Embarazada con preeclampsia: ácido úrico como biomarcador precoz de gravedad

Dra. Anabela Fernández[a], Cap. (M) Jorge Castelli[b], Alf. (M) Natalia Hernández[c], Dra. Luciana Soldatti[d], Br. Juan Carlos Hernández[e]

(a) Intensivista. Cardióloga. Responsable de la Unidad Asistencial de Obstetricia Crítica D.N.S.FF.AA.
(b) Coordinador del Centro de Terapia Intensiva. Integrante de la UDA de Obstetricia crítica D.N.S.FF.AA.
(c) Intensivista.
(d) Médico Residente. Departamento de Gineco Obstericia del H.C.FF.AA.
(e) Estudiante de Medicina. Universidad de la República.

RESUMEN

Objetivos: establecer la relación entre hiperuricemia y necesidad de cuidados críticos en gestantes; demostrar que el aumento de ácido úrico es un marcador precoz de gravedad.

Material y Método: se realizó un estudio analítico descriptivo prospectivo de gestantes en el Hospital Central de las Fuerzas Armadas entre mayo 2014 y julio 2015; solicitando cuantificación de uricemia en rutinas del segundo trimestre del embarazo. Se analiza historias clínicas de 235 gestantes, seleccionadas al azar de un total de 795 gestantes en dicho período. Se divide la muestra en 3 grupos: 1: control (gestantes atendidas en policlínica gineco-obstétrica), 2: policlínica de Alto Riesgo Obstétrico y 3: ingresos a unidad de cuidados intensivos. Se analizaron los datos con estadística descriptiva y analítica utilizando las pruebas de Chi-cuadrado de Pearson y pruebas F y T.

Resultados: la muestra es de 235 gestantes. Con edades comprendidas entre 14 y 42 años. Utilizando la prueba de Chi-cuadrado de Pearson, podemos afirmar con 95% de confianza que el grupo control tiene un porcentaje significativamente mayor de pacientes con uricemia menor a 4,5 mg/dl, y el grupo de Alto Riesgo Obstétrico tiene un porcentaje significativamente mayor de pacientes con uricemia mayor de 4,5mg/dl. Con la Prueba T: la media de uricemia es estadísticamente mayor entre los pacientes que ingresan a unidad de cuidados intensivos, con un intervalo de confianza del 95%. Los motivos de ingreso a unidad de cuidados intensivos más frecuentes son preeclampsia severa y eclampsia. Las gestantes con preeclampsia que ingresan a unidad de cuidados intensivos son el 2 % del total.

Conclusiones: las pacientes que ingresan a unidad de cuidados intensivos tienen uricemia mayor o igual a 4.5 mg/dl; y el grupo control tiene uricemia menor a 4.5 mg/dl con significación estadística ($p < 0.05$). El nivel de uricemia podría ser utilizada en las embarazadas como marcador de gravedad y de riesgo de ingreso a unidad de cuidados intensivos.

PALABRAS CLAVE: Hiperuricemia, Preeclampsia, Mujeres Embarazadas.

ABSTRACT

Objectives: To establish the relationship between hyperuricemia and the need for critical care in pregnant women; to demonstrate that the increase of uric acid is an early marker of severity.

Material and method: it was carried out an analytical descriptive-prospective study of pregnant women at the Armed Forces Central Hospital between May 2014 and July 2015 by requesting quantification of uricemia in routine tests during their second trimester of pregnancy. Clinical records of 235 pregnant patients are reviewed, which were randomly chosen out of a total of 795 pregnant patients during the above mentioned period. The sample is divided into three groups: 1: control (pregnant women attended at the gynecological-obstetric clinic), 2: High Obstetric Risk Clinic, and 3: admissions into Intensive Care Units. Data were analyzed with descriptive and analytical statistics, by using Pearson's Chi-square and F and T tests.

Results: The sample comprises 235 pregnant women, whose ages were between 14 and 42 years. By using the Chi-square test we can state, with a 95% confidence, that the control group has a significantly higher percentage of patients with uricemia under 4.5% mg/dl, and the High Obstetric Risk group has a significantly higher percentage of patients with uricemia over 4.5% mg/dl. With the T Test: the uricemia average is statistically higher among patients who are admitted to the Intensive Care Unit, with a confidence interval of 95%.

