinó mediante la técnica colorimétrica basada en el consumo de peróxido de hidrógeno, medido a 240 nm.⁽¹¹⁾ El MDA se ensayó a 586 nm por reacción con el reactivo cromogénico N-metil-2-fenilindol a 45 °C.⁽¹²⁾ Las curvas de calibración para GSH y MDA se obtuvieron usando soluciones estándar (10,54 nm de solución inicial para GSH y 101.0µM para MDA). Se utilizó un espectrofotómetro UV-T60 (Kaia Business International S.A, Alemania) para todas las mediciones.

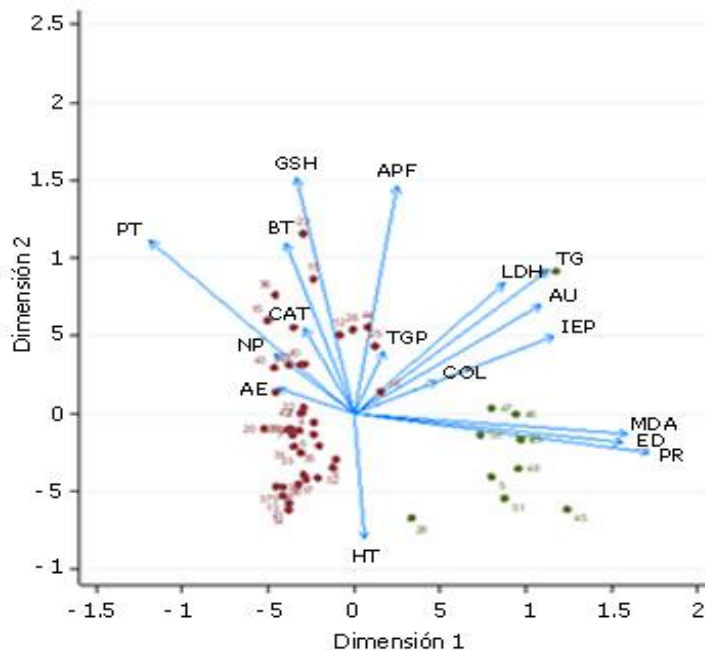
Las variables cualitativas y cuantitativas se organizaron en un conjunto de datos de dimensiones 51 x 17. El análisis estadístico multivariante de las variables se realizó mediante GNU PSPP 1.0.1 (GNU General Licencia Pública, Fundación de Software Libre). Cuando fue relevante, se consideró un nivel significativo en $p < 0,05$. El análisis de componentes principales (PCA) se realizó a partir de los datos de media centrada para evaluar la dimensionalidad adecuada de las variables. El análisis discriminante fue aplicado al conjunto de datos utilizando el criterio de Fisher (FLDA) como una regla de decisión bayesiana.⁽¹³⁾ La Lambda de Wilks permitió evaluar el poder discriminante del modelo resultante.

El modelo fue formulado como una combinación lineal de los valores de esas variables con una elevada contribución a la diferenciación de los grupos. La validación cruzada de *Leave-one-out* (LOOCV)⁽¹⁴⁾ se utilizó para evaluar el rendimiento y potencia clasificatoria del modelo FLDA. En este estudio, el modelo FLDA fue construido a partir de un set de datos de N -1 mujeres y la mujer excluida se clasificó utilizando el modelo. Por lo tanto, 51 pruebas fueron utilizadas para evaluar la consistencia de la clasificación.

Resultados

Un total de 51 mujeres fueron incluidas en este estudio. El análisis cualitativo de PCA reveló que la combinación de variables clínicas y de laboratorio proporciona un espacio de separación para ambos grupos y este hecho es claramente visible desde el gráfico PCA de los dos primeros componentes. Los vectores mostraron que las principales fuentes de diferenciación entre los dos grupos estudiados fueron aportadas principalmente por el MDA, la proteinuria y el edema. Sorprendentemente, GSH y CAT no contribuyeron a la aglutinación de sujetos en los grupos, sin embargo, contribuyeron a la diferenciación intra-grupo. En menor medida, otras fuentes de diferenciación provinieron de PT, LDH, TG, WG y UA.

