

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**EI ÁCIDO ÚRICO COMO FACTOR PREDICTOR DE  
PREECLAMPSIA  
MONOGRAFÍA**

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias  
Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala

**Sharlyn María Dubón Figueroa**

**María Izabel Paiz Herrera**

**Juan José Alonzo Tahuite**

**Médico y Cirujano**

Guatemala, octubre de 2020

El infrascrito Decano y el Coordinador de la Coordinación de Trabajos de Graduación – COTRAG-, de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hacen constar que:

Los estudiantes:

- |    |                              |           |                 |
|----|------------------------------|-----------|-----------------|
| 1. | MARÍA IZABEL PAIZ HERRERA    | 201400014 | 2793 20213 0101 |
| 2. | SHARLYN MARÍA DUBÓN FIGUEROA | 201400065 | 2739 43359 0101 |
| 3. | JUAN JOSÉ ALONZO TAHUITE     | 201400225 | 2837 75688 0108 |

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, y habiendo presentado el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA, titulado:

### ÁCIDO ÚRICO COMO FACTOR PRONÓSTICO PARA PREECLAMPSIA

Trabajo asesorado por el Dr. Sergio Rolando Marroquín Castillo y revisado por el Dr. Rony Enrique Ríos Guzmán, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firman y sellan la presente:

#### ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el siete de octubre del dos mil veinte



Dr. C. César Oswaldo García García  
Coordinador



Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva  
DECANO

Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva  
Decano

El infrascrito Coordinador de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que los estudiantes:

- |    |                              |           |                 |
|----|------------------------------|-----------|-----------------|
| 1. | MARÍA IZABEL PAIZ HERRERA    | 201400014 | 2793 20213 0101 |
| 2. | SHARLYN MARÍA DUBÓN FIGUEROA | 201400065 | 2739 43359 0101 |
| 3. | JUAN JOSÉ ALONZO TAHUITE     | 201400225 | 2837 75688 0108 |

Presentaron el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA, titulado:

### ÁCIDO ÚRICO COMO FACTOR PRONÓSTICO PARA PREECLAMPSIA

El cual ha sido revisado y aprobado como profesora de esta Coordinación: **Dr. Rony Enrique Ríos Guzmán** y, al establecer que cumplen con los requisitos establecidos por esta Coordinación, se les AUTORIZA continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General. Dado en la Ciudad de Guatemala, el siete de octubre del año dos mil veinte.



“DAR Y ENSEÑAR A TODOS”

*[Handwritten signature]*  
Dr. C. César Oswaldo García García  
Coordinador

Guatemala, 7 de octubre del 2020

Doctor  
César Oswaldo García García  
Coordinador de la COTRAG  
Facultad de Ciencias Médicas  
Universidad de San Carlos de Guatemala  
Presente

Dr. García:

Le informamos que nosotros:

1. MARÍA IZABEL PAIZ HERRERA
2. SHARLYN MARÍA DUBÓN FIGUEROA
3. JUAN JOSÉ ALONZO TAHUITE



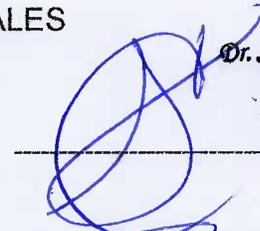
Presentamos el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA titulado:

**ÁCIDO ÚRICO COMO FACTOR PRONÓSTICO PARA PREECLAMPSIA**

Del cual el asesor y el revisor se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

**FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES**

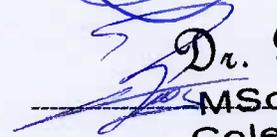
Asesor: Dr. Sergio Rolando Marroquín Castillo



Dr. Sergio Marroquín Castillo  
Médico y Cirujano  
Colegiado No. 8680

Revisor: Dr. Rony Enrique Ríos Guzmán

Reg. de personal 960540



Dr. Rony Ríos  
MSc. Pediatría  
Colegiado 6498

## DEDICATORIA

### **A Dios**

Porque sin él nada de esto hubiese sido posible, y porque a pesar de todas las dificultades todo está en sus planes.

### **A nuestros padres**

Porque después de Dios ellos fueron los que nos educaron desde pequeños, y gracias ellos nos convertimos en lo que somos este día.

### **A nuestros Maestros**

A todos aquellos que se interesaron porque la educación fuera más allá de la que únicamente debían brindar. Por toda la enseñanza a lo largo de esta etapa de nuestra vida, lo que nos ha convertido en los profesionales de hoy.

### **A nuestras familias**

Por su apoyo incondicional y comprensión durante todo el camino.

### **A nuestros amigos**

Por darnos los mejores momentos de la carrera durante cada uno de los años que pasamos compartiendo esta etapa.

## **AGRADECIMIENTOS**

### **A Dios**

Porque sin él nada existiría, por su apoyo en los momentos que más lo necesitamos.

### **A la Universidad de San Carlos de Guatemala**

Por dejarnos ser parte de sus estudiantes egresados y formarnos como profesionales que aman a su pueblo.

### **A la Facultad de Ciencias Médicas**

Por brindarnos todos los conocimientos para ser médicos integrales y con valores.

### **A nuestros padres**

Por darnos ánimo todas las veces que nos sentimos devastados y apoyarnos en cada día que salíamos de casa.

### **A nuestro Revisor: Dr. Rony Enrique Ríos Guzmán**

Por la dedicación a su trabajo, por ser nuestro guía en la elaboración de los trabajos de investigación, por la paciencia que nos tuvo durante el proceso de graduación y especialmente por ser un gran maestro.

### **A nuestro Asesor: Dr. Sergio Marroquín**

Por el apoyo durante el proceso de realización de este trabajo de graduación.

## PROLOGO

La presente monografía fue realizada con el objetivo de describir el ácido úrico como predictor de preeclampsia. Esta enfermedad es muy prevalente en países en vías de desarrollo como Guatemala y existen teorías sobre algunos predictores que podrían ser de utilidad para detectar preeclampsia antes del inicio de las manifestaciones clínicas; sin embargo aún no existe un consenso acerca de estos marcadores.

Dentro de los predictores de preeclampsia, varios autores han sugerido darle especial importancia al ácido úrico tanto como predictor de la enfermedad de forma temprana, como también la correlación entre el nivel de este compuesto y la severidad de la enfermedad.

La monografía está compuesta por 4 capítulos, en los que se describe inicialmente la preeclampsia, su epidemiología, fisiopatología y todos aquellos métodos estudiados actualmente en la predicción de preeclampsia, posteriormente se explica la fisiología del ácido úrico, su función en el organismo y su relación con el embarazo normal, por último se finaliza con la relación del ácido úrico con la preeclampsia, donde se explica fisiopatología y estudios que demuestran el valor predictivo de este marcador.

Finalmente, se incluye un capítulo de análisis, donde se realiza una revisión teórica, que responde a las preguntas planteadas sobre el tema principal.

La forma de elaboración de la monografía se obtiene a través de la compilación de una variedad de material bibliográfico, revistas y artículos científicos, los cuales están basados en literatura mundial.

Dr. Sergio Marroquín.

# ÍNDICE

Introducción .....	i
Planteamiento del problema.....	iv
Objetivos.....	vii
Métodos y técnicas.....	viii
Contenido temático.....	1
Capítulo 1. Preeclampsia y factores predictores.....	1
Capítulo 2. Papel del ácido úrico en el embarazo .....	25
Capítulo 3. Relación del ácido úrico y preeclampsia .....	32
Capítulo 4. análisis.....	44
Conclusiones.....	49
Recomendaciones .....	50
Referencias bibliográficas.....	51
Anexo 1: Tablas y matrices.....	66
Anexo 2. Siglario .....	71
Indice de tablas.....	74

# INTRODUCCIÓN

La mortalidad materna es uno de los indicadores más sensibles del desarrollo de una nación ya que refleja la inequidad y calidad de la atención obstétrica, por ello es una de las prioridades de investigación en salud. En Guatemala, aproximadamente 1.79 de cada 1000 embarazadas son afectadas por preeclampsia; haciendo énfasis en esto el MSPAS, en el último informe de país sobre la situación de la mortalidad materna del 2014 - 2015, dio a conocer que los trastornos hipertensivos inducidos por el embarazo son la segunda causa de mortalidad directa en el país, dentro de los cuales a la eclampsia se le adjudica el 65% y a la preeclampsia el 35%.<sup>1,2</sup>

La preeclampsia es un trastorno hipertensivo del embarazo de causa desconocida. Se han considerado diversas teorías que puedan explicar la patogenia de la enfermedad, pero ninguna por sí misma explica la variedad de eventos fisiopatológicos que la caracterizan y por ello se considera que afecta a diversos grupos según raza, alimentación y genética. Los factores de riesgo significativos para desarrollarla son: antecedentes familiares, historia familiar de diabetes mellitus o hipertensión, edad mayor a 40 años, IMC >30, nuliparidad, preeclampsia previa, e incluso infecciones del tracto urinario.<sup>3,4</sup>

En la mayoría de pacientes con preeclampsia, el único signo evidente en los primeros meses del embarazo es la hipertensión, por esta razón su diagnóstico temprano puede ser muy difícil. Debido a que puede haber varias complicaciones a causa de esta enfermedad, tanto maternas como fetales, es de gran importancia poder identificar de manera temprana a las pacientes que probablemente desarrollarán preeclampsia. Debido a ello se han realizado muchos estudios con el fin de poder encontrar factores predictores.<sup>5,6</sup>

La relación entre esta enfermedad y la elevación del ácido úrico comenzó a describirse a partir de 1917 ya que se conocía que el ácido úrico es un marcador de estrés oxidativo, de daño tisular y disfunción renal, y para 1934 se hizo la asociación entre hiperuricemia con complicaciones maternas.<sup>2,7</sup> Se ha observado que de manera fisiológica, hay disminución del nivel sérico de ácido úrico durante las primeras semanas del embarazo hasta la mitad de la gestación sin embargo, a medida que el embarazo progresa hay alteraciones

aumentan las concentraciones de este marcador hasta niveles iguales a los que se encuentran en pacientes no gestantes.<sup>2</sup>

Durante la preeclampsia, el ácido úrico aumenta su concentración sérica por aumento de su síntesis y por muerte de las células trofoblásticas debido a una menor tasa de filtración glomerular y disminución de la depuración renal; consecuencia de esto se observa hiperuricemia que puede ser detectada incluso antes de la semana número 20 de gestación.<sup>3</sup>

Varias autores e investigaciones en todo el mundo han correlacionado este biomarcador como un elemento clave en la determinación futura de preeclampsia. También se ha relacionado el valor del ácido úrico con la severidad de la preeclampsia y las complicaciones materno-fetales. Por consiguiente, a pesar de que no existen un consenso claro, la hiperuricemia en el primer trimestre es un biomarcador que puede reconocer mujeres y fetos con complicaciones.<sup>3</sup>

Para la realización de la monografía se eligió un diseño exploratorio. Con base a ello se recopiló y se analizó información obtenida de artículos de revistas médicas, libros y documentos científicos, los cuales brindaron información sobre el estudio de ácido úrico como factor predictor en preeclampsia. Principalmente, se utilizaron estudios desde el año 2015 al año 2020 sin embargo, información esencial encontrada de años previos se tomó en cuenta para obtener una idea amplia y clara sobre la temática ya expuesta. Tomando en cuenta lo investigado, se logró demostrar las últimas actualizaciones de los estudios y en qué áreas hay, aún, vacío de conocimiento.

Los buscadores que se utilizaron para la realización del trabajo fueron Mendeley, Google Scholar y Pubmed ya que cuentan con motores de búsqueda que permiten el acceso a una amplia base de datos con artículos y estudios de gran utilidad para la recopilación de información. Se tomaron en cuenta estudios observacionales descriptivos, analíticos y experimentales, así como artículos de revisión y libros de texto. Se revisaron y analizaron detenidamente los documentos para seleccionar los que respondieron de manera adecuada a las preguntas de investigación y cumplieron con los estándares de los objetivos de la monografía.

Se dividió la monografía en capítulos que corresponden a las preguntas de investigación y a los objetivos establecidos. El contenido se distribuyó en cuatro capítulos. En el primer capítulo se define preeclampsia y los factores clínicos, bioquímicos e imagenológicos utilizados como predictores de diagnóstico temprano. En el segundo capítulo se describe el ácido úrico y su relación con el embarazo normal. En el tercero, se especifica la relación entre ácido úrico y preeclampsia. Por último, se realizó un análisis de todos los capítulos expuestos en el cual se

examinó la información recopilada, con el fin de obtener las ideas relevantes para poder llegar a las conclusiones y recomendaciones de la investigación.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### Descripción del problema

La preeclampsia se define como presión arterial sistólica igual o mayor a 140 mmHg o diastólica mayor de 90 mmHg tomada en al menos dos ocasiones con una diferencia de cuatro horas o presión arterial sistólica igual o mayor de 160 mmHg o diastólica mayor a 110 mmHg por encima de las 20 semanas asociada a proteinuria superior a 0.3 g en 24 horas. Sin embargo, si no se documenta proteinuria se puede hacer el diagnóstico con al menos uno de estos: un conteo de plaquetas menor de 100 000 mcl, elevación de las transaminasas al doble de sus valores, aumento de la creatinina sérica a partir de 1.1 mg/dL o el doble de su valor normal en ausencia de enfermedad renal, edema pulmonar o presencia de alteraciones cerebrales o visuales.<sup>8-11</sup>

Este es un problema de salud pública mundial ya que afecta en gran proporción la morbilidad y mortalidad materna perinatal debido a la presentación tardía de la enfermedad.<sup>8</sup> La Organización Mundial de la Salud estima que existen anualmente más de 166 000 muertes por preeclampsia y que cada siete minutos muere una mujer a causa de este diagnóstico.<sup>12,13</sup>

En el 2013 el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) publicó la última actualización sobre trastornos hipertensivos del embarazo los cuales complican aproximadamente 10% del total; la hipertensión gestacional complica el 5% y la preeclampsia entre 1-2%. En América Latina la preeclampsia es la primera causa de muerte materna, llegando a suceder en el 2 a 12% de los embarazos, y de estos, el 25% presentan algún elemento de severidad.<sup>13-15</sup>

Por otro lado según resultados reportados por la ACOG, la incidencia de preeclampsia en Estados Unidos de América ha aumentado en un 25% a lo largo de las últimas dos décadas y por cada muerte relacionada a este cuadro hipertensivo, aproximadamente otras 50 - 100 mujeres lo presentan, lo que representa un alto costo para el sistema de salud. Estos datos han conducido a que se catalogue el tratamiento de la mujer preecláptica como inadecuado, por lo tanto, ha sido considerada como una causa evitable de mortalidad materna y perinatal. Debido a esto y a la dificultad del diagnóstico por parte del personal médico, instituciones como la ACOG hace énfasis en la actualización de sus guías y promueven la investigación de dichos cuadros hipertensivos, para que los clínicos cuenten con las mejores recomendaciones acerca del manejo apropiado de estas pacientes, a fin de reducir la mortalidad materna.<sup>14</sup>

En Guatemala, el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS) es la entidad que reportó los datos más recientes sobre la mortalidad materna con un total de 434 casos para el año 2014, de los cuales el 79 % fueron por causas de muerte directa y el 21 % por causas indirectas. Dentro de las causas directas, los trastornos hipertensivos del embarazo representaron el 30%, de los cuales el 62% estuvo relacionado a eclampsia y el 38% a preeclampsia. Los últimos datos oficiales disponibles son del 2015 donde fueron registradas un total de 436 muertes maternas; el 80% fue por causas directas y el 20% por indirectas. De las directas, 73 pacientes (21%) fueron causadas por trastornos hipertensivos del embarazo y de ellas el 35% fueron ocasionadas por preeclampsia y el 65% por eclampsia.<sup>1</sup>

En el 2011, en el Hospital de Occidente de Guatemala se realizó un estudio con el objetivo de determinar el valor pronóstico del ácido úrico en preeclampsia. Se llegó a la conclusión que el 37% de las pacientes con esta enfermedad presentaron hiperuricemia arriba de 7 mg/dl y el 60% tuvieron complicaciones maternas.<sup>16</sup>

A pesar de la importancia del problema y de las múltiples investigaciones que se han realizado, aún no se ha logrado predecir qué mujeres tienen mayor riesgo de desarrollar preeclampsia.<sup>17</sup> Sin embargo se ha descrito que la elevación del ácido úrico puede preceder a estos dos signos, detectando hiperuricemia en pacientes con preeclampsia desde su embarazo temprano.<sup>18</sup>

El ácido úrico funciona como marcador de estrés oxidativo, de daño tisular y disfunción renal, además de ser un producto final del catabolismo de las purinas.<sup>7</sup> Su elevación ha sido asociada con hipertensión, síndrome metabólico, enfermedad renal crónica, obesidad y diabetes, los cuales son factores de riesgo para desarrollar tanto una enfermedad cardiovascular como preeclampsia durante el embarazo. El ácido úrico se ha estudiado principalmente como biomarcador de estas enfermedades, sin embargo en nuevos estudios se ha evidenciado que no solamente es un factor predictor para estas enfermedades sino también puede ser parte de la etiología.<sup>19</sup> Más estudios se han enfocado en investigar la relación del nivel de hiperuricemia con la severidad de la preeclampsia pero se considera que la elevación debería ser evidente antes de la aparición de los signos y síntomas de un trastorno hipertensivo del embarazo.<sup>20</sup>

Por estas razones es importante conocer el papel del ácido úrico y la fisiopatología de la preeclampsia para considerar este producto como un posible marcador temprano de dicha enfermedad. Como consecuencia, se podría iniciar un mejor control prenatal previo a la aparición de los síntomas, y así posiblemente reducir las complicaciones maternas, perinatales y neonatales.

Con el fin de aclarar las dudas acerca de utilizar el ácido úrico como marcador temprano de preeclampsia se planteó la siguiente pregunta: ¿Cuál es el valor pronóstico del ácido úrico en el desarrollo de preeclampsia? Además de responder la pregunta de investigación, se describen estudios que definen preeclampsia y su epidemiología, así como marcadores que se utilizan actualmente y la relación de ácido úrico y preeclampsia.

## OBJETIVOS

### Objetivo general:

- Analizar el valor predictor del nivel de ácido úrico para el desarrollo de preeclampsia.

### Objetivos específicos:

1. Describir los predictores tempranos de preeclampsia: clínicos, bioquímicos e imagenológicos
2. Explicar el papel del ácido úrico en el embarazo normal.
3. Analizar la relación entre el ácido úrico sérico y la preeclampsia.