Recibido: Marzo 2017
Aceptado: Julio 2017
Correspondencia: : 8 de Octubre 3020. C.P. 11600, Montevideo, Uruguay. Tel.: (+598)24876666 int. 6661.
E-mail de contacto: anabelafm@telefonica.net

The most frequent causes for admission to the Intensive Care Unit are severe pre-eclampsia and eclampsia. Pregnant women with pre-eclampsia who are admitted to the Intensive Care Unit are 2% of the total.

Conclusions: patients who are admitted to the Intensive Care Unit have uricemia values over or equal to 4.5% mg/dl; and the control group have uricemia values lower than 4.5% mg/dl with a statistic significance ($p<0.05$). Uricemia level could be used in pregnant women as a severity and risk marker upon admission to the Intensive Care Unit.

KEY WORDS: Hyperuricemia; Pre-Eclampsia, Pregnant Women.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos hipertensivos son una de las complicaciones médicas más frecuentes del embarazo. Representan un importante problema de Salud Pública en todo el mundo.

Hay evidencia a favor de que el ácido úrico se correlacione con la severidad de la preeclampsia-eclampsia y resulta ser un indicador bioquímico útil en los trastornos hipertensivos del embarazo (1,2). Es necesaria una investigación clínica a gran escala y estudios experimentales que permitan ampliar el conocimiento sobre la utilidad del ácido úrico como biomarcador de preeclampsia-eclampsia para colaborar en la prevención temprana y reducción de la prevalencia.

La hiperuricemia es un hallazgo frecuente en las gestantes con preeclampsia, evidente desde el embarazo temprano (3,4).

La elevación de ácido úrico en las mujeres con preeclampsia a menudo precede a la hipertensión y proteinuria (4), manifestaciones clínicas y paraclínicas que se utilizan para diagnosticar este trastorno.

Hay varias causas potenciales del ascenso del ácido úrico en la preclampsia que son: la función renal alterada, el daño endotelial, la acidosis y el aumento de actividad de la enzima xantina oxidasa / deshidrogenasa (5).

En la población no embarazada el aumento de ácido úrico en sangre se considera un factor de riesgo para la hipertensión, enfermedad renal y eventos cardiovasculares adversos (3,5). También se evidencian resultados adversos fetales en gestantes hipertensas (6).

El ácido úrico es el producto final del metabolismo de las purinas (1). Posee baja solubilidad y es excretado a través del riñón. Un aumento en su concentración puede indicar daño renal, cuando otros productos metabólicos finales, como la creatinina y la urea plasmática permanecen en rangos normales. Este es secretado en forma primaria en los túbulos dístales y es dependiente del flujo sanguíneo renal (7,8).

En la preeclampsia, debido a que existe un aumento del tono vascular generalizado, se produce una reducción del flujo sanguíneo hacia el riñón, lo que puede causar daño y alteración de la función (8). Dando como resultado que las concentraciones de ácido úrico se incrementen por la disminución de su excreción; por lo que altas concentraciones de ácido úrico son un indicador precoz de disfunción renal. El mecanismo por el cual aparece hipertensión en la gestante aún no es bien conocido, pero la evidencia indica que el ácido úrico desempeña un papel importante, ya que sus concentraciones se correlacionan a nivel de renina plasmática (8).

Se postula que una concentración elevada de ácido úrico en mujeres con preeclampsia no es simplemente un marcador de la gravedad de la enfermedad, sino también contribuye directamente a la patogénesis del trastorno (3).

El ácido úrico es un marcador de inflamación, estrés oxidativo, y disfunción endotelial a nivel de la placenta (3). A la fecha no hay estudios que evidencien los efectos del ácido úrico en las células trofoblásticas. El impacto de ácido úrico en el crecimiento y desarrollo de la placenta es especulativo en base a similitudes fenotípicas y funcionales entre las células endoteliales y células trofoblásticas (3,9).

La vasculatura de la placenta carece de inervación autónoma (10), dependiendo enteramente de la producción local de sustancias circulantes para su control hemodinámico. El compuesto vasoactivo principal responsable del mantenimiento de la perfusión placentaria endotelial deriva del óxido nítrico (ON).

