

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**VALOR PRONÓSTICO DEL ÁCIDO ÚRICO Y SU RELACIÓN
CON PREECLAMPSIA**

GUSTAVO ADOLFO XEC ZACARIAS

Tesis

**Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ginecología y Obstetricia
Para obtener el grado de
Maestro en Ciencias en Ginecología y Obstetricia**

Febrero de 2014



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El Doctor: Gustavo Adolfo Xec Zacarías

Carné Universitario No.: 100020001

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro en Ciencias en Ginecología y Obstetricia, el trabajo de tesis "**Valor pronóstico del ácido úrico y su relación con preeclampsia**"

Que fue asesorado: Dr. Jesen Avishaí Hernández Sí MSc.

Y revisado por: Dr. Julio César Fuentes Mérida MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para marzo 2014.

Guatemala, 13 de febrero de 2014



Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.

Director

Escuela de Estudios de Postgrado



Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.

Coordinador General

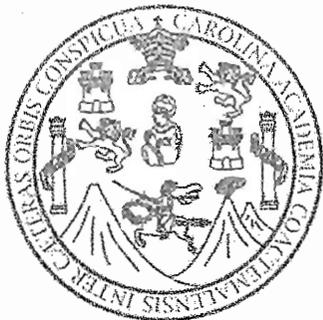
Programa de Maestrías y Especialidades

/lamo

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala

Tels. 2251-5400 / 2251-5409

Correo Electrónico: especialidadesfacmed@gmail.com



Quetzaltenango 11 de Julio del 2013

Doctor

Julio Fuentes

Coordinador Especifico de Programas de Post-Grado

Universidad de San Carlos de Guatemala

Hospital Nacional de Occidente

Presente

Estimado Dr. Fuentes:

Por este medio le informo que revisé el contenido del Informe Final de Tesis con el título: "valor pronóstico del ácido úrico y su relación con preeclampsia" del Dr. Gustavo Adolfo Xec Zacarias el cual apruebo por llenar los requisitos solicitados por el Post-Grado de Ginecología y Obstetricia de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Sin otro particular me despido de usted.

Atentamente,

Dr. Jesen Hernández

Asesor de Tesis

Ginecología y Obstetricia

Hospital Nacional de Occidente.

Dr. Jesen A. Hernández
Msc. GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
Col. 9594

c.c. File



**ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADOS
FACULTAD DE MEDICINA UNIVERSIDAD
DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
HOSPITAL NACIONAL DE OCCIDENTE
QUETZALTENANGO**

Oficio No.68-2013
Quetzaltenango 11 de julio del 2013

**Doctor
Jesen Hernández
Docente Responsable
Maestría de Ginecología y Obstetricia
Edificio.**

Respetable Dr. Hernández:

De manera atenta me dirijo a usted, deseándole toda clase de éxitos en sus labores diarias. Así mismo me permito informarle que he revisado y aprobado el trabajo de tesis titulado: "VALOR PRONOSTICO DEL ACIDO URICO CON PRECLAMPSIA, HOSPITAL NACIONAL DE OCCIDENTE 2011" a cargo de la Dr. Gustavo Adolfo Xec Zacarías, de la Maestría en Ginecología y Obstetricia del Hospital Nacional de Occidente, para dar cumplimiento al Normativo y Manual de Procedimientos de la Escuela de Estudios de Postgrado, de la Facultad de Ciencias Medicas

Agradeciendo la atención a la presente me suscribo de usted, atentamente.

EN BUSCA DE LA EXCELENCIA ACADEMICA

"Id y Enseñad a Todos"

**Vo. Bo. DR. JULIO FUENTES MERIDA MSC.
COORDINADOR ESPECÍFICO
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POST GRADO
HOSPITAL NACIONAL DE OCCIDENTE**



AGRADECIMIENTOS

- A nuestro padre celestial por permitirme vivir cada día, en la constante búsqueda del servicio de los demás.
- A mis padres Felipe Xec Puac y Ángela Zacarías por la vida que me han dado y regalarme los mejores ejemplos de constancia, perseverancia, responsabilidad y entrega.
- A mis hermanos Marlon Xec y Rosangela Xec por el cariño y aprecio que me tienen.
- A mi familia; esposa e hijo Lucrecia Tezó y Evan Fernando porque son el pilar y luz de mi vida, y el que cada día me recuerdan que es por la familia se debe actuar con fe y entusiasmo.
- A mis colegas del posgrado, porque juntos luchamos en este caminar para alcanzar las metas propuestas.
- A mi asesor de Tesis Dr. Jesen Hernández por su valiosa colaboración en mi formación como profesional.
- Al Departamento de Ginecología y Obstétrica del Hospital Nacional de Occidente “San Juan De Dios” por brindarme la oportunidad de formarme como especialista.
- Al Hospital nacional de Occidente “San Juan de Dios”, donde convergen muchos maestros y pacientes; siendo día a día la fuente de conocimiento vivo que permite consolidar la experiencia que servirá para mi ejercicio profesional.

RESUMEN

I INTRODUCCION.....	1
II ANTECEDENTES.....	2
2.1 estudios relacionados.....	2
2.2 Situación geográfica Hospital Nacional de Occidente.....	3
2.3 Ácido Úrico.....	4
2.4 Efectos del ácido úrico en el desarrollo vascular placentario.	6
2.5 efectos potenciales de ácido úrico en la vasculatura materna.....	7
2.6 Feed-Forward ciclo de producción de ácido úrico en la preeclampsia.....	9
2.7 Hiperuricemia como criterio diagnóstico y terapéutico.....	9
2.8 Hiperuricemia como factor del pronóstico obstétrico.....	10
2.9 Preeclampsia.....	13
III OBJETIVOS.....	25
3.1 General.....	25
IV MATERIAL Y MÉTODOS.....	26
4.1 Tipo de estudio.....	26
4.2 Población.....	26
4.3 Recursos Humanos.....	26
4.4 Recursos Físicos.....	26
4.5 Criterios de Inclusión.....	26
4.6 Criterios de Exclusión.....	26
4.7 Variables.....	27

4.8 Operativización de variables.....	27
V RESULTADOS.....	29
5.1 Grafica I.....	29
5.2 Grafica II.....	29
5.3 Grafica III.....	30
5.4 Grafica IV.....	30
5.5 Grafica V.....	31
5.6 Grafica VI.....	31
5.7 Grafica VII.....	32
5.8 Grafica VIII.....	32
5.9 Grafica IX.....	33
5.9.1 Grafica X.....	33
5.9.2 Grafica XI.....	34
5.9.3 Grafica XII.....	34
5.9.4 Grafica XIII.....	35
5.9.5 Grafica XIV.....	35
5.9.6 Grafica XV.....	36
VI DISCUSIÓN Y ANÁLISIS.....	37
6.1 Discusión de resultados.....	37
6.2 Conclusiones.....	40
6.3 Recomendaciones.....	41
VII REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	42
VIII ANEXOS.....	44

INDICE DE GRAFICAS

Grafica No. 1.....	29
Grafica No. 2.....	29
Grafica No. 3.....	30
Grafica No. 4.....	30
Grafica No. 5.....	31
Grafica No. 6.....	31
Grafica No. 7.....	32
Grafica No. 8.....	32
Grafica No. 9.....	33
Grafica No. 10.....	33
Grafica No. 11.....	34
Grafica No. 12.....	34
Grafica No. 13.....	35
Grafica No. 14.....	35
Grafica No. 15.....	36

Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de ciencias medicas
Escuela de estudios de Pos grado
Maestría en Ginecología y Obstetricia
Hospital Nacional De Occidente.
Autor: Gustavo Adolfo Xec Zacarías

RESUMEN

VALOR PRONÓSTICO DEL ÁCIDO ÚRICO Y SU RELACIÓN CON PREECLAMPSIA, HOSPITAL NACIONAL DE OCCIDENTE, 2,011.

Objetivos: Determinar el valor pronóstico del ácido úrico en la Preeclampsia, y a qué nivel el ácido úrico nos indicaría compromiso clínico

Diseño del estudio: observacional-prospectivo.

Población de estudio: todas las pacientes embarazadas que consultaron e ingresaron al hospital Nacional de occidente que fueron diagnosticadas con Preeclampsia, tanto leves como severas, pacientes con hipertensión crónica más Preeclampsia sobre agregada, en el año 2011, de las cuales se diagnosticaron 288 pacientes que cursaban con Preeclampsia en sus diferentes clasificaciones, de las cuales se evaluaron cada uno de los expedientes clínicos de las pacientes.

Los trastornos hipertensivos del embarazo, en conjuntos estos trastornos, entre ellos la Preeclampsia, complican el 5 al 10% de todos los embarazos,

podemos observar que de las 288 pacientes que cursaron con Preeclampsia 159 pacientes no tenían una hiperuricemia considerable arriba de 7 mg/dl, y en 107 pacientes si tuvieron un nivel de ácido úrico por arriba de los 7 mg/dl, y de las pacientes con hipertensión crónica más Preeclampsia sobre agregada 8 pacientes no tuvieron hiperuricemia y 14 de ellas cursaron con hiperuricemia considerable, de este grupo de 159 pacientes que no cursaron con hiperuricemia, el 80.5 % no se complicaron y solo el 19,5 % si tuvieron complicaciones.

Como también podemos mencionar que de las 107 pacientes que sí tuvieron una hiperuricemia considerable, se observó complicaciones alrededor del 59.8 %, con una razón de prevalencia de 3, el cual nos indica que las pacientes con preeclampsia con hiperuricemia tienen 3 veces más riesgos de presentar complicaciones, con una sensibilidad y especificidad de 67.36% y 74.83% respectivamente.

Pudiendo observar que las complicaciones que se presentaron en esta pacientes, se dieron en el grupo que tenían una hiperuricemia (> 7 mg/dl), siendo el rango observado en el cual se presentó las mayores complicación con respecto al ácido úrico el de 9 a 10.9 mg/dl en un numero de 28 pacientes, por lo que se puede considera que el ácido úrico es un factor pronostico en estas pacientes para que cursen con alguna complicación siendo las más frecuentes el Sx de HELLP, o eclampsia y con un resultado fetal pobre.

Teniendo en cuenta que trabajos recientes sugieren que la hiperuricemia participa en el desarrollo de la hipertensión y del síndrome materno (28), sabiendo que la hiperuricemia es el efecto principal de una disminución de la excreción renal por disminución de la filtración glomerular, como también puede haber una producción excesiva de ácido úrico por la placenta isquémica, y que a menudo la elevación del ácido úrico es previa al desarrollo de la hipertensión y de la proteinuria, relacionándola con un mal pronóstico, sugiriendo que el ácido úrico pudiera tener un papel causal. (28).

University of San Carlos of Guatemala
Faculty of Medical Sciences
Pos School degree studies
Master of Gynecology and Obstetrics
National Hospital West.
Author: Gustavo Adolfo Xec Zacarías

Uric Acid FORECAST VALUE AND ITS RELATIONSHIP WITH PREECLAMPSIA, WESTERN NATIONAL HOSPITAL, 2,011.

Objectives: To determine the prognostic value of uric acid in preeclampsia, and at what level the uric acid would indicate clinical commitment

Study Design: Observational, prospective.

Study population: all pregnant patients who consulted and entered the National Hospital of the West who were diagnosed with preeclampsia, both mild and severe, most patients with chronic hypertension Preeclampsia on aggregate, in 2011 , of which 288 patients were diagnosed with preeclampsia were enrolled in different classifications, which were evaluated for each of the clinical records of the patients.

Hypertensive disorders of pregnancy, sets these disorders, including Preeclampsia complicates 5 to 10% of all pregnancies.

we can see that of the 288 patients who were enrolled 159 patients with preeclampsia had no significant hyperuricemia above 7 mg / dl, and in 107 patients if they had a uric acid level above 7 mg / dl, and patients with Preeclampsia chronic hypertension on aggregate plus eight patients had no hyperuricemia and 14 are regularly associated with hyperuricemia considerably from this group of 159 patients studied had no hyperuricemia, 80.5% and not complicated if only 19.5% had complications.

As we also noted that of the 107 patients who did have significant hyperuricemia, complications observed around 59.8%, with a prevalence reason of 3, which indicates that patients with preeclampsia with hyperuricemia has 3 times more risk of complications with a sensitivity and specificity of 67.36% and 74.83% respectively.

Can observe that the complications that occurred in this patient were in the group that had hyperuricemia (> 7 mg / dl), with the range observed in which it had the highest complication regarding the uric acid from 9 to 10.9 mg / dl in a number of 28 patients, so it can be considered that uric acid is a prognostic factor in these patients for any complications enrolled with the most frequent being Sx HELLP, or eclampsia and fetal outcome poor. Considering that recent work suggests that hyperuricemia involved in hypertension development and maternal syndrome (28), knowing that hyperuricemia is the main effect of decreased renal excretion decreased glomerular

filtration can also have an excessive production of uric acid by the ischemic placenta, and often the uric acid increase prior to the development of hypertension and proteinuria, linking with a poor prognosis, suggesting that uric acid may have a causal role. (28).

I INTRODUCCIÓN

La hipertensión durante el embarazo tiene una marcada influencia en la morbilidad y mortalidad materna y fetal^{1,2}. Hay evidencia de que la alteración en la invasión trofoblástica en las arteriolas espirales maternas desempeña un papel importante en la patogenia. Esta remodelación incompleta de la pared de las arterias espirales ocurre entre las 16 y 20 semanas del embarazo como resultado de una falla en la segunda ola de invasión trofoblástica^{8,9}.

El diagnóstico de la preeclampsia en sus fases iniciales puede ser difícil debido a que el único signo clínico es la hipertensión. Se han realizado muchos intentos para encontrar una prueba clínica y bioquímica al principio del embarazo, ya que los mecanismos patogénicos de la preeclampsia son totalmente diferentes de los de otras alteraciones del embarazo, y la fisiopatología de la preeclampsia incluye el daño endotelial¹³.

Aproximadamente un 30-60% de las preeclámplicas muestran evidencias de afección renal con concentraciones elevadas de ácido úrico y creatinina⁵. Hay una asociación entre las concentraciones elevadas de ácido úrico y la preeclampsia/eclampsia, y se ha sugerido que las concentraciones de ácido úrico son el indicador más sensitivo de preeclampsia y eclampsia disponibles para los clínicos⁶. Se desconoce si la causa del incremento de la concentración de ácido úrico en la preeclampsia es secundaria a un verdadero daño tubular debido a la vasoconstricción e isquemia vascular, o a una adaptación funcional pura a la hipovolemia bien reconocida que produce la enfermedad^{11,18}. Muchos investigadores han documentado la correlación entre la hiperuricemia, la gravedad de la enfermedad y la morbilidad neonatal, y encontraron que el ácido úrico era un predictor de bajo peso al nacer mejor que otros parámetros^{15,22}.

La prueba más antigua, y probablemente la más estudiada, diferente de la determinación de la proteinuria, es la concentración de ácido úrico¹³. A pesar del gran número de informes sobre el ácido úrico en las preeclámplicas, se conocen pocos datos con relación a las concentraciones del ácido úrico y la gravedad de la preeclampsia.

El objetivo de la investigación es establecer las concentraciones de ácido úrico en pacientes con preeclampsia y eclampsia.

II ANTECEDENTES

Se han realizado varios estudios con respecto al ácido úrico, uno de ellos es el que se realizó en el Departamento de Epidemiología de la Universidad de Pittsburgh, Pittsburgh, PA, EE.UU. en el año 1997 donde se describe que la hiperuricemia es una de las primeras observaciones y más consistentes en los embarazos con preeclampsia señaló. Mientras que las concentraciones elevadas de ácido úrico que circula no son uniformemente vistas en todas las mujeres con preeclampsia, que parecen identificar un subgrupo de mujeres con preeclampsia que están en mayor riesgo de morbilidad materna y fetal. Además, la hiperuricemia en mujeres embarazadas sin proteinuria es al menos tan buena predictor de morbilidad fetal como la hipertensión y proteinuria.

En la Clínica e investigación en ginecología y obstetricia, ISSN 0210-573X, Vol. 35, Nº. 5, 2008 se estudiaron las concentraciones de ácido úrico en pacientes con preeclampsia y eclampsia. Se incluyó a 30 pacientes con preeclampsia leve (grupo A), 30 pacientes con preeclampsia grave (grupo B) y 30 pacientes con eclampsia (grupo C). El grupo control fue seleccionado por tener una edad y un índice de masa corporal similares a los de los grupos en estudio y consistió en 35 embarazadas sanas (grupo D). Las muestras de sangre para la determinación de ácido úrico se recolectaron en todas las pacientes antes del parto e inmediatamente después del diagnóstico en los grupos de estudio.