# MÉTODOS Y TÉCNICAS

## Métodos

- **Tipo de estudio:** monografía de compilación.
- **Diseño:** exploratorio
- **Descriptor:** Ácido úrico, hiperuricemia, embarazo, preeclampsia, complicaciones maternas, gestante, Los términos utilizados por buscador se detallan más adelante en la tabla No. 1.
- **Selección de fuentes de información:** Pubmed, Mendeley, y Google Scholar.
- **Selección del material utilizado:** Para seleccionar las referencias bibliográficas se tomaron en cuenta todos los libros, documentos, y artículos de revista en inglés y español publicados entre el año 2015 y 2020. Sin embargo, también se utilizó información imprescindible publicada en años anteriores. Se consideraron estudios observacionales descriptivos, observacionales analíticos y experimentales; se consideraron artículos de revisión con tema de estudio el ácido úrico en embarazadas como factor pronóstico para el desarrollo de preeclampsia.

- **Estrategias de búsqueda**

Se utilizaron como buscadores: Pubmed, Mendeley y Google Scholar. Solo se tomaron en cuenta aquellos artículos y estudios que cumplieran con los criterios establecidos. Los artículos que finalmente se utilizaron se ingresaron al sistema de Mendeley, que se utilizó como gestor de referencias bibliográficas. Se realizó una tabla de tipo de artículos utilizados y una matriz de literatura gris, que incluye todos los artículos utilizados en la monografía. Los principales operadores y descriptores lógicos utilizados fueron: Ácido úrico, hiperuricemia, embarazo, preeclampsia, complicaciones maternas, gestante, uric acid AND preeclampsia, Uric acid AND pregnancy, Uric acid AND maternal complications, Hyperuricemia AND severity of preeclampsia. Tanto los descriptores como el material utilizado se encuentran detallados en la sección de Anexos.

# CONTENIDO TEMÁTICO

## CAPÍTULO 1. PREECLAMPSIA Y FACTORES PREDICTORES

### SUMARIO

- Preeclampsia
  - Epidemiología
  - Fisiopatología
  - Manifestaciones clínicas
  - Tratamiento
- Factores predictores de preeclampsia
  - Historial médico y obstétrico
  - Marcadores biofísicos
  - Marcadores bioquímicos

La preeclampsia es el trastorno hipertensivo más complejo del embarazo ocurriendo hasta en aproximadamente el 5% de todas las gestantes y es una de las principales causas de morbimortalidad. Por esta razón se han investigado numerosos factores clínicos, bioquímicos e imagenológicos que podrían predecir su desarrollo desde las primeras semanas del embarazo, como se presentan en este capítulo.

### 1.1 Preeclampsia

Anteriormente la definición se establecía como presión arterial sistólica igual o mayor a 140 mmHg o diastólica mayor de 90 mmHg tomada en al menos dos ocasiones con una diferencia de cuatro horas o presión arterial sistólica igual o mayor de 160 mmHg o diastólica mayor a 110 mmHg por encima de las 20 semanas asociada a proteinuria superior a 0.3 g en 24 horas, sin embargo después de la publicación de las nuevas guías de la American College Of Obstetricians and Gynecologist (ACOG) en 2013 se eliminó la dependencia de proteinuria para establecer el diagnóstico y se acordó que en ausencia de proteinuria es suficiente: un conteo de plaquetas menor de 100 000 mcL, elevación de las transaminasas al doble de sus valores, aumento de la creatinina sérica a partir de 1.1 mg/dL o el doble de su valor normal en ausencia de enfermedad renal, edema pulmonar o presencia de alteraciones cerebrales o visuales.<sup>8-11</sup>

#### 1.1.1 Epidemiología

La preeclampsia es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad tanto materna como perinatal en todo el mundo. Esta patología ocurre en uno de cada veinte embarazos, afectando entre el 1 al 5% del total.<sup>21,22</sup> En los países desarrollados, la tasa de

mortalidad materna en relación a las complicaciones de la preeclampsia es de 0-1.8%, mientras que en los países en vías de desarrollo esta cifra asciende hasta 14%; siendo las principales causas la eclampsia, desprendimiento prematuro de placenta, insuficiencia renal, encefalopatía hipertensiva, coagulopatías hemorragia intracerebral, síndrome de HELLP y rotura del hematoma hepático.<sup>23</sup>

#### 1.1.1.1 Mundial

Datos del 2004, de la OMS, muestran que cada año en el mundo más de 4 000 000 mujeres desarrollan preeclampsia, aproximadamente 100 000 presentan eclampsia y más del 90% de estos casos ocurren en países en vías de desarrollo.<sup>24</sup> Según un análisis sistemático de la Organización Mundial de la Salud, durante el 2010 hubo aproximadamente 287 000 muertes maternas alrededor del mundo, la mayoría fueron por causas prevenibles y se dieron generalmente en países en vías de desarrollo. La preeclampsia ocasiona mundialmente un estimado de 50 000 muertes anuales.<sup>4,16,25</sup>

De dos a diez de cada 100 embarazos son diagnosticados con preeclampsia,<sup>8</sup> y se presenta siete veces más frecuente en países subdesarrollados (2.4%) que en países desarrollados (0.4%).<sup>26</sup>

En países desarrollados como Suecia, el Reino Unido y Chad, la razón de mortalidad materna (RMM) es de 4, 12, y 21 respectivamente, mientras que para países subdesarrollados como Nigeria y el Congo la razón mortalidad puede aumentar desde 540 a 1 100 por cada 100 000 nacidos vivos; las muertes suelen ser causa de hemorragia post parto, preeclampsia/eclampsia y sepsis. Más del 90% de mortalidad materna mundial le corresponde a África Subsahariana y el sur de Asia. Durante el 2015, a diario, 830 mujeres morían alrededor del mundo por de complicaciones prenatales y post natales; la preeclampsia fue una de las principales causas. De las 830 muertes maternas, 550 fueron en África subsahariana y 180 en el sur de Asia. Según la base de datos de la Universidad de Duke, hay una mayor incidencia de preeclampsia en mujeres afroamericanas (10.2%) que en las hispanas (6.2%) a pesar de la similitud del nivel socioeconómico.<sup>23,27</sup>

En el 2011 se llevó a cabo un estudio en España sobre la incidencia de las pacientes con preeclampsia grave que requieren ingreso a una Unidad de Cuidados Intensivos, la mortalidad de este estudio fue del 1.5%.<sup>28</sup> La incidencia varía en los países de Europa, desde un 0.015% en Finlandia hasta el 3% en Reino Unido, este con una mortalidad del 0.03%.<sup>29</sup>

### 1.1.1.2 América Latina

De acuerdo OMS, cada siete minutos muere una mujer a causa de preeclampsia, siendo responsable del 22% de la mortalidad materna en América Latina.<sup>4,16,25</sup> Con base en esto, es la principal causa de muerte en México en los establecimientos del Sistema Nacional de Salud.<sup>26</sup>

En el año 2000, la incidencia de esta patología, en países en vía de desarrollo, ascendió a un 40%. Del año 1988 - 1997 se realizó un estudio de incidencia en el Hospital Docente Ginecobstétrico Eusebio Hernández, en Cuba, donde se encontró esta con tendencia al ascenso: al comenzar el estudio de 2.90% y al finalizar del 5.1%.<sup>30</sup>

En Perú los trastornos hipertensivos son la segunda causa de mortalidad perinatal; la mortalidad es del 1% en pacientes con diagnóstico de preeclampsia y del 7% en preeclampsia severa.<sup>31</sup>

### 1.1.1.3 Guatemala

Según datos de la OMS del 2015, Guatemala se encuentra en el sexto lugar de mortalidad materna de Latinoamérica. Respecto a los países centroamericanos, ocupa el tercer lugar, superado por Honduras y Nicaragua. En el 2014 el 79% de muertes maternas fueron por causas directas, de estas el 30% fueron causadas por trastornos hipertensivos inducidos por el embarazo a los cuales se le atribuyó el 62% a eclampsia y el 38% a preeclampsia.<sup>1</sup>

## 1.1.2 Fisiopatología

Debido a la complejidad de la fisiopatología la preeclampsia no solo se ha propuesto varias teorías para encontrar una explicación sino también ha estado sujeta a investigación por muchas décadas. Sin embargo, se ha llegado al consenso que incluye diversos factores maternos, placentarios y fetales que determinan dos etapas fundamentales: una invasión anómala del trofoblasto y una disfunción endotelial secundaria, con lo que se explica la microangiopatía en la preeclampsia que produce daño a órganos diana como el corazón, cerebro, riñón, hígado y placenta.<sup>30,32</sup> Asimismo existen varios mecanismos importantes involucrados como: la placentación con insuficiente remodelación de las arterias espirales uterinas, un desbalance entre factores angiogénicos y estrés oxidativo que desencadena inflamación sistémica. Es por ello que el resultado de la función placentaria anormal combinada con liberación de factores placentarios dentro de la circulación materna asociado a una respuesta inflamatoria exagerada causa una disfunción endotelial.<sup>32,33</sup>

Se ha establecido que la preeclampsia se desarrolla en dos etapas. La primera ocurre antes de las 20 semanas de gestación y esto ocurre antes de que ocurran las manifestaciones clínicas, e involucra una placentación anómala. La segunda etapa ocurre se manifiesta como un síndrome clínico materno a consecuencia de la inadecuada placentación. A continuación se explican ambas etapas y sus factores patogénicos.<sup>34</sup>

#### 1.1.2.1 Etapa 1: Placentación anormal, invasión de trofoblasto e interfaz materno-fetal

Durante la implantación normal de la placenta, el citotrofoblasto migra hacia las arterias espirales uterinas maternas, formando senos vasculares en la interfaz fetal-materna para proporcionar nutrición al feto.<sup>33</sup>

Durante un embarazo normal, las células del citotrofoblasto inician la invasión hacia la decidua y parte del miometrio mediante la remodelación de las arterias espirales maternas, ramas terminales de las arterias uterinas y por lo tanto se encargan del suministro sanguíneo de la placenta y el feto. Esta remodelación resulta en la transformación de arteriolas musculares de pequeño calibre y alta resistencia a arterias de gran calibre con alta capacidad y flujo sanguíneo libre; esto ocurre durante el primer trimestre del embarazo y está completo para las 18-20 semanas de gestación.<sup>33,34</sup> El trofoblasto que invade al endotelio de las arterias espirales sufre un proceso conocido como pseudo vasculogénesis, en el cual debe cambiar la expresión de sus moléculas de adhesión, citoquinas, metaloproteinasas y sus moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase HLA-G. Sin embargo, en los citotrofoblastos de pacientes preeclámpicas no ocurre este cambio de fenotipo, de epitelial proliferativo al subtipo endotelial invasivo, lo que provoca un remodelado incompleto de las arterias espirales, ocasionando vasos sanguíneos estrechos e isquemia placentaria relativa. Las arterias espirales de pequeño calibre son propensas a la aterosclerosis, caracterizadas por la presencia de macrófagos cargados de lípidos dentro de la luz, la necrosis fibrinoide de la pared arterial y un infiltrado perivascular mononuclear, lo que conduce a un mayor compromiso en el flujo placentario.<sup>33,35</sup>

Dada la creciente evidencia de anomalías fetales y maternas en la preeclampsia, la placentación defectuosa podría ser el resultado de combinaciones de factores que afectan tanto al trofoblasto como a la decidua, a continuación se expondrán los principales que se han estudiado, que son: hipoxia e invasión trofoblástica, el papel del estrés oxidativo y de la hemoxigenasa.<sup>33</sup>

#### 1.1.2.1.1 Hipoxia e invasión trofoblástica

La regulación de los factores de transcripción inducible por hipoxia (TFs) y los genes relacionados con hipoxia en la placenta sugieren que esta es fundamental para la patogénesis de la preeclampsia. El sitio de implantación durante las primeras etapas del embarazo es hipóxico, esto es necesario para la invasión del trofoblasto en la decidua y miometrio uterino. Los factores inducibles por hipoxia (HIF) 1 $\alpha$  y 2 $\alpha$ , marcadores de privación celular de oxígeno, son altamente expresados en el trofoblasto proliferativo y en la placenta de mujeres con preeclampsia. La sobreexpresión de HIF-1 $\alpha$  en ratones gestantes está asociado con hipertensión, proteinuria y restricción del crecimiento intrauterino y puede resultar en el fracaso de la diferenciación trofoblástica del fenotipo proliferativo al invasivo.<sup>33,36</sup>

#### 1.1.2.1.2 Estrés Oxidativo

La baja presión de oxígeno seguida de la oxigenación del flujo sanguíneo materno da como resultado una placentación normal, mientras que la hipoxia intermitente y la reoxigenación causadas por una invasión deficiente de la arteria espiral pueden causar estrés oxidativo. A nivel molecular, las placentas preeclámpticas muestran un desequilibrio de enzimas y antioxidantes que generan especies reactivas de oxígeno (ROS). La expresión y la actividad de la enzima productora de ROS aumentan e inhiben la vía de señalización de Wnt/ $\beta$ -catenina que promueve la invasión del trofoblasto, también puede promover la transcripción de factores anti angiogénicos como sFLT1. La hipoxia resulta en estrés mitocondrial y del retículo endoplásmico, apoptosis y necrosis tisular, activando al factor de transcripción NF- $\kappa$ B fundamental para la respuesta inflamatoria y un sensor celular de estrés.<sup>32,33</sup>

#### 1.1.2.1.3 Hemo oxigenasa

Cada vez hay más pruebas de que la hemo oxigenasa (HO), la enzima de degradación del grupo hemo, está involucrado como factor protector en la preeclampsia, ya que tiene un papel importante en la función vascular de la madre y el feto, así como en el desarrollo y la función placentaria. Se han caracterizado tres isoformas de HO con HO-2 jugando un papel en la invasión de la arteria espiral y HO-1 altamente expresado en fenotipos trofoblásticos no invasivos. El bloqueo genético o farmacológico de HO-1 en modelos animales induce manifestaciones clínicas parecidas a la preeclampsia.<sup>33,35</sup>

### 1.1.2.2 Etapa 2: Patogenia del síndrome clínico materno

Como se explica anteriormente una de las etapas en las que se divide el desarrollo fisiopatológico de preeclampsia es el síndrome clínico materno, esta ocurre a consecuencia de la placentación anómala previa, por hipoxia que lleva a un daño del sincitiotrofoblasto. En esta etapa los dos principales factores que se describen son el desequilibrio en los factores angiogénicos y las alteraciones de las citosinas inflamatorias y de las células inmunes, a continuación de exponen brevemente.

#### 1.1.2.2.1 Desequilibrio en los factores angiogénicos

Cada vez hay más pruebas que sugieren que un desequilibrio entre los factores pro-angiogénicos y anti-angiogénicos son responsables de los efectos fisiopatológicos observados en la preeclampsia y estos aparecen antes de que los signos clínicos sean aparentes. Se han identificado niveles elevados de la proteína anti-angiogénica sFLT1 en placentas de mujeres con diagnóstico clínico de preeclampsia. La sFLT1 es una proteína soluble que ejerce efectos anti-angiogénicos al unirse e inhibir la actividad biológica de las proteínas pro-angiogénicas como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento placentario (PIGF). El VEGF es importante para el mantenimiento del funcionamiento endotelial, especialmente en el endotelio fenestrado, que se encuentra en el cerebro, el hígado y los glomérulos, los principales órganos afectados por la preeclampsia. Mientras que el PIGF, miembro de la familia VEGF, es importante en la angiogénesis y se une selectivamente a VEGFR1/sFLT1. Además de los niveles elevados de sFLT1, los niveles circulantes de PIGF libre se redujeron en mujeres con preeclampsia, lo que sugiere un desequilibrio de proteínas anti-angiogénicas y pro-angiogénicas.<sup>33,37,38</sup>

#### 1.1.2.2.2 Citocinas inflamatorias y alteraciones de las células inmunes

Una anomalía en el delicado equilibrio inmunológico se ha implicado en la patología de la preeclampsia. La invasión defectuosa del trofoblasto asociada con la preeclampsia puede deberse a cierto grado de intolerancia inmune.<sup>39</sup> Se ha demostrado que entre 14 y 18 semanas de gestación, los niveles séricos de factor interleucina 10 (IL-10) son significativamente más bajos en preeclampsia que en el embarazo normal. La IL-10 es una citocina que induce la diferenciación de las células T en el fenotipo Th-2 (tipo T auxiliar), que destaca como un mitigador importante al neutralizar las citocinas proinflamatorias. Por lo tanto al presentar en menor concentración en pacientes con preeclampsia hay un cambio al tipo Th-1 de inmunidad tipo Th-2. Se sabe que el tipo Th-1 produce INF- $\gamma$  y TNF- $\alpha$  y, por lo tanto, hay un aumento de citocinas proinflamatorias.<sup>33,38</sup> La preeclampsia también se asocia con niveles elevados de complemento y con

mutaciones genéticas en C3. En modelos animales, la inhibición del complemento restaura la capacidad de la arteria espiral y disminuye la producción de sFLT1; por lo que al aumentar su concentración resulta en una invasión insuficiente del trofoblasto.<sup>38</sup>

### 1.1.3 Manifestaciones clínicas

La preeclampsia es una enfermedad que avanza de forma progresiva e irreversible que afecta múltiples órganos. Presenta un espectro de manifestaciones clínicas desde pacientes asintomáticas hasta formas severas. En la mayoría de las mujeres, la progresión a través de esta variedad de síntomas es lenta, en otras, la enfermedad progresa mucho más rápido, cambiando de síntomas leves a graves en tan solo días. Además, las manifestaciones que la paciente refiere dependerán de la presentación clínica que tenga, sea esta preeclampsia, preeclampsia severa, síndrome de HELLP o eclampsia.<sup>10,40</sup>

Entre los síntomas de preeclampsia los más frecuentes están las distorsiones visuales, destellos y escotomas, que son presuntos efectos del vasoespasmo cerebral. De igual forma, la mayoría de gestantes describen cefalea frontal, migraña, molestias gastrointestinales como dolor epigástrico constante, repentino y con intensidad que puede variar entre moderada a severa, la cual es causada por inflamación del hígado por estiramiento de la cápsula de Glisson.<sup>41</sup> Por otro lado un estudio realizado en Tegucigalpa, Honduras, reporta entre las manifestaciones más frecuentes edema de miembros inferiores en un 37.1%, cefalea 29.0%, cambios visuales 14.5%, dolor en epigastrio 10.7%, tinnitus e hiperreflexia 18% respectivamente.<sup>42</sup>

### 1.1.4 Tratamiento

El tratamiento definitivo de la preeclampsia es la resolución del embarazo para prevenir las complicaciones materno-fetales que se puedan presentar. La decisión de resolver el embarazo debe tomar en cuenta la edad gestacional, la severidad de la preeclampsia y la condición materno-fetal. Antes de las 37 semanas, el manejo expectante es apropiado. En la mayoría de los casos, las pacientes deben ser hospitalizadas y monitorizadas cuidadosamente para detectar alguna complicación. Aunque los ensayos aleatorios en mujeres con hipertensión gestacional y preeclampsia demuestran la seguridad del tratamiento ambulatorio con frecuentes evaluaciones maternas y fetales, la mayoría de los pacientes en estos estudios tenían hipertensión gestacional leve. Un embarazo que se ve complicado por preeclampsia con signos de severidad debe ser resuelto por el riesgo de desprendimiento de placenta o alguna otra complicación, independiente de la edad gestacional. En las pacientes con preeclampsia severa y embarazo de 34 semanas o menos se ha visto un beneficio con el uso

de corticoesteroides para maduración fetal. Sin embargo, si una paciente tiene preeclampsia con características graves antes de las 34 semanas de gestación pero se encuentran estables tanto ella como el feto, se puede considerar el manejo expectante.<sup>14,43</sup>

#### 1.1.4.1 Profilaxis con sulfato de magnesio

El sulfato de magnesio es el tratamiento de primera línea para la prevención eclampsia. Para las convulsiones que son refractarias al sulfato de magnesio, se pueden usar lorazepam y fenitoína como agentes de segunda línea.