En ratas con hiperuricemia, el ácido úrico disminuye la actividad de la óxido nítrico sintetasa 3 (eNOS), hecho que limita la disponibilidad de ON (11) y también aumenta la expresión de la enzima ciclooxigenasa 2 (COX-2) con un aumento de la generación de tromboxano A2, un potente vasoconstrictor (12). Un efecto vasoconstrictor similar del ácido úrico en la placenta de mujeres con preeclampsia podría comprometer la perfusión placentaria, y podría inhibir el crecimiento fetal.

La placenta es un órgano con un rápido recambio celular. Por tanto, es una fuente rica en purinas para la generación de ácido úrico por la oxidasa/deshidrogenasa de xantina. Altas concentraciones de hipoxantina están presentes en la sangre periférica durante el embarazo (13) y esas altas concentraciones de purinas están presentes en las arterias y las venas uterinas.

En embarazos normotensos, se observa que los niveles de ácido úrico son menores comparados a los valores de referencia en mujeres no embarazadas. Esta disminución puede ser explicada por la hemodilución fisiológica, sumada a la reacción del ácido úrico con el peroxinitrito, (ya que el ácido úrico es un captador natural de radicales libres), y a la acción uricosúrica de los estrógenos. Durante la primera mitad del embarazo hasta la semana 20 de gestación, no encontramos diferencias significativas entre los niveles de ácido úrico de gestantes normotensas y las que no lo son. Sin embargo, luego de la semana 20, las concentraciones de ácido úrico aumentan en las gestantes preeclampticas, aunque aún dentro del rango normal (14).

En la preeclampsia, el recambio celular y la degradación del ATP presentan un mayor incremento (15). El incremento de la liberación de células trofoblásticas es evidente en la sangre materna (16) y en los pulmones de las pacientes con preeclampsia durante la necropsia (17).

Según el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG). Se define preeclampsia como la enfermedad gestacional dada por: 1) hipertensión, presión arterial persistente mayor o igual a 140/90 mm de Hg; 2) proteinuria, más de 300 mg/24 horas o 2 cruces o más en la tira reactiva de orina (18).

Se considera hiperuricemia en la embarazada a niveles de ácido úrico mayores a 4.5 mg/dl (7).

El ácido úrico está presente constitutivamente en las células, y su concentración sérica aumenta cuando existe daño celular (14). La preeclampsia se considera un desorden multisistémico, que se presenta a las 20 semanas o más del embarazo, pudiendo aparecer excepcionalmente antes de las 20 semanas en condiciones como: enfermedad trofoblástica gestacional, Síndrome antifosfolipídico severo, embarazo múltiple o enfermedad renal subyacente.

Se define como la presentación en una paciente que cursa un embarazo de 20 semanas o más, de cifras tensionales mayores o iguales de 140 mmHg de presión arterial sistólica y/o 90 mmHg de presión arterial diastólica. Registradas en 2 ocasiones separadas al menos de 4 a 6 horas. Junto con proteinuria mayor a 300 mg en 24 horas, o índice de proteinuria/creatininuria de 0.3 g/mmol o mayor, en ausencia de disfunción orgánica. La preeclampsia severa se considera cuando una paciente cursando un embarazo de 20 semanas o más presenta cifras de presión arterial mayores a 160/110 mmHg, o evidencia de disfunción orgánica.

En ausencia de proteinuria, la aparición de algunos de los siguientes elementos, se considera preeclampsia severa: alteraciones del sistema nervioso central, (cefalea) o alteraciones visuales (escotomas), trombocitopenia con plaquetas menor a 100.00. Transaminasas elevadas a más del doble de su valor normal o edema pulmonar sin causa conocida (19,20,21).