Donde se observaron diferencias significativas en la edad gestacional en el momento del parto entre los grupos B y C comparado con el grupo control, y en los promedios de presión arterial sistólica y diastólica entre los 3 grupos de pacientes en estudio y los controles ($p < 0,05$). Las concentraciones de ácido úrico plasmáticas mostraron diferencias estadísticamente significativas en las pacientes del grupo A, B y C, comparado con las controles normotensas ($p < 0,05$). Se observó una correlación positiva significativa con la proteinuria en 24 h, alanina-aminotransferasa, aspartato-aminotransferasa y lactato deshidrogenasa ($p < 0,05$). También se observó una correlación negativa significativa con las plaquetas ($p < 0,05$).

Las complicaciones más frecuentes asociadas a la preclampsia, son el desarrollo de eclampsia, síndrome de Hellp, falla renal, accidente cerebro vascular y muerte materna. Según Farag y Col (2004) el 40-80% de las muertes maternas se deben a preclampsia/eclampsia. Todas estas complicaciones, se agravan ante la presencia de un cuadro severo temprano de preclampsia; la hiperuricemia juega un rol importante como condicionante de severidad de preclampsia; Power y col (2006) evaluaron los cambios del ácido úrico a través del embarazo, realizaron un estudio de casos y controles conformado por 215 mujeres, el grupo control consistió en 116 mujeres con embarazos normales sin complicaciones y sin hiperuricemia y el grupo de casos conformado por 99 gestantes, 64 desarrollaron preclampsia, 27 con hiperuricemia y 37 sin hiperuricemia y 35 presentaron hipertensión gestacional con hiperuricemia; los resultados arrojaron que las embarazadas con hiperuricemia

elevaron los niveles de ácido úrico a partir de las 25 semanas de gestación en comparación con la que no presentaron hiperuricemia. Estableciendo que las mujeres con preclampsia e hiperuricemia tienen una forma más severa de la enfermedad y con un aumento de los partos pretérminos. El estudio se llevó a cabo en el Magee-womens del hospital de Pittsburg, Estados Unidos.

Roberts y cols (2005), realizaron un estudio de hipertensión en combinación con hiperuricemia y/o proteinuria, en mujeres nulíparas estimaron los niveles de ácido úrico para establecer el factor pronóstico de este en las complicaciones maternas como en las fetales, finalmente concluyeron que en ausencia o presencia de proteinuria la adición de hiperuricemia a la preclampsia y a la hipertensión gestacional identifica a las mujeres con una forma más severa del cuadro hipertensivo.

Contexto del Hospital Regional de Occidente

Fundado en 1840 y ubicado actualmente en la 0 Calle 36-40 zona 8, Labor San Isidro, -Quetzaltenango, Guatemala.

En 1840, un grupo de vecinos quetzaltecos y religiosos inició las gestiones para su fundación, en 1843 se le dio el nombre de Hospital General "San Juan de Dios". Se ubicaba donde hoy se encuentra la sede de la Policía y el Hogar San Vicente de Paul, en la 14 avenida y calle Rodolfo Robles, de la zona 1. Fue absorbido por el Estado en 1945.

Al crecer su prestigio y número de pacientes se hizo necesaria la construcción de un nuevo edificio. Éste se finalizó en 1978, en la Labor San Isidro, zona 8 de Xela; sin embargo, quedaría abandonado por casi veinte décadas. Por alteraciones estructurales. Se trasladó el 12 de marzo en 1996 por problemas técnicos y falta de equipo en las antiguas instalaciones, ya con el nombre de Hospital Regional de Occidente. Donde actualmente sus servicios son requeridos por nacionales y extranjeros. Y se convirtió en hospital escuela que incluye estudiantes de pregrado paramédicos y postgrados.

El Hospital Regional de Occidente se ubica en el nivel tres de atención, según la Clasificación del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Es uno de los 43 hospitales que existen a nivel nacional. Es uno de los 13 hospitales que tienen la categoría de Regional en Guatemala. Atiende diversas especialidades médicas, en Emergencia, Consulta Externa, Encamamiento.

En el año 2009 fue declarado Hospital Solidario, uno de los 9 que existen a nivel nacional. El Hospital Regional de Occidente, es un centro de referencia para pacientes del Suroccidente del país, solicitan sus servicios también personas procedentes de México, El Salvador, Honduras, Nicaragua, Belice y otras partes del mundo entero.

El hospital maneja un presupuesto de Q55 millones al año, de los cuales el 70 por ciento es para el pago de salarios y solo el 30 por ciento cubre los gastos esenciales, a pesar de que su área de influencia es de 8 departamentos, por lo que su cobertura abarca 4 millones de habitantes incluidos los 678 mil locales. Las instalaciones del hospital Nacional de Occidente se estrenaron en 1996, aunque su inauguración y equipamiento fue 12 años antes, de tal manera que cuando empezó a funcionar dicho equipo ya había perdido su vida útil, asegura Luis Acevedo, director del centro asistencial.

2.3 Ácido Úrico

El ácido úrico es un producto de degradación de las purinas catalizada por la enzima xantina deshidrogenasa / xantina oxidasa (XDH / XO). XDH se convierte en su XO forma oxidasa por diversos estímulos como la isquemia [4]. Purina metabolismo por parejas XO la producción de ácido úrico con la producción del radical superóxido libres ($O_2^{\cdot-}$) y está implicado como factor que contribuye al estrés oxidativo [3]. XDH / XO se encuentra en la mayoría de los tejidos sino que se concentra en el hígado y el intestino. Recientemente, una población circulante de XO se ha identificado que se incrementa dramáticamente después de dañar el tejido isquémico [4]. El aumento de ácido úrico circulante acompaña insultos similares [4]. Se especula que circulan XO puede unirse al endotelio y conducir a daño oxidativo local [14].

La mayoría de los mamíferos poseen la enzima uricasa, que descompone el ácido úrico en alantoína, un producto no tóxico excretado por el riñón. Los humanos y los grandes simios, sin embargo, no poseen uricasa y el aclaramiento de ácido úrico es dependiente en gran medida de la excreción renal [14]. El ácido úrico es mínimamente solubles y su concentración se mantiene relativamente baja en individuos sanos (<6,0 mg / dL). Sin embargo, incluso las concentraciones bajas de ácido úrico poseen la función biológica. El ácido úrico es un antioxidante del plasma capaz de barrido de superóxido, radical hidroxilo y oxígeno singlete [14]. También reduce nitrosilación de residuos de tirosina en las proteínas por el peroxinitrito y es capaz de mantener la actividad superóxido dismutasa [15], que ha demostrado tener efectos beneficiosos en algunos lugares. Por el contrario, el ácido úrico se puede llegar a ser un pro-oxidante (urato radical) en un entorno de disponibilidad comprometida antioxidante, particularmente reducido la disponibilidad de ascorbato [4]. El ácido úrico es también un mediador de la inflamación estimulando la producción de la proteína quimiotáctica de monocitos-1, IL-1 β , IL-6 y TNF- α [2] y [12].

Ácido úrico durante el embarazo

concentraciones de ácido úrico son influenciados por la dieta (proteínas es decir, alto y fructosa), consumo de alcohol, aumento de la renovación celular, defectos enzimáticos en el metabolismo de la purina o de la función renal alterada [3]. El estrógeno es uricosúrico y concentraciones de ácido úrico son más altos en los hombres y las mujeres post-menopáusicas [3]. En el embarazo las concentraciones de ácido úrico inicialmente caer 25-35% debido a los efectos del estrógeno, la ampliación del volumen sanguíneo y el aumento de la tasa de filtración

glomerular [4] . Sin embargo, las concentraciones se va elevando a los observados en mujeres no embarazadas de gestación plazo (4-6 mg / dL) [6] .

La hiperuricemia y la preeclampsia

Las concentraciones elevadas de ácido úrico se observaron por primera vez en mujeres con preeclampsia a finales de 1800. Desde entonces, numerosos informes han demostrado una relación entre las concentraciones de ácido úrico y la gravedad de la enfermedad [16] . Sin embargo, la utilidad clínica de la hiperuricemia en el manejo de la preeclampsia es motivo de controversia. Recientemente hemos examinado la relación de altas elevaciones de ácido úrico en las mujeres embarazadas hipertensas a los extremos de parto prematuro (en gran parte se indica el parto prematuro para el manejo de la preeclampsia) y la restricción del crecimiento [16] . La hiperuricemia estuvo presente en el 16% de las mujeres con hipertensión gestacional sin proteinuria y el 75% de las mujeres con diagnóstico clínico de EP. la hipertensión del embarazo con hiperuricemia se asoció con un exceso de estos resultados fetales adversos. El aumento de la frecuencia de parto prematuro y la restricción del crecimiento se presentó en mujeres hipertensas con elevada concentración de ácido úrico, incluso en ausencia de proteinuria.

En las mujeres que llegan a desarrollar preeclampsia [16] , la concentración de ácido úrico se eleva ya a los 10 semanas de gestación, un tiempo muy anterior a la presentación clínica de la enfermedad. Un aumento del ácido úrico a menudo precede a las manifestaciones clínicas de la enfermedad, incluyendo la tasa de filtración glomerular reducida [16] . Sin embargo, la hiperuricemia históricamente ha sido atribuido a disminución en el aclaramiento renal. El ácido úrico se filtra, se reabsorbe y es secretada por el riñón. La hipovolemia, un cambio temprano en la preeclampsia, aumenta la reabsorción de ácido úrico lo que puede aumentar las concentraciones séricas de ácido úrico. Sin embargo, el aumento de ácido úrico precede a la reducción del volumen plasmático [16] . El aumento de la producción de ácido úrico de la madre, del feto o la placenta tejidos a través de los tejidos desglose mayor (es decir, una mayor disponibilidad de sustrato) y / o aumento de la actividad XO también podría explicar el aumento de la concentración. Los estímulos específicos responsables de la actividad XO aumentado en las mujeres con preeclampsia no son claros. El posible papel de la lesión por isquemia-reperusión placentario, disminución de la capacidad antioxidante y el estrés oxidativo se discutirá más adelante.

De ácido úrico como factor patógeno vascular

La evidencia de un papel patogénico de ácido úrico está aumentando. En la hiperuricemia población no embarazada es un predictor independiente de enfermedad cardiovascular y renal en la población en general y en sujetos con hipertensión crónica [3] . El ácido úrico es también un marcador de eventos cardiovasculares adversos en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida [3] .

Los estudios experimentales también apoyan un papel patogénico para el ácido úrico. Las ratas experimentalmente hyperuricemic prestados a través de la administración de ácido oxonic, un inhibidor de la uricasa, desarrollar una lesión renal independientes de cristal y las enfermedades vasculares, además de la hipertensión glomerular y sistémica. La inhibición de elevaciones del ácido úrico farmacológicamente con alopurinol, un inhibidor de la xantina oxidasa, impidió que estos cambios [16].

2.4 Los efectos potenciales de ácido úrico en el desarrollo vascular placentario, estructura y función

De ácido úrico y de la placenta de desarrollo

El trofoblasto placentario modifica su fenotipo en el transcurso de la gestación, el cambio de una gran proliferación de un subtipo de células altamente invasivos. Esto permite un desarrollo adecuado de la placenta y la invasión de la decidua materna y las arteriolas espirales. Hasta la fecha no podemos encontrar estudios que examinan los efectos del ácido úrico en las células del trofoblasto. Nuestro análisis del impacto de ácido úrico en el crecimiento de la placenta y el desarrollo es especulativo y basado en similitudes fenotípicas y funcionales entre las células endoteliales y las células del trofoblasto [14]. El ácido úrico tiene un profundo efecto en la proliferación de células endoteliales y la migración, la inhibición de la proliferación inducida por el suero en las células HUVEC en un 50% y la inhibición de la migración HUVEC hasta en un 75% [7]. Estos efectos son el resultado directo de la absorción de ácido úrico por las células endoteliales como el tratamiento con probenecid, un inhibidor del transporte de aniones orgánicos, estos efectos atenuados [7].

Invasoras células adicionales citotrofoblasto veloso invaden las arteriolas espirales maternas asociadas con la remodelación vascular. El resultado es de gran diámetro, los vasos flácida sin respuesta muscular liso en la pared del vaso. En la preeclampsia este proceso regulado firmemente remodelación no se realiza adecuadamente, dando lugar comprometido oxígeno y nutrientes a la placenta. El óxido nítrico (NO) facilita la migración y la invasión del trofoblasto tanto in vitro como en modelos animales [14] y [16]. Por otra parte, eNOS está presente en las células invasoras citotrofoblasto [14]. El ácido úrico reduce la producción de NO en las células endoteliales [4] y un efecto similar en trofoblasto, puede modificar el fenotipo invasivo y migratorio de las células del trofoblasto. Dado que el ácido úrico aumenta en las mujeres destinadas a desarrollar preeclampsia antes de las 10 semanas de gestación es plausible que el ácido úrico podría contribuir a la invasión trofoblástica inadecuada y remodelación arteriolas espirales. Además, aumentó la producción localizada de ácido úrico también es posible que las elevaciones en la enzima XO y la actividad se han observado en las células de citotrofoblasto invasor de las mujeres con preeclampsia [16].

De ácido úrico y la estructura y función vascular placentaria

Normal placentaria estructura y función vascular de transporte son en última instancia, responsable del transporte de oxígeno y nutrientes necesarios para el feto en desarrollo. El ácido úrico es capaz de dañar la

vasculatura de adultos [14] y podría tener efectos similares en la placenta de las mujeres con preeclampsia. El ácido úrico entra en las células del músculo liso a través de transportadores de aniones orgánicos y activa intracelular proteínas quinasas activadas por mitógenos (es decir, p38) y los factores de transcripción nuclear (es decir, NKF-B) [13]. In vitro de ácido úrico estimula la producción de: factor de crecimiento derivado de plaquetas [26], los vasoconstrictores tromboxano y la angiotensina II [14] y [16], y los marcadores de inflamación como la proteína C-reactiva [16]. Así, el tratamiento de ácido úrico de los resultados de células del músculo liso en un fenotipo proliferativo y pro-inflamatorios. Es interesante que algunos de estos efectos de ácido úrico en las células del músculo liso se atenúan en la presencia de antioxidantes [14] que sugiere un papel patogénico de los radicales de ácido úrico.

La vascularización placentaria carece de inervación autonómica [14], confiando enteramente de producción local o la circulación de sustancias para el control hemodinámico. El compuesto principal vasoactivas responsable del mantenimiento de la perfusión placentaria es optimizado endoteliales derivadas NO. En ratas hyperuricemic ácido úrico disminuye la actividad de eNOS limitar la disponibilidad de NO [20] y hasta-regula la expresión de COX-2 con una mayor generación de la potente vasoconstrictor tromboxano [16]

De ácido úrico y el equilibrio redox placentaria

El aumento de estrés oxidativo la placenta es una característica bien documentada de la preeclampsia. Resultados desequilibrio oxidativo de una mayor generación de pro-oxidante, junto con la capacidad antioxidante insuficiente. En circunstancias normales, el ácido úrico destruye los agentes oxidantes conocidos por jugar un papel en las patologías placentarias de la preeclampsia [16]. Esta función antioxidante de los resultados de ácido úrico en la transformación del ácido úrico en un radical libre, un radical de urato [19]. En circunstancias normales, el urato es rápidamente vuelva a su estado antioxidante a través de las acciones de ascorbato [14]. En un entorno de disponibilidad ascorbato reducido, como se presenta en mujeres con preeclampsia [16], el ácido úrico radical persiste y, potencialmente, puede modificar oxidativamente las proteínas de la placenta y los lípidos.

2.5 Los efectos potenciales de ácido úrico en la vasculatura materna

El ácido úrico y la hipertensión materna

Los posibles efectos patógenos de ácido úrico en el lecho vascular placentario se refieren también a la vasculatura materna. con preeclampsia tienen concentraciones elevadas de circulación vasopresores, como la endotelina y tromboxano, con una disminución paralela en vasodilatadores como la prostaciclina [14] y [3]. La vasculatura materna de las mujeres con preeclampsia también exhibe una mayor sensibilidad a agentes presores [4]. Se propone que esto es en parte debido a la menor disponibilidad de óxido nítrico secundario a la disfunción endotelial [4]. Como se indicó anteriormente, elevada concentración de ácido úrico podría participar en una

producción reducida de NO y puede explicar en parte la contribución alterado el tono vascular endotelial que en las mujeres con preeclampsia. La disminución de ácido úrico con alopurinol mejora la vasodilatación dependiente del endotelio en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y diabetes [14]. La reducción de la concentración de ácido úrico podría ser una posible estrategia terapéutica para las mujeres con preeclampsia también.