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) continúan apoyando el uso a corto plazo (generalmente < 48 horas) de sulfato de magnesio en la atención obstétrica en los siguientes casos: para la prevención y el tratamiento de las convulsiones en mujeres con eclampsia, neuroprotección fetal antes de un parto prematuro (< 32 semanas de gestación) y para prolongación a corto plazo del embarazo ( $\leq$  48 horas) para permitir la administración de corticosteroides prenatales.<sup>14,43</sup>

Las convulsiones deben tratarse con sulfato de magnesio intravenoso con una bomba de infusión para administrar una dosis de carga de 4 g durante 5-10 minutos, seguida de una infusión de 1 g/h mantenida durante 24 horas después de la última convulsión. Las convulsiones recurrentes deben tratarse con un bolus adicional de 2 g y un aumento en la velocidad de infusión a 1.5 - 2 g por hora.<sup>43</sup>

#### 1.1.4.2 Tratamiento antihipertensivo

Los objetivos del tratamiento antihipertensivo son prevenir complicaciones cardiovasculares, renales o cerebrovasculares relacionadas con hipertensión severa no controlada. En pacientes con preeclampsia con hipertensión severa definida como una presión sistólica igual o mayor de 160mmHg o una diastólica igual o mayor de 110mmHg está recomendado el uso de terapia antihipertensiva. Uno de los medicamentos de primera línea es la hidralazina que debe administrarse intravenoso en bolus en una dosis de 5-10 mg, dependiendo de la gravedad de la hipertensión, y puede administrarse cada 20 minutos hasta una dosis máxima de 30 mg. Otro medicamento utilizado es el labetalol, en una dosis de 20 mg IV con dosis repetidas cada 10 minutos hasta una dosis máxima de 300 mg. La nifedipina es un bloqueador oral de los canales de calcio que se usa en caso de hipertensión en el embarazo, la dosis es de 10 mg por vía oral cada 15-30 minutos, con un máximo de 3 dosis.<sup>14,43</sup>

### 1.1.4.3 Manejo de líquidos

A pesar de la presencia de edema periférico, los pacientes con preeclampsia tienen disminución del volumen intravascular, con alta resistencia vascular periférica, por lo que los diuréticos deben ser evitados. La reanimación de volumen agresivo puede provocar edema pulmonar, que es una causa común de morbilidad y mortalidad materna. Una presión venosa central (CVP) de 5 mm Hg en mujeres sin enfermedad cardíaca indica suficiente volumen intravascular, por lo que los líquidos de mantenimiento son suficientes. Los líquidos totales generalmente deben limitarse a 80 ml/h o 1 ml/kg/h.<sup>43</sup>

### 1.1.5 Complicaciones maternas

#### 1.1.5.1 Síndrome HELLP

La hemólisis con una función anormal del hígado y trombocitopenia ha sido estudiado desde muchos años como una complicación del embarazo, pero no fue hasta en el año 1992 que Weinstein, en base a pruebas acuñó el término HELLP para referirse a esta complicación ya que lleva implícito hipertensión arterial más por sus siglas en inglés “H” por hemólisis, “EL” por enzimas hepáticas elevadas y “LP” por bajo recuento plaquetario. Además es frecuente que puede inferir de su diagnóstico porque las pacientes tienden a quejarse de dolor epigástrico o en el cuadrante superior derecho, con antecedente de malestar durante varios días antes, acompañado de náusea y otros síntomas que semejan un cuadro viral.<sup>44,45</sup>

A nivel mundial se estima que el síndrome de HELLP puede afectar hasta el 0.9% de todos los embarazos, así como entre el 10 al 20 % de los embarazos con preeclampsia grave, y el 50 % de los casos de eclampsia y por otro lado esta complicación presenta una mortalidad de hasta el 24 % en la madre.<sup>44</sup>

#### 1.1.5.2 Lesión renal aguda

La incidencia de insuficiencia renal aguda (IRA) en la gestación en países desarrollados es menor de 1%, lo cual puede variar en países subdesarrollados donde aumenta desde un 4% hasta 36%. Esto es mucho más frecuente en mujeres con preeclampsia asociada al síndrome de HELLP, en el que puede llegar a ser más del 50%. Para el diagnóstico y clasificación de esta enfermedad actualmente se utiliza la propuesta de la Kidney Diseases Improving Global Outcomes (KDIGO), que utiliza el aumento de la creatinina sérica  $\geq 0,3$  mg/dL, el aumento de la creatinina sérica  $\geq 1,5$  veces sobre el nivel basal o volumen urinario  $< 0,5$  mL/kg/h por seis horas.<sup>46,47</sup>

De esta manera al considerar la preeclampsia como una enfermedad multisistémica que tiene repercusión a órgano blanco, como en el caso el riñón, el diagnóstico y el tratamiento temprano son un pilar importante para evitar un deterioro parenquimatoso en las pacientes con insuficiencia renal aguda.<sup>48</sup>

#### 1.1.5.3 Abrupto placentario

Abrupto placentario o más conocido como desprendimiento de la placenta es definido como la separación parcial o completa de una placenta implantada a la pared uterina, que sucede antes del parto pero después de la semana 20 de embarazo.<sup>49</sup> Según estudios, este desprendimiento en la mayoría de los casos está asociado a preeclampsia grave o hipertensión crónica, lo cual según otros trabajos ha sido establecido específicamente para desprendimiento temprano de la placenta mostrando un OR de 2.2 (IC 1.5-3.3, con un 95% de confianza). Además es una importante causas de mortalidad materna y morbimortalidad perinatal, por lo que es imprescindible realizar un diagnóstico temprano lo cual en la mayoría de los casos es referido por las pacientes por sangrado transvaginal, hipertoniá uterina o un hallazgo accidentalmente encontrado al realizar el ultrasonido obstétrico.<sup>50,51</sup>

#### 1.1.5.4 Eclampsia

Esta complicación es definida como la presencia de convulsiones en una mujer con preeclampsia. Estas pueden ocurrir, antes, durante o después de la labor. Otras causas a considerar de convulsiones pueden ser, malformaciones arteriovenosas sangrantes, rotura de un aneurisma, o que estas sean idiopáticas. Esto es importante de considerar cuando las convulsiones ocurren después de 48 - 72 horas postparto o cuando estas ocurren en una paciente que está con terapia antiepiléptica con sulfato de magnesio.<sup>14</sup>

#### 1.1.5.5 Edema agudo de pulmón

El edema agudo de pulmón es una complicación poco frecuente con mortalidad muy elevada, estudios han reportado que complica aproximadamente el 0.5% de todos los embarazos y de estos el 18% es debido a preeclampsia.

Las preeclámpticas tienen un aumento de riesgo de desarrollar esta enfermedad debido al daño endotelial subyacente y la disminución de la presión osmótica lo cual causa la salida de líquido al intersticio pulmonar o al espacio alveolar en combinación con la disfunción ventricular izquierda y el incremento de la resistencia vascular periférica que son síntomas de las pacientes con diagnóstico de preeclampsia. Además también se menciona que el desarrollo de esta patología parece estar influido por la edad materna, paridad e hipertensión crónica preexistente.<sup>52</sup>

## 1.2 Predictores de preeclampsia

En primer lugar, aunque no corresponden a predictores como tales, los factores de riesgo constituyen elementos que son importantes para la predisposición que tiene una paciente embarazada en desarrollar preeclampsia entre los estudiados, se ha visto que en la mayoría de los casos ocurren en gestantes previamente saludables, por lo que existe la necesidad de identificar aquellas mujeres que tienen mayor riesgo de sufrir esta condición. Se ha establecido que diversos factores hereditarios, adquiridos, familiares, ambientales, inmunológicos e individuales interactúan para que se genere la enfermedad.<sup>53,54</sup>

Los factores de riesgo de la preeclampsia incluyen una amplia gama de afecciones que reflejan la complejidad del proceso de la enfermedad, estos se pueden clasificar en función de factores familiares, factores demográficos y antecedentes médicos u obstétricos.<sup>54,55</sup>

Dentro de los factores familiares se encuentra el antecedente de preeclampsia que complica cualquiera de los embarazos de una mujer por lo que es un factor de riesgo significativo. Se ha informado que en aquellas mujeres que experimentaron preeclampsia, la tasa de enfermedad fue mayor en las hermanas (37%), hijas (26%) y nietas (16%). Una revisión reciente sugirió que aquellos con antecedentes familiares de preeclampsia tienen un mayor riesgo de padecer esta enfermedad (RR 2,90; IC del 95%: 1,70 a 4,93).<sup>56</sup>

Entre los factores demográficos destacan la edad materna y la etnia de la gestante. Se ha estudiado que los extremos de la edad materna se han asociado con el riesgo de preeclampsia. La edad materna mayor de 40 años se ha asociado con un aumento del riesgo (OR 1,49; IC del 95%: 1,22-1,82). La Encuesta Multipaís de Salud Materna y Neonatal de la OMS informó que las mujeres mayores de 35 años tenían un alto riesgo de preeclampsia, aunque no de eclampsia. Sin embargo, las mujeres menores de 19 años tenían un alto riesgo de eclampsia, aunque no de preeclampsia sobre todo porque hay un infradiagnóstico de la patología.<sup>56,57</sup> También se ha demostrado que las mujeres pertenecientes a la etnia afrocaribeña o del sur de Asia tienen un mayor riesgo en comparación con las caucásicas. Las mujeres afroamericanas con preeclampsia generalmente muestran una presión arterial mayor y requieren mayor tratamiento antihipertensivo, mientras que las mujeres caucásicas tienen una mayor incidencia de síndrome HELLP.<sup>56</sup>

Después de dichos factores propios de las gestantes, muchas de las investigaciones de preeclampsia están dirigida hacia encontrar algún método de predicción viable para poder diagnosticar dicha enfermedad antes de la aparición de las manifestaciones clínicas y de esta forma disminuir la morbilidad y mortalidad. Múltiples estudios han propuesto diferentes

marcadores entre ellos se encuentran las características de la madre, la historia clínica, la ecografía Doppler y marcadores bioquímicos; a continuación mencionaremos los más importantes. Con el fin de que sea más fácil su comprensión se divide en historial médico y obstétrico, marcadores biofísicos y bioquímicos.

### 1.2.1 Historial médico y obstétrico

Realizar un buen historial médico y obstétrico es importante ya que esto nos puede ayudar a identificar aquellas mujeres que tienen mayor riesgo de padecer preeclampsia, entre estos los más importantes son el IMC y estatura, paridad, antecedente previo de preeclampsia y condiciones médicas preexistentes.

Se ha relacionado fuertemente el IMC y la estatura como factor predictor de preeclampsia, un gran estudio poblacional informó que la baja estatura de las mujeres (menos de 164 cm) las predispone a mayor riesgo de preeclampsia grave. De igual forma se sabe que las mujeres con sobrepeso u obesidad tienen un mayor riesgo de preeclampsia. El índice de masa corporal está fuertemente correlacionado con un aumento progresivo del riesgo de preeclampsia, que varía del 4,3% para las mujeres con un índice de masa corporal inferior a 20 kg/m<sup>2</sup> al 13,3% en aquellas con un IMC superior a 35 kg/m<sup>2</sup>.<sup>41,56</sup>

Se sabe que la preeclampsia complica más comúnmente el primer embarazo de una mujer. Un gran estudio poblacional informó que las mujeres nulíparas tenían un mayor riesgo de preeclampsia en comparación con las mujeres múltiparas. (OR 3,6; IC del 95%: 2,6–5,0).<sup>56</sup>

Se sabe que la preeclampsia complica más comúnmente el primer embarazo de una mujer, por lo que el antecedente de preeclampsia previa es un factor importante. Un gran estudio poblacional informó que las mujeres nulíparas tenían un mayor riesgo de preeclampsia en comparación con las mujeres múltiparas. (OR 3,6; IC del 95%: 2,6–5,0).<sup>56</sup> Las mujeres con antecedentes de preeclampsia en un embarazo anterior tienen un mayor riesgo de preeclampsia en el embarazo actual en comparación con las mujeres que han tenido embarazos sin preeclampsia previa (OR 21,5; IC del 95%: 9,8 a 47,2). El riesgo de preeclampsia en un primer embarazo, con un parto entre las 32 y 36 semanas, es de 14.1%, mientras que en un segundo embarazo con antecedente de preeclampsia aumenta el riesgo a 25.3%.<sup>41,56</sup>

Entre las condiciones médicas preexistentes, las dos más importantes son la diabetes y la hipertensión arterial. La diabetes pregestacional (tipo 1 y tipo 2) se asocia con un riesgo de dos a cuatro veces mayor de preeclampsia que una mujer sana; el riesgo de desarrollar preeclampsia aumenta hasta un 25%, este riesgo puede modificarse mediante un estricto

control glucémico. Además, la diabetes pregestacional puede contribuir significativamente a la preeclampsia tardía en el posparto. Lecarpentier y colaboradores informaron que el 23% de las mujeres con hipertensión crónica estaban en riesgo de preeclampsia superpuesta. La presión arterial media (PAM) superior a 95 mmHg fue un buen predictor de este riesgo. Una revisión sistemática reciente informó que el riesgo relativo de preeclampsia sobreagregada en mujeres con hipertensión crónica era casi ocho veces mayor que en la población general..<sup>56-</sup>  
58

## 1.2.2 Marcadores biofísicos

Los marcadores biofísicos son todos aquellos métodos tangibles que son de utilidad mediante la evaluación e interpretación médica, para preeclampsia se dispone de la medición de la presión arterial y el ultrasonido doppler de las arterias uterinas.

### 1.2.2.1 Hipertensión Arterial

En la preeclampsia, la hipertensión es el resultado de la vasoconstricción y la reducción de la distensibilidad vascular periférica. Aunque la hipertensión es solo un signo secundario de la preeclampsia, es un signo importante ya que es una indicación temprana de la enfermedad. Esto destaca la importancia de un control preciso de la presión arterial durante la atención prenatal.<sup>59</sup>

La evaluación precisa de la presión arterial se ha visto obstaculizada por la considerable variabilidad de esta dentro de cada individuo. Durante la medición de la presión arterial en reposo, el primer registro suele ser el registro más alto, que disminuye a medida que los pacientes se familiarizan con el procedimiento. Por lo tanto, los organismos profesionales recomiendan que se realicen una serie de mediciones de la presión arterial hasta que se alcance un nivel predeterminado de estabilidad.<sup>59,60</sup>

En la práctica clínica actual, el uso de esfigmomanómetros de mercurio sigue siendo el estándar de oro para la monitorización no invasiva de la presión arterial.

El error del observador es una limitación importante del método auscultatorio, otras consideraciones incluyen la tasa de desinflado del manguito, el uso del manguito del tamaño correcto, la diferencia entre los brazos en la presión arterial y la posición y postura del brazo que se reconoce que tienen efectos significativos en la determinación de la presión arterial.<sup>59-</sup>  
61

La introducción de la monitorización automatizada de la presión arterial permite tomar medidas sencillas, estandarizadas y repetidas. La presión arterial se debe tomar con mujeres

en posición sentada, con la espalda apoyada y las piernas sin cruzar. Se deben hacer dos mediciones de cada brazo simultáneamente con cada uno apoyado al nivel del corazón y usar el promedio de las cuatro mediciones.<sup>59,60</sup>

Existe evidencia sustancial que demuestra que se puede observar un aumento de la presión arterial en mujeres destinadas a desarrollar preeclampsia en el primer y segundo trimestre del embarazo. Los datos de un estudio que incluyen a más de 60 000 mujeres con 3 300 casos de preeclampsia que se recopilaron en una revisión sistemática, concluyó que la presión arterial media (PAM) es significativamente mejor que la presión arterial sistólica o la presión arterial diastólica para predecir la preeclampsia. La presión arterial media se calcula con la siguiente fórmula:  $\text{presión diastólica} + (\text{presión sistólica} - \text{presión diastólica})/3$ .<sup>59,61</sup>

Se ha demostrado que la PAM del primer trimestre se ve afectada por el peso materno, la altura, la edad, el origen racial, el tabaquismo, antecedentes familiares y previos de preeclampsia y antecedentes de hipertensión crónica.<sup>59</sup>

#### 1.2.2.2 Doppler de arterias uterinas

En 1983, Campbell y sus colegas describieron una técnica novedosa para evaluación de la resistencia vascular en las arterias uterinas utilizando el Doppler. Como se explicó en párrafos anteriores, la preeclampsia se desarrolla a partir de una invasión inadecuada del trofoblasto de las arterias espirales maternas. La placentación normal se logra mediante la invasión exitosa del trofoblasto de la decidua y el miometrio maternos a través de las arterias espirales dilatadas. En el proceso, se crea un lecho vascular de baja resistencia con un flujo sanguíneo alto. Sin embargo, en las pacientes que presentan preeclampsia esto no sucede y las arterias uterinas presentan alta resistencia. Ya que no es posible realizar una evaluación directa de la invasión del trofoblasto en el embarazo, el uso de imágenes Doppler permite una evaluación no invasiva de la circulación uteroplacentaria comparando la forma de las ondas sistólica y diastólica.<sup>62,63</sup>

Se ha demostrado la utilidad del Doppler de las arterias uterinas como un instrumento de tamizaje temprano y predicción, habiéndose establecido la relación entre el índice de pulsatilidad anormal de la arteria uterina con preeclampsia y la restricción del crecimiento intrauterino. Además, se ha informado un mayor riesgo de complicaciones maternas y fetales en mujeres que muestran un aumento de la resistencia en las arterias uterinas.<sup>64</sup>