El objetivo general de este estudio es establecer si la relación entre aumento de la uricemia en pacientes embarazadas se vincula a la necesidad de cuidados críticos; demostrar que el aumento de ácido úrico es marcador precoz de gravedad en la embarazada y valorar la relación entre nivel de ácido úrico y gravedad de la preeclampsia. Los objetivos específicos son demostrar que el aumento de uricemia entre segundo trimestre del embarazo al momento del parto está vinculada a un marcador de gravedad; cuantificar la incidencia de aumento de ácido úrico en embarazadas que se controlan en policlínica gineco-obstétrica que se solicita como rutina del segundo trimestre del embarazo. Analizar las variaciones del ácido úrico en pacientes de embarazo de alto riesgo obstétrico y evaluar la incidencia de ácido úrico elevado en pacientes que ingresan a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Se parte de la hipótesis de que el ácido úrico es un marcador de gravedad en la paciente obstétrica crítica y un marcador temprano de gravedad de la preeclampsia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza un estudio analítico descriptivo prospectivo de las gestantes, solicitando cuantificación de niveles séricos de ácido úrico en: rutinas del segundo trimestre del embarazo; en pacientes controlados en policlínica gineco-obstétrica, en policlínica de alto riesgo obstétrico (ARO) y en los que ingresan en la UCI.

Población de estudio: Embarazadas asistidas en el Hospital Central de las Fuerzas Armadas (H.C.FF.AA) durante el período comprendido entre el 1 de mayo de 2014 al 31 de julio de 2015 que cumplen con los criterios de inclusión del estudio.

Se analiza una muestra aleatoria de historias clínicas de 235 gestantes.

Criterios de inclusión: Se analiza la población en 3 grupos: 1) Grupo control (gestantes asistidas en policlínica gineco-obstétrica); 2) Pacientes asistidas en policlínica de A.R.O; 3) pacientes que ingresan a U.C.I.

Criterios de exclusión: Pacientes con antecedentes personales de: enfermedad hipertensiva, enfermedad cardíaca o renal, creatinina mayor a 1,1 durante el embarazo, diabetes mellitus, tratamiento medicamentoso que pueden alterar el metabolismo de ácido úrico.

Normas éticas

El 1 de mayo de 2014 se incluye la uricemia dentro de los exámenes de laboratorio que se realizan de rutina en el segundo trimestre del embarazo en Uruguay. De esta manera no se somete a la gestante a punciones u otros riesgos innecesarios.

Se realiza solicitud a los respectivos Jefes de Servicios del Hospital para tener acceso a las Historias Clínicas. En archivo del H.C.FF.AA se extraen datos de las Historias clínicas que se incluyen en el periodo de trabajo del estudio. Se seleccionan las gestantes según criterios de inclusión y exclusión, de las que se extraen datos de 235 Historias Clínicas en forma aleatoria de un total de 795 gestantes controladas en dicho período.

Estadística

Se analizan los datos con estadística descriptiva y analítica.

Estadística descriptiva: se realiza el análisis descriptivo de variables cualitativas, se determinan frecuencias y porcentaje; se elaboran gráficos y cuadros de doble entrada.

Estadística analítica: Con los datos recolectados se realiza una base de datos en una hoja de cálculo creada en el soporte informático del programa Microsoft Excel 2010. Luego se emplea el paquete estadístico Statistical Package for Social Science (SPSS®), versión 22 para Windows, para manejar la base de datos y procesar la información obtenida. Se utiliza para esto las pruebas de Chi- cuadrado de Pearson, Prueba F y Prueba T.

La prueba de independencia Chi-cuadrado, nos permite determinar si existe una relación entre dos variables categóricas.

Se utiliza la Prueba F para el planteamiento de hipótesis, comparación de varianzas. La Prueba T: prueba de comparación de medias con muestras independientes.

Se considera que hay significación estadística cuando el valor de p es < 0,05 y el Índice de Confianza (IC) del 95%.

RESULTADOS

El total de pacientes gestantes que consulta en el H.C.FF.AA en el período comprendido de estudio es de 795. Se selecciona al azar la muestra, que se representa por 235 gestantes, con edades comprendidas entre 14 y 42 años.

La uricemia promedio es: en el grupo control 3,78 mg/dl, en el grupo de A.R.O 4,39 mg/dl y en el grupo que ingresa a UCI 5,90 mg/dl (Tabla 1).

TABLA 1. Uricemia promedio en cada grupo de estudio.
Grupo ARO: Grupo de Alto Riesgo Obstétrico. Grupo UCI: Grupo que ingresa a Unidad de Cuidados Intensivos.

	GRUPO CONTROL	GRUPO ARO	GRUPO UCI
GESTANTES	143	72	23
URICEMIA promedio (mg/dl)	3,78	4,39	5,90

Los motivos de ingreso a UCI son preeclampsia leve y severa, eclampsia y hemorragia obstétrica.