El *plots*scatter de las dimensiones 1 y 2 en la *matrix score* fue calculada por el PCA, mostrando un espectro que fue usado para la elaboración del modelo FDA. Los círculos rojos representan el espectro para las gestantes sanas y los verdes para el grupo de PE respectivamente (Fig. 1).



Abreviatura.: AE, abortos espontáneos; ALT, transaminase glutámico pirúvica; APF, antecedentes patológicos de preeclampsia; AU, ácido úrico; BT, bilirrubina total; CAT, catalasa; COL, colesterol; ED, edema; GSH, glutatión reducido; HT, hábitos tóxicos; LDH, lactate deshidrogenasa; MDA, malonilaldehído; NP, paridad; PR, proteinuria; PT, proteínas totales; TG, triglicéridos; WG, ganancia de peso.

Fig. 1 - Análisis cualitativo de PCA.

El análisis discriminante identificó 5 de los 17 parámetros como discriminadores significativos de preeclampsia ($p < 0,001$): MDA, LDH, GSH, TP y TG. Este resultado está en concordancia con el del PCA. La función discriminante canónica obtenida de fue:

$$D = 1,702 - 0,706 (\text{GSH}) + 0,454 (\text{MDA}) + 0,389 (\text{TG}) - 0,093 (\text{PT}) + 0,007 (\text{LDH})$$

Donde (X) representa la concentración del metabolito correspondiente. La tabla 1 muestra los resultados de la FLDA.

Tabla 1 - Variables introducidas en la función discriminante acorde al F exacto

Paso	Introducidas	Lambda de Wilks							
		Estadístico	gl1	gl 2	gl 3	F exacta			
						Estadístico	gl1	gl 2	Sig.
1	Malonildialdehido	0,230	1	1	49,000	164,241	1	49,000	0.000
2	Lactato deshidrogenasa	0,156	2	1	49,000	129,707	2	48,000	0.000
3	Proteínas totales	0,107	3	1	49,000	130,560	3	47,000	0.000
4	Glutación reducido	0,092	4	1	49,000	113,965	4	46,000	0.000
5	Triglicéridos	0,083	5	1	49,000	99,422	5	45,000	0.000

La matriz de confusión mostró que el 100 % de los casos originalmente agrupados se clasificaron correctamente, mostrando una especificidad y sensibilidad del 100 %. El alto valor de la correlación canónica (95,8 %) también indica la membresía adecuada de las mujeres embarazadas en los grupos establecidos a priori por criterios de expertos. El elevado autovalor asociado a la función discriminante (11,047) explica el 100 % de la varianza en el conjunto de datos (Tabla 2).

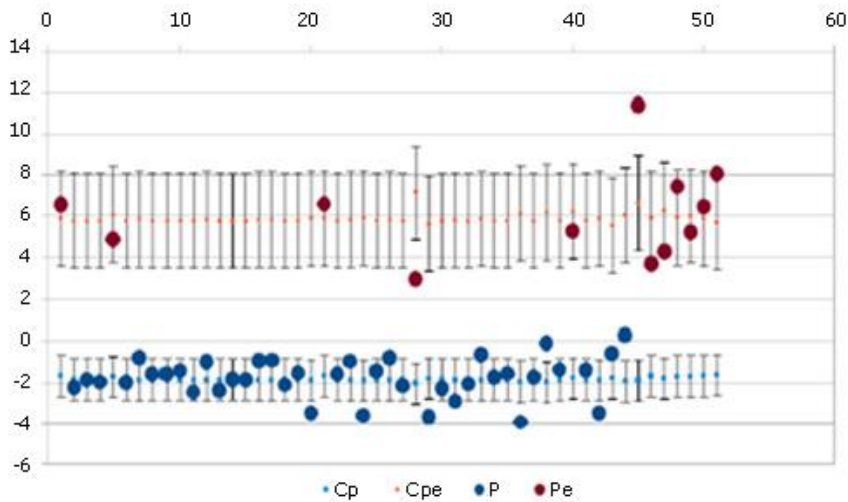
Tabla 2 – Autovalor asociado a la función discriminante

Función	Autovalor	% de varianza	% acumulado	Correlación canónica
1	11,047 ^a	100,0	100,0	0,958

Nota: Se ha empleado la primera función discriminante canónica en el análisis

Indicador η^2 de bondad de ajuste a los datos del modelo obtenido (η^2 : coeficiente de correlación obtenida de la regresión entre la variable de dicotomía) que indica la pertenencia al grupo y las puntuaciones discriminantes.