La resistencia al flujo sanguíneo dentro de la circulación uteroplacentaria se transmite corriente arriba hacia las arterias uterinas y se puede medir como un aumento índice de

pulsatilidad (PI) o índice de resistencia (RI). En la década pasada, era más común el uso del índice de resistencia (IR) o consignar la presencia de “notch” o escotadura protodiastólica, con alta subjetividad y variación dependiendo del observador. Actualmente, se utiliza el índice de pulsatilidad promedio entre ambas arterias uterinas con el valor p95 como punto de corte de normalidad/anormalidad.<sup>63,65</sup> Los valores de PI de la arteria uterina se ven afectados por la etnia y son más bajos en las mujeres con un índice de masa corporal (IMC) alto. Los investigadores han determinado rangos de referencia para los parámetros de Doppler de la arteria uterina, según semana de gestación, hay estudios de 11 a 14 semanas de gestación hasta las 41 semanas de gestación en varias poblaciones. Los valores de PI y RI de la arteria uterina disminuyen con el aumento de la edad gestacional, un cambio que se cree es secundario a una caída de impedancia en los vasos uterinos después de invasión trofoblástica.<sup>65</sup>

La muesca o notch, parece ser una característica común de la forma de onda Doppler de la arteria uterina en el embarazo, ya que está presente en el 46-64% de las gestaciones normales en el primer trimestre. En embarazos posteriores a las 20 semanas, una muesca diastólica se ha definido como una caída de al menos 50 cm/s desde la velocidad diastólica máxima, pero la mayoría de los estudios han utilizado criterios subjetivos. De manera similar a la IP de la arteria uterina, la prevalencia del notch disminuye con el aumento de la edad gestacional hasta las 25 semanas de gestación y luego permanece estable. La muesca diastólica temprana en la arteria uterina representa velocidades diastólicas reducidas en comparación con las de la diástole tardía y refleja la elasticidad de los vasos. Se cree que la muesca diastólica temprana persistente refleja un tono vascular materno anormal, mientras que la placentación defectuosa da como resultado una impedancia de la arteria uterina persistentemente elevada. Los embarazos que muestran ondas persistentes de alta resistencia con muescas diastólicas tempranas tienen riesgo de parto prematuro, debido a preeclampsia, desprendimiento de placenta y restricción del crecimiento intrauterino.<sup>65,66</sup>

La evaluación ecográfica de las arterias uterinas con Doppler debe realizarse siguiendo una técnica estandarizada para obtener mediciones consistentes y precisas. Se puede realizar tanto mediante ecografía abdominal como transvaginal. La evaluación Doppler de la impedancia de la arteria uterina se puede realizar entre las semanas 11+0 y 13+6. El abordaje transabdominal es el método preferido ya que es menos invasivo y tiene buena reproducibilidad de diferentes observadores.<sup>65,67</sup>

### 1.2.3 Marcadores bioquímicos

Los marcadores bioquímicos que se han utilizado en preeclampsia tienen un valor predictivo bastante variable que puede estar entre el 10 hasta el 80%, aunque se ha estudiado que solamente un marcador no tiene gran significancia, las combinaciones entre ellos mejora notablemente la detección, especialmente, de preeclampsia de inicio temprano. No obstante, a pesar de que se han realizado múltiples estudios sobre estos marcadores, no se ha logrado establecer una prueba química que logre predecir cuáles son las mujeres que tienen un incremento de mayor riesgo para desarrollar preeclampsia. Un marcador que pudiera hacer esto y diferenciar a mujeres que estén en alto riesgo, podría facilitar la clasificación de las pacientes a quienes se les puede ofrecer una supervisión más de cerca. Aún sería de gran utilidad clínica poder predecir la enfermedad en mujeres que ya tienen patologías subyacentes como diabetes o hipertensión crónica.<sup>68,69</sup>

La Organización Mundial de la Salud aún no ha podido establecer cuál es el marcador con mejor valor pronóstico ni cuáles son las estrategias de tamizaje para identificar mujeres en alto riesgo de padecer preeclampsia. Varios estudios muestran que aunque hay una gran cantidad de marcadores, existen algunos que destacan por haber demostrado mayor valor pronóstico. Se describen por tanto los marcadores más investigados.<sup>68-70</sup>

#### 1.2.3.1 Biomarcadores inmunológicos, inflamatorios, angiogénicos, anti-angiogénicos y proteínas placentarias.

##### 1.2.3.1.1 Factor de crecimiento placentario (PlGF) y la forma soluble de la tirosina cinasa 1 (sFlt-1)

El PlGF es una glicoproteína glucosilada que se encuentra principalmente en el citotrofoblasto de la placenta, no se conoce la función exacta de este biomarcador; sin embargo se ha visto que está relacionado con la regulación de la angiogénesis. Algunas de las acciones que se le han atribuido son estimular las células endoteliales mediante el receptor Flt-1, potenciar la acción del VEGF, así como reclutar monocitos y macrófagos. El sFlt-1 es la forma soluble del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular-1 (Flt-1), esta se produce en un ambiente pobre en oxígeno principalmente en la placenta. Inhibe la unión de PlGF a Flt-1 y, por lo tanto, disminuye la angiogénesis placentaria.<sup>71</sup>

En la preeclampsia, aumentan los niveles circulantes en suero materno de sFlt-1 y disminuyen los niveles de PlGF. Como antagonista de PlGF y del VEGF, sFlt-1 causa vasoconstricción y daño endotelial que puede conducir a restricción del crecimiento fetal

y preeclampsia. El coeficiente sFlt-1/PlGF se asocia con un mayor riesgo de preeclampsia y puede ser mejor predictor de riesgo que cualquiera de los dos biomarcadores por sí solos.<sup>72</sup>

#### 1.2.3.1.2 Endoglina Soluble

La endoglina soluble o CD105 es una glicoproteína transmembrana homodimérica que se localiza en las superficies celulares y actúa como correceptor para las isoformas del factor de crecimiento transformante (TGF)  $\beta$ 1 y TGF- $\beta$ 3. Se sabe que la endoglina soluble tiene una función principal en el mantenimiento del tono vascular a través de la regulación de la vasodilatación dependiente del óxido nítrico y probablemente controla la implantación placentaria y la remodelación de la arteria espiral durante el embarazo.<sup>73</sup> La forma soluble del receptor impide la angiogénesis normal, mediante la inhibición de la unión de TGF a la endoglina y por lo tanto, a la señalización intracelular, que contribuyen al desarrollo de preeclampsia.<sup>71</sup> La sobreproducción de endoglina soluble es una respuesta a la isquemia placentaria, que se debe a una invasión inadecuada del trofoblasto y contribuye a la inhibición de la angiogénesis.<sup>73</sup>

Varias observaciones apoyan el papel de la endoglina soluble en la patogenia de la preeclampsia. Se encuentra en la sangre de mujeres con preeclampsia hasta 3 meses antes de los signos clínicos y su nivel en la sangre materna se correlaciona con la gravedad de la enfermedad asimismo, el nivel de endoglina soluble en la sangre disminuye después del parto.<sup>43</sup>

#### 1.2.3.1.3 Proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A)

PAPP-A es una glicoproteína de alto peso molecular producida en la placenta y secretada al torrente sanguíneo materno. Se cree que la patología placentaria puede reducir los niveles de PAPP-A. Es una peptidasa producida por el sincitiotrofoblasto con actividad hidrolítica para las proteínas de unión al factor de crecimiento similar a la insulina. Estos regulan los factores de crecimiento de la insulina que se sabe que son importantes para la implantación, para la invasión del trofoblasto de la decidua materna y para el crecimiento placentario.<sup>74</sup> Generalmente la proteína plasmática A asociada al embarazo, se utiliza como método diagnóstico de anomalías cromosómicas como trisomías 21, 13 y 18, en la cual el nivel de PAPP-A se encuentra disminuido en los tres casos. Sin embargo, en embarazos cromosómicamente normales, hay evidencia de que la PAPP-A sérica materna baja se asocia con un mayor riesgo de desarrollo posterior de presentar preeclampsia.<sup>75</sup>

La asociación de niveles bajos de PAPP-A en el primer trimestre con resultados adversos del embarazo, incluida la preeclampsia, se ha demostrado en múltiples estudios, aunque los niveles de corte de PAPP-A variaron en cada estudio. Según un gran estudio poblacional (ensayo FASTER), los embarazos con niveles de PAPP-A menor al percentil 10 se asociaron significativamente con preeclampsia, bajo peso al nacer, parto prematuro, rotura prematura de membranas y muerte neonatal.<sup>74</sup> Sin embargo, la medición de PAPP-A no es un método eficaz de detección de preeclampsia porque solo el 8-23% de los casos afectados tienen niveles séricos por debajo del percentil 5.<sup>75</sup>

#### 1.2.3.1.4 Proteína placentaria 13

La proteína placentaria 13 (PP13) es una proteína de unión a carbohidratos sintetizada en el sincitiotrofoblasto, que participa en el proceso de placentación temprana. Es miembro de la familia de las galectinas con un dominio de reconocimiento de carbohidratos conservado (CRD). La especificidad de este sitio para los  $\beta$ -galactósidos que contienen glicoconjugados está establecida y juega un papel importante en eventos biológicos como la implantación y la embriogénesis. La especificidad biológica del PP13 presente en la membrana apical del sincitiotrofoblasto para los glicanos de la membrana y las proteínas de la matriz extracelular como la anexina II es un requisito principal para la implantación placentaria en el endometrio. La PP13 también se une a la actina  $\beta$  y  $\gamma$  dentro de los trofoblastos, lo que facilita la migración de los trofoblastos hacia el lecho placentario y también aumenta la liberación de prostaciclina para la remodelación vascular de las arterias espirales maternas en la placentación temprana.<sup>76</sup>

Durante el embarazo, varios factores son la causa de la liberación de PP13 a la circulación materna. Los estudios disponibles indicaron niveles bajos de PP13 en suero/plasma generalmente en el primer trimestre del embarazo. Sin embargo, los niveles aumentan gradualmente a medida que avanza la gestación. Se desconoce la razón exacta de la disminución de los niveles de PP13 en el primer trimestre y del aumento de los niveles en el tercer trimestre, lo que concuerda con la etiología de la preeclampsia. La preeclampsia se asocia con alteración de la placentación, por ello se evidencia por niveles séricos bajos de PP13.<sup>76</sup>

#### 1.2.3.1.5 Pentraxina 3 (PTX3)

La pentraxina 3 regula la inflamación, activando e interactuando con múltiples componentes del sistema de complemento, principalmente en la ruta clásica, y coordina el aclaramiento de estos factores en el tejido lesionado. Aunque se expresa principalmente

en el endotelio vascular y las células del músculo liso, la PTX3 también es sintetizada por células dendríticas mieloides, macrófagos, fibroblastos, adipocitos, células sinoviales y condrocitos. En las células endoteliales, la PTX3 disminuye la síntesis de óxido nítrico, inhibe la proliferación celular y altera su función. En el embarazo patológico, especialmente en preeclampsia, se ha relacionado con la elevación de esta proteína a nivel del epitelio del trofoblasto, vellosidades coriónicas y en el estroma perivascular placentario.<sup>70,77</sup>

En un metanálisis realizado en 2019, se incluyeron 17 estudios que incluyeron 814 mujeres con preeclampsia y 949 mujeres con embarazo normal. Los resultados mostraron que las mujeres con preeclampsia tenían PTX3 circulante significativamente mayor en el momento del diagnóstico en comparación con las mujeres con embarazo normal (diferencia de media estandarizada [DME]: = 1,74, IC del 95%: 1,20 2,29,  $p < 0,001$ ;  $I^2 = 94\%$ ).<sup>78</sup>

#### 1.2.3.1.6 Disentigrina y metaloproteinasa 12 (ADAM12)

La expresión de ADAM12 se observa principalmente en tejidos que se caracterizan por la fusión celular o el crecimiento y reparación como el hueso, cartílago, hígado y entre ellos el tejido uterino. Las funciones que desempeña ADAM12 en estos tejidos se encuentran principalmente en la adhesión y fusión celular, la reestructuración de la matriz extracelular y la señalización celular. Se ha visto que ADAM12 está relacionado con la función normal de la decidualización durante las primeras etapas del embarazo. La ADAM12 regula las interacciones célula-célula y célula-matriz que es importante en la fertilización y la receptividad uterina a la implantación de blastocisto. Hay estudios que han demostrado que ADAM12 se reduce en mujeres con preeclampsia en comparación con los controles.<sup>79,80</sup>

En el 2011 Anna y colaboradores realizaron un estudio para evaluar el desempeño de ADAM 12 como factor predictor de preeclampsia con mujeres embarazadas de 14 a 17 semanas de gestación, con una tasa de detección del 77.8%, un mejor resultado que los reportados en literatura previa, en la que se alcanzó una tasa de detección del 66,6% solo cuando se consideraron los dos juntos: ADAM12 y Doppler de arteria uterina.<sup>81</sup>

#### 1.2.3.1.7 P-Selectina Soluble

La P-selectina, que es una proteína que se encuentra en los gránulos alfa de las plaquetas y los cuerpos de Weibel-Palade de las células endoteliales, es un miembro de la familia de moléculas de adhesión de la selectina, que desempeñan un papel crucial en

la reproducción y la hemostasia. Durante el embarazo, la expresión de selectina E y P en el endotelio materno se produce exclusivamente en el sitio de implantación y puede proporcionar un mecanismo para la interacción de las células maternas y fetales para permitir que el trofoblasto se implante dentro de la luz del vaso uteroplacentario.<sup>82</sup>

Las formas solubles de estas proteínas pueden ser usadas como marcadores de actividad endotelial, en especial la P-selectina. Debido a que la preeclampsia se asocia con una activación plaquetaria extensa, se ha investigado la asociación entre los niveles de selectina P y la aparición de preeclampsia. Se ha sugerido que esta sobreexpresión temprana de la P-selectina refleja alteraciones tempranas pero aún asintomáticas del sistema vascular materno. Incluso si la P-selectina tiene un valor predictivo significativo para la preeclampsia; cuando este marcador se realiza solo, no es suficiente como prueba de detección de rutina.<sup>83</sup>

#### 1.2.3.1.8 Hemoglobina fetal

Las placentas preeclámpticas han aumentado la expresión del gen hemoglobina fetal (HbF) y la acumulación de proteína de HbF libre. Se ha demostrado que la HbF libre causa estrés oxidativo y daña la barrera placentaria debido a su alto potencial redox. La fuga de HbF a la circulación materna se ha demostrado que ocurre en el primer trimestre en mujeres embarazadas que posteriormente desarrollan preeclampsia. Además, en los embarazos a término, el nivel de HbF en el plasma materno se correlaciona con la gravedad de la enfermedad.<sup>84</sup>

La hemoglobina libre y sus metabolitos son tóxicos de varias formas; primero, la hemoglobina ferrosa ( $Fe_2^+$ ) se une fuertemente al óxido nítrico vasodilatador (NO) y reduce la disponibilidad de NO libre, lo que resulta en vasoconstricción. Segundo, la hemoglobina con oxígeno unido genera espontáneamente radicales libres de oxígeno, y tercero, los grupos hemo crean una respuesta inflamatoria al inducir la activación de neutrófilos y la producción de citocinas. Todos estos factores pueden contribuir a la patogenia de la preeclampsia.<sup>84</sup>

La hemoglobina fetal podría ser un marcador bioquímico de importancia para el tamizaje y diagnóstico de preeclampsia, ya que hay un aumento de su valor hacia las 10 a 16 semanas de embarazo que han desarrollado preeclampsia. El valor predictivo de este marcador es de aproximadamente 69%.<sup>85</sup>

### 1.2.3.2 Biomarcadores asociados al sistema renina angiotensina, endocrinológicos y metabólicos.

#### 1.2.3.2.1 Autoanticuerpos frente al receptor tipo I de angiotensina 2 (ATI-AA)

Los autoanticuerpos contra el receptor tipo 1 de angiotensina son detectables en las preeclámpticas, pero no lo son en otros tipos de trastornos hipertensivos. Los factores patogénicos de preeclampsia parecen aumentar en presencia de estos anticuerpos, esto es notorio en el mecanismo fisiopatológico de la preeclampsia por la activación de las vías de NADPH (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido) oxidasa y MAPK/ERK siguiendo por la activación de la vía del factor de transcripción nuclear kappa B (NF-κB) y el factor tisular en los vasos sanguíneos placentarios, este último paso se cree que desencadena la cascada de coagulación y una reducción en la actividad fibrinolítica el cual se ha descrito como uno de los responsables en la fisiopatología de la preeclampsia.<sup>69,70</sup>

Asimismo, se le ha asociado papel protagónico a la activación del factor inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) en las células del trofoblasto. En la preeclampsia además de existir una marcada elevación de la sensibilidad a la angiotensina II (ATII) respecto a las gestaciones normales, la ATII es particularmente importante en la regulación de la tirosina cinasa similar a FMS, incrementando la secreción de esta a nivel placentario, por tanto los niveles elevados de AT1-AA han mostrado relación con la predicción de preeclampsia temprano sin predecir el grado de severidad, así también retraso del crecimiento intrauterino. Su valor predictivo aproximado es de 17% el cual llega hasta aproximadamente 67% cuando se asocia con ultrasonido Doppler de arteria uterina según las investigaciones.<sup>69</sup>

#### 1.2.3.2.2 Visfatina, inhibina y activina A

La visfatina (también conocida como factor estimulante de colonias de células pre-B) es una citosina presente en el tejido graso visceral y sus niveles séricos se relacionan directamente con la obesidad. Además, esta molécula se relaciona en la biosíntesis de nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) y en la homeostasis de la glucosa, es secretada durante el embarazo por la placenta, el miometrio y saco gestacional.