Las pacientes con preeclampsia severa y eclampsia tienen una uricemia promedio mayor que las que tienen preeclampsia leve (Tabla 2).

TABLA 2. Valor promedio de uricemias según el motivo de ingreso a UCI

MOTIVO INGRESO UCI	GESTANTES	URICEMIA PROMEDIO (mg/dl)
Eclampsia	4	6,00
Hemorragia Obstétrica	1	6,00
Preeclampsia Leve	4	5,33
Preeclampsia Severa	14	6,00
TOTAL	**23**	**5,90**

Teniendo en cuenta el total de pacientes, las gestantes con preeclampsia que ingresan a UCI son el 2,26 %; y el total de pacientes que requiere ingreso a UCI es el 2,89 %. En toda la muestra la uricemia promedio según los distintos rangos etarios es similar, a diferencia de cuando se evalúa uricemia según cada grupo, siendo superior en los que ingresan a UCI (Tabla 3, gráfico 1).

TABLA 3. Valor promedio de uricemia según la edad de la paciente.

EDAD EN AÑOS	PROMEDIO DE URICEMIA
HASTA 19	4,00
DE 20 A 24	4,02
DE 25 A 29	4,09
DE 30 A 34	4,18
35 O MÁS	4,52
TOTAL	**4,15**

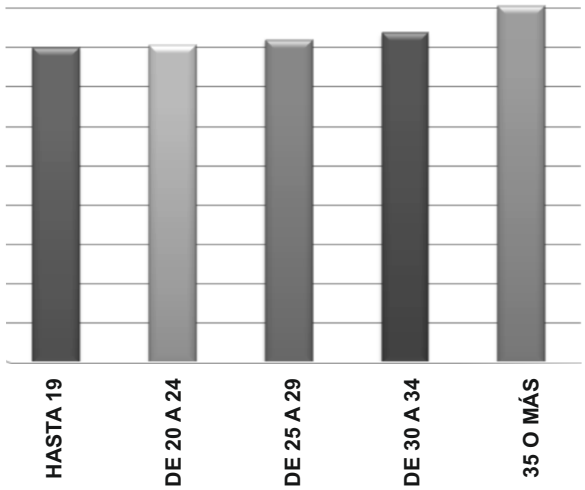

Gráfico 1. Uricemia según edad en años.

Utilizando la prueba de Chi-cuadrado de Pearson, podemos afirmar con un 95% de confianza que el grupo control tiene un porcentaje significativamente mayor de pacientes que tienen uricemia menor a 4,5 mg/dl, y el grupo de A.R.O tiene un porcentaje significativamente mayor de pacientes con uricemia mayor o igual a 4,5mg/dl (Tabla 4 y 5).

TABLA 4. Número de pacientes con Uricemia mayor o menor a 4,5 mg/dl

Grupo ARO: Grupo de alto riesgo Obstétrico.

Grupo UCI: Grupo que ingresa a Unidad de Cuidados Intensivos

	GRUPO ARO	GRUPO UCI	GRUPO CONTROL	TOTAL
URICEMIA>4,5 (mg/dl)	34	22	31	87
URICEMIA<4,5 (mg/dl)	35	1	112	148
TOTAL	**69**	**23**	**143**	**235**

TABLA 5. Pruebas de Chi-cuadrado

	VALOR	gl	SIG. ASINTÓTICA (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	52,793[a]	2	,000
Razón de verosimilitud	56,373	2	,000
Número de casos válidos	235		

La prueba F: planteamiento de hipótesis, comparación de varianzas. No se rechaza la hipótesis nula Ho, siendo Ho que las varianzas sean iguales, ya que F para varianza es 0,833 > 0,05. Aplicando la Prueba T: la media de uricemia es estadísticamente mayor entre los pacientes que ingresan a UCI y los que no, con un 95% de confianza (Tabla 6). Dado que la significancia observada para la comparación de media es igual a 0,00 y menor a la significancia definida igual a 0,05 para un intervalo de 95% de confianza.