De ácido úrico y la inflamación

El entorno de los resultados de la inflamación preeclámpicas mayor en la disfunción endotelial y las lesiones vasculares. El ácido úrico es un potente mediador de la inflamación. En células musculares lisas vasculares aumenta el ácido úrico de la concentración de la proteína quimiotáctica de monocitos quimiocinas-1 (MCP-1) de ARNm y proteínas en un tiempo y función de la dosis [13]. El ácido úrico también estimula los monocitos humanos para producir el pro-inflamatorios citocinas IL-1 β , IL-6 y TNF- α [2] y [13], que son elevados en la circulación de animales inducida experimentalmente hyperuricemic [16] así como las mujeres con preeclampsia [16]. En las mujeres con preeclampsia la mayor concentración de TNF- α circulantes se correlacionó positivamente con las concentraciones circulantes de ácido úrico [16].

El ácido úrico y la reparación endotelial

elevaciones Dramático de ácido úrico circulante como consecuencia de un episodio agudo de isquemia-reperusión []. Este aumento agudo en las concentraciones de ácido úrico en modelos animales induce células progenitoras endoteliales (EPC) la movilización. El ácido úrico se postula para actuar como una señal de daño endotelial promoviendo la reparación de los vasos dañados mediante la movilización de EPC. Sin embargo, este papel protector del ácido úrico sólo está presente con un aumento agudo de circulantes de ácido úrico. Aumento de la movilización de EPC no se observa en las ratas crónicamente hyperuricemic prestados después de una lesión renal inducida por isquemia-reperusión [16]. Por lo tanto, crónicamente aumento del ácido úrico está asociado con la liberación de embotado EPC. Cabe señalar que estas células progenitoras se reducen en la preeclampsia [16]. Esto puede ser el resultado de un mayor uso de estas células en los lechos vasculares o dañados, sobre la base de los datos descritos anteriormente, la disminución de la movilización de las células.

De ácido úrico y disfunción renal derivada de la maternidad

La disfunción renal es un hallazgo constante en las mujeres con preeclampsia. Los cambios renales yuxtglomerulares anatómicas incluyen la hiperplasia, atrofia mácula densa, arteriopatía aferentes, hipertrofia glomerular y glomeruloendotheliosis [3]. El modelo de la rata ligeramente hyperuricemic demuestra cambios renales notablemente similares [16] incluyendo arteriopatía aferentes, la fibrosis túbulo-intersticial leve, hipertrofia glomerular y, finalmente, la glomeruloesclerosis con albuminuria y proteinuria posterior [18]. Estas patologías inducidas por ácido úrico, son independientes de ácido úrico y la formación de cristales puede ser

inhibida por bajar el ácido úrico concentraciones. Curiosamente, hace más de 20 años Nochy informó de que las lesiones renales observadas en mujeres con preeclampsia sólo se ven en preeclamptics hyperuricemic [16] .

2.6 Feed-forward ciclo de producción de ácido úrico en la preeclampsia

¿Cómo es la hiperuricemia de la preeclampsia inicial? El aumento de ácido úrico es anterior a la reducción del filtrado glomerular y la hipovolemia [16] . Así, parece poco probable que estas dos características de la preeclampsia, que potentemente reducir la excreción de ácido úrico, son inicialmente responsables. Es posible que las mujeres destinadas a desarrollar preeclampsia entran en el embarazo con el ácido úrico elevado como parte del síndrome metabólico o la producción de ácido úrico aumenta en el embarazo temprano. Hay varias posibles fuentes para el ácido úrico incrementado en mujeres con preeclampsia, incluyendo el feto, la placenta y órganos de la madre y la vasculatura.

El ácido úrico podría contribuir a la remodelación no lecho vascular placentario al impedir la invasión del trofoblasto con el consiguiente reducción de la perfusión placentaria, preparando el escenario para la lesión por isquemia-reperusión a la placenta y el estrés oxidativo. Tejidos materna también puede experimentar debido a la lesión isquémica vasoespasmo secundario a la disfunción endotelial (también plausible relacionados con el ácido úrico incrementado). La lesión isquémica y el estrés oxidativo promueve un ciclo de alimentación hacia adelante de la producción de ácido úrico. Con la lesión tisular, purinas son liberadas y con hipoxia ATP se degrada tanto a la adenina y xantina (sustrato). Además la hipoxia es un potente inductor de la xantina oxidasa holoenzima / deshidrogenasa y aumenta preferentemente la forma de la enzima oxidasa [4] . Con los aumentos paralelos en las concentraciones de sustrato y la enzima, la producción de ácido úrico se incrementará. Además vasoespasmo y la pérdida de líquidos, secundaria a una disfunción endotelial también estimulan la reabsorción renal de ácido úrico . Así hiperuricemia conduce a la producción de más ácido úrico y la excreción de ácido úrico en menos de un bucle de alimentación hacia adelante.

2.7 HIPERURICEMIA COMO CRITERIO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO

En mujeres con embarazo normal, la concentración sanguínea de ácido úrico es menor que en las mujeres sanas no gestantes. Esto se debe a los cambios anatómicos y fisiológicos propios de la gestación que incluyen: hiperperfusión renal a partir de la expansión del volumen plasmático y la caída de las resistencias sistémicas, con el consecuente aumento de la tasa de filtración glomerular, lo que hace posible la reducción de la concentración sanguínea, vía incremento de su excreción urinaria (Cuadro 1).¹¹ La media de la concentración sanguínea de ácido úrico en mujeres embarazadas sanas es de 3.8 mg/dL, mientras que en las gestantes complicadas con preeclampsia-eclampsia es de 6.7 mg/dL. (5)

En la preeclampsia-eclampsia la concentración sanguínea de ácido úrico se incrementa desde etapas más tempranas del horizonte clínico de la enfermedad. La hiperuricemia (ácido úrico > 4.5 mg/dL) constituye el primer parámetro de la química sanguínea de rutina utilizada en la práctica clínica, que se modifica en las pacientes embarazadas con preeclampsia-eclampsia, no así en las mujeres con hipertensión arterial sistémica crónica ya conocida o la que se inicia durante el embarazo. La hiperuricemia temprana es un parámetro de apoyo para establecer el diagnóstico de preeclampsia-eclampsia y diferenciarla de la hipertensión arterial sistémica crónica por otras causas. (5)

La hiperuricemia severa se considera un firme criterio materno para interrumpir el embarazo e iniciar la atención del parto. Al respecto, en nuestro país, la Norma de Procedimientos en Ginecología y Obstetricia del 2002 del Instituto Nacional de Perinatología (INPER) de la Ciudad de México establece como criterio mayor para la interrupción del embarazo: la elevación del ácido úrico en sangre mayor de 1 mg/dL en 24 h o de concentraciones sanguíneas superiores a 10 mg/dL en una sola determinación, independientemente del valor previo y de la edad gestacional.¹³ El mismo criterio se recomienda en la Norma Técnico-médica para Prevención y Manejo de la Preeclampsia-eclampsia del Instituto Mexicano del Seguro Social del año 2005¹⁴ y por la Guía de Práctica Clínica para la Detección y Diagnóstico de las Enfermedades Hipertensivas del Embarazo publicada en el año 2009 por la misma institución. (4)

2.8 HIPERURICEMIA COMO FACTOR DEL PRONÓSTICO OBSTÉTRICO

La hiperuricemia materna es uno de los factores predictores de la gravedad de la preeclampsia-eclampsia y sus complicaciones perinatales. Se asocia de manera directa proporcional con la severidad de la enfermedad y con los pobres resultados fetales.⁶⁻⁸ Diversos investigadores clínicos la consideran un mejor factor predictor del riesgo fetal que la presión sanguínea elevada.^{10,16-19} Por ejemplo, las mujeres con hipertensión gestacional e hiperuricemia severa tienen mayor frecuencia de partos lejos del término, recién nacidos prematuros pequeños o muy pequeños para su edad gestacional ¹⁶⁻¹⁹ y con severo daño retiniano materno, entre otras complicaciones perinatales graves.²⁰ Además, junto con la hipertensión arterial sistémica descontrolada, la hiperuricemia extrema se vincula con uno de los posibles agentes causales de las convulsiones en pacientes preeclámpicas que evolucionan a eclampsia.⁽⁴⁾⁽¹⁴⁾

Hace poco se demostró que en las pacientes con preeclampsia-eclampsia, la hiperuricemia puede incrementar la presión sanguínea, la acidosis láctica y la disfunción renal, a partir de la mayor actividad de la cadena del estrés oxidativo.^{10, 21} Koopmans y su grupo¹⁶ encontraron que el incremento del ácido úrico en la sangre de pacientes preeclámpicas se asoció con aumento casi del doble en el riesgo de complicaciones graves, como: hipertensión arterial sistémica descontrolada, eclampsia y muerte perinatal. Los autores concluyeron que la medición del ácido

úrico es un examen útil para predecir complicaciones maternas en mujeres con preeclampsia. Además, recomendaron que en pacientes con hiperuricemia severa sea conveniente inducir el parto debido al incremento del riesgo de graves complicaciones perinatales.

BASES TEORICAS

El ácido úrico tiene pues dos funciones, una de antioxidante y la otra, de jugar un papel contributorio en el daño endotelial (Broughton, 2004). Cuando el ácido úrico es antioxidante, el obtiene un electrón y se convierte en radicales uratos, es cual es un antioxidante débil, este reacciona con sustancias como el ascorbato, resultando nuevamente en la generación de ácido úrico; en la preeclampsia se observa concentraciones bajas de ascorbato, por lo cual en teoría este radical urato debería acumularse y actuar con un efecto antioxidante débil (Duk-Hee y col 2004).

El daño endotelial del ácido úrico, se ha observado sobre todo en la arteriola aferente de la microvascularización renal, donde por estimulación directa del músculo liso vascular, se producen lesiones semejantes a la arteriosclerosis, observada en la hipertensión esencial; hecho este independiente de los niveles de la presión sanguínea.

Desde el punto de vista histopatológico, se observa isquemia e infiltración intersticial de linfocitos y macrófagos, a nivel bioquímico se genera radicales super óxidos, y fisiopatológicamente se produce alteración local a los vasoconstrictores y vasodilatadores, cambios todos ellos en conjunto que ocasionan en el funcionamiento renal un aumento en la reabsorción de sodio y disminución de su filtración, resultando en aumentos de las presiones sanguíneas por causa del sodio; esta es la llamada sensibilidad por sodio (en condiciones crónicas). La hiperuricemia en condiciones de dietas ricas en sal en ratas experimentales, a producido aumento en los niveles de presión sanguínea. La proliferación de las células musculares lisas, ocurren porque el ácido úrico induce activación de la ciclooxigenasa-2, generándose tromboxanos y por activación paralela del sistema renina angiotensina (watanabe y col, 2002).

La hiperuricemia resulta por una parte, del aumento en la absorción tubular; es decir; después de la filtración, el ácido úrico experimenta la reabsorción y la excreción en el túbulo proximal, y este proceso es mediado por un intercambiador de uratos /aniones y un canal voltaje sensible. El ácido úrico se filtra libremente por el glomérulo y la mayoría de ese filtrado es reabsorbido, sobre todo en el túbulo proximal. Más allá de esto, hay un equilibrio entre la secreción activa y la reabsorción adicional, que gobierna la excreción final. Y por otro lado también se observa, un incremento en los niveles de ácido úrico cuando existe una disminución de la actividad del SOD, estados de alta ingestión de proteínas, estados catabólicos (por ejemplo alcoholismo) y patologías como resistencia a la insulina (insulina aumenta la reabsorción de ácido úrico), obesidad, enfermedad renales primaria y/o secundarias.

El índice de filtrado glomerular se eleva en etapas tempranas del embarazo, con una disminución evidente de la reabsorción tubular neta del ácido úrico, de modo que las concentraciones del plasma baja aproximadamente 25%. (Broughton 2004); todo esto ocasionado por la gran expansión del volumen plasmático, incremento del flujo renal, y acción uricosúrica del estrógeno. Sin embargo más adelante en la gestación, la proporción de reabsorción aumenta, y las concentraciones en el plasma se elevan progresivamente en un embarazo normal, alcanzando valores de 4-5 mg/dl (240-300 mol/L) al término de la gestación. (Duch-Hee, 2004). La preclampsia se asocia a la hipovolemia, con un incremento de la reabsorción y disminución de la excreción del ácido úrico, además es bien conocido que la insulina estimula la reabsorción de los uratos y la preclampsia es un estado de resistencia a la insulina, en cierto grado. (Broughton 2004).

En las paciente que van a desarrollar preclampsia y/o hipertensión gestacional, este aumento ocurre más rápido y de manera significativa. El incremento de ácido úrico en las mujeres con hipertensión o preclampsia, se ha estudiado por más de 80 años(power y col, 2006) y es debido probablemente a una exacerbación de estos eventos fisiopatológicos; y se considera generalmente un reflejo de deterioro de la función renal, ya que se a observado en estudios histológicos la correlación entre hiperuricemia y lesiones glomerulares típicas de la preclampsia; para una minoría de investigadores también es contribuyente de este incremento, una exacerbación de la actividad de la enzima xantina oxidasa. Por tanto los valores de ácido úrico deben estar ajustados a los valores de creatinina en suero, ya que esta es el indicador de la función renal; para efecto de este estudio se tomaba como valores normales de ácido úrico los ajustados a los valores de creatinina según la edad gestacional.

El mecanismo primario que explica el aumento de los niveles de ácido úrico en la preclampsia es la reducción de la excreción renal, debida aproximadamente a la vasoconstricción sistémica, hipovolemia, reducción en flujo sanguíneo renal y la disminución del índice de filtrado glomerular que acompaña esta enfermedad. Existe evidencia que relaciona la isquemia placentaria con el incremento del ácido úrico en plasma, muchos autores han sugerido que el aumento del ácido úrico es un marcador excelente para isquemia, disfunción endotelial y estrés oxidativo (dunke- Hee y col, 2004). Lo que confirma aún más lo anteriormente expuesto.

Son varios los indicadores predictores del desarrollo de preclampsia y entre ella se encuentra el ácido úrico, los valores de creatinina, la microproteinuria y proteinuria establecida. El ácido úrico se ha establecido como indicador de severidad de la preclampsia, pero su valor predictivo de diagnóstico temprano de desarrollo de la misma es controversial y debatido. Es establecer un test predictivo de desarrollo de preclampsia tempranamente, contribuiría a disminuir a la alta morbilidad por esta enfermedad (Weerasekera y col, 2003). La utilidad clínica del incremento del ácido úrico es activamente debatida.

Hay un número de características epidemiológicas que comparten el ácido úrico y la preclampsia. Primero las pacientes que están en riesgo de desarrollar preclampsia tienen a menudo ácido úrico elevado antes del

embarazo. Por ejemplo se sabe que la obesidad, la raza negra, resistencia a la insulina y la hipertensión esencial predisponen a desarrollar preclampsia, y estas condiciones también se asocian al incremento de ácido úrico. El ácido úrico en plasma aumenta en la gestante una vez que presenta preclampsia. El grado del aumento se ha correlacionado con la severidad del síndrome materno, incluyendo resultado de biopsia renal. Las concentraciones de ácido úrico en más altas en la eclampsia, seguido por la preclampsia, preclampsia que complica la hipertensión esencial, la hipertensión inducida por la gestación y el embarazo normal. Sin embargo esta diferencia no permite discernir con valor estadístico entre los grupos de hipertensas; el ácido úrico no es clínicamente útil para distinguir la paciente con preclampsia de la paciente con hipertensión inducida por la gestación (Duk-Hee y col 2004).

2.9 PRECLAMPSIA

En la obstetricia moderna se sobreentiende que los trastornos hipertensivos del embarazo incluyen una gama clínica de anomalías variables desde elevaciones mínimas de la presión arterial hasta hipertensión grave con disfunción de múltiples órganos. En conjunto, estos trastornos complican el 5 – 10% de todos los embarazos. La preeclampsia afecta sobre todo a las primigrávidas jóvenes. La incidencia de preeclampsia en los estados unidos es de aproximadamente un 6-7% de los embarazos en nulíparas y afectan el 40% de las mujeres con enfermedad renal crónica o trastornos vasculares. La hipertensión en el embarazo es aún una causa de morbilidad y mortalidad materna y fetal – neonatal importante. La preeclampsia es un trastorno específico del embarazo humano, su incidencia varía entre el 2 y el 10% según los criterios diagnósticos utilizados y la población evaluada.^{1,5,15.}

CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO.