En mujeres embarazadas, la concentración sérica media del marcador se incrementa en el segundo trimestre de la gestación y disminuye en el último trimestre. La presencia de niveles disminuidos de visfatina se observa en el retraso del crecimiento intrauterino, preeclampsia, diabetes mellitus tipo 2 y gestacional. En el caso de la

preeclampsia también se le ha relacionado con la severidad de la enfermedad sin embargo, aún se mantiene en estudio su valor predictivo en preeclampsia con resultados alentadores en el primer trimestre del embarazo.<sup>70,86</sup>

Varios estudios han reportado el uso de la inhibina y activina A como predictores de preeclampsia, ambas son glicoproteínas de la familia de factores B de crecimiento/transformación estas son producidas durante la gestación por la placenta actuando en procesos endocrinológicos con retroalimentación negativa en cuanto a la inhibina A frente a las gonadotropinas, por otro lado en cuanto a la activina A es más frecuentemente encontrada en estrés oxidativo y en procesos proliferativos endoteliales a nivel placentario.<sup>69,70</sup>

Ambas proteínas se elevan en el tercer trimestre, en el caso de la inhibina ocurre desde el segundo trimestre hecho que no ocurre con la activina A. Así pues, se han cuantificado niveles diez veces superiores a lo normal en pacientes con preeclampsia severa. Estos biomarcadores mencionados tienen un valor predictivo aproximado entre 60 al 90% si se combinan con otros marcadores como la PAPP-A, PP13, PTX3, junto a la ayuda del ultrasonido Doppler.<sup>70</sup>

#### 1.2.3.2.3 Albúmina y serpina 1

La proteómica ha intentado explicar cuáles son las proteínas implícitas en la fisiopatología de la preeclampsia a través de la medición de estas en fluidos. Usando la proteómica urinaria para predecir preeclampsia en el primer trimestre del embarazo donde se han identificado dos proteínas de gran importancia: la albúmina y la SERPINA 1 (inhibidor de proteasa sérico). El incremento en la excreción de ambas proteínas se ha asociado a preeclampsia. En el caso del segundo marcador, se le ha asociado como inhibidor de sistema kalicreína-cinasa, ayudando la activación del sistema de renina-angiotensina generando vasoconstricción generalizada y finalmente hipertensión como también depositándose a nivel placentario, además que su sensibilidad y especificidad es aproximadamente entre 67% para este y 54% para la albúmina.<sup>70</sup>

#### 1.2.3.3 Marcadores renales

##### 1.2.3.3.1 Proteinuria y albuminuria

La proteinuria se mide de forma rutinaria durante el embarazo, especialmente en mujeres con hipertensión de nueva aparición después de las 20 semanas de gestación, aunque previamente se utilizaba como método diagnóstico actualmente la proteinuria no es un factor necesario para establecer el diagnóstico. La enfermedad renal subyacente es

un factor de riesgo clínico reconocido para la preeclampsia y, como tal, la documentación de la proteinuria al principio del embarazo se asocia con un mayor riesgo de preeclampsia. Recientemente, se ha prestado mucha atención al papel de la albuminuria y, más específicamente a la microalbuminuria para la predicción de la preeclampsia. En una revisión de los estudios publicados recuperados de una búsqueda estructurada de literatura (de 1980 - 2008), se realizaron un total de siete estudios al comienzo del embarazo (definido como <20 semanas) y 13 estudios al final del embarazo (más de 20 semanas) para evaluar el valor predictivo de albuminuria. En general, el valor predictivo negativo de la "microalbuminuria" fue alto, pero el rendimiento de la prueba no fue lo suficientemente bueno para el uso clínico. Babu y colaboradores realizaron un estudio en 2017 donde se demostró que la microalbuminuria ( $47,41 \pm 16$  mg / L) fue significativamente mayor en las pacientes con preeclampsia en comparación con el grupo control. La sensibilidad de la microalbúmina fue del 100% y la especificidad del 77,6%, siendo ambos los más altos entre todos los marcadores de función renal excepto la creatinina, que tuvo una mayor especificidad.<sup>56,87</sup>

#### 1.2.3.3.2 Coeficiente calcio/creatinina

La excreción renal de calcio aumenta durante el embarazo normal y la hipercalciuria en el embarazo normal es consecuencia de un aumento de la tasa de filtración glomerular. Debido a que en preeclampsia hay daño renal hay un aumento de la creatinina sérica y una disminución del calcio, por lo que en algunos estudios se ha informado una disminución de la relación calcio/ creatinina. Vahdat y colaboradores estudiaron la precisión predictiva del cociente calcio/creatinina en orina de 150 mujeres durante el segundo trimestre tardío. Usando un valor de corte de 0.071 en este estudio, la relación calcio: creatinina fue un mal predictor de preeclampsia.<sup>56,88</sup> Pal y colaboradores también realizaron un estudio con 60 mujeres con embarazo de 16 semanas a las cuales se les dio seguimiento; donde encontraron que las mujeres preeclámpticas excretaron significativamente menos calcio urinario total ( $87,0 \pm 3,59$  mg / 24 h) que las mujeres normotensas ( $303,68 \pm 17,699$  mg / 24 h) ( $p < 0,0001$ ) a las 40 semanas de gestación. El calcio y el cociente calcio/creatinina en orina disminuye progresivamente de 28 a 40 semanas en el grupo de estudio en comparación con el grupo normotenso.<sup>89</sup>

#### 1.2.3.3.3 Ácido úrico

En 1976, Redman y sus colegas pudieron mostrar a través de un estudio que las mediciones en plasma de urato eran un mejor predictor de muerte fetal en pacientes embarazadas hipertensas que en normotensas. A partir de estos resultados se ha

estudiado esta medición como predictor de preeclampsia. La preeclampsia tiene una asociación muy grande con la disminución de la vascularización placentaria que da como resultado hipoxia placentaria, estrés del retículo endoplasmático y producción de un exceso de radicales libres dando como resultado estrés oxidativo. Esto aumenta la producción de AU que de la misma manera aumenta la formación de radicales oxidativos lo que puede contribuir al proceso patológico. Por esta razón el ácido úrico puede ser un biomarcador para detectar estrés metabólico y ser parte de la patogénesis de la preeclampsia.<sup>90</sup>

#### 1.2.3.4 Combinación de marcadores

Existe un gran interés por el uso de varios marcadores para la predicción de preeclampsia. Actualmente existe un consenso de que la etiología de la preeclampsia es multifactorial. El uso de varios de estos marcadores en la predicción refleja los diferentes aspectos de la patogenia de la enfermedad, sin embargo combinados entre sí junto con a un ultrasonido Doppler entre aquellos con mejor evidencia se encuentran los niveles séricos de PAPP-A, PIGF, PP-13, inhibina y activina con gran valor de predicción que pueden alcanzar entre el 60 al 90% de los casos.<sup>69,70</sup>

El ácido úrico es el biomarcador que se desea analizar por lo que es importante conocer sus propiedades, funciones y principalmente su fisiología y así poder entender de mejor forma su rol en el embarazo no patológico. Estos temas se abordan en el siguiente capítulo.

# CAPÍTULO 2. PAPEL DEL ÁCIDO ÚRICO EN EL EMBARAZO

## SUMARIO

- El ácido úrico
  - Concepto
  - Fisiología purinas
  - Funciones
  - Estrés oxidativo
  - Excreción
- Fisiología del ácido úrico en el embarazo

El ácido úrico, producto final de la degradación de las purinas y bases nitrogenadas, tiene fisiología compleja y función principalmente antioxidante en el plasma humano. En el embarazo, se ha documentado disminución fisiológica de este biomarcador el cual, después de la segunda mitad de la gestación, aumenta su nivel sérico hasta alcanzar concentraciones iguales a las de pacientes no embarazadas.

## 2.1 El ácido úrico

### 2.1.1 Concepto

El ácido úrico (AU) es un producto natural en humanos, presente tanto en el medio intracelular como en el medio extracelular del organismo. Es generado como desecho del catabolismo de las purinas, bases nitrogenadas constituyentes de los ácidos nucleicos, las cuales en el último paso de su degradación, sufren un proceso de oxidación mediante la acción enzimática de la xantino oxidorreductasa (XOR) también como conocida como xantino oxidasa (XO).<sup>91-93</sup>

En un pH fisiológico el ácido úrico es un ácido débil y existe mayormente en forma de urato (99%), la sal del ácido úrico. La solubilidad del AU en agua es baja y la concentración de este metabolito en sangre es cercana a su límite de solubilidad (6.8mg/dl).<sup>92</sup>

### 2.1.2 Fisiología de las purinas

En este apartado se explica la formación del ácido úrico, desde una molécula de purina hasta su degradación. La alteración de cualquiera de estos procesos da como resultado alteraciones del biomarcador o sobreproducción del mismo.

Para comprender este proceso es necesario saber que las bases nitrogenadas poseen dos estructuras para formar los ácidos nucleicos: las purinas, que incluye la adenina, y guanina; y las pirimidinas que comprende la citosina, timina y el uracilo.<sup>94</sup> La importancia de

saber esto es que la degradación de las purinas conllevan a la formación de ácido úrico.<sup>94,95</sup> Con la excepción de los protozoarios, todas las formas de vida sintetizan nucleótidos de purina. La demanda de biosíntesis de los nucleótidos puede ser sumamente variable, esta es activa en tejidos de crecimiento y en células con proliferación activa, como por ejemplo células sanguíneas, células cancerosas, y en tejidos de regeneración; así como su demanda es mayor también lo será su consecuente degradación por lo que se genera una mayor producción de ácido úrico.<sup>94,96,97</sup>

El metabolismo de las purinas es especialmente complejo, ya que involucra principalmente dos procesos:

1. Vía de síntesis de novo, donde las purinas se forman a partir de sustratos simples como: CO<sub>2</sub>, aminoácidos no esenciales como aspartato, glutamina y glicina, y derivados de ácido fólico, que actúan como donadores de un átomo de carbono. Se necesitan cinco moléculas de ATP para sintetizar inosina monofosfato (IMP), el primer producto de las purinas y el precursor común del adenosín monofosfato cíclico (AMP) y guanosín monofosfato cíclico (GMP).<sup>94,96,97</sup>

2. Vía de rescate: en la cual las células también pueden utilizar nucleótidos preformados y obtenidos de la dieta o a partir de la degradación de ácidos nucleicos para la formación purinas; esto con el fin de evitar gastos innecesarios de energía, como se da en la síntesis de novo. En los mamíferos existen dos enzimas en la vía de recuperación. La adenina fosforribosil transferasa (APRT) que convierte la adenina libre en AMP. Y la hipoxantina-guanina fosforribosil transferasa cataliza una reacción similar para la hipoxantina y la guanina.<sup>97</sup>

### 2.1.2.3 Degradación de Purinas

El catabolismo de los monofosfatos de las purinas (IMP, GMP, y AMP) lo inicia una enzima que elimina un grupo fosfato y libera los correspondientes nucleósidos. Posteriormente, la adenosina produce inosina por acción de la adenosina-desaminasa (ADA). Tanto esta inosina como la guanosina son sustratos de una enzima, que elimina la ribosa y produce las bases libres hipoxantina y guanina. Éstas, a su vez, se convierten en xantina por acción de la enzima xantina-oxidasa. Finalmente, la xantina se transforma en ácido úrico por acción de la xantina-oxidasa. El ácido úrico es el producto final de eliminación del catabolismo de las purinas en los humanos.<sup>94,96,97</sup>

### 2.1.3 Funciones del ácido úrico

Existe una amplia variedad de literatura científica que indica que el ácido úrico posee una poderosa actividad antioxidante, de hecho se ha determinado que el AU entrega cerca del 60% de la capacidad antioxidante total que posee el plasma en humanos. Existen estudios que muestran que previene la inactivación de la superóxido dismutasa extracelular y citosólica por el peróxido de hidrógeno, mediante la reacción de la enzima peroxidasa.<sup>91</sup>

Además, se ha observado que el ácido úrico a concentraciones de 150 mmol disminuyó de manera significativa la oxidación de xantina a ácido úrico, y la formación de anión superóxido, con esto se puede concluir que tiene un efecto inhibitorio de la formación de superóxido y de peróxido de hidrógeno, por la acción enzimática de la XO a concentraciones normales en los seres humanos.

El ácido úrico estabiliza al ácido ascórbico sin degradarse a sí mismo; incluso se ha propuesto que el AU podría ser una adaptación evolutiva a la incapacidad de sintetizar ácido ascórbico permitiendo de esta forma la actividad del ascorbato en la vasculatura.<sup>91</sup>

Por otro lado existen estudios donde relevan la importancia del papel del ácido úrico en células y tejidos en específicos como los que se mencionan a continuación:

#### 2.1.3.1 Función endotelial

Contrario a lo que muchos estudios reportan, las investigaciones más recientes indican que concentraciones extremadamente bajas de ácido úrico, normalmente atribuidas a mutaciones del gen SLC22A12, causa disfunción endotelial. En otros estudios se ha demostrado que el ácido úrico causa daño endotelial al alterar la integridad y función celular. Sin embargo, el AU puede desempeñar funciones fundamentales restaurando tejidos, iniciando el proceso inflamatorio que es necesario para reparar tejidos, y eliminando radicales libres de oxígeno, así como movilizándolo células progenitoras.<sup>98</sup>

#### 2.1.3.2 Mediador potente de la respuesta inmune tipo 2 y resistencia a parásitos

Se ha demostrado que el ácido úrico es necesario para poder realizar la respuesta de las células Th2, tanto en la eosinofilia en la vía aérea como en la hiperreactividad bronquial. Asimismo, ayuda a la respuesta inmune contra varios parásitos helmintos. La respuesta inmune tipo 2, recluta citocinas y activa los linfocitos innatos tipo 2, eosinófilos, basófilos, y mastocitos, además ayudan en la producción de anticuerpos IgG1. Estas tres células liberan toxinas, proteoglicanos, proteasas, peroxidasa al punto que estas proteínas liberadas,

pueden ser causa del daño a los capilares endoteliales, y lo cual podría explicar la hipótesis que el ácido úrico causa daño endotelial en concentraciones mayores.<sup>98</sup>

#### 2.1.3.3 Defensa contra enfermedades neurológicas y autoinmunes

Los niveles bajos de ácido úrico en plasma conllevan a un descenso en las moléculas antioxidantes, lo cual es evidente en pacientes con esclerosis múltiple (MS). Además, se cree que los radicales libres son responsables de la degradación de la mielina en esclerosis, y puede ser bloqueada con niveles elevados de ácido úrico, mientras que los pacientes que padecen de gota nunca presentan MS. Esta relación es notoria en recientes estudios donde se examinaron las concentraciones de ácido úrico en pacientes con esclerosis múltiple y se demostró que las concentraciones del biomarcador eran inferiores a la normal. Los niveles de AU también fueron asociados a trastornos neurológicos como: Parkinson, Alzheimer y trastornos autoinmunes.<sup>98</sup>

#### 2.1.4 Estrés oxidativo

El estrés oxidativo se considera una de las principales causas de la disfunción celular. Es una condición de desequilibrio caracterizada por una producción excesiva de radicales libres y especies reactivas de oxígeno, así como un sistema antioxidante reducido, debido a la disminución de la ingesta de antioxidantes o su consumo excesivo.<sup>99</sup>

La xantina oxidoreductasa es una enzima hepática que cataliza la producción de ácido úrico, óxido nítrico y especies reactivas de oxígeno, que potencialmente dañan el ácido desoxirribonucleico, el ácido ribonucleico y las proteínas; inactivan enzimas, oxidan aminoácidos y convierten ácidos grasos poliinsaturados a lípidos. Esta enzima se descubrió en la leche y desde un principio se pensó que podría actuar en la producción de especies reactivas de oxígeno, años después se descubrió que posee dos isoformas interconvertibles: la xantina deshidrogenasa (XDH) y la xantina oxidasa (XO), dicha conversión puede realizarse de forma reversible o irreversible, para la primera se requiere de la oxidación/reducción de la enzima; mientras que para la segunda es necesaria la proteólisis parcial de la misma.<sup>92,99</sup> XDH es la forma expresada constitutivamente in vivo, mientras que XO es la forma modificada post transcripcionalmente que es altamente expresada bajo ciertas condiciones tanto fisiológicas como fisiopatológicas, como en hipoxia o isquemia.<sup>6</sup>

La XO reduce el oxígeno molecular, mientras que XDH reduce tanto oxígeno como NAD, teniendo una gran predilección por el segundo sustrato. La principal acción enzimática de la xantina oxidasa es la conversión catalítica de hipoxantina a xantina y luego desde xantina a ácido úrico. Al mismo tiempo como subproductos de estas reacciones se forman

potentes ROS, las cuales poseen alta reactividad con otros sustratos como el peróxido de hidrógeno y el anión superóxido.<sup>92,100</sup>

El anión superóxido generado excesivamente con el aumento de la producción de ácido úrico en el proceso de metabolismo de las purinas reacciona directamente con el óxido nítrico con alta afinidad, lo que resulta no solo en una disminución de la biodisponibilidad del óxido nítrico a través de la degradación e inactivación de este, sino también en una mayor formación de peroxinitrito (ONOO<sup>-</sup>), un potente oxidante que causa daño al ADN, muerte celular y peroxidación de lípidos.<sup>6</sup>

La XO y XD pueden producir el ión superóxido, una especie reactiva potencialmente tóxica, la cual es producida por la xantina deshidrogenasa bajo la inducción de síntesis de IL-1, IL-6, TNF-alfa, interferón gamma, y activación por fosforilación en respuesta a la hipoxia, mientras que la xantina oxidasa lo genera como producto final de su acción.<sup>92</sup>

#### 2.1.5 Excreción del ácido úrico

El metabolismo del ácido úrico se da principalmente en el hígado, los intestinos y otros tejidos como los músculos, los riñones y el endotelio vascular. La producción y catabolismo de purinas es relativamente constante entre 300 y 400 mg por día. Los riñones eliminan aproximadamente dos tercios, mientras que el tracto gastrointestinal elimina un tercio de la carga de ácido úrico. Casi todo el ácido úrico se filtra de los glomérulos, mientras que la reabsorción y secreción post glomerular regulan la cantidad de excreción de ácido úrico. El túbulo proximal es el sitio de reabsorción y secreción de ácido úrico, y aproximadamente el 90% se reabsorbe en la sangre. La reabsorción post secretora ocurre en un sitio más distal del túbulo proximal y aproximadamente el 10% del ácido úrico filtrado aparece en la orina. La eliminación normal del ácido úrico se puede ver comprometida por altas concentraciones de ácido láctico que pueden bloquear el transportador del ácido úrico. Además, debido al pH ácido de la orina, el ácido úrico tiende a encontrarse en forma ácida, muy poco soluble, por lo que su excreción aumentada tiende a formar cristales que pueden precipitar en los túbulos renales.<sup>101,102</sup>

## 2.2 Fisiología del ácido úrico en el embarazo

La concentración de ácido úrico disminuye durante el embarazo normal, esto ha sido observado desde los primeros estudios realizados en 1966<sup>103</sup> y confirmados por otro en 1974.<sup>104</sup>

Se ha encontrado que la concentración sérica de ácido úrico en pacientes gestantes disminuye entre el 25 al 35% de los valores de referencia en mujeres no embarazadas; es decir,

las concentraciones son de aproximadamente 2.72mg/dl con una desviación estándar de 0.62 en el primer trimestre y 2.6mg/dl con desviación de 0.54 en el segundo trimestre, lo cual es mucho menor que en las pacientes sanas no gestantes en las cuales se presentan concentraciones de 3.86 mg/dl con desviación estándar de 0.72.<sup>7,105</sup>