TABLA 6. Prueba T

GRUPO	N	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	MEDIA DE ERROR ESTÁNDAR
INGRESO UCI	23	5,900	1,0867	,2266
NO INGRESO UCI	212	3,964	1,1048	,0759

DISCUSIÓN

La uricemia promedio es en el grupo control 3,78 mg/dl, en el grupo de A.R.O 4,39 mg/dl y en el grupo que ingresa a UCI 5,90 mg/dl. Las pacientes con preeclampsia severa y eclampsia tienen una uricemia promedio mayor que las que tienen preeclampsia leve. En este estudio se encuentra asociación entre los valores de ácido úrico y los motivos de ingreso a UCI: preeclampsia severa y eclampsia, determinándose que la Hiperuricemia (uricemia mayor de 4,5 mg/dl) es un factor de riesgo para el desarrollo de preeclampsia. Estos resultados coinciden con trabajos realizados a nivel internacional (22,23,24). El aumento de las concentraciones de ácido úrico se asocia con alteraciones de la función renal y aumento del estrés oxidativo, condiciones presentes en las enfermedades hipertensivas asociadas al embarazo, principalmente en la preeclampsia (7,23).

La Preeclampsia es una de las enfermedades más frecuentes que complica al embarazo, su incidencia varía entre 2% y 25% en diferentes partes del mundo (19,21). La incidencia de preeclampsia que requiere ingreso a UCI encontrada en este estudio es de 2,26 % del total de pacientes.

Los motivos de ingreso a UCI son preeclampsia leve y severa, eclampsia y hemorragia obstétrica.

Las pacientes gestantes que requieren ingreso a UCI son el 2,89 %.

El grupo control tiene un porcentaje significativamente mayor de pacientes que tienen uricemia menor a 4,5 mg/dl, y el grupo de A.R.O tiene un porcentaje significativamente mayor de pacientes con uricemia mayor de 4,5mg/dl.

La media de uricemia es estadísticamente superior entre los pacientes que ingresan a UCI con respecto al grupo control.

Un aumento en los niveles de ácido úrico, documentado por dos mediciones una antes y otra después de la semana 20 de gestación, podría ser útil para identificar a las gestantes con factores de riesgo de desarrollar preeclampsia, quienes requerirán un abordaje clínico diferencial. Cuanto antes se detecte y confirme la enfermedad mejor será el pronóstico materno y fetal. De esta manera, proponemos que la determinación de los niveles de ácido úrico podría ser un indicador de bajo costo para determinar gestantes que están en riesgo de desarrollar preeclampsia.

CONCLUSIONES

La preeclampsia severa es el motivo más frecuente de ingreso a UCI en las gestantes.

Con significación estadística ($p < 0,05$) los pacientes que ingresan a UCI tienen las uricemias mayores o iguales 4.5 mg/dl; y las gestantes del grupo control tienen uricemia menor a 4,5 mg/dl.

La uricemia podría ser utilizada en las embarazadas, como marcador de gravedad y factor de riesgo de ingreso a UCI.

Es necesaria una investigación clínica con mayor número de pacientes, meta análisis y estudios experimentales que permitan ampliar el conocimiento sobre la utilidad del ácido úrico como biomarcador de preeclampsia-eclampsia para lograr la prevención temprana y reducción de su prevalencia.

REFERENCIAS

(1) Talaulikar VS, Shehata H. Uric acid: is it time to give up routine testing in management of pre-eclampsia?
Obstet Med 2012; 5(3):119-23.

(2) Koopmans CM, van Pampus MG, Groen H, Aarnoudse JG, van den Berg PP, Mol BW. Accuracy of serum uric acid as a predictive test for maternal complications in pre-eclampsia: bivariate meta-analysis and decision analysis.
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009; 146(1):8-14.

(3) Bainbridge SA, Roberts JM. Uric Acid as a Pathogenic Factor in Preeclampsia.
Placenta 2008; 29 (Suppl A):S67-72.

(4) Powers RW, Bodnar LM, Ness RB, Cooper KM, Gallaher MJ, Frank MP, et al. Uric acid concentrations in early pregnancy among preeclamptic women with gestational hyperuricemia at delivery.
Am J Obstet Gynecol 2006; 194(1):160.

(5) Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? Hypertension 2003; 41(6):1183-90.

(6) Roberts JM, Bodnar LM, Lain KY, Hubel CA, Markovic N, Ness RB, et al. Uric acid is asimportant as proteinuria in identifying fetal risk in women with gestational hypertension. Hypertension 2005; 46(6):1263-9.