La clasificación siguiente, clínicamente concisa y útil es recomendada por el American Collage of obstetrician and gynecologists y apoyada por los National Institutes of Health Working group on high blood pressure :

I HIPERTENSIÓN GESTACIONAL, definida como una hipertensión que se manifiesta durante la segunda mitad del embarazo o en el curso de las primeras 24 horas después del parto sin edema ni proteinuria asociados con una normalización de la presión arterial en el curso de los 10 días posteriores al parto. La hipertensión debe llegar como mínimo a 140 mmHg como valor sistólico o 90 mmHg como valor diastólico por lo menos dos veces separadas por un intervalo de 6 horas.

II PREECLAMPSIA, definida por la presencia de hipertensión asociada con edema o proteinuria anormales.

III ECLAMPSIA, definida como el desarrollo de convulsiones o coma en pacientes con signos y síntomas de preeclampsia en ausencia de otras causas de convulsiones. Las convulsiones aparecen por primera vez antes del trabajo de parto en un 50% de los casos, durante él en un 25% y temprano en el posparto en otro 25%.

IV ENFERMEDAD HIPERTENSIVA CRÓNICA, definida como una hipertensión crónica de cualquier etiología. Este grupo abarca pacientes con hipertensión preexistente, con una elevación de la presión arterial hasta un nivel como mínimo 140/90 mmHg en dos ocasiones antes de las 20 semanas de gestación y pacientes con hipertensión que persista durante más de 42 días después del parto.

V PREECLAMPSIA O ECLAMPSIA SUPERPUESTA, definidas como el desarrollo de preeclampsia o eclampsia en pacientes con el diagnóstico de hipertensión crónica. Aproximadamente un 15 a 30% de las mujeres con hipertensión crónica desarrollan preeclampsia.

DEFINICIÓN DE LA HIPERTENSIÓN EN EL EMBARAZO:

La Hipertensión en el embarazo se define, como una presión arterial sistólica mayor o igual a 140 mmHg o un incremento mayor o igual a 30 mmHg respecto a una basal, o bien una presión arterial diastólica mayor o igual a 90 mmHg o un aumento mayor o igual a 15 mmHg a partir de una basal en la primera mitad del embarazo, las presiones arteriales elevadas deben observarse cuando menos en 2 ocasiones con 4-6 horas de diferencia.^{1,2,10,12.}

PREECLAMPSIA:

La preeclampsia-eclampsia se distingue por la coexistencia de hipertensión arterial sistémica (tensión arterial \geq 140/90 mmHg demostrada en al menos dos lecturas con un intervalo de 4 a 6 h) casi siempre después de la vigésima semana de gestación, o antes, en las formas atípicas; o bien durante el puerperio y que puede acompañarse o no de edema generalizado o proteinuria anormal (> 300 mg/24 h).

La evaluación del edema es altamente subjetiva. En un 80% de los embarazos normales se observa edema moderado. Un 40% de las pacientes con eclampsia examinadas no presentaban edema antes de la instalación de las convulsiones el edema debe considerarse patológico solamente en caso que sea generalizado y comprometa las manos, la cara y las piernas. En la actualidad se acepta que el edema no es indispensable en el diagnóstico de preeclampsia.¹

La preeclampsia puede clasificarse como leve o grave con base sobre todo en el grado de hipertensión o proteinuria y según estén afectados o no otros órganos.^{1,6,12..}

La preeclampsia-eclampsia es un trastorno hipertensivo de origen placentario de causa desconocida. Se han considerado diversas teorías porque ninguna, por sí misma, explica la variedad de eventos fisiopatológicos que la caracterizan. Los factores hereditarios y adquiridos, familiares, ambientales, inmunológicos e individuales parecen interactuar de diversas maneras para que aparezca la preeclampsia-eclampsia. El común denominador

es la isquemia útero-placentaria a partir de una incompleta sustitución de la capa muscular de la pared de las arteriolas espirales (ramas terminales de las arterias uterinas) por parte de las células trofoblásticas en las semanas 12 a 14 y 16 a 18 de la gestación; esto ocasiona la persistencia de vasos sanguíneos de alta resistencia que aportan un flujo placentario reducido y turbulento que se traduce en hipoperfusión e isquemia de los espacios sinusoidales.⁶ Las células que componen estos lechos sanguíneos sufren hipoxia, apoptosis y liberación secundaria de varias sustancias que se vierten al torrente circulatorio materno en donde ejercen su efecto citotóxico directo sobre las células del endotelio arteriolar y capilar, además de condicionar: vasoconstricción, fuga capilar, coagulación intravascular localizada y lesión o insuficiencia multiorgánica.

FACTORES DE RIESGO.

Haremos una breve descripción de los más frecuentes.

§ Nuliparidad,

§ Embarazo múltiple.

§ Antecedentes familiares de eclampsia y preeclampsia (es mayor la incidencia en las hijas y nietas de mujeres que han presentado esta entidad en sus embarazos.

§ Hipertensión / enfermedad renal preexistente.

§ Preeclampsia – Eclampsia previa.

§ Diabetes (clase B a F)

§ Hidropesía fetal no inmune.

§ Embarazo molar y obesidad.^{1,2,6,16}

PATOGENIA DE LA PRECLAMPSIA

ALTERACIONES DE LA PLACENTACIÓN E ISQUEMIA PLACENTARIA.

La preeclampsia aparece solamente en presencia de placenta, aún en ausencia de feto (mola hidatiforme), en el caso de embarazo extrauterino y se detiene dramáticamente luego de la expulsión de la placenta en el postparto. Los trabajos previos sobre esta enfermedad del embarazo sugieren que las alteraciones patológicas más precoces aparecen en la circulación útero placentaria, lo cual origina una isquemia placentaria y es considerado como el estadio I de la enfermedad (1). En el estadio II, la placenta isquémica secreta varios factores circulantes los cuales provocan la lesión de las células endoteliales en la madre y aparece el cuadro clínico de la preeclampsia (1,16). Existen muchos argumentos que sugieren que la isquemia placentaria desempeña un papel central en la preeclampsia (14): 1) El examen histológico de las placentas de pacientes con preeclampsia muestran numerosos infartos placentarios y un estrechamiento esclerosante de las arteriolas (22); 2) las biopsias de las placentas de estos pacientes revelan una invasión trofoblástica inadecuada de las arteriolas deciduales

maternas que origina vasos endurecidos (20); 3) los factores de riesgo maternos para la preeclampsia incluyen condiciones médicas que predisponen las pacientes a una insuficiencia vascular tales como la hipertensión arterial crónica, la diabetes, el lupus y las enfermedades trombotas adquiridas o hereditarias (12); 4) los embarazos múltiples o la mola hidatiforme que aumentan la masa placentaria pero con una disminución relativa del flujo sanguíneo, aumentan el riesgo de preeclampsia (12); los modelos animales de preeclampsia se basan en la creación de una isquemia placentaria y así alterar el flujo sanguíneo (15).

Durante el desarrollo placentario normal, el citotrofoblasto invade las arteriolas espirales maternas y las remodelan completamente para formar vasos de gran capacidad y de débil resistencia (20). Esta invasión endovascular del citotrofoblasto implica el reemplazo no solamente del endotelio, sino también de la túnica muscular media. En la preeclampsia existe solo una invasión superficial por el citotrofoblasto de las arteriolas uterinas espirales lo cual conduce a una perfusión placentaria reducida y a una insuficiencia placentaria (24). Paradójicamente aún en la placenta normal existe muy poca o ausencia de invasión de las venulas uterinas. El mecanismo primario que conduce a una débil invasión/diferenciación trofoblástica en la preeclampsia es desconocido, sin embargo factores genéticos, inmunológicos y ambientales (como la hipoxia y la malnutrición) desempeñan un papel importante. Los trabajos extensos del grupo de Fisher sugieren que las diferencias de tensión en O_2 serían el *primun novens* regulador de la capacidad invasiva del citotrofoblasto (13). Se considera que el remodelaje de las arteriolas espirales comienza al final del primer trimestre y se completa entre la 18 y 20 semanas. A pesar de que la edad gestacional a la cual cesa la invasión trofoblástica de las arteriolas es desconocida, los estudios histológicos han mostrado que la invasión trofoblástica disminuye en la columna decidual cuando la edad gestacional aumenta.

La diferenciación de los trofoblastos durante la invasión implica la modificación de la expresión de varios tipos de moléculas, incluyendo citoquinas, las moléculas de adhesión y la matriz extracelular, las metaloproteinasas y las moléculas de la clase Ib del complejo mayor de histocompatibilidad, HLA-G (9). En el curso de su diferenciación, los trofoblastos modifican su perfil de expresión de las moléculas de adhesión, pasando de un fenotipo epitelial (integrinas $\alpha_6\beta_4$, $\alpha_V\beta_5$ y E-caderina) a un fenotipo endotelial (integrinas $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_5\beta_3$, PECAM y V-caderina) un fenómeno denominado pseudo-vasculogénesis (4). Los estudios *in vitro* y *in vivo* muestran que los trofoblastos de las pacientes sufriendo de preeclampsia no sufren estas modificaciones fenotípicas y la pseudo-vasculogénesis (11). Las vías de señalamiento que regulan esta pseudo-vasculogénesis podría implicar una gran variedad de factores de transcripción, de factores de crecimiento y citoquinas (28). Una atención considerable se ha focalizado recientemente sobre los factores implicados en la angiogénesis como el VEGF, las angiopoyetinas y la familia de las efrinas. De manera interesante ha sido mostrado que los trofoblastos expresan VEGF, PlGF, VEGF-C y sus receptores. Además, el bloqueo de sus vías de transducción disminuye la expresión de la integrina α_1 (un marcador de pseudo-vasculogénesis) *in vitro* (10). Pero ninguna experimentación *in vivo* no ha podido hasta ahora

directamente implicar la vía del VEGF en el defecto de la pseudo-vasculogénesis. Más recientemente, ha sido mostrado que los trofoblastos invasivos expresían también la L-selectina, una molécula de adhesión necesaria para la extravasación de los leucocitos (18). Se ha sugerido que las anomalías del sistema de las selectinas en la interface madre-feto podrían ser los responsables de las anomalías de la implantación en la preeclampsia. Finalmente, la expresión del HLA-G por el trofoblasto, una molécula cuya expresión está disminuida en la preeclampsia, podría proteger los trofoblastos del ataque por las células NK en el sitio de implantación (8).

Las modificaciones secundarias de la placenta incluyen el ateroma, la necrosis fibrinoide, la trombosis y el infarto (7). Aun cuando todas estas lesiones no están presentes en todas las pacientes, se ha encontrado una correlación entre la severidad de la enfermedad y lo extenso de esas lesiones. El remodelaje anormal de las arteriolas espirales origina una isquemia placentaria, que a su vez origina la secreción de factores solubles en la circulación materna; sin embargo la prueba de una relación causal entre la placentación anormal y el síndrome materno todavía falta (19).

DISFUNCION ENDOTELIAL SISTÉMICA

Una disfunción endotelial generalizada podría explicar una gran parte de los aspectos clínicos de la preeclampsia: la hipertensión arterial por alteración del control endotelial del tono vascular, la proteinuria por un aumento de la permeabilidad glomerular, la coagulopatía como resultado de la expresión anormal de los factores procoagulantes y la disfunción hepática secundaria a la isquemia (15). Los resultados de muchos estudios soportan la teoría de una disfunción endotelial como el origen de las lesiones maternas en la preeclampsia. Ha sido reportado un aumento de los niveles circulantes de fibronectina, del factor VIII y de la trombomodulina, todos marcadores de lesión endotelial (15). La vasodilatación inducida por el flujo ha sido encontrada alterada en los vasos de las pacientes con preeclampsia lo cual sugiere una disfunción endotelial. Una disminución de la producción de las moléculas vasodilatadoras derivadas del endotelio como las prostaciclina, un aumento de los niveles de las endotelinas y una reactivación acentuada a la angiotensina II sugieren igualmente una disfunción endotelial (24). Las biopsias renales de estas pacientes han revelado una hinchazón endotelial glomerular, llamada endoteliosis glomerular (25). Por último, el suero de mujeres con preeclampsia induce la activación de las células endoteliales de la vena umbilical in vitro (26).

Numerosos laboratorios han ensayado desde hace varios años tratar de identificar los factores circulantes responsables de esta disfunción endotelial. Muchos grupos han reportado las alteraciones de las citoquinas/factores de crecimiento/moléculas de adhesión tales como el factor de necrosis tumoral (TNF- α) la interleuquina-6 (IL-6), interleuquina-1b (IL-1b), el Fas ligando, lípidos oxidados y la ADMA (dimetilarginina asimétrica) los cuales son liberados por la placenta y/o de otras fuentes maternas en la preeclampsia (6,5). Sin

embargo no existe ninguna prueba de que alguno de estos factores sea responsable de la enfermedad. Recientemente, la neuroquinina-B (cercana a la sustancia P) ha sido encontrada producida por las placentas en la preeclampsia, y puede inducir una hipertensión transitoria en la rata, pero sin causar proteinuria ni endoteliosis glomerular (21). La sensibilidad aumentada a la angiotensina II, una anomalía constante en la preeclampsia, podría ser secundaria a una superexpresión del receptor de la bradiquinina (B2) (19). Esta superexpresión conduciría a una heterodimerización de los receptores B2 con el receptor del tipo 1 de la angiotensina II (AT1), y este receptor aumentaría la respuesta a la angiotensina II in vitro. Queda por demostrar que estas anomalías son patogenéticas y no epifenómenos. Algunos resultados muy recientes muestran una expresión y una secreción aumentada de los sFLT-1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1), el cual es un antagonista natural del VEGF, en los pacientes con preeclampsia (10, 17). De una manera muy interesante, la administración exógena sola del sFlt-1 es capaz de producir un síndrome parecido a la preeclampsia (17).

sFlt-1 Y ESTADO ANTI-ANGIOGÉNICO

El VEGF es un mitógeno específico de las células endoteliales que desempeña un papel clave en la promoción de la angiogénesis. Las actividades del VEGF son mediadas por su interacción con dos receptores tirosina quinasa de alta afinidad: KDR (Kinase-insert region) y el Flt-1 los cuales son selectivamente expresados sobre las células endoteliales (25). La unión alternativa del Flt-1 origina la expresión de una proteína endógena secretada llamada sFlt-1, la cual no tiene dominio citoplasmático y transmembranario, pero conserva el dominio de unión al ligando, VEGF (16) Fig. 1.

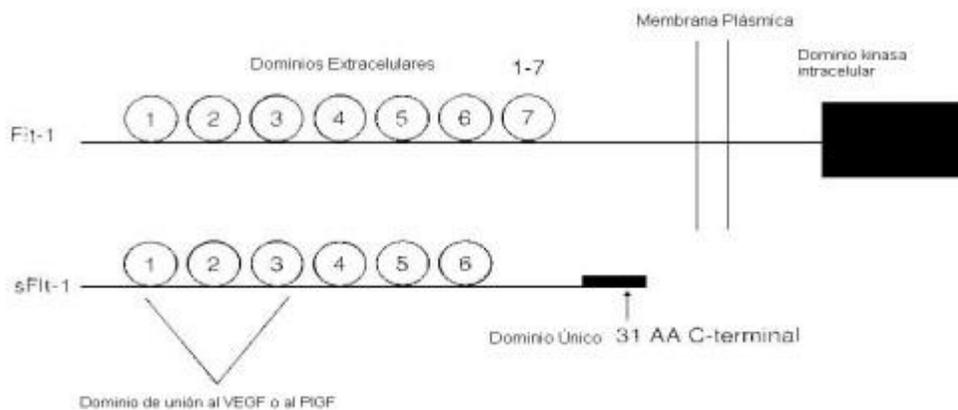


Figura 1. Estructura de las proteínas Flt-1 y sFlt-1 en los siete dominios de la inmunoglobulina-like (IgG) que están implicadas en la unión al VEGF o al PlGF. La proteína sFlt-1 tiene un dominio único 31 AA C-terminal derivado de un pasaje alternativo y no tiene dominio transmembranario y citoplasmático. Tomado de 7.

De esta manera, el sFlt-1 puede antagonizar el VEGF circulante y unirse a él y así impedir la interacción del VEGF con sus receptores naturales. sFlt-1 se une y antagoniza también el PlGF, otro miembro de la familia del VEGF producido principalmente por la placenta (14).