Según diversos estudios la concentración de ácido úrico sérico es baja en la primera fase del embarazo y paulatinamente a mitad del embarazo esta concentración aumenta a valores normales entre la semana 30 y 40. A pesar de que el embarazo es una situación fisiológica sumamente compleja y sus interpretaciones y explicaciones también lo son, la razón de este suceso y diferencia de valores en el AU se debe a los siguientes cambios:

Primero, al comienzo del embarazo, la disminución del ácido úrico puede ser explicado por diferentes factores los cuales son: hipervolemia al inicio de la gestación, especialmente antes de las 12 semanas de embarazo, lo que podría causar hipouricemia por dilución, que puede ser explícito en una orina de 24 horas donde se observa excreción normal de uratos e hipouricemia, agregando la caída fisiológica de las resistencias sistémicas y por acción uricosúrica del estrógeno claramente indica que existe hiperperfusión renal por la expansión del volumen plasmático y por consiguiente aumento de la tasa de filtración glomerular y de depuración de ácido úrico aumentado hasta el 154% de lo normal lo que podría ser responsable de las bajas concentraciones del biomarcador encontradas al inicio.<sup>7,103,105</sup>

Por otro lado debido a su amplia complejidad, es posible que la excreción de uratos aumentada durante el embarazo no sea el único factor responsable de los cambios que se observan en el ácido úrico, ya que además se ha demostrado que existen aumento del espacio muerto en el tracto urinario de las mujeres embarazadas, que hace que se reduzca la precisión de la medición de este factor.<sup>104</sup>

A partir de la mitad del embarazo el nivel de ácido úrico sérico continúa disminuido, pero la excreción urinaria de 24 horas se encuentra cerca de lo normal, esto hechos sugieren un incremento adicional de la depuración renal que al principio del embarazo.<sup>106</sup>

Asimismo, después de la mitad de la gestación comienza a producirse una transferencia significativa de ácido úrico del feto en crecimiento al torrente sanguíneo materno, hasta que al final de la gestación las concentraciones séricas del ácido úrico tiendan a aumentar hasta alcanzar valores parecido a los de las mujeres no gestantes. La explicación de este aumento al final de la gestación pudiera deberse a la producción fetal aumentada y a la disminución cercana al 20% de la unión del ácido úrico a la albúmina. Además el lactato inhibe la secreción tubular de ácido úrico, y en base a estudios realizados en animales parece que puede ser influencia para

que el ácido úrico este aumentado al final del embarazo, es decir que posiblemente en esta última etapa el aclaramiento renal aumentado es incapaz de limpiar la sangre materna de todas las cantidades crecientes de urato producidas.<sup>7,103,106</sup>

En cuanto al puerperio, el AU es reabsorbido en cantidades crecientes, y las concentraciones de ácido úrico sérico incrementan, lo que continúa durante todo el postparto, e incluso hasta seis semanas después, y es mayor a los valores observados durante todo el embarazo.<sup>106</sup>

Conociendo ya los procesos fisiológicos del ácido úrico se procederá a abordar lo patológico como la hiperuricemia, el papel del metabolito en la fisiopatología de la preeclampsia y con base en esto, su valor predictor para esta enfermedad.

## CAPÍTULO 3. RELACIÓN DEL ÁCIDO ÚRICO Y PREECLAMPSIA

### SUMARIO

- Hiperuricemia
- Ácido úrico en preeclampsia
- Ácido úrico como factor predictor de preeclampsia

Desde el año 1917 se comenzó a realizar estudios que mencionan la posible relación entre hiperuricemia y preeclampsia. A través del tiempo y de las varias investigaciones no se ha podido determinar la relación exacta. Sin embargo, diferentes autores consideran que la medición de ácido úrico en las primeras semanas de embarazo podría ser de utilidad clínica para predecir la preeclampsia y su grado de severidad.

### 3.1 Hiperuricemia

La hiperuricemia (HU) es un trastorno anormal de concentraciones elevadas de ácido úrico sérico, el cual es relativamente común en el ser humano, afecta casi a una cuarta parte de la población, con una predilección por el sexo masculino aproximadamente 3 o 4 veces mayor respecto a las mujeres que están en la premenopausia. Más del 90% de los pacientes muestran nivel de ácido úrico sérico elevado sin evidencia de sintomatología, el resto de ellos tiene manifestaciones clínicas. Por otro lado, la prevalencia de HU ha incrementado en las últimas décadas que se explica por la obesidad, el incremento en el consumo de azúcar, bebidas alcohólicas y comidas ricas en purinas.<sup>107-109</sup>

La hiperuricemia se puede dar por tres mecanismos: la producción excesiva, la disminución en la eliminación o, en el tercer caso, cuando hay una combinación de ambas. La HU es un problema común y está definida por varios estudios como niveles séricos de ácido úrico superiores a 7 mg/dl en los hombres y 6 mg/dl en mujeres, la razón de esta diferencia es que en las mujeres existe un incremento en la depuración renal controlada y favorecida por los estrógenos que inhiben la reabsorción de uratos a nivel tubular a través de aniones orgánicos transportadores.<sup>107,108</sup>

No obstante, actualmente debido a las complicaciones cardiometabólicas que origina la hiperuricemia, se considera HU a los valores de ácido úrico mayores que 6.5 mg/dl en hombres y 5.1 mg/dl en mujeres, los cuales son dependientes de varias condiciones como lo son la raza, la obesidad, el síndrome metabólico, el tipo de dieta, el grado de hidratación y la actividad física de la personas.<sup>108</sup>

En las investigaciones se toman diferentes valores para considerar hiperuricemia especialmente en pacientes embarazadas ya que varía por muchos factores, algunos autores lo consideran arriba de 5.8 mg/dl, ya que a partir de este punto de corte existe mayor riesgo de complicaciones<sup>4</sup>, también se ha establecido tomar en cuenta la elevación de al menos una desviación estándar sobre la media para la edad gestacional<sup>110</sup>. Sin embargo, para fines de esta investigación se considera hiperuricemia concentraciones séricas de ácido úrico mayores de 4.5mg/dl como riesgo para desarrollar preeclampsia.<sup>5,110</sup>

### 3.1.1 Factor patogénico vascular de la hiperuricemia

Desde el siglo XIX se conoce que la hiperuricemia es la causa de gota. En años siguientes se reconoció que también este incremento se relaciona con falla renal, hipertensión y enfermedad cardiovascular ya que los pacientes con gota tienen una alta prevalencia de estas tres enfermedades en un 20-60%, 25-50% y del 90% respectivamente. A consecuencia de que este metabolito se encuentra involucrado en las enfermedades mencionadas han aumentado los estudios para entender mejor su factor patogénico.<sup>5</sup> Por esta razón, se hará énfasis en describir la evidencia encontrada acerca del daño que causa la hiperuricemia en el sistema cardiovascular, que involucra disfunción endotelial y su papel en la hipertensión, y en los riñones los cuales son de gran importancia en la fisiopatología de la preeclampsia.

#### 3.1.1.1 Cardiovascular

##### 3.1.1.1.1 Disfunción endotelial

Varios estudios clínicos sugieren que el AU no es solo un biomarcador de riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular sino también un riesgo causal de disfunción endotelial ya que la hiperuricemia causa un aumento en la inflamación y estrés oxidativo. En los pacientes con una enfermedad cardiovascular es común encontrar disfunción endotelial, un estado proinflamatorio, generación local de un ambiente oxidativo y aumento de las citoquinas circulantes.<sup>6</sup>

El endotelio funciona no solo como una barrera de separación entre la luz y la pared del vaso sino también como un órgano endocrino que secreta sustancias vasoactivas incluyendo vasodilatadores como óxido nítrico (NO), prostaglandina I<sub>2</sub> y factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF) y vasoconstrictoras como endotelina 1, tromboxano A<sub>2</sub> y angiotensina II. La homeostasis se mantiene regulando el balance entre la vasoconstricción y vasodilatación, inhibición y estimulación de crecimiento, estados protrombóticos y antitrombóticos, proinflamatorios y antiinflamatorios y de oxidación y antioxidación. La disfunción endotelial causa un desequilibrio entre estos procesos que

conduce a aterosclerosis, la cual es frecuente encontrar en pacientes con enfermedad cardiovascular. Aunque la función endotelial no es adecuada en pacientes con hiperuricemia, no se ha determinado si la hiperuricemia en sí es un factor de riesgo para la disfunción del endotelio, pero existe la posibilidad de esto.<sup>6,111</sup>

Uno de los mecanismos propuestos que asocian hiperuricemia con la disfunción endotelial es el desacoplamiento de la xantina oxidasa y de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS). La XO dona electrones a las moléculas de oxígeno y genera radicales de superóxido ( $O_2^-$ ) y peróxido de hidrógeno. Por lo tanto, si hay condiciones donde aumenta la actividad de la XO para catalizar el metabolismo de purinas, se genera tanto ácido úrico como especies reactivas de oxígeno (ROS). El exceso de  $O_2^-$  y el aumento de la producción de AU disminuyen la disponibilidad del NO por degradación e inactivación; y también aumenta la producción de peroxinitrito, un potente oxidante que causa daño en el ADN, muerte celular y peroxidación de lípidos. Esta molécula lleva a una deficiencia de la tetrahidrobiopterina, el cofactor de la óxido nítrico sintasa endotelial, y en concentraciones inadecuadas no cataliza la producción de NO, sino que se convierte en una enzima generadora de superóxido. A este proceso se le conoce como desacoplamiento de la eNOS. Este ciclo de la disminución de la disponibilidad del óxido nítrico aumenta el estrés oxidativo que lleva a una disfunción endotelial, un paso importante en el mecanismo de disfunción y riesgo vascular.<sup>6,112</sup>

La vasodilatación mediada por flujo (VMF) es un índice de la función endotelial, que se ha encontrado más afectada en pacientes con hiperuricemia que en los que tienen valores séricos de AU normales. A pesar de eso, estudios han mostrado que el AU es un marcador independiente de la función endotelial, por lo que sigue siendo controversial su asociación.<sup>112</sup>

#### 3.1.1.1.2 Hipertensión

Varios estudios han encontrado relación entre niveles séricos de AU y mortalidad de causa cardiovascular; especialmente en pacientes hipertensos con diabetes o con enfermedad vascular.<sup>113</sup> Se ha evidenciado hiperuricemia en el 25% de hipertensos sin tratamiento, en el 50% de personas tomando diuréticos y en más del 75% de personas con hipertensión maligna.<sup>114</sup>

Los depósitos de cristales de ácido úrico en los tejidos dan inicio a un estado proinflamatorio como es evidente en la artritis gotosa. Sin embargo, el rol patogénico de

este marcador en la hipertensión no está claro; aún no se ha demostrado si la hiperuricemia es la causa o consecuencia de la elevación de la presión arterial.<sup>5</sup>

El AU tiene efectos específicos en las células endoteliales y del músculo liso de la pared de los vasos, que dan como resultado daño endotelial. En las células endoteliales bloquea la liberación de óxido nítrico, inhibe la proliferación endotelial y estimula la producción de proteína C reactiva. Por otro lado, tiene un papel en la activación de las células de músculo liso por medio de activación de factores específicos como la quinasa MAP, factores de transcripción nuclear, estimulación de COX-2 y mediadores inflamatorios por ejemplo, el tejido en el sistema de renina-angiotensina.<sup>5</sup>

En el 2016 se publicó un estudio prospectivo, longitudinal en 2062 hombres con el objetivo de establecer la relación entre niveles de AU séricos y desarrollo de hipertensión, donde un total de 892 pacientes con hiperuricemia desarrollaron hipertensión. El nivel de ácido era un predictor para el desarrollo de hipertensión sin depender de la función renal estimada por la tasa de filtrado glomerular. Sin embargo, llegaron a la conclusión que debido a que la hiperuricemia ha sido asociada a disminución de la perfusión renal y de la excreción tubular de ácido úrico y activación del sistema renina-angiotensina, es posible que los resultados hayan sido sesgados por un tipo de disfunción renal subyacente previa.<sup>114</sup>

### 3.1.1.2 Renal

A diferencia de la mayoría de mamíferos, en el cuerpo humano está ausente la enzima uricasa la cual degrada AU a alantóina, un producto final con mayor solubilidad. Es por esto que la concentración sérica de AU en humanos es mayor y puede alterarse de una forma más rápida dependiendo de la dieta.<sup>115,116</sup>

Hay evidencia que sugiere que el AU es un factor de riesgo independiente para enfermedad renal, sin embargo no se ha llegado a comprender completamente el mecanismo de lesión del órgano.<sup>117</sup> En el 2018 se publicó un estudio para la evaluación de la prevalencia de hipertensión y riesgo cardiovascular en Rumania, SEPHAR III (por sus siglas en inglés), donde se puso en evidencia la asociación entre hiperuricemia y enfermedad renal crónica incidental; la tasa de filtrado glomerular en pacientes con altos niveles de AU era significativamente menor a la de los normouricémicos. Los resultados sugieren la posibilidad que el AU sérico sea un marcador temprano de insuficiencia renal por nefroesclerosis.<sup>5</sup>

El efecto del ácido úrico en los riñones se ha podido estudiar por medio de estudios experimentales en animales aumentando sus concentraciones con el uso de un inhibidor de

la uricasa o disminuyéndolas con medicamentos uricosúricos o con inhibidores de la xantina oxidasa. Gracias a esto han descubierto que aumentar el nivel de AU sérico causa una inducción de estrés oxidativo y disfunción endotelial que da como resultado hipertensión sistémica y glomerular asociada a un aumento en la resistencia vascular renal y disminución del flujo sanguíneo renal. Los cambios vasculares y endoteliales son el resultado de la activación del sistema renina-angiotensina, el aumento del estrés oxidativo y alteraciones en los niveles de endotelina-1 y ciclooxigenasa 2 (COX-2).<sup>111,118</sup>

Científicos realizaron un estudio en el 2012 en China donde se indujo hiperuricemia en ratones con inyecciones intraperitoneales de AU. Pudieron demostrar que este efecto causa inflamación renal por medio del reclutamiento de células T e infiltración de macrófagos y también por medio de la expresión de citocinas y quimiocinas. Además se evidenció en los túbulos la activación del factor de transcripción nuclear kappa B (NF-κB), vía que se activa por numerosos agentes entre ellos radicales libres, citoquinas y por estímulo inflamatorio, el cual podría llegar a ser una diana terapéutica en ensayos clínicos.<sup>117,119</sup>

En humanos, el 90% del urato se reabsorbe por transportadores localizados en la membrana del túbulo proximal. Otras investigaciones han mostrado retroalimentación positiva de la expresión de URAT1, transportador de urato, en las células del túbulo proximal inducida por el tratamiento de hiperuricemia esto hace que aumente la uricosuria causando un mayor daño en disfunción tubular inducida por AU. En el estudio realizado en China encontraron que aumentar la retroalimentación positiva del URAT1 hace más sensible la expresión tubular de RANTES (quimiocinas reguladas en la activación, células T normales expresadas y secretadas), MCP-1 (proteína quimioatrayente de monocitos 1) y TNF-α (factor de necrosis tumoral alfa) en respuesta a tratamiento de hiperuricemia. Sin embargo, bloquear específicamente URAT1 inhibe parcialmente la expresión de RANTES, MCP-1 y TNF-α, ya que este es solamente uno de varios transportadores de proteínas en las células epiteliales.<sup>119</sup>

Las quimiocinas y citocinas tienen un papel fundamental en el reclutamiento y activación de células inflamatorias, aunque las células epiteliales tubulares, la población más grande de células en el parénquima renal, también contribuyen a la inflamación renal después de una lesión. En este estudio se pudo demostrar que la expresión y secreción tubular de RANTES y MCP-1 estimulada por el ácido úrico es más potente y crítica para atraer una población de macrófagos. Estos resultados sirvieron para poder entender más la patogenia de la hiperuricemia en el riñón ya que se conoce que el AU es un factor proinflamatorio y la inflamación es un mecanismo esencial para el daño renal.<sup>119</sup>

### 3.2 Ácido úrico en preeclampsia

El diagnóstico de preeclampsia en fases iniciales del embarazo puede ser muy difícil debido a que el único signo clínico que presentan las pacientes es hipertensión. Debido a las graves consecuencias de las complicaciones y los mecanismos patogénicos de la enfermedad, la identificación de gestantes en riesgo de desarrollar preeclampsia es crucial para poder aplicar estrategias de prevención primaria en pacientes. Por esta razón, se han realizado diversos estudios para poder encontrar una prueba clínica y/o bioquímica al principio del embarazo para poder predecir si la paciente desarrollará preeclampsia.<sup>120</sup>

Aproximadamente el 30 al 60% de las pacientes preeclámpticas muestran afección renal con concentraciones elevadas de ácido úrico y creatinina es decir, existe una asociación entre las concentraciones elevadas de ácido úrico y la preeclampsia/eclampsia y algunos estudios han sugerido que las concentraciones de los niveles séricos de AU podrían ser el indicador más sensible disponible para los médicos.<sup>120</sup>

La relación entre ácido úrico elevado e hipertensión arterial no relacionada con el embarazo está perfectamente establecida actualmente. Por otro lado, las elevaciones del ácido úrico en pacientes con preeclampsia sigue siendo un desafío a pesar que fueron vistas por primera vez después del año 1800; para 1917 ya había sido descrita la asociación que existe entre hiperuricemia con preeclampsia, y para 1934 ya se realizaban estudios sobre la relación entre el grado de hiperuricemia y la severidad de preeclampsia.<sup>7,17,121</sup>

El AU, producto final del metabolismo de las purinas, es utilizado actualmente como marcador de daño renal y factor de riesgo de morbilidad materna y neonatal en gestantes con preeclampsia. El incremento de las concentraciones de este biomarcador es uno de los hallazgos clínicos más comunes encontrados en preeclampsia.<sup>110,112</sup>

#### 3.2.1 Patogenia del ácido úrico en preeclampsia

El motivo por el que la hiperuricemia puede contribuir a la aparición de preeclampsia no se ha definido con claridad. Según estudios se considera que esta hiperuricemia puede ser el resultado del daño renal asociado a hipertensión lo que también explicaría la enfermedad renal permanente y los efectos adversos vistos en el feto.<sup>105</sup>

Un aumento en las concentraciones de ácido úrico puede indicar alteración renal incluso cuando otros productos, como la creatinina y la urea plasmática, permanecen en rangos normales. El AU es secretado en forma primaria en los túbulos distales y es dependiente de la cantidad de flujo sanguíneo renal. En las pacientes preeclámpticas debido a que existe un

vasoespasma generalizado, se produce una reducción del flujo hacia el riñón lo que causa daño y alteración de la función del mismo, aumentando así las concentraciones séricas de ácido úrico.<sup>120</sup>

También se ha establecido que en la preeclampsia existen alteraciones en la angiogénesis, escaso desarrollo en la vasculatura feto-placentaria, y aumento en la formación de especies reactivas de oxígeno. En la placenta isquémica, podría llevarse a cabo un aumento del recambio celular en el tejido trofoblástico, lo que resultaría en un aumento de la degradación de purinas y finalmente, ser degradado a ácido úrico.<sup>17</sup>

Además el ácido úrico estimula las células lisas musculares vasculares y la inflamación por un mecanismo en la recaptación por transportadores aniónicos y activación de las proteincinasas activadas por mitógenos (ErK44/22, p38) y los factores de transcripción nuclear, estimulación de la ciclooxigenasa 2 y producción de factores de crecimiento y quimiocinas.<sup>120</sup>

Cada vez existen más pruebas de que el ácido úrico puede alterar directamente la función de las células endoteliales. Investigaciones han demostrado que el ácido úrico puede lesionar directamente las células endoteliales lo que en el organismo puede contribuir a la aparición o el agravamiento de la hipertensión arterial sistema o en otro caso dañas la estructura de los vasos sanguíneos de la placenta e incluso en el propio feto.<sup>105,106</sup>

Algunos autores observaron el papel del ácido úrico en síndrome metabólico y la génesis de preeclampsia a partir de que la resistencia periférica a la insulina podría ser el mecanismo común de ambas enfermedades y como una posible explicación del bajo peso de los fetos de las madres que incluso cursaron su embarazo normotensas.<sup>105-107</sup>

Aún se desconoce si la hiperuricemia puede causar directamente algún grado de retraso en el crecimiento fetal o si sólo se trata de un biomarcador para predecir el nacimiento de productos pequeños para la edad gestacional. Si bien existen estudios de que la hiperuricemia es un factor causal, el mecanismo por el cual el ácido úrico causa hipertensión en humanos aún es desconocido, pero según la evidencia se cree que el ácido úrico es importante ya que se correlaciona con la renina plasmática.<sup>105,120</sup>

### 3.2.1.2 Efectos del ácido úrico en la función, estructura y desarrollo vascular placentario.

#### 3.2.1.1.1 Desarrollo

Actualmente no hay estudios basados en el efecto del ácido úrico sobre el crecimiento y desarrollo placentario, solo especulaciones basadas en las similitudes fenotípicas y funcionales entre las células endoteliales y las células trofoblásticas.