(7) Vázquez JG, Rico EI. Papel del ácido úrico en la Preeclampsia-Eclampsia.
Ginecol Obstet Mex 2011; 79(5):292-297.

(8) Mazzali M, Hughes J, Kim Y, Jefferson J, Kang D, Gordon K, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystalindependent mechanism. Hypertension 2001; 38(5):1101-6.

(9) Zhou Y, Fisher SJ, Janatpour M, Genbacev O, Dejana E, Wheelock M, et al. Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate. A strategy for successful endovascular invasion?
J Clin Invest 1997; 99(89):2139-51.

(10) Reilly RD, Russell PT. Neurohistochemical evidence supporting an absence of adrenergic andcholinergic innervation in the human placenta and umbilical cord. Anat Rec 1977; 188(3):277-86.

(11) Kang DH, Park SK, Lee IK, Johnson RJ. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells.
J Am Soc Nephrol 2005; 16(12):3553-62.

(12) Kang DH, Nakagawa T, Feng L, Watanabe S, Han L, Mazzali M, et al. A role for uric acid in the progression of renal disease.
J Am Soc Nephrol 2002; 13(12):2888-97.

(13) Rogers M, Wang W, Mongelli M, Pang C, Duley J, Chang A. Lipid peroxidation in cord blood at birth: a marker of fetal hypoxia during labour.
Gynecol Obstet Invest 1997; 44(4):229-33.

(14) Corominas A, Balconi S, PalermoM, Maskin B, Damiano A. Niveles de ácido úrico sérico y riesgo de desarrollar preeclampsia.
Medicina (B. Aires) 2014; 74(6):462-71.

(15) McMaster M, Zhou Y, Fisher S. Abnormal placentation and the syndrome of preeclampsia.
Semin Nephrol 2004; 24(6):540-7.

(16) Kharfi A, Giguère Y, Sapin V, Massé J, Dastugue B, Forest J. Trophoblastic remodeling in normal and preeclamptic pregnancies: implication of cytokines.
Clin Biochem 2003; 36(5):323-31.

(17) Gonçalves M. Pregnancy and lungs.
Rev Port Pneumol 2007; 13(2):213-37.

(18) American College of Obstetricians and Gynecologists. Task Force on Hypertension in Pregnancy.
Obstet Gynecol 2013; 122(5):1122-31.

(19) Acho S, Díaz J, Navarro R. Riesgo de Preeclampsia en gestantes nulíparas de 24 a 26 semanas de gestación con muesca protodiastólica e índice de resistencia .0, 58 en las arterias uterinas.
Rev Per Ginecol Obstet 2009; 55(4):260-265.

20) Vílchez D, Pérez M, Saba S, Bonfante R. Los niveles séricos de adenosin deaminasa y ácido úrico se correlacionan en pacientes gestantes con trastornos hipertensivos.
Rev Chil Obstet Ginecol 2009; 74(4):217-224.

(21) Sánchez M. Factores de riesgo para Preeclampsia - Eclampsia en mujeres atendidas en el Hospital provincial general de Latacunga en el período comprendido entre Enero 2008 a Enero 2009. Tesis Doctoral. Ecuador. 2009.Disponible en: http://dspace.espoch.edu.ec/bitstream/123456789/192/1/94T00062.pdf
[Consulta 14/12/2016]

(22) Bellomo G, Venanzi S, Saronio P, Verdura C, Narduci P. Prognostic Significance of Serum Uric Acid in Women With Gestational Hypertension.
Hypertension 2011; 58(4):704-8.

(23) Galindo M. Hiperuricemia y su asociación con la aparición de trastornos hipertensivos del embarazo en pacientes de los Servicios de Salud de Veracruz, Xalapa. Tesis Doctoral. Veracruz. 2011. Disponible en: http://cdigital.uv.mx/bitstream/123456789/29970/1/MariaEGalindoMimendi.pdf
[Consulta 14/12/2016]

(24) Herraiz I. Cribado combinado del primer trimestre para la predicción de la preeclampsia en gestantes con factores de alto riesgo. Tesis Doctoral. Madrid. 2010. Disponible en: http://eprints.ucm.es/12005/1/T32307.pdf
[Consulta 14/12/2016]