Los estudios in vitro confirman que un exceso de sFlt-1 produce un estado anti-angiogénico en el suero de mujeres enfermas de preeclampsia, que puede corregirse con el aporte exógeno de VEGF y del PlGF (25). Un exceso de sFlt-1 aislado, administrado a ratas preñadas, induce albuminuria, hipertensión y lesiones histológicas renales de endoteliosis glomerular. Para que esto suceda, es necesaria la neutralización del VEGF y del PlGF circulante y por la inducción de una disfunción endotelial. Además, niveles disminuidos de VEGF y de PlGF libres se han encontrado al mismo tiempo que niveles aumentados de sFlt-1 en la circulación de las pacientes en los momentos de los primeros síntomas (25). Más recientemente aún, los niveles circulantes del VEGF y del PlGF libres han sido encontrados disminuidos, mucho antes de la aparición de los primeros signos clínicos (25). El VEGF estimula la angiogenesis y la vasodilatación produciendo ON y prostaciclina, moléculas cuyos niveles están disminuidos en la preeclampsia y se ha sugerido que estas dos sustancias funcionan en paralelo mediando los efectos del VEGF (16). Además un numeroso grupo de pacientes cancerosos que reciben antagonistas del VEGF desarrollan hipertensión y proteinuria. Estos resultados sugieren que un exceso de sFlt-1 al neutralizar al VEGF y al PlGF, podría jugar un papel central en la patogenia de la preeclampsia. Sin embargo quedan algunas preguntas por responder. Los mecanismos precisos que conducen a una producción excesiva de sFlt-1 por la placenta no son conocidos, el papel del sFlt-1 en el desarrollo normal de la placenta y en la pseudo-vasculogenesis no está claro. No ha sido reportado anomalías de la coagulación, anomalías cerebrales (eclampsia) o anomalías hepáticas en los animales tratados con sFlt-1. La relación del sFlt-1 con los factores de riesgo de la preeclampsia no es clara. Una hipótesis sugiere que existe un nivel de sFlt-1, debajo del cual un embarazo normal puede desarrollarse y si está por encima de este nivel puede aparecer la preeclampsia; las pacientes con riesgo de preeclampsia pueden representar un grupo en donde los niveles están bajos, siendo así más susceptibles al sFlt-1, lo que conduciría al síndrome materno de la preeclampsia para los niveles cercanos de los de un embarazo normal. Además otros factores producidos por la placenta actúan sinérgicamente con el sFlt-1 y son razonablemente implicados en el desarrollo de esta disfunción endotelial generalizada (19).

ANTICUERPOS AGONISTAS DE LOS RECEPTORES AT1

La presencia de anticuerpos circulantes contra el receptor AT1 de la angiotensina II (AT1-AA) ha sido reportada en mujeres embarazadas. Estos anticuerpos estimularían el receptor AT1 y participarían de esta manera en las lesiones vasculares inducidas por la angiotensina II en las pacientes con preeclampsia (28). Recientes resultados muestran que estos anticuerpos podían estimular la NADPH oxidasa de los trofoblastos y de las células

vasculares musculares lisas y sugieren que la NADPH oxidasa pudiera ser una fuente importante de la elevación de las ROS (reactive oxygen species) encontradas en la preeclampsia. Sin embargo la implicación directa de los AT1-AA en la preeclampsia no ha sido establecida. Además, la relación temporal entre estos anticuerpos y el síndrome clínico hasta ahora no ha sido reportada. Por otra parte todavía hace falta determinar si esos anticuerpos actúan sinérgicamente con otras proteínas como el sFlt-1, para inducir una disfunción endotelial generalizada o si son consecuencia de lesiones endoteliales difusas (7). Finalmente la fuente del antígeno responsable de estos anticuerpos no ha sido identificada.

PAPEL DEL ÁCIDO ÚRICO

Trabajos recientes sugieren que la hiperuricemia participa en el desarrollo de la hipertensión y del síndrome materno (28). La hiperuricemia se debe principalmente a la disminución de la excreción renal por disminución de la filtración glomerular. Así mismo puede haber una producción excesiva de ácido urico por la placenta isquémica. A menudo la elevación del ácido úrico es previa al desarrollo de la hipertensión y de la proteinuria y los niveles de ácido úrico se relacionan con un mal pronóstico, sugiriendo que el ácido úrico pudiera tener un papel causal (28). Trabajos experimentales en ratas transformadas hiperuricémicas mediante la administración del ácido oxónico (un inhibidor de la uricasa) muestran la aparición de una hipertensión, una hipertrofia glomerular y un albuminuria. Sin embargo estos animales de experimentación no presentan endoteliosis, sugiriendo así que el ácido úrico juega probablemente un papel contributivo pero no inicial en el desarrollo de la preeclampsia.

La preeclampsia parece ser una enfermedad en dos etapas con una etapa inicial de síndrome placentario que es seguido por el síndrome materno (Fig. 2).

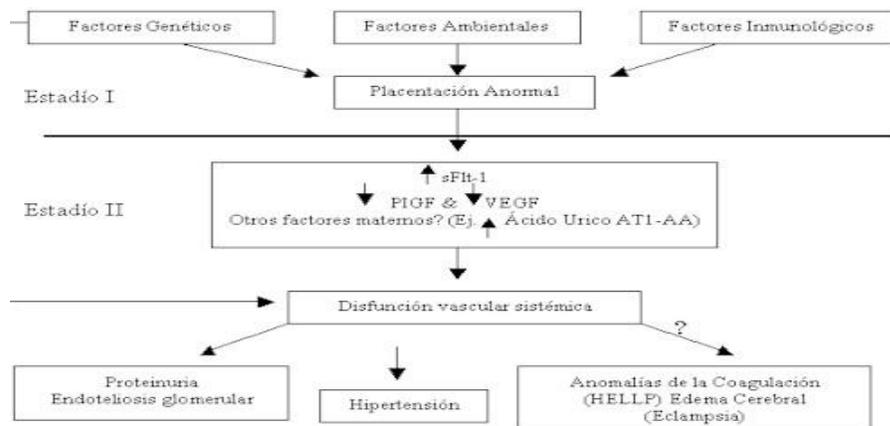


Figura 2. Patogénesis de la preeclampsia. Resumen de los mecanismos implicados en ella.

El síndrome materno en la preeclampsia, corresponde a un estado de disfunción endotelial generalizado secundario a un exceso de factores tóxicos para el endotelio (como el sFlt-1) los cuales son liberados por la placenta patológica o enferma. La comprensión de los mecanismos que conducen a la isquemia placentaria en la preeclampsia debería aclararnos sobre la patogenia de la misma. Los estudios futuros deberán caracterizar las diversas proteínas circulantes elaboradas por la placenta isquémica y comprender su interacción con los factores patológicos ya identificados tales como el AT1-AA, el ácido úrico y el sFlt-1. Los estudios genéticos multicéntricos en curso (como el GOPEC, Genetic of pre-eclampsia) nos podrían informar sobre la importancia de los factores de predisposición genética y la preeclampsia (49). Bien que los progresos de la obstetricia y neonatología han reducido considerablemente la morbi mortalidad de la preeclampsia (especialmente en los países desarrollados) no ha existido una verdadera revolución terapéutica en el tratamiento de la preeclampsia en los últimos 40 años. Los resultados iniciales prometedores del tratamiento por la aspirina y el suplemento de calcio no han sido confirmados en extensos estudios randomizados (28). Las tentativas terapéuticas con la intención de restaurar la función endotelial con agentes como el VEGF, el PlGF, las prostaciclina, deberían utilizarse en las pacientes portadoras de una enfermedad severa para esperar retardar el parto sin poner en peligro la madre. Las complicaciones a largo plazo cardiovasculares y metabólicas en las mujeres con preeclampsia se deben clarificar.

MODIFICACIONES PRODUCIDAS POR LA PREECLAMPSIA.

Riñón: Se acepta ampliamente como patognomónica una lesión renal precisa, identificable mediante microscopía de luz y electrónica, caracterizada por tumefacción de las células endoteliales y mesangiales de los capilares glomerulares. El cuadro histológico se denomina endoteliosis capilar glomerular y rara vez se observa cuando no existe proteinuria. En la preeclampsia están reducidos tanto el flujo sanguíneo renal como la filtración glomerular.

Los valores de creatinina y nitrógeno de urea en plasma suelen ser normales en la preeclampsia leve, la hiperuricemia es un marcador valioso para diferenciar la preeclampsia de todas las demás causas de hipertensión durante el embarazo. El nivel sérico de ácido úrico mayor de 5.5 mg/dl es un firme indicador de preeclampsia y cuando supera los 6 mg/dl la enfermedad es severa. En los casos graves, la isquemia renal por vasospasmo da lugar a concentraciones de creatinina hasta tres veces mayor de lo normal, también puede causar oliguria.^{2, 12}

El daño glomerular de la preeclampsia causa proteinuria, la proteinuria patológica se define por la presencia de más de 300 mg de proteínas urinarias en la orina de 24 horas. Si el diagnóstico de preeclampsia severa se fundamenta exclusivamente en la proteinuria se recomienda documentar la presencia de más de 5 g de proteínas en 24 horas. 1, 2, 6,12,27,

Hígado: En los casos mortales de preeclampsia se encuentra a menudo un depósito periportal de fibrina y necrosis zonal. La hemorragia por necrosis hemorrágica periportal puede extenderse hacia abajo de la cápsula hepática y formar un hematoma subcapsular.

En la preeclampsia es común la disfunción hepática manifestada por valores elevados de enzimas hepatocelulares que contribuyen al diagnóstico del síndrome de Hellp.

Placenta: El examen microscópico del lecho placentario suele mostrar grados variables de vasculopatía de las arterias espiraladas, caracterizada por acumulación de macrófagos cargados de lípidos en la íntima, necrosis fibrinoide de la media y proliferación trofoblástica de la íntima. Esta lesión se conoce como aterosclerosis aguda y es considerada como la lesión vascular caracterizada de la preeclampsia.

La principal causa de la morbilidad y mortalidad perinatal por la preeclampsia, es la reducción del riego intervilloso con oxigenación inadecuada subsecuente de la unidad fetoplacentaria. Las consecuencias clínicas pueden ser deterioro del crecimiento fetal, hipoxia importante del feto o en casos extremos la muerte fetal. 1,7,8,22.

Sistema Hematológico: En la preeclampsia se encuentran a menudo pruebas de aumento de consumo de plaquetas y la anomalía de la coagulación más común es una reducción selectiva de las cifras plaquetarias con cuentas menor de 100,000/ mm³ en un

15 % de las pacientes. La preeclampsia se complica muchas veces por cierto grado de destrucción de glóbulos rojos y en casos graves es posible que exista anemia hemolítica moderada - grave. Los esquistocitos que pueden observarse en estos casos son secundarios a hemólisis microangiopática y fragmentación de eritrocitos en la microcirculación por daño endotelial.

Sistema Nervioso Central: Aunque se acepta por lo general que las alteraciones en el sistema nervioso central en la preeclampsia y eclampsia grave representa una forma de encefalopatía hipertensiva, aún no se conoce con certeza la patogenia precisa. Las manifestaciones clínicas del sistema nervioso central en la preeclampsia y eclampsia grave son más compatibles con isquemia central vasoconstrictiva y el edema vasógeno consiguiente.

La excitabilidad del sistema nervioso central mide la severidad del compromiso neurológico valorada por el examen de los reflejos espinales.

En el examen del fondo de ojo muestra estrechamiento arteriolar segmentario con un aspecto húmedo brillante indicador de edema retiniano, las hemorragias y los exudados son raros.

HALLAZGOS DE LABORATORIO. Todos los estudios de laboratorio tienden a reflejar las alteraciones fisiopatológicas asociados con el desarrollo del proceso patológico, los resultados de los estudios fueron inconstante y contradictorios. Además, el análisis de estos datos globales sugiere que no existe ningún estudio de laboratorio que pueda considerarse suficientemente confiable, sensible o específico para el manejo clínico de estas pacientes. A pesar de ello algunas de estas determinaciones y el nivel de enzimas hepáticas pueden ser útiles en combinación de otros parámetros clínicos para monitorear la evolución clínica del proceso patológico.

En general la frecuencia, la naturaleza y la magnitud de las anomalías de laboratorio se correlacionan con el sistema orgánico afectado y con la severidad de la enfermedad.

Los valores de depuración de creatinina así como sus niveles séricos generalmente son normales en pacientes con hipertensión gestacional leve y muestran alteraciones significativas en aquellas que presentan una preeclampsia severa. El nivel sérico de ácido úrico por lo general es anormal en la mayoría de las pacientes con preeclampsia y esta anomalía tiende a correlacionarse con la severidad del proceso patológico. La proteinuria de 24 horas con valor superior a 300 mg/l días indican compromiso renal (Glomerulosis endotelial).

Las pruebas funcionales hepáticas usualmente no presentan particularidades en la mayoría de las pacientes con enfermedad leve y son anormales en un 20 a 30% en la pacientes con enfermedad leve. En la preeclampsia severa las transaminasas y la lactato Deshidrogenasa aumentan hasta el doble de su valor normal.

Se documenta Trombocitopenia, recuento de plaquetas menor de 100.000 mm³ en aproximadamente en un 15% de las mujeres embarazada con preeclampsia severa, su presencia establece el diagnóstico de enfermedad severa independientemente del nivel de hipertensión o del grado de proteinuria.

CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA PREECLAMPSIA SEVERA.

1. Presión arterial mayor o igual a 160 mmHg sistólica o mayor o igual a 110 mmHg diastólica en dos ocasiones separadas por un lapso de como mínimo 6 horas a la paciente en cama.
2. Proteinuria mayor de 5g en una muestra de orina de 24 horas o +++ - ++++ con tira reactiva
3. Aumento de la creatinina mayor de 1.2 mg/dl
4. Oliguria menor o igual 400 ml en 24 horas.
5. Dolor epigástrico severo y persistente.

6. Edema pulmonar o Cianosis.
7. Trombocitopenia menor de 100,000 mm³
8. Exudados o papiledema.8,9.

COMPLICACIONES MATERNAS.

En una revisión sobre la asistencia conservadora de las pacientes preeclámplicas durante un período de 7 años (SIBAI 1985–1990) observaron las diferentes complicaciones:

Accidente cerebrovascular hemorrágico, es responsable de aproximadamente el 20% de la mortalidad materna en la eclampsia.

Desprendimiento de la placenta normalmente insertada, ocurre aproximadamente en el 5.6 - 10 % de los casos de eclampsia.

Insuficiencia renal aguda: se presenta como complicaciones en el 3 – 5 % de los casos.

Edema agudo de pulmón.

Alteraciones de la coagulación.

Rotura hepática se presenta en el 1% de los casos.

La mortalidad perinatal ha disminuido de un 87% a un 24.6%

COMPLICACIONES FETALES.

Prematurez 25 – 30%.

Bebé Pequeño para la edad gestacional en un 10 a 15%.

Retardo del crecimiento intrauterino.

Óbito fetal 24.6%.

Sufrimiento fetal durante el parto.

MORTALIDAD MATERNA.

Los estados hipertensivos del embarazo figuran en los países subdesarrollados dentro de las 10 primeras causas de muerte materna y en varias de ellas constituye la primera causa. Esta mortalidad puede considerarse evitable si se tiene en cuenta que las cifras informales de mortalidad materna por eclampsia varían entre 0 – 14%. La mortalidad es mayor cuando mayor es la edad y la paridad. 7.

III OBJETIVOS

3.1 GENERALES:

- 3.1.1** Determinar el valor pronóstico del ácido úrico en la preeclampsia.
- 3.1.2** Determinar a qué nivel sérico el ácido úrico nos indicaría compromiso clínico de la paciente.
- 3.1.3** Complicaciones en pacientes con Preeclampsia e HTA crónica mas Preeclampsia sobreagregada que cursaron con Hiperuricemia
- 3.1.4** Establecer las patologías que están asociadas a preeclampsia

IV. MATERIAL Y METODO

4.1 TIPO DE ESTUDIO

Transversal analítico

4.2 POBLACION

Todas las pacientes embarazadas que son ingresadas por los servicios de emergencia o consulta externa de Obstetricia, que son diagnosticadas con preeclampsia en el Hospital Nacional de Occidente en el año 2,011

4.3 RECURSO HUMANO

- Médico encargada de realizar la investigación
- Asesor del trabajo y colaboradores
- Personal encargado de laboratorio

4.4 RECURSO FISICO

- Hospital Nacional de Occidente
- Ficha clínica de cada paciente estudiado
- Boleta de recolección de datos
- Laboratorios
- Bibliografía necesaria para realizar el protocolo de manejo
- Instrumentos y artículos necesarios para llevar a cabo la recolección de datos y elaboración del protocolo

4.5 CRITERIOS DE INCLUSION

1. Pacientes que consultan a la emergencia y consulta externa del hospital regional de occidente.
2. Pacientes diagnosticadas con preeclampsia
3. Pacientes diagnosticadas con hipertensión crónica con preeclampsia sobreagragada.