Los centroides, como punto medio de la distribución de las puntuaciones individuales de los grupos, resumen la mejor clasificación. En nuestra función discriminante los centroides de los grupos mostraron valores distantes entre embarazadas sanas (-1,807) y preeclámpticas (5,873). Esto demostró la contribución en mayor medida al poder discriminante de la función. El CV mostró que todos los casos fueron correctamente clasificados. La figura 2 muestra la distribución de los índices discriminantes (ID) obtenidos para cada análisis de LOOCV alrededor de los centroides, representando a cada clase. La dispersión alrededor de los centroides es menor en mujeres embarazadas sanas que en las de PE y la mayoría de los sujetos se encuentran en el intervalo de 1SD. Un comportamiento similar a fue obtenido a partir del modelo FLDA en todo el conjunto de datos para cada ejecución de LOOCV (Fig. 2).



Cp – Centroide del grupo de gestantes sanas, Cpe – Centroide del grupo de PE, P – Clase de gestante sana (ID), Pe –clase de PE (ID), las barras representan las DS para cada grupo.

Fig. 2 - Representación gráfica del método *leaveoneout* (LOO).

Discusión

La MDA resultó el componente metabólico de mayor importancia, contribuyendo sustancialmente a la diferenciación entre grupos. Su papel ha sido demostrado tanto en PCA como en análisis discriminante. Varios autores^(15,16) han destacado la utilidad de este

metabolito como marcador de la peroxidación lipídica. Su contribución a la varianza en PCA y la inclusión en el modelo tiene un significado valioso en la utilidad del modelo. El análisis FLDA también incluye a los TG en la función discriminante. El alto valor de los coeficientes obtenidos para el modelo FLDA refuerzan el papel de GSH, MDA y TG en la clasificación. Está, por tanto, en correspondencia con los resultados obtenidos por estos investigadores en relación con la influencia del proceso de peroxidación lipídica en esta entidad.

El GSH es más afectado por metabolismo inherente a los cambios que se producen durante la gestación que los de la PE, tal como lo demuestra el PCA. Sin embargo, resulta un valioso parámetro como indicador de estrés oxidativo en mujeres embarazadas y podría ayudar a prevenir el sobreajuste de FLDA. La combinación del GSH con el MDA en la función discriminante descubre la relación oculta de la variabilidad de los datos y estos metabolitos, reforzando la hipótesis del papel que juega el estrés oxidativo en la patogenia de la PE.

La LDH, a pesar de estar incluida en la función discriminante, muestra un pequeño coeficiente (0,007). Desde el punto de vista biológico, esta es una enzima que está relacionada con el metabolismo de la glucosa. Tal vez los cambios en su actividad o concentración podrían estar correlacionados con un desequilibrio energético u otras complicaciones (daño microangiopático) en lugar de un desequilibrio redox en los grupos estudiados.

El PCA resultó un valioso método para la exploración de datos iniciales, al aportar la contribución de cada variable. Este trabajo complementa la investigación previa de los autores utilizando PCA.⁽¹⁷⁾ La disminución del valor de Lambda de Wilks (0,083) aseguró que la matriz de covarianza es una buena representación de las variables que contribuyen a la discriminación de los grupos y muestra que las funciones del modelo tienen una buena correlación con ellas.