El trofoblasto modifica su fenotipo durante el embarazo, cambiando de una célula altamente proliferativa a una altamente invasiva. Esto permite un adecuado desarrollo placentario e invasión de la decidua y arteriolas espirales. La producción de óxido nítrico facilita la migración e invasión del trofoblasto, de igual forma está presente en las células citotrofoblásticas invasoras. El ácido úrico reduce la producción de óxido nítrico en las células endoteliales, de acuerdo a esto un efecto similar en el trofoblasto podría modificar el fenotipo migratorio e invasivo de las células trofoblásticas y así contribuir a una inadecuada invasión del trofoblasto y remodelación de las arteriolas espirales.<sup>121</sup>

#### 3.2.1.1.2 Estructura

La estructura vascular placentaria normal es responsable de transportar el oxígeno y los nutrientes necesarios al feto en desarrollo. El ácido úrico es capaz de dañar los vasos adultos y podría tener efectos similares en la placenta de las mujeres preeclámpicas. El ácido úrico ingresa a las células del músculo liso a través de transportadores de aniones orgánicos, y activa las proteínas quinasas intracelulares activadas por mitógeno, como p38 y los factores de transcripción nuclear, generando citocinas y activando el proceso de inflamación. El ácido úrico in vitro estimula la producción de: factor de crecimiento derivados de plaquetas, vasoconstrictores como tromboxano y angiotensina II y marcadores de inflamación como la proteína C reactiva; generando un estado proinflamatorio y de vasoconstricción que interfieren con el adecuado desarrollo placentario.<sup>121</sup>

#### 3.2.1.1.3 Función

En preeclampsia está documentado un aumento del estrés oxidativo placentario, resultado de una mayor generación de prooxidantes junto con una capacidad insuficiente antioxidante. En circunstancias normales, el ácido úrico elimina agentes oxidativos que tienen un papel en patologías placentarias en preeclampsia. Esta función antioxidante es a causa de la transformación del ácido úrico a un radical libre, urato. Posteriormente, el urato es reciclado de forma rápida a su forma antioxidante por acción del ascorbato. En mujeres con diagnóstico de preeclampsia hay un medio con disponibilidad reducida de

ascorbato por esta razón los radicales de urato persisten y pueden modificar de manera oxidativa lípidos y proteínas placentarias.<sup>121</sup>

### 3.2.2 Relación entre hiperuricemia y preeclampsia

La hiperuricemia es un hallazgo frecuente en las gestantes con preeclampsia, que se puede evidenciar desde el embarazo temprano, incluso desde la semana 10 de gestación. Esta elevación del ácido úrico a menudo precede la hipertensión y a la proteinuria, así como manifestaciones clínicas y paraclínicas que se utilizan para diagnosticar la enfermedad.<sup>18,121</sup> Además, es un parámetro que sirve de apoyo para hacer diagnóstico y diferenciarla de otros trastornos hipertensivos de la gestación.<sup>105</sup>

En un estudio de hiperuricemia y su asociación con pacientes preeclámpicas se observó que esta elevación se debe al incremento de la síntesis secundaria a la degradación de las células nucleadas, del trofoblasto proliferativo, así como por la disminución de la tasa de filtración renal y por incremento de su reabsorción en el segundo segmento del túbulo contorneado proximal. Sin embargo, estas adaptaciones renales no pueden explicar completamente el grado de hiperuricemia, y otros mecanismos como la isquemia placentaria, el daño a tejidos y el estrés oxidativo que también pueden ser responsables de la patogenia.<sup>105,122</sup>

Se ha estudiado que niveles séricos de AU pueden predecir eventos fetales adversos en mujeres con hipertensión del embarazo. Por otro lado, otros estudios han confirmado que según el grado de elevación de este biomarcador, existe un alto riesgo tener resultados perinatales adversos tanto en la madre como en el recién nacido. Se ha determinado que las mujeres hipertensas y con hiperuricemia tienen mayor riesgo de trabajo de parto prematuro y de tener un recién nacido con bajo peso para la edad gestacional además de restricción del crecimiento intrauterino, incluso en pacientes que nunca presentaron proteinuria.<sup>110,121,123</sup>

En cuanto a la utilidad, se ha visto que hace un tamizaje de dos mediciones: antes y después de la semana 20 de embarazo podría ser de beneficio para identificar las gestantes con predisposición para desarrollar preeclampsia o quienes puedan requerir un abordaje clínico diferencial. Es por ello que en cuanto antes se detecte y confirme la enfermedad podría ser mejor el pronóstico materno y fetal.<sup>15</sup> Ya que el AU es un indicador de bajo costo, los obstetras tienden a medir los niveles de ácido úrico en embarazadas ya que apoyados en la literatura podrían tener un diagnóstico temprano de preeclampsia y predecir las complicaciones maternas y fetales.<sup>18,123</sup>

Se ha llegado a postular que a través de la evidencia creciente que a pesar que las causas o efectos del aumento del metabolismo de las purinas no se conoce, dado que la enfermedad se asocia a un aumento en la liberación de restos celulares, hacia la circulación materna, es posible que estos sean el principal sustrato para el ciclo de las purinas, y finalmente el desenlace de ácido úrico, de esta manera la elevada concentración de ácido úrico en mujeres con preeclampsia no sólo tiene valor como biomarcador sino también puede contribuir en el rol de la patogenia de la enfermedad y sus manifestaciones fetales.<sup>7,18,110,123</sup>

Existen estudios donde se evalúa el rol de ácido úrico en pacientes con riesgo alto para desarrollar preeclampsia después de las 20 semanas, quienes presentan hipertensión más no proteinuria. Además se ha demostrado que el ácido úrico puede ser un factor predictor, encontrando que pacientes con hiperuricemia tienen riesgo de hasta 8 veces más alto de desarrollar preeclampsia. También se observa que concentraciones superiores a 5.2 mg/dl confieren excelente sensibilidad, especificidad para el diagnóstico y pronóstico. Igualmente se reporta que por cada 1 mg/dl que se eleva el ácido úrico se asocia más a preeclampsia con un OR de 7.1. Por lo que puede que la medición de ácido úrico sea clínicamente útil y debería ser parte de la evaluación de las pacientes embarazadas con hipertensión, pero específicamente en pacientes primíparas después de la semana 20.<sup>123,124</sup>

No obstante a pesar de la evidencia de la utilidad clínica del ácido úrico en la predicción de preeclampsia, su uso aún es controversial. Aunque numerosos estudios han demostrado que existe una relación entre las concentraciones de AU y la severidad de la enfermedad<sup>118</sup>, otros autores han encontrado una débil correlación entre las concentraciones de ácido úrico, la presión arterial y el peso del recién nacido, ya que se cree que el valor predictivo del marcador es relativamente pobre para diagnóstico y pronóstico especialmente para diferenciar preeclampsia e hipertensión.<sup>17,120,123,125</sup>

Se ha encontrado que un problema bastante común, que exagera esta controversia es el diagnóstico en la población estudiada. Según estudios esto depende de la capacidad de una prueba para ser útil en el diagnóstico y su relación con la frecuencia de la afección en relación con las tasas de falsos positivos. Por lo tanto, si una enfermedad es común para la población en particular y la tasa de falsos positivos es relativamente baja, la prueba tiene un alto valor predictivo, mientras que en un contexto donde la enfermedad es poco frecuente, una tasa mayor de falsos positivos, conduciría a un valor predictivo bajo. Debido a esto, el problema con la mayoría de los estudios es que incluyen a todas las pacientes embarazadas, en las que sólo un pequeño porcentaje eventualmente desarrollará preeclampsia, o por el contrario se estudia sujetos a término o cerca del término cuando la concentraciones séricas

de AU están ya de forma creciente como ocurriría en un embarazo normal teniendo gran cantidad de falsos positivos.<sup>123</sup>

Es por ello que la utilidad clínica de las variaciones en la concentración del AU para monitorear la hipertensión gestacional se ha subestimado, debido a que las mediciones fueron realizadas o al comienzo o al final de la gestación, luego de la aparición de la sintomatología materna. Con esto se puede decir que la prueba más antigua y tal vez la más utilizada, aparte de la medición de proteinuria es la concentración de ácido úrico. Y es que a pesar del gran número de artículos sobre el AU en relación a preeclampsia, se desconoce exactamente la relación que existe con la gravedad del trastorno hipertensivo.<sup>17,120</sup>

### **3.3 Ácido úrico como factor predictor de preeclampsia**

La relación entre hiperuricemia y preeclampsia se ha descrito desde el año 1917, en donde los investigadores observaron que en las mujeres con preeclampsia y eclampsia el ácido úrico aumentaba dos o tres veces su valor normal.<sup>126</sup>

Por lo anterior, la concentración sérica de ácido úrico ha sido propuesta como un biomarcador de preeclampsia en varios estudios observacionales, pero aún no existe un consenso sobre si las alteraciones de este compuesto preceden el inicio de la enfermedad o sobre su utilidad para predecir resultados adversos perinatales. Hay muchas investigaciones que se han centrado en descubrir su utilidad, por lo que para fines de entendimiento se detallarán según los trimestres de gestación.

#### **3.3.1 Factor predictor en el primer y segundo trimestre**

Existen publicaciones que sugieren que la preeclampsia se asocia con un aumento significativo de la concentración sérica de ácido úrico en comparación con el embarazo normal, un hallazgo que se basó en un gran número de estudios que se han realizado y se aplicó para todos los fenotipos de enfermedades. Las mediciones durante los dos primeros trimestres gestacionales también demostraron valores significativamente más altos en mujeres que luego desarrollaron preeclampsia<sup>127,128,129</sup>

Se ha evidenciado que en embarazadas con menos de 15 semanas de gestación, niveles de ácido úrico mayores de 3.56mg/dl se asocia con mayor riesgo de desarrollar preeclampsia.<sup>19</sup> Mayores concentraciones séricas de ácido úrico en pacientes con hipertensión gestacional puede indicar mayor riesgo de progresión a preeclampsia y desarrollo de condiciones adversas maternas o fetales.<sup>124</sup> En otros estudios también se ha visto que el nivel de ácido úrico antes de las 20 semanas de gestación está asociado con mayor riesgo de

desarrollar preeclampsia leve.<sup>129</sup> La determinación de ácido úrico antes de la 25 semana puede ser más útil para confirmar el desarrollo de preeclampsia, con una sensibilidad de menos de 60% y especificidad entre 77 y 95%.<sup>128</sup>

### 3.3.2 Factor predictor en el tercer trimestre

Se ha establecido el impacto pronóstico del úrico sérico, ya que se observó una elevación significativa en mujeres con la preeclampsia severa, así como en aquellas diagnosticadas con eclampsia y síndrome HELLP. Se ha visto que niveles elevados de ácido úrico en pacientes de 34 de gestación se asocia con mayor severidad de preeclampsia, principalmente con valores de  $7.88 \pm 3.11$ mg/dl.<sup>130-132</sup>

Varios autores han concluido que existe una relación estadísticamente significativa de las concentraciones elevadas de ácido úrico con la preeclampsia severa; esto demuestra que la hiperuricemia en embarazos con hipertensión se relaciona con pobres resultados perinatales y maternos.<sup>7,130,131</sup>

El análisis como papel diagnóstico indicó que la medición de los niveles séricos de ácido úrico en el tercer trimestre puede servir como una herramienta útil para fortalecer el diagnóstico de preeclampsia, ya que se logró una alta sensibilidad (76,7%). Su eficacia predictiva durante el segundo trimestre también se calculó como prometedora, presentando una alta sensibilidad (78,6%).<sup>132</sup>

## CAPÍTULO 4. ANÁLISIS

La preeclampsia es un trastorno hipertensivo que se caracteriza por presión arterial elevada en las gestantes con más de 20 semanas, su fisiopatología es multicausal entre las cuales se encuentra una placentación anómala, inadecuada invasión del trofoblasto, estrés oxidativo y diversas citosinas que afectan el desarrollo placentario.<sup>32,33,37,38</sup>

Esta enfermedad es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad tanto materna como perinatal en todo el mundo. Ocurre en uno de cada veinte embarazos, y afecta entre el 1 al 5% de todos los embarazos.<sup>21,22</sup> A pesar de que esta patología se ha estudiado durante décadas, los médicos aún no han encontrado una manera certera de predecir esta condición previa a la aparición de los síntomas. Según estudios realizados, ninguno de los marcadores investigados tiene el suficiente valor predictivo para usarlo en el diagnóstico de preeclampsia de forma temprana,<sup>56,58,60</sup> pero se ha visto que la combinación de algunos de ellos mejoran el tamizaje de esta enfermedad.<sup>54,55,66</sup>

Una buena historia clínica materna donde se incluye el historial médico y obstétrico son potencialmente útiles para el tamizaje de preeclampsia ya que de esta forma se puede identificar a aquellas mujeres que están en riesgo de presentar preeclampsia y que necesitan más estudios para confirmarlo. Se ha observado principalmente la asociación entre la estatura e IMC, el antecedente de preeclampsia previo, la edad materna y las condiciones médicas preexistentes; con preeclampsia.<sup>41,56-58</sup> Sin embargo, estos factores de riesgo no son suficientes para predecirla ya que solo aproximadamente el 30% de las pacientes que los presentan desarrollan la enfermedad.<sup>56</sup>

Entre los marcadores biofísicos, la presión arterial y la ecografía Doppler han demostrado ser útiles para la predicción de preeclampsia. Se ha visto que en las mujeres que desarrollan este trastorno hipertensivo, puede haber un aumento la presión arterial incluso desde el primer trimestre. La presión arterial media es significativamente mejor para predecir la preeclampsia que la presión arterial sistólica o que la diastólica. El valor predictivo de la PAM por sí sola es del 36% pero al combinarla con factores de riesgo como antecedente de preeclampsia previa o nuliparidad, puede aumentar su valor predictivo hasta 58%.<sup>58-61</sup> El Doppler de arterias uterinas también ha sido estudiado como factor predictor de preeclampsia ya que este permite medir la resistencia de las arterias uterinas. En los estudios revisados, se utiliza el índice de pulsatibilidad y el notch diastólico para evaluar esta resistencia. Varios estudios han observado una clara asociación entre la alta resistencia al flujo sanguíneo en las arterias uterinas y un mayor riesgo de preeclampsia.<sup>62-64</sup> Sin embargo, el valor predictivo positivo y la sensibilidad de la prueba han

sido deficientes si se usa como única prueba, ya que difiere mucho en la técnica utilizada y los valores pueden variar si no se realiza adecuadamente.<sup>65,66</sup>

En los últimos años se han realizado varios estudios en los que se exponen diversas pruebas bioquímicas que influyen en la fisiopatología de la enfermedad y están aumentadas en las primeras semanas del embarazo previo a los síntomas, que podrían ayudar en el diagnóstico temprano de preeclampsia. Estas tienen un valor predictivo bastante variable que puede ir del 10% hasta el 80%; sin embargo se ha observado que la combinación entre los marcadores tiene mayor significancia.<sup>56, 68, 69,</sup>

Entre los documentos relevantes para la realización de esta monografía, están el estudio realizado en 2012 por Bellomo, que hace mención del ácido úrico como predictor de preeclampsia, siendo uno de los pioneros de la relación, además el publicado por Noraña en el 2014 y el documento de Ukah, Payne, Coté, Hoodbhoy y Von en el 2016. En estos se mencionan los predictores de preeclampsia con mayor reconocimiento.