4.6 CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Pacientes embarazadas normotensas que consultan al hospital regional de occidente.
2. Pacientes embarazadas clasificadas con hipertensión crónica y transitoria.

4.7 OPERATIVIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	ESCALA DE MEDICION
EDAD	Años cumplidos desde el nacimiento hasta su ingreso	Años
PARIDAD	Número de hijos nacidos o paridos	Nulípara Secungesta Trigesta Multigesta
Patología asociada como factor de riesgo de preclampsia	La existencia simultanea de entidades que aumentan el riesgo de sufrir preclampsia	Mola hidatidiforme Diabetes mellitus Enfermedades renales Obesidad.
Preclampsia	Síndrome clínico que causa daño a nivel del tejido epitelial de la economía	Leve: PAD con aumento mayor de 15mmhg comparada con la presión basal pero menor de 90mmhg Severa: PAD \geq 100mmhg
Proteinuria	Perdida de proteínas en la orina	300 mg o más en 24 hrs 5 g/l en orina de 24 hrs, en preclampsia severa
Exámenes de laboratorio	Muestra sanguínea de pacientes preclampticas	Creatinina Ácido úrico DHL Transaminasas
Ácido úrico	Producto de la degradación de la purinas	normal: 5mg/dl elevado: \geq 7mg/dl
Tratamiento farmacológico	Fármacos usados en pacientes con preclampsia	Hidralacina Alfa metildopa Sulfato de magnesio Nefedipina Atenolol

Tratamiento obstétrico	Evacuación del producto	Cesárea Parto vaginal
pronostico	Juicio que forma el médico respecto a los cambios que pueden sobrevenir durante el curso de una enfermedad, y sobre su duración y terminación.	bueno malo

4.8 Instrumento utilizado para la recolección de información: boleta de recolección datos.

4.9 Procedimiento para la recolección de información:

Consistió en identificar a las pacientes embarazadas que cursaban con hipertensión arterial, captadas en la consulta externa o en la emergencia de labor y partos, y que posteriormente fueron clasificadas como preeclampsia o en paciente con hipertensión crónica mas preeclampsia sobreagregada. Se realizaron tomas de sangre venosa para determinar los niveles de ácido úrico en mg/dl, realizados en el laboratorio del Hospital Regional de Occidente, por lo que no tuvo ningún costo económico para la paciente, se procedió al seguimiento de estas pacientes, el cual consistió en realizar mediciones de ácido úrico cada 24 horas hasta la finalización del embarazo y en el posparto inmediato.

Todos estos datos se recolectaron en una ficha clínica elaborado específicamente para ello, esta recolección se hizo en un tiempo específico, los resultados obtenidos por la boleta de recolección de datos fueron tabulados estadísticamente

4.10 Procedimiento que garantiza el aspecto ético: se les explico a cada pacientes que se estaba realizando este tipo de estudios, se les informo detalladamente de los objetivos de la investigación y con el aval de cada una de ellas en base a la firma en la hoja de consentimiento informado.

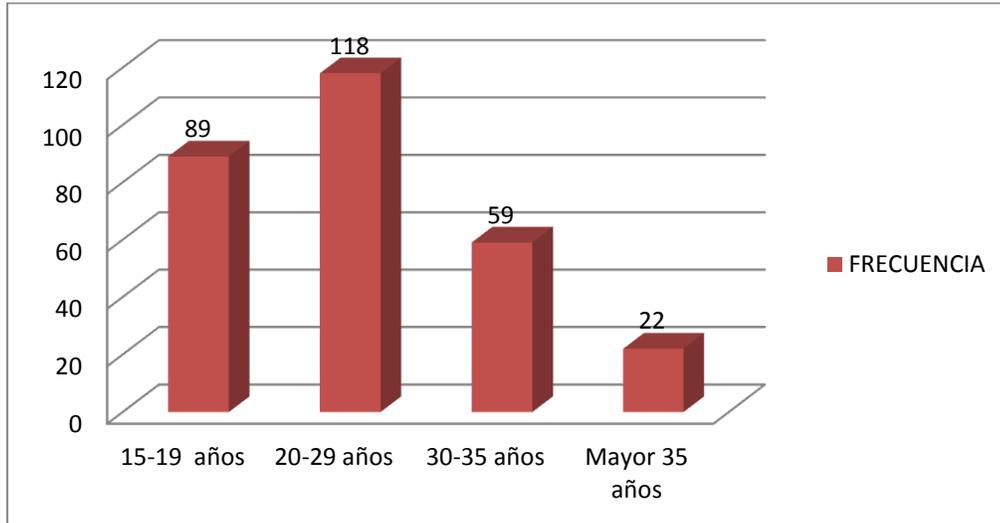
4.11 Procedimiento de análisis: se utilizó para ello la prueba estadística razón de prevalencia, para determinar la fuerza de asociación e indicar cuantas veces es más probable que estas pacientes tengan una complicación en relación al valor del ácido úrico, los datos obtenidos fueron presentados en gráficas y analizados cada uno de ellos. El resultado se interpretó de la siguiente forma: valor =1 indica ausencia de asociación o valor nulo. Valor= < 1 indica asociación negativa, factor protector.

Valor = > 1 indica asociación positiva, factor de riesgo.

V. RESULTADOS

GRAFICA NO. 1

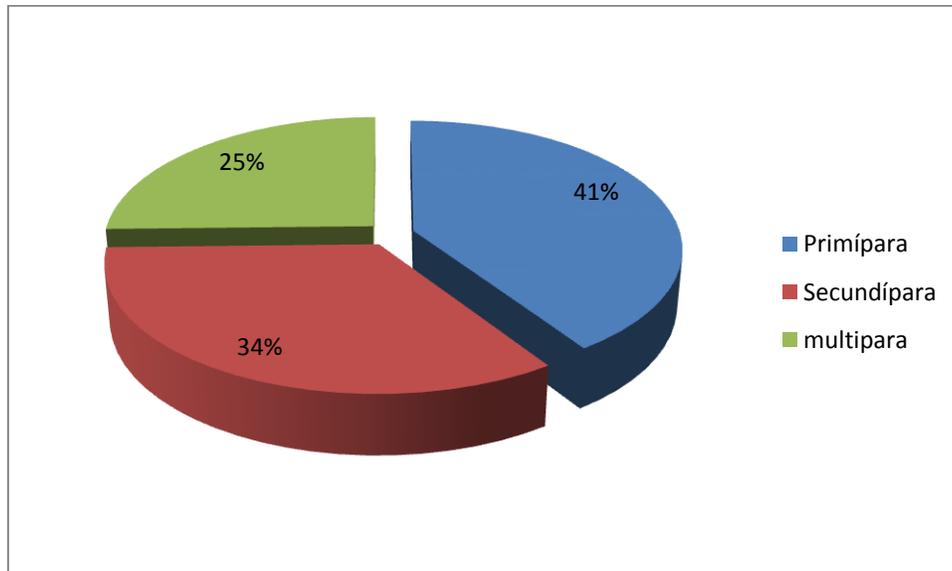
Edad de las pacientes con diagnóstico de Preeclampsia



Fuentes: boleta de recolección de datos.

GRAFICA No. 2

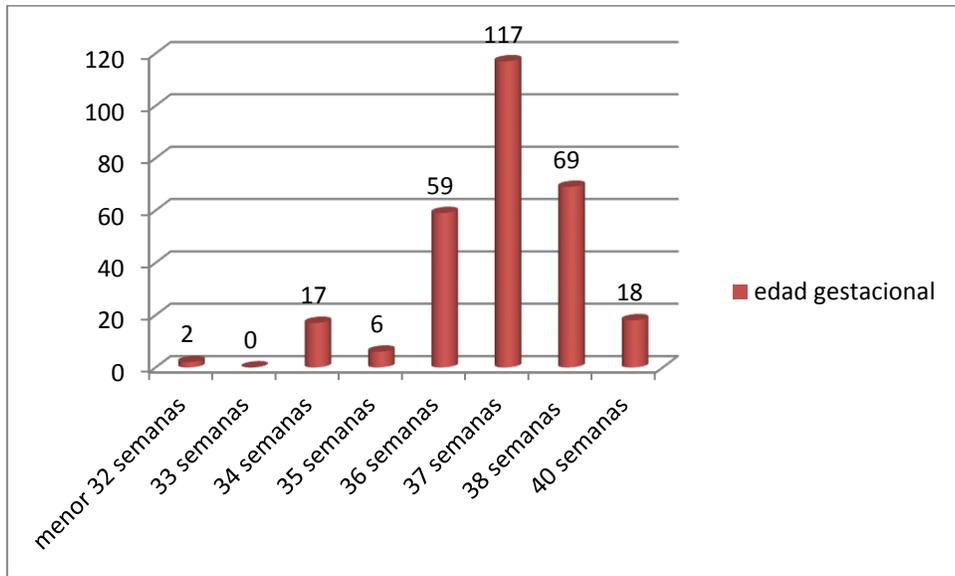
Paridad de las pacientes con diagnóstico de Preeclampsia



Fuente: boleta de recolección de datos.

GRAFICA No. 3

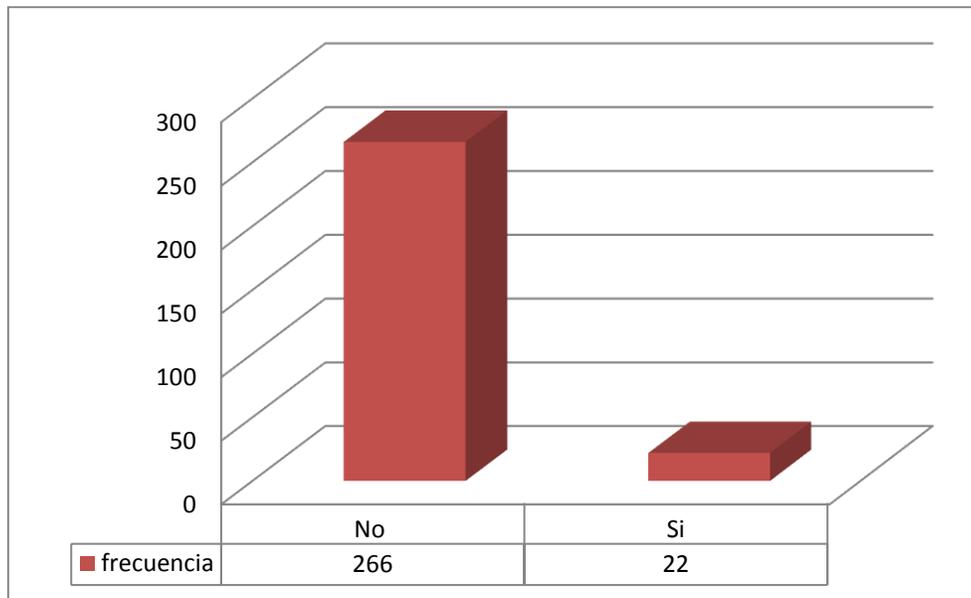
Edad Gestacional de las pacientes diagnosticadas con Preeclampsia



Fuente: Boleta de recolección de datos.

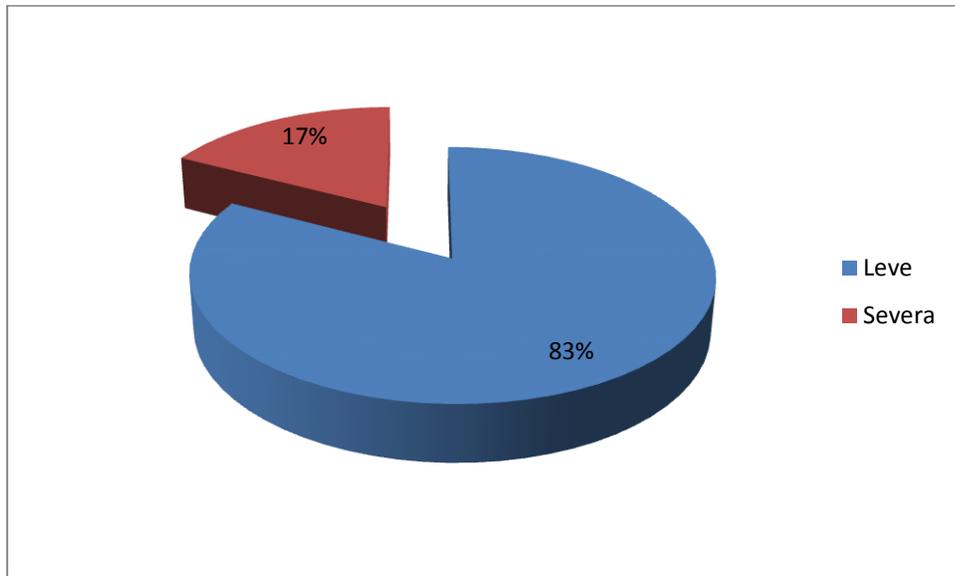
GRAFICA No. 4

Patologías asociadas como factor de riesgo en pacientes diagnosticadas con Preeclampsia



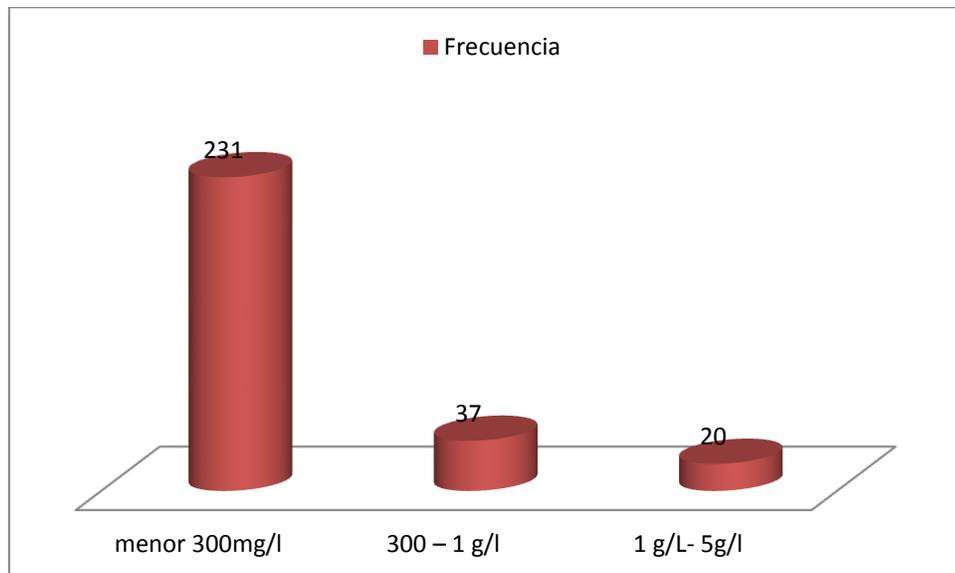
Fuente: boleta de recolección de datos.

GRAFICA No. 5
Severidad de la Preeclampsia



Fuente: boleta de recolección de datos.

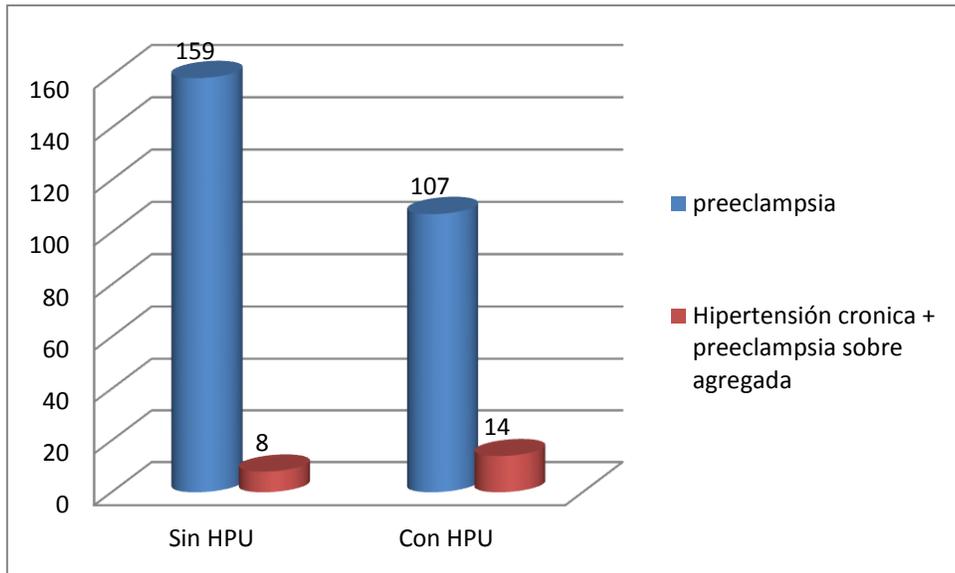
GRAFICA No. 6
Nivel de proteinuria en pacientes con Preeclampsia



Fuente: boleta de recolección de datos.