El uso de métodos estadísticos multivariantes ayuda a descubrir información subyacente útil para procesos de modelado y efectos, por ejemplo, la clasificación de muestras y cuáles variables varían en los estados de enfermedad en comparación con el estado saludable. Además, el FLDA usando un conjunto reducido de las variables de PCA, dan como resultado un modelo que separa claramente los estados de preeclampsia y el grupo control. En este sentido, el PCA ayuda en la búsqueda de las variables más influyentes del conjunto de características maternas reflejadas en entrevistas y registros clínicos, así como los marcadores moleculares que podrían incluirse como indicadores predictivos en

estudios posteriores. *Malihe*⁽¹⁸⁾ mostró un estudio para predecir la preeclampsia solo por los perfiles de hemoglobina a través de análisis discriminante longitudinales y concluyó que los niveles de hemoglobina pueden usarse para predecir preeclampsia. Otro estudio⁽¹⁹⁾ fue dirigido a determinar si las mujeres preeclámpticas desarrollaban anomalías en hemoglobinas menores, enzimas glucolíticas u otros componentes de la sangre. Estos autores incluyen dentro de la función discriminante el LDL. Se conoce que estas lipoproteínas son más susceptibles a los ataques oxidativos, por lo que podría ser un buen candidato como predictor de la PE.

El método LOOCV contribuyó con una valiosa fuente de información al proporcionar a cada muestra un peso estadístico equivalente en el análisis discriminatorio, sin necesidad de proporcionar un test y la validación de casos. También asegura optimizar el modelo para reducir la necesidad de muestras disponibles de un gran número de muestras. En este sentido, las ejecuciones muestran que el efecto de excluir cada embarazada no está afectando el comportamiento del modelo. La mayoría de los casos restantes en el intervalo 1 de desviación estándar (DS) señala la robustez del poder clasificatorio del mismo.

Es importante resaltar que una región de riesgo podría definirse entre los dos centroides. Estudios prospectivos actuales se están llevando a cabo para probar la correlación con la información clínica. El modelo predictivo resultante muestra una alta sensibilidad y especificidad (ninguna gestante con PE fue clasificada como saludable).

El diagnóstico de laboratorio de la PE ha revolucionado en los últimos años, con métodos que evalúan el daño placentario⁽²⁰⁾ y molecular.⁽²¹⁾ Estos métodos utilizan biomarcadores placentarios como: proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) y estudios de asociación genética (Gen: G-A 506). Aunque estos marcadores son los elegidos por su alta especificidad y sensibilidad, los marcadores metabólicos que se proponen podrían brindar una ayuda precisa e inmediata en el diagnóstico, tal como se ha demostrado en este trabajo. El uso de estas pruebas de laboratorio convencionales en la salud primaria y secundaria, combinados con análisis de tipo multivariado podrían proporcionar valiosas herramientas que ayuden a los expertos en la evaluación de gestantes desde la captación. Este estudio destaca la relevancia del modelo propuesto, reforzando la hipótesis de que estos metabolitos, determinados de forma rutinaria, podrían utilizarse para detectar la aparición o el riesgo de PE. Se realizan estudios actuales para validar esta hipótesis, basados en la sensibilidad y efectividad del modelo, los cuales serán posteriormente publicados.

Conclusiones

La contribución y relación de algunas variables en la fisiopatología de la preeclampsia es mejorada en gran medida con el empleo de métodos multivariados. La inclusión de la MDA y GSH en el modelo discriminante proporciona una herramienta para probar la implicación del estrés oxidativo en su fisiopatología.

El modelo propuesto puede considerarse apropiado para clasificar los casos de preeclampsia en nuestras condiciones y mostrar a los biomarcadores como buenos candidatos para la clasificación y como potenciales indicadores predictivos de preeclampsia.

Referencias bibliográficas

1. Colectivo de autores. La morbilidad materna extremadamente grave, un reto actual para la reducción de la mortalidad materna. Cuba: Ed. Molinos Trade S.A.; 2012.
2. Álvarez PL, Acosta M, Delgado JJ. Arterial hypertension and pregnancy. En: Sánchez ST. Obstetricia y Ginecología, Vol. 2. Ed. Cuba: Ed. Ciencias Médicas; 2014; p. 321-2.
3. Rani N, Dhingra R, Singh Arya D, Kalaivani M, Bhatla N, Kumar R. Role of oxidative stress markers and antioxidants in the placenta of preeclamptic patients. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2010;36(6):1189–94.
4. González MJ, Bosco BC, Rodrigo SR, Parra CM. VEGF en capa muscular de vasos placentarios: Expresión en Pre-eclampsia y asociación con Status Antioxidante. Chile: Rev. ANACEM. 2010;4.
5. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing Risks Model in Early Screening for Preeclampsia by Biophysical and Biochemical. Markers Fetal Diagn Ther. 2013;33:8–15.
6. Merchante LFS, Grandvalet Y, Govaert G. An efficient approach to sparse linear discriminant analysis. ArXiv preprint arXiv. 2012;1206-6472.
7. Ebrahimzadeh F, Hajizadeh E, Vahabi N, Almasian M, Bakhteyar K. Prediction of unwanted pregnancies using logistic regression, probity regression and discriminant analysis. Med J Islam Repub Iran. 2015;Vol.29:264.
8. Gunay B, Parlattan U, Seyma S, Gunel T, Benian A, Kalelioglu I. Investigation of Preeclampsia Using Raman Spectroscopy. Hindawi Publishing Corporation Spectroscopy: An International Journal. 2012;27:239–52.

9. Atamer Y, Kocyigit Y, Yokus B, et al. Lipid peroxidation, antioxidante defense, status of tracemetals and leptin levels in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;119:60-6.
10. Ecobichon DJ. Glutathione depletion and resynthesys in laboratory animals. *Drug Chem Toxicol.* 1984;7(4):345-65.
11. Lujan L, Gil L, Martínez G, Giuliani A, González I, Tarinas A, et al. Effects of increase micronutrients intake on oxidative stress indicators in HIV/AIDS patients. *Int J Vit Nut Res.* 2005;75(1):19-27.
12. Esterbauer H, Cheeseman KH. Determination of aldehyd lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. *Meth Enzymol.* 1990;186:407-21.
13. Brereton RG. *Applied Chemometrics for Scientists.* John Wiley & Sons, Chichester UK; 2007.
14. Zhi-Hua M, Jian-Hua Y, Xue-Xi Z, Xiao W, Yang X. Discrimination of healthy and osteoarthritic articular cartilage by Fourier transform infrared imaging and Fisher's discriminant analysis. *Biomedical Optics Express.* 2016;7(2):59-67.
15. Atiba A, Abbiyesuku F, Oparinde DP, Niran-Atiba T, Akindele RA. Plasma Malondialdehyde (MDA): An Indication of Liver Damage in Women with Pre-eclampsia. *Ethiop J Health Sci.* 2016;26(5).
16. Kaur G, Mishra S, Sehgal A, Prasad R. Alterations in lipid peroxidation and antioxidant status in pregnancy with preeclampsia. *Mol Cell Biochem.* 2008;313:37-44.
17. Cruz H, León M, Caceres A, López R, Álvarez E. Análisis Multivariado a partir del estado redox asociado a la Pre-eclampsia. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología.* 2017;43(3).
18. Malihe N, Soghrat F, Hamid A, Farid Z, Noorosadat K, Nastaran S. Longitudinal Discriminant Analysis of Hemoglobin Level for Predicting Pre-eclampsia. *Iran Red Crescent Med J.* 2015 March;17(3):e19489.
19. Braun KP, Gant NF, Olson CM, Parisi V, Forrest KA, Peterson CM. A discriminant function for preeclampsia: case-control study of minor hemoglobins, red cell enzymes, and clinical laboratory values. *Am J Perinatol.* 1997;14(5):297-302.
20. Baschat AA, Magder LS, Doyle LE, et al. Prediction of preeclampsia utilizing the first trimester screening examination. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211:514:e1-7.

21. Carrillo ER, Sánchez ZM. Bases moleculares de la pre-eclampsia- eclampsia. Rev Invest Med Sur Mex. 2013;20(2):103-9.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de ningún tipo con la elaboración de este documento.

Contribución de los autores

Haydée Cruz Vadell y Aglae Cáceres Dieguez (contribución en la concepción del estudio, recolección y análisis de datos).

Reinaldo López Barroso (participación en la redacción y revisión del manuscrito).

Eloy D. Álvarez Guerra (contribución en la concepción del estudio, obtención de la aprobación ética, supervisión de la recopilación de datos y análisis estadísticos, redacción y revisión del manuscrito).

Todos los autores aprobaron el manuscrito final.