Entre los marcadores bioquímicos más estudiados se encuentra el coeficiente sFlt-1/PIGF, en las mujeres que desarrollan preeclampsia hay un aumento de sFlt-1 y una disminución de PIGF en comparación con las mujeres con embarazo normal. El valor predictivo negativo de esta prueba es de 99.3%, mientras que el valor predictivo positivo es de únicamente 36.7%.<sup>71,72</sup>

Además otros marcadores que se puede mencionar se encuentran la endoglobina soluble que está aumentada durante los primeros tres meses de embarazo en aquellas mujeres que desarrollarán preeclampsia.<sup>73</sup> La proteína plasmática A asociada al embarazo y la proteína placentaria 13 se encuentra disminuida en pacientes que presentan preeclampsia; sin embargo sólo el 8 al 23% presenta disminución de estos marcadores.<sup>74-76</sup> La pentraxina 3 contribuye a la patología de preeclampsia, por lo que su medición puede ser predictor de preeclampsia, aunque todavía no hay datos certeros.<sup>77,78</sup> ADAM 12 es importante para la implantación del blastocisto; sin embargo en los estudios que se han realizado su valor predictivo es únicamente del 66% cuando se combina con el Doppler de arterias uterinas.<sup>79-81</sup>

Aún no se ha encontrado un marcador que por su cuenta prediga el desarrollo de preeclampsia; sin embargo, la combinación de una adecuada historia clínica con factores de riesgo, monitoreo de presión arterial, Doppler de arterias uterinas y los marcadores bioquímicos, puede aumentar el valor de predicción incluso hasta el 90%.<sup>56,65,69,70</sup>

Por otro lado, el ácido úrico el cual es el marcador de interés en esta revisión, es el producto final generado como desecho del catabolismo de las purinas y de las bases nitrogenadas de los ácidos nucleicos. Sus funciones no varían entre una paciente no gestante y

una embarazada, sus alteraciones se observan en relación al nivel sérico que se puede encontrar de manera fisiológica en cada una.<sup>91-93</sup> Una de las funciones principales del AU es que está encargado de aproximadamente el 60% de la capacidad antioxidante del plasma humano, y a concentraciones normales disminuye la formación de radicales libres en un 30%. También, participa en la mediación de la respuesta inmune especialmente la tipo 2.<sup>91,100</sup>

Como se mencionó anteriormente, las concentraciones séricas de AU varían en las pacientes embarazadas ya que se encuentra disminuido en un promedio del 30% en comparación con no gestantes. Por esta razón, el diagnóstico de hiperuricemia se realiza según menores concentraciones en relación con el resto de la población.<sup>7,91,108</sup>

La causa de la disminución del nivel de AU es la hipervolemia fisiológica de las pacientes embarazadas, lo cual al haber más líquido circulante hace que las concentraciones de ácido úrico disminuyan por dilución. Además, la resistencia sistémica del cuerpo disminuye por el estímulo estrogénico causando vasodilatación así como hipoperfusión renal, por expansión del volumen, y da como resultado una disminución en el nivel de ácido úrico circulante.<sup>7,103-105</sup>

Después de esta disminución del nivel de ácido úrico sérico secundario a la fisiología materna, a partir del segundo trimestre las concentraciones vuelven a aumentar a la normalidad debido a que el feto también empieza a producir ácido úrico, el cual los riñones maternos no son capaces de filtrar.<sup>4,7,103,104,106</sup>

Cuando estas concentraciones de AU aumentan a un nivel mayor de tan sólo 4.5 mg/dl, se hace diagnóstico de hiperuricemia. En pacientes no embarazadas se haría el diagnóstico hasta alcanzar una concentración de 5.1 mg/dl.<sup>4,110</sup> Esto es debido a los cambios fisiológicos del embarazo, donde la hipervolemia causa una disminución del nivel normal de AU. Por esta razón, la concentración de AU que se encuentra normalmente en una paciente no gestante no se puede tomar como referencia para las de una paciente embarazada.

La hiperuricemia es un trastorno frecuente que afecta a casi el 25% de la población general y es muy raro que aparezca en mujeres. Casi nunca presenta manifestaciones clínicas tan evidentes y en la mayoría de los casos el único trastorno visible es la presencia de gota. Sin embargo desde el siglo XIX se ha intentado buscar otras afecciones que pudieran causar esta patología. Se ha observado que al aumentar la inflamación y el estrés oxidativo es común encontrar afecciones hacia todos los vasos mostrando principalmente daño endotelial, hipertensión arterial sistémica e incluso puede causar daños graves en los riñones.<sup>6,107-110,114-116</sup>

Actualmente está bien establecida la relación entre hiperuricemia e hipertensión arterial no relacionada al embarazo. Por otro lado, las elevaciones de ácido úrico en pacientes que

padecen preeclampsia siguen en controversia, por lo que continúan realizándose estudios para encontrar una explicación de que exista una correlación directa entre ambos.<sup>7,17,121</sup>

Es considerado que el proceso de hiperuricemia-preeclampsia es un trastorno bidireccional creador de un círculo vicioso, en donde la patología misma causa elevación del ácido úrico, y el AU elevado provoca agravamiento de preeclampsia.<sup>105,120</sup> La explicación de esto es que la hiperuricemia causa daño renal, lo que luego hace que el AU sea difícil de excretar repitiéndose nuevamente el proceso.<sup>17,121</sup> Además en la preeclampsia existen alteraciones de la angiogénesis y aumento de la formación de especies reactivas de oxígeno, las cuales terminan convirtiéndose en AU y afectando las células endoteliales nuevamente y de esta forma se hace más severo el daño.<sup>105</sup>

También se ha visto que la hiperuricemia es un hallazgo frecuente en las pacientes con preeclampsia que se puede evidenciar desde el embarazo temprano, incluso desde la semana 10 de gestación. Estas elevaciones normalmente preceden la hipertensión y la proteinuria por lo que puede ser de gran ayuda clínica y paraclínica para el diagnóstico de la enfermedad.<sup>18,105,121</sup>

Algunos autores han confirmado la correlación entre la elevación de este biomarcador y un mayor riesgo de tener resultados perinatales adversos, tanto en la madre como en el recién nacido. Además, han mostrado que mediciones antes de la semana 20 podrían ser útiles para identificar a las gestantes con predisposición a padecer preeclampsia.<sup>15,18,110,121,123</sup>

No obstante a pesar de toda la evidencia, la utilidad clínica del AU en el manejo de preeclampsia es controversial porque unos autores han encontrado una débil correlación entre las concentraciones de ácido úrico, la presión arterial y el peso del recién nacido, ya que se piensa que el valor predictor del marcador es relativamente pobre para el diagnóstico y para diferenciarlo de otros trastornos hipertensivos.<sup>17,120,123,125</sup> Por otro lado según un estudio, esta controversia es bastante común y depende de la población estudiada, ya que si la enfermedad es común para la población y la tasa de falsos positivos es baja, la prueba entonces tendrá un valor predictivo alto, mientras que en el contexto en el cual la enfermedad es poco frecuente una tasa alta de falsos positivos conduciría a un bajo valor predictivo<sup>123</sup>

Respecto al valor predictor del AU numerosos estudios muestran que determinar una muestra sérica de ácido úrico en el primer y segundo trimestre podría ser un indicador de muy bajo costo comparado con el resto de biomarcadores para determinar las pacientes con mayor riesgo de padecer preeclampsia, y condiciones adversas maternas y fetales otorgando hasta un 60% de sensibilidad y un 95% de especificidad.<sup>19,124,128,129</sup> En cuanto al tercer trimestre se ha evidenciado que las pacientes preeclámpicas en las últimas semanas tienen concentraciones de

AU mucho mayores a las esperadas, con valores incluso mayores a 7.8mg/dL y dependiendo del valor en que este se encuentre, las complicaciones maternas y fetales serán más graves.<sup>4,7,130-132</sup>

Con base a los artículos revisados y la literatura consultada es evidente la baja sensibilidad y especificidad que tiene el ácido úrico como predictor así como su débil correlación al desarrollo de preeclampsia. Sin embargo, es importante resaltar que siguen publicándose estudios nuevos que intentan explicar la fisiopatología o encontrar un marcador que ayude a la detección temprana de preeclampsia.

## CONCLUSIONES

Los predictores tempranos de preeclampsia incluyen desde la historia clínica materna hasta marcadores bioquímicos los cuales pueden tener un valor predictivo desde el 10% hasta el 80%, por esto es necesario obtener resultados de varios de ellos, especialmente de PAPP-A, PIGF, PP-13, ácido úrico, inhibina y activina los cuales combinados con ultrasonido doppler de las arterias uterinas pueden alcanzar un nivel predictor de hasta un 60 al 90%.

Las funciones del ácido úrico no varían en pacientes embarazadas y los cambios que se observan son en las concentraciones séricas del biomarcador: en la primera mitad del embarazo el AU desciende de manera fisiológica a concentraciones inferiores que valores de referencia y posterior a la segunda mitad del embarazo, estos valores paulatinamente comienzan a aumentar hasta aproximarse a valores similares a los encontrados en mujeres no gestantes.

En las pacientes con preeclampsia se ha visto aumento de la reabsorción tubular de ácido úrico, estimulada por la presencia de hipovolemia relativa y la acción de la angiotensina II. En el endotelio vascular el ácido úrico elevado puede causar disminución de óxido nítrico y generación de especies reactivas de oxígeno que causa un desbalance entre los factores antiangiogénicos y proangiogénicos, dando lugar a hipertensión arterial. Debido a las similitudes fenotípicas y funcionales entre las células endoteliales y las células trofoblásticas se puede concluir que la concentración elevada de ácido úrico conduce a una invasión inadecuada del trofoblasto e inhibe la proliferación endotelial que ayuda a la progresión a preeclampsia.

El valor predictor de ácido úrico como único biomarcador para el diagnóstico temprano de preeclampsia es aún controversial. En la actualidad hay una discrepancia de su sensibilidad y especificidad ya que también se ha encontrado una débil correlación entre este marcador y la presión arterial sistémica. Por esta razón no está establecido que este marcador pueda predecir preeclampsia desde el primer trimestre.

## RECOMENDACIONES

Debido a la controversia sobre el beneficio de obtener el nivel de ácido úrico como biomarcador temprano de preeclampsia, se considera importante realizar más investigaciones con un número mayor de pacientes sobre el valor predictivo del ácido úrico en preeclampsia para poder validar su utilidad en la práctica clínica.

Dado que el valor predictivo de un único marcador de preeclampsia es muy bajo, es recomendable obtener más de un marcador además de acompañarlo con un ultrasonido doppler de las arterias uterinas.

Considerando que, especialmente en el sector público del sistema de salud país, hay un acceso limitado a los demás marcadores bioquímicos mencionados en la investigación, la medición del ácido úrico es una alternativa viable si se realiza en combinación con el control de la presión arterial media, la realización de Doppler de arterias uterinas y tomar en cuenta los factores de riesgo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala. Informe de país: situación de la mortalidad materna 2014-2015. [en línea]. Guatemala: MSPAS; 2017 [citado 20 Ago 2020]. Disponible en: [https://guatemala.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/Informe de Mortalidad Materna 2014-15 completo.pdf](https://guatemala.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/Informe%20de%20Mortalidad%20Materna%202014-15%20completo.pdf)
2. Pereira Rammazzini LE. Evaluación del conocimiento de preeclampsia y sus factores de riesgo por un segmento de la población estudiantil femenina de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala que cursan el segundo año con carné 2010 y la elaboración de un trifoliar informativo. [tesis Químico Farmacéutico en línea]. Guatemala Universidad de San Carlos Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia; 2012 [citado 20 Ago 2020]. Disponible en: [http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06\\_3242.pdf](http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_3242.pdf)
3. López Abril AC, Cordero Jaramillo C, Salazar Torre ZK, Ochoa Bravo AC, Espinosa Martin L, Aspiazu Hinostriza KA, et al. Validación de la hiperuricemia para predicción de preeclampsia. Act Venez Farmacol y Ter [en línea]. 2018 [citado 20 Ago 2020];37(3): 314-318 Disponible en: [http://www.revistaavft.com/images/revistas/2018/avft\\_3\\_2018/21\\_validacion\\_hiperuricemia.pdf](http://www.revistaavft.com/images/revistas/2018/avft_3_2018/21_validacion_hiperuricemia.pdf)
4. Álvarez Ponce VA, Rodríguez Baquero M, Pardo Mederos JM, Rodríguez Lobera A. El ácido úrico como factor predictor de la preeclampsia. Rev Cuba Obstetr Ginecol [en línea]. 2018 [citado 20 Ago 2020];44(2). Disponible en: <http://www.revginecobstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/346/276>
5. Buzas R, Tautu O, Dorobantu M, Ivan V, Lighezan D. Serum uric acid and arterial hypertension: data from Sephar III survey. Plos One [en línea]. 2018 [citado 6 Sept 2020];13(7):1–9. doi: 10.1371/journal.pone.0199865
6. Maruhashi T, Hisatome I, Kihara Y, Higashi Y. Hyperuricemia and endothelial function: from molecular background to clinical perspectives. Atherosclerosis [en línea]. 2018 Nov [citado 9 Sept 2020]; (278) 226–31. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.10.007
7. Yescas-Osorio IN, Razo-Solano R Ávila-Esquivel JF, Cejudo-Álvarez J, Elizalde-Valdés VM, Herrera-Villalobos JE, Hernández-Valencia M. Correlación de la concentración sérica de ácido úrico en pacientes con preeclampsia severa en la unidad de cuidados intensivos.

- Ginecol Obs Mex [en línea]. 2017 Jun [citado 28 Ago 2020];85(6):347–54. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/gom/v85n6/0300-9041-gom-85-06-347.pdf>
8. Vargas H. VM, Acosta A. G, Moreno E. MA. La preeclampsia un problema de salud pública mundial. Rev Chil Obs Ginecol [en línea]. 2012 [citado 20 Ago 2020];77(6):471–6. doi: 10.4067/S0717-75262012000600013
  9. Nápoles Méndez D. Nuevas interpretaciones en la clasificación y el diagnóstico de la preeclampsia. Medisan [en línea]. 2016 [citado 24 Sept 2020];20(4): 516-529. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1029-30192016000400013&script=sci\\_arttext&lng=en](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1029-30192016000400013&script=sci_arttext&lng=en)
  10. Guevara Ríos E, Meza Santibañez L. Manejo de la preeclampsia / eclampsia en el Instituto Nacional Materno Perinatal. Rev Peru Investig Matern Perinat [en línea]. 2015 [citado 27 Ago 2020];4(1):38–45. Disponible en: <https://investigacionmaternoperinatal.inmp.gob.pe/index.php/rpinmp/article/view/42/44>
  11. Bryce Moncloa A, Alegría Valdivia E, Valenzuela Rodríguez G, Larrauri Vigna CA, Urquiaga Calderón J, San Martín San Martín MG. Hipertensión en el embarazo. Rev Peru Ginecol Obs [en línea]. 2018 Jul [citado 23 Ago 2020];64(2):191–6. doi: 10.31403/rpgo.v64i2077
  12. Suárez Gonzalez JA, Veitía Muñoz M, Gutierrez Machado M, Milián Espinosa I, López Hernández A, Machado Rojas F. Condiciones maternas y resultados perinatales en gestantes con riesgo de preeclampsia - eclampsia. Rev Cuba Obstet y Ginecol [en línea]. 2017 Mar [citado 21 Ago 2020];43(1):1–12. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-600X2017000100008](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2017000100008)
  13. Vásquez-Rodríguez M, Pérez-Adán M, Álvarez-Silvares E, Alves-Pérez M. Factores clínicos y bioquímicos de riesgo de hipertensión arterial en mujeres con diagnóstico previo de estados hipertensivos del embarazo. Ginecol Obs Mex [en línea]. 2017 Mayo [citado 21 Ago 2020]; 85(5):273–88. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/gom/v85n5/0300-9041-gom-85-05-00273.pdf>
  14. American College of Obstetricians and Gynecologist. Task force on hypertension in pregnancy [en línea]. Washington, DC; ACOG 2015 [citado 21 Ago 2020]. Disponible en: <http://www.spog.org.pe/web/phocadownloadpap/HypertensioninPregnancy.pdf>
  15. La Rosa M, Ludmir J. Manejo de la preeclampsia. Rev Peru Ginecol y Obstet [en línea]. 2014. [citado 21 Ago 2020]; 60(4):373–8. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2304-51322014000400013&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322014000400013&lng=es)

16. Xec Zacarias GA. Valor Pronóstico del Ácido úrico y su relación con preeclampsia. [tesis Maestría en línea]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas. 2014. [citado 21 Ago 2020]; Disponible en: [http://www.repositorio.usac.edu.gt/1653/1/05\\_9387.pdf](http://www.repositorio.usac.edu.gt/1653/1/05_9387.pdf)
17. Corominas AI, Balconi SM, Palermo M, Maskin B, Damiano AE. Niveles de Ácido Úrico Sérico y riesgo de desarrollar preeclampsia. Medicina (B. Aires) [en línea]. 2014. [citado 24 Ago 2020]; 74(6):462–71. Disponible en: <http://www.medicinabuenaaires.com/PMID/25555007.pdf>
18. Fernández A, Castelli J, Hernández N, Soldatti L, Hernández J. Embarazada con preeclampsia : ácido úrico como biomarcador precoz de gravedad. Salud Mil [en línea]. 2017. [citado 21 Ago 2020]; 36(2):6–13. Disponible en: <https://www.dnsffaa.gub.uy/media/images/6a13-embarazada-con-1.pdf>
19. Laughon SK, Catov J, Powers RW, Roberts J, Gandley R. First trimester uric acid and adverse pregnancy outcomes. Am J Hypertens [en línea]. 2011 [citado 22 Ago 2020];24(4):489–95. doi: 10.1038/ajh.2010.262
20. Powers RW, Bodnar LM, Ness RB, Cooper K, Gallaher MJ, Frank MP, et al. Uric acid concentrations in early pregnancy among preeclamptic women with gestational hyperuricemia at delivery. Am J Obstet Gynecol [en línea]. 2006 [citado 23 Ago 2020];194(1):160.e1-160.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2005.06.066
21. Peres GM, Mariana M, Cairrão E. Pre-Eclampsia and eclampsia: an update on the pharmacological treatment applied in Portugal. J Cardiovasc Dev Dis [en línea]. 2018 [citado 23 Ago 2020]; 5(1):3. doi: 10.3390/jcdd5010003
22. Shamsi U, Saleem S, Nishter N. Epidemiology and risk factors of preeclampsia; an overview of observational studies. Al Ameen J Med Sci [en línea]. 2013 [citado 24 Ago 2020];6(4):292–300. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/261027618\\_Epidemiology\\_and\\_risk\\_factors\\_of\\_preeclampsia\\_an\\_overview\\_of\\_observational\\_studies](https://www.researchgate.net/publication/261027618_Epidemiology_and_risk_factors_of_preeclampsia_an_overview_of_observational_studies)
23. Belay AS, Wudad T. Prevalence and associated factors of pre-eclampsia among pregnant women attending anti-natal care at Mettu Karl referral hospital, Ethiopia: cross-sectional study. Clin Hypertens [en línea]. 2019 [citado 24 Ago 2020];25(1):14. doi: 10.1186/s40885-019-0120-1
24. López Mora J. Preeclampsia-eclampsia. Rev Latinoam Hipertens [en línea]. 2007 [citado 24 Ago 2020];2(4):117–27. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=170216979004>

25. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a who systematic analysis. *Lancet Glob Heal* [en línea]. 2014 [citado 24 Ago 2020];2(6):e323–33. doi: 10.1016/S2214-109X(14)70227-X
26. De Jesús-García A, Jiménez-Baez MV, González-Ortiz Dione Guadalupe, De La Cruz-Toledo P, Sandoval-Jurado L