GRAFICA No. 7

Distribución de las pacientes estudiadas según niveles de Ácido Úrico

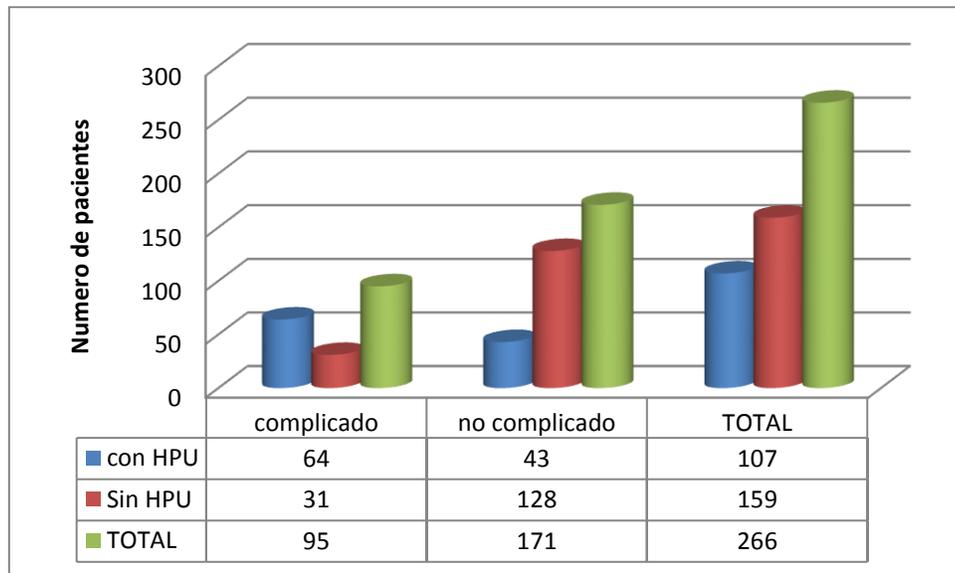


HPU: hiperuricemia

Fuente: boleta de recolección de datos.

GRAFICA No. 8

Pacientes complicadas que cursaron con HPU en Preeclampsia



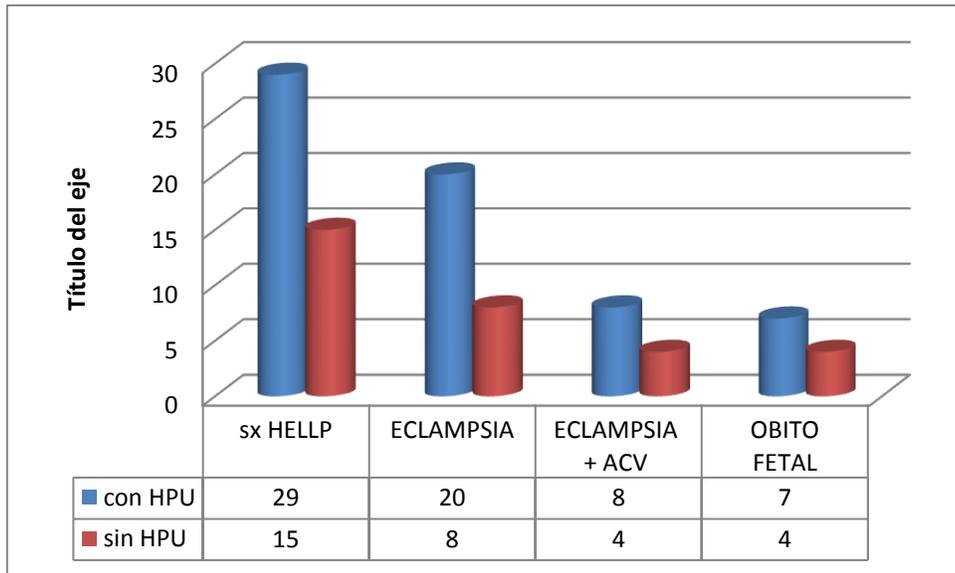
RP: 3 RR: 2.9

HPU: hiperuricemia

Fuente: boleta de recolección de datos.

GRAFICA No. 9

Complicaciones en pacientes con HPU y sin HPU en Preeclampsia

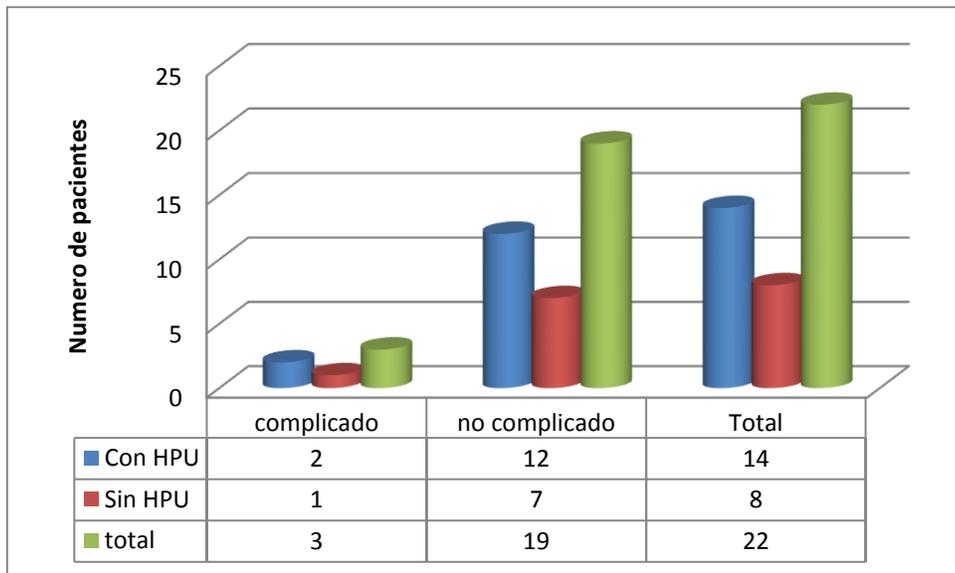


HPU: hiperuricemia

Fuente: boleta de recolección de datos.

GRAFICA No. 10

Pacientes complicadas que cursaron con HPU en HTA crónica + Preeclampsia sobreagregada.



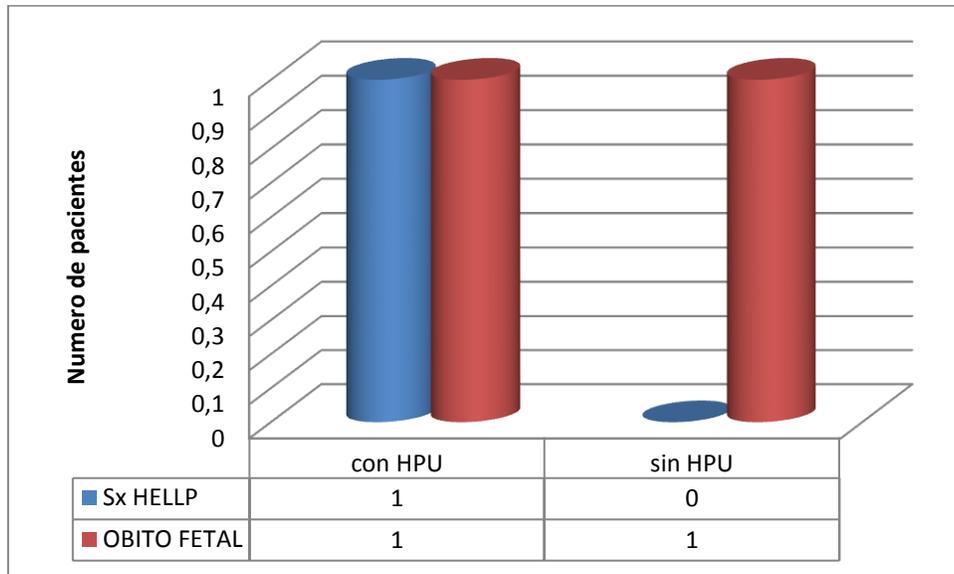
RP: 1.5

HPU: hiperuricemia

Fuente: boleta de recolección de datos.

GRAFICA No. 11

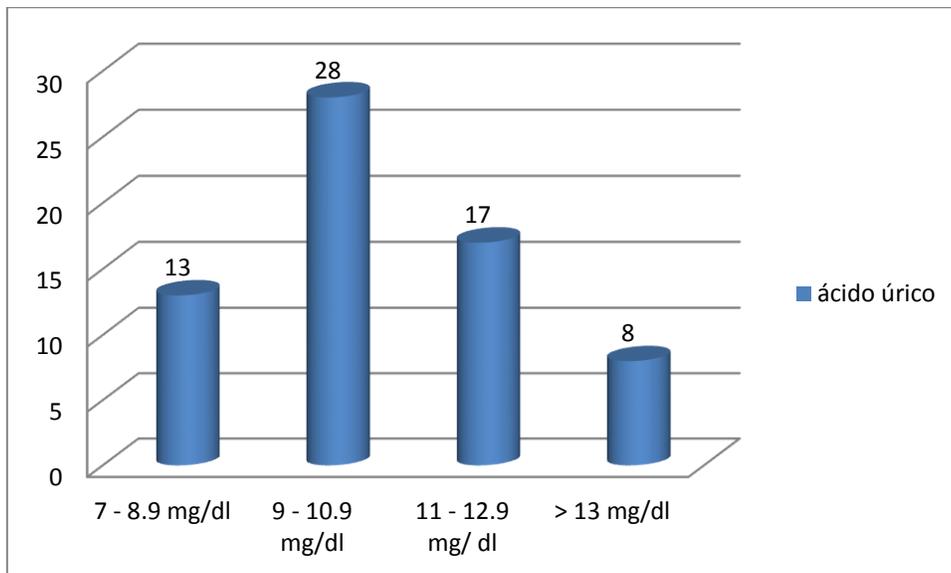
Complicaciones en pacientes con HTA + Preeclampsia sobreagregada



Fuente: boleta de recolección de datos.

GRAFICA No. 12

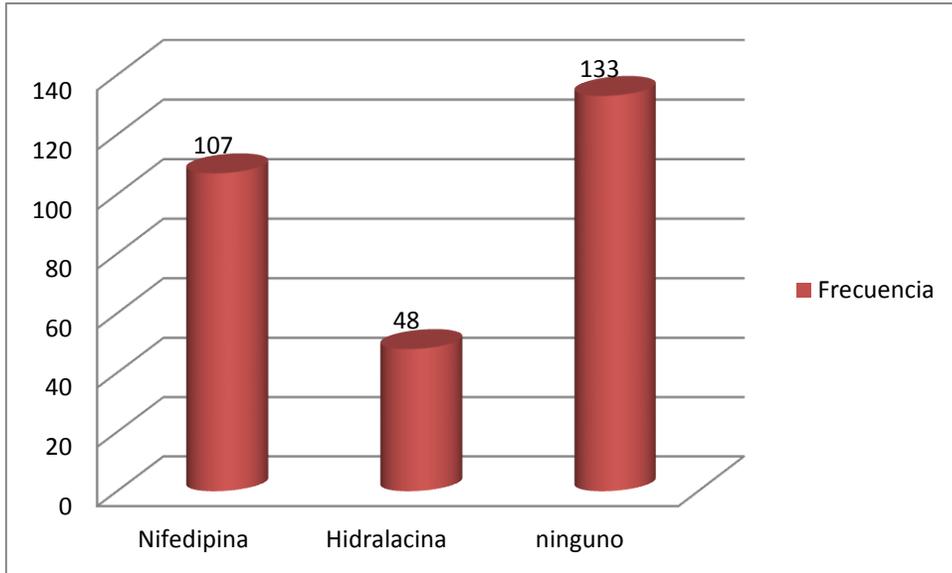
Valor del ácido úrico en pacientes que se complicaron.



Fuente: boleta de recolección de datos.

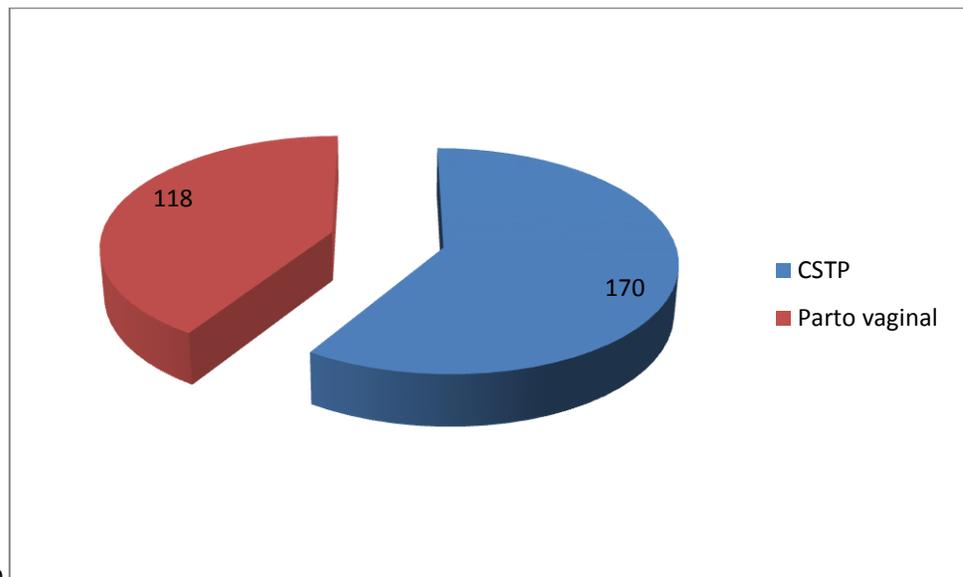
GRAFICA No. 13

Tratamiento farmacológico utilizado



Fuente: boleta de recolección de datos

GRAFICA No. 14

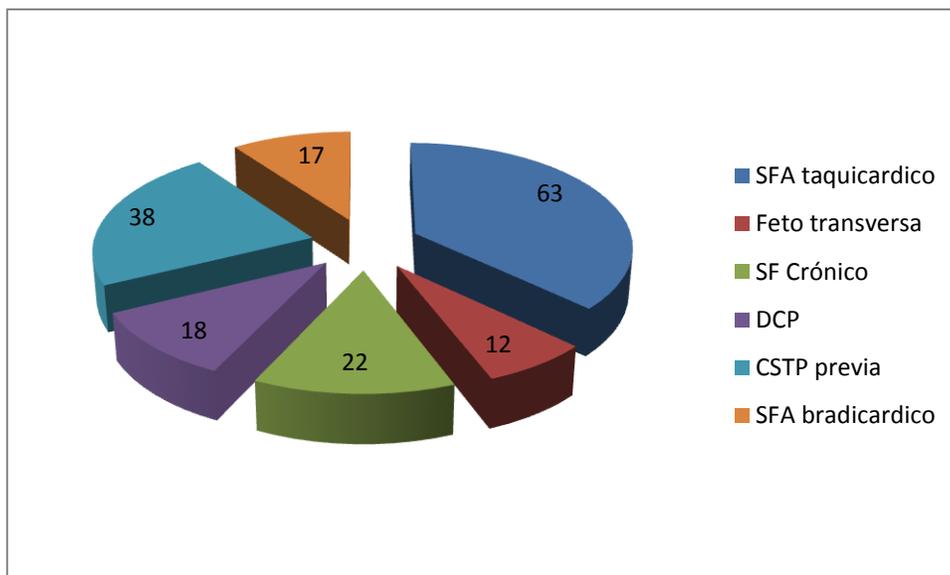


Tratamiento obstétrico

Fuente: boleta de recolección de datos.

GRAFICA No. 15

Indicaciones de las cesáreas



Fuente: boleta de recolección de datos.

VI. DISCUSIÓN Y ANALISIS

Los trastornos hipertensivos del embarazo, en conjuntos estos trastornos, entre ellos la Preeclampsia, complican el 5 al 10% de todos los embarazos, y su incidencia varía entre el 2 y el 10% según los criterios diagnósticos utilizados y la población evaluada, es aún una causa de morbilidad y mortalidad materna y fetal en países en vía de desarrollo, por lo que es importante saber si en estas pacientes el aumento del ácido úrico sería una prueba que nos indicaría complicaciones en estas pacientes.

Para el presente trabajo de investigación se revisaron los expedientes clínicos de 288 pacientes ingresadas en el Hospital Nacional de Occidente durante el año 2,011, que cursaron con Preeclampsia, o hipertensión crónica más Preeclampsia sobre agregada, esta población es catalogada como embarazos de alto riesgo, por el desarrollo de trastornos hipertensivos que conlleva a un mayor aumento de morbimortalidad materno-fetal; así como lo define viegas (1,996). Para la elaboración de la investigación se formuló una boleta para la recolección de datos los cuales se analiza a continuación.

Las pacientes presentan características generales como la edad, evidenciándose que las pacientes diagnosticadas con Preeclampsia con más frecuencia fueron aquellas que estaban comprendidas entre las edades de 20 a 29 años con una frecuencia de 118 pacientes, llamando la atención que como segundo lugar están las pacientes adolescentes comprendidas entre 15 a 19 años con un número de 89 pacientes. Recordando que uno de los factores de riesgos para la Preeclampsia son las edades juveniles, reflejándose esto en las edades más afectadas ya mencionadas. Además asociado a la paridad de las pacientes podemos apreciar que las pacientes primíparas fueron las que con más frecuencia cursaron con Preeclampsia, en un 41 %, seguida de las pacientes secundíparas en un 34 %, y en un 25% las pacientes múltíparas, estos datos vienen a confirmar lo que dicen las múltiples bibliografías sobre la relación existente entre la nuliparidad y las edades tempranas, con el desarrollo de trastornos hipertensivos del embarazo, como lo asevera Autrey F. en el 2,003 en Iowa, al catalogar a la preeclampsia como enfermedad de la primiparidad. 1,6

De las paciente diagnosticadas con Preeclampsia, se observó que la mayoría tenían un embarazo a término, en un número de 203 paciente por arriba de las 37 semanas de gestación, 60 pacientes en una edad de 36 semanas de gestación, y 25 pacientes cursaron con un embarazo pre termino. De las pacientes que cursaban con alguna patología asociada que la podría predisponer a cursar con preeclampsia, de las 288 pacientes, solo 22 pacientes cursaban con hipertensión crónica. Esto no coincide con la literatura americana ya que en ellos la incidencia de patologías renales o trastornos vasculares afectan un 40% en la incidencia de preeclampsia. 4,5.

Según la severidad de la preeclampsia que cursaron las pacientes, se observó que el 83 % fueron diagnosticadas según laboratorios y sintomatología de la paciente, como Preeclampsia leve, y el 17% cursaban con una Preeclampsia severa. En general la frecuencia, la naturaleza y la magnitud de las anomalías clínicas y como de laboratorio son las que se correlacionan con el sistema orgánico afectado y con la severidad de la enfermedad. 6,12,27.

En la gráfica numero 6 podemos observar que el nivel de proteinuria de las pacientes que cursaron con Preeclampsia obtenido por tira reactiva en una muestra de orina al azar, se obtuvo que 231 pacientes tenían menos de 300 mg/L, seguidas de 37 pacientes con un valor entre los 300 mg a 1 gramo de proteinuria y solo en 20 pacientes tenían una proteinuria de 1 a 5 gramos/L, observando que solo el 6.94% de estas pacientes tuvieron una proteinuria considerable. Aunque conviene mencionar que estas fueron medidas con tiras reactivas las cuales tienen una menor precisión, que aquellas medidas en una muestra de orina de 24 horas, además la proteinuria suele ser variable y ser un signo tardío de preeclampsia que se correlaciona con una lesión glomerular que acompaña a esta anomalía. 2,6

En la gráfica número 7 y 8, podemos observar que de las 288 pacientes que cursaron con Preeclampsia 159 pacientes no tenían una hiperuricemia considerable arriba de 7 mg/dl, y en 107 pacientes si tuvieron un nivel de ácido úrico por arriba de los 7 mg/dl, y de las pacientes con hipertensión crónica más Preeclampsia sobre agregada 8 pacientes no tuvieron hiperuricemia y 14 de ellas cursaron con hiperuricemia considerable, de este grupo de 159 pacientes que no cursaron con hiperuricemia, el 80.5 % no se complicaron y solo el 19,5 % si tuvieron complicaciones.

Como también podemos mencionar que de las 107 pacientes que sí tuvieron una hiperuricemia considerable, se observó complicaciones alrededor del 59.8 %, con una razón de prevalencia de 3, el cual nos indica que las pacientes con preeclampsia con hiperuricemia tienen 3 veces más riesgos de presentar complicaciones, con una sensibilidad y especificidad de 67.36% y 74.83% respectivamente. Esto coincide con lo que refiere Power y Col (2006) que las mujeres con preeclampsia e hiperuricemia tienen una forma más severas de la enfermedad, como también lo refiere Roberts y Cols (2005) concluyendo que en ausencia o presencia de proteinuria la adición de hiperuricemia a la preeclampsia y a la hipertensión gestacional identifica a las mujeres con una forma más severa del cuadro hipertensivo.

Pudiendo observar que las complicaciones que se presentaron en esta pacientes, se dieron en el grupo que tenían una hiperuricemia (> 7 mg/dl), siendo el rango observado en el cual se presentó las mayores complicación con respecto al ácido úrico el de 9 a 10.9 mg/dl en un numero de 28 pacientes, por lo que se puede considera que el ácido úrico es un factor pronostico en estas pacientes para que cursen con alguna complicación siendo las más frecuentes el Sx de HELLP, o eclampsia y con un resultado fetal pobre.

Teniendo en cuenta que trabajos recientes sugieren que la hiperuricemia participa en el desarrollo de la hipertensión y del síndrome materno (28), sabiendo que la hiperuricemia es el efecto principal de una disminución de la excreción renal por disminución de la filtración glomerular, como también puede haber una producción excesiva de ácido úrico por la placenta isquémica, y que a menudo la elevación del ácido úrico es previa al desarrollo de la hipertensión y de la proteinuria, relacionándola con un mal pronóstico, sugiriendo que el ácido úrico pudiera tener un papel causal. (28).

En la gráfica número 13 se puede observar que de las 288 pacientes diagnosticadas con Preeclampsia, 133 pacientes no necesitaron el uso de algún antihipertensivo, y en 155 pacientes si tuvieron que utilizar algún antihipertensivo, siendo el más utilizado la nefedipina en 107 pacientes y en 48 pacientes se utilizó hidralacina, observando que el 53% del total de las pacientes si tuvieron que utilizar antihipertensivo para mejorar su estado clínico.

Con respecto a la vía de resolución del embarazo en esta pacientes, se pudo observar que la mayoría de las pacientes ser resolvieron por cesárea en 170 pacientes, para un promedio de 59%; siendo las indicaciones en orden de frecuencia, sufrimiento fetal agudo en fase taquicardico en 63 pacientes, seguida pacientes que cursaron con una o más cesáreas previas en 38 pacientes, sufrimiento fetal crónico en 22 pacientes, en 18 pacientes tuvieron una desproporción cefalopelvico, y 17 pacientes por un sufrimiento fetal agudo en fase bradicardico. Y en 118 pacientes que corresponde a un 41% resolvieron parto eutócico simple.

6.1 CONCLUSIONES

- 6.1.1 Se concluye que el incremento del ácido úrico en pacientes con Preeclampsia tiene valor pronostico ya que se comprobó que estas pacientes tienen 3 veces más riesgo de presentar complicación maternas como Sx HELLP, eclampsia y se asociado a un resultado fetal pobre, que aquellas que no cursaron con hiperuricemia.
- 6.1.2 El valor del ácido úrico en el cual se vieron la mayoría de complicaciones es el valor que se encuentra comprendido entre 9 a 10.9 mg/dl.
- 6.1.3 Las pacientes que cursaron con hiperuricemia, en la mayoría de estas ellas se observaron complicaciones como el Sx de HELLP, la eclampsia; y además los ACV hemorrágico se presentaron en este grupo.
- 6.1.4 Las pacientes que cursaban con alguna patología asociada, como lo es la hipertensión crónica, no contribuyeron de manera significativa en que las pacientes pudieran cursan con Preeclampsia.

6.2. RECOMENDACIONES

- 6.2.1** Establecer como pautas del control prenatal la realización de la medición de los niveles de ácido úrico desde el inicio del embarazo en toda gestante con factores de riesgo de padecer preeclampsia, para su seguimiento y prevención de complicaciones materno-fetal.

- 6.2.2** Realizar niveles de ácido úrico en pacientes con hipertensión inducida en el embarazo, ya que esta prueba nos puede ayudar a identificar a las pacientes que podrían cursar con alguna complicación materna.

- 6.2.3** Desarrollar pautas de seguimiento para el control, tratamiento y seguimientos de las pacientes con cuadros hipertensivos severos, dentro de los hospitales para tomar las decisiones más adecuadas para la madre y el feto al momento de interrumpir su embarazo.

VII. REFERENCIA BIBLIOGRAFICA

1. Antoine Y. Fragieh y Baha M Sibai. Preeclampsia: Diagnóstico y Manejo. Tratamiento de las complicaciones clínicas del embarazo. Norbet Gleicher. Editorial Médica Panamericana Buenos Aires 4ª ed 2004. p 320-330
2. Baha M. Sibai, M. D. Treatment of Hipertensión in Pregnant Women. Department of Obstetries and Gynecology, 2003, vol 335, Number 4.
3. Bainbridge SA, Roberts JM. Uric acid as a pathogenic factor in preeclampsia. *Placenta* 2008; 29 : S67-S72
4. Cnossen J, Ruyter H, Van Der Post J, Khan K, Riet G. Accuracy of serum uric acid determination in predicting preeclampsia. A systematic review. *Acta Obstet Gynecol* 2008; 85:519-525
5. Davis G, Mackenzie C, Brown M, Homer C, Holt J et al. Predicting transformation from gestational hypertension to preeclampsia in clinical practice: a possible role for 24 hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension Pregnancy* 2007; p 26:77-87
6. Duley L, Henderson-Smart D. Magnesium sulphate versus phenytoin for eclampsia, Cochrane Review .2002.
7. D. Ware Branch y T. Flint Porter, Trastornos Hipertensivos durante el embarazo, Tratado de Obstetricia y Ginecología. Danforth, México, Mc Graw Hill. Interamericana Editores. S.A. 7 a Ed, 2000 p 323.
8. F. Gary cunningham, Norman F. Gant Kenneth J. Leveno, Larry C. Gilstrap III John C. Hauth, Katharine D. Wenstrom, WILLIAMS OBSTETRICIA, 21a edición, p. 498.
9. F. Gary Cunningham, Norman F. Gant, Kenneth J. Leveno. Trastornos Hipertensivos del Embarazo, Williams Obstetricia. Editorial Panamericana, 21a. Ed, 2002. p: 489-532.
10. Gabe, Niebyl, & Simpson, OBSTETRICIA, 4ta edición 2004 p.946
11. Jaime Rotero Uria, Hipertensión y Embarazo. Obstetricia y Ginecología, Editorial Carvajal S.A. 3ª Ed, 1990. p: 430 – 441.
12. José M. Carrera Maciá y col. Preeclampsia, Protocolos de Obstetricia Masson España. 3a Ed, 2000, p 178 – 186.
13. Juan Fernando Romero Arauz, Preeclampsia, Enfermedades Hipertensivas del Embarazo, Mc Graw Hill, 1ª Edicion, 2009 p, 14-22
14. Koopmans CM, Van Pampus MG, Groen H, Aarnoudse JG, et al. Accuracy of serum uric acid as a predictive test for maternal complications in pre-eclampsia: bivariate meta-analysis and decision analysis. *Eur Jour Obstet Gyn Reprod Biol* 2009;146:8-14

15. Lam C, Lim KH, Kang DH, Karumanchi SA. Uric acid and preeclampsia. *Semin Nephrol.* 2006 25(1);56-60
16. Laughon SK, Catov J, Roberts JM. Uric acid concentrations are associated with insulin resistance and birthweight in normotensive pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201(582):1-6.
17. Manejo de las complicaciones del embarazo y el parto. Departamento de salud reproductiva Conexa, OMS 2002, p. S-39-S53
18. Manual of Obstetrics. Mc Graw – Hill Editores. S.A. United Estates of America, 21st Ed, 2003. p. 339 – 347.
19. Olga Ravetti. Síndrome Hellp. Una complicación de la Preeclampsia. Revista de Posgrado de la Cátedra VI Medicina. 2001
20. RJ Johnson, Kang DH, Feig D., S. Kivlighn, Kanellis J. y S. Watanabe *et al.*, ¿Hay un papel patogénico de ácido úrico en la hipertensión y cardiovasculares y la enfermedad renal?, *Hipertensión* 2003 , pp. 1183-1190.
21. Rodrigo A. Cifuentes B. Hipertensión Arterial y Embarazo Obstetricia de Alto Riesgo. Editorial Aproxmédica, Columbia 4a Ed, 2007 Pág. 324 – 336.
22. RW Powers, Bodnar LM, Ness RB, Cooper KM, *et al.*, concentraciones de ácido úrico en el embarazo temprano entre las mujeres con preeclampsia con hiperuricemia gestacional al parto, *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194 pp 160-168
23. Sibai B. Hypertensive disorders of pregnancy: the United States perspective. *Curr Op Obstet Gynecol* 2008;pp20:102-106
24. Thomas F. Ferris, Hipertensión y preeclampsia, Complicaciones Médicas durante el embarazo, Burrow/Ferris, Editora Médica Panamericana, México, 4ª Ed, S.A. 1998. p. 1 – 23.
25. Tratamiento de las complicaciones clínicas del embarazo. Norbert Gleicher. Editorial Médica Panamericana Buenos Aires 3ª ed. 2000.
26. William C. Mabie, MB, Estudios Hipertensivos del Embarazo, Diagnóstico y Tratamiento Ginecoobstétrico, Alan H. DeCherney. Martin L. Pernoll México, Edit. Manual moderno 9a Ed, 2005, Pág 346 – 355.
27. http://bvs.sld.cu/revistas/gin/vol22_1_96/gin06196.htm.

VIII. ANEXOS

8.1 ANEXO N. 1

UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE POSGRADO DE MEDICINA
MAESTRIA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
HOSPITAL REGIONAL DE OCCIDENTE

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Valor pronostico del ácido úrico y su relación con Preeclampsia, Hospital Regional de Occidente 2,011.

Yo _____ he sido informada de las investigación que se llevara a cabo y de las pruebas de laboratorio de que utilizaran para la misma, he tenido la oportunidad de preguntar y comentar sobre los posibles riesgos que esto conlleva.

1. se me ha informado que la participación en esta investigación no tendrá ningún costo, siempre y cuando los mismos se realicen en este centro Hospitalario, caso contrario acepto realizarlo por un laboratorio privado.
2. se me brinda información por medio escrito para dar mi consentimiento de que el doctor pueda emplear mi información en su investigación.
3. se me ha notificado que durante la investigación se necesitaran controles de laboratorio para el seguimiento de la evolución de mi enfermedad.
4. el doctor refiere que se me dará a conocer los resultados de los análisis de laboratorio para saber el riesgo del curso de mi embarazo.
5. se me explica las complicaciones de la Preeclampsia y el beneficio que se tiene al realizar un diagnóstico clínico y por laboratorio temprano.

(F) _____

8.2 ANEXO N. 2

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE POSGRADO DE MEDICINA
MAESTRIA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
HOSPITAL REGIONAL DE OCCIDENTE



BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

Valor pronostico del ácido úrico y su relación con preeclampsia, Hospital Regional de Occidente, 2,011.

No. De expediente:

boleta #:

Nombre: _____

Edad: _____

Antecedentes obstétricos:

G: _____ P: _____ HV: _____ HM _____ AB: _____ CSTP: _____

Edad Gestacional: _____

Antecedente médico

Si: _____ Cual: _____

No: _____

Síntomas y signos

Hipertensión arterial: _____/_____

Cefalea: _____

Alteraciones visuales: _____

Epigastralgia: _____

Alteraciones auditivas: _____

Niveles de ácido úrico al ingreso

presión arterial al ingreso

_____/_____

Seguimiento

P/A

Clasificación de preeclampsia

12-24hrs _____

_____/_____

leve: _____ Severa: _____

48hrs _____

_____/_____

leve: _____ Severa: _____

Pos resolución del embarazo:

Puerperio inmediato

_____/_____

leve: _____ Severa: _____

CONTINÚA.....

Boleta #:

Otros Laboratorios

Ingreso:

seguimiento

Proteína: _____

DHL: _____

TGO: _____

TGP: _____

BBSS: _____

Tratamiento medico

Tratamiento obstétrico

CSTP: _____ indicación: _____

Parto vaginal: _____

Complicaciones: _____

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIA DEL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o Parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada "Valor Pronóstico del Ácido Úrico y su relación con Preeclampsia" Para propósitos de Consulta académica. Sin embargo quedan Reservados los derechos de autor que confiere la Ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente, al Que se señala lo que conduzca a su reproducción o Comercialización total o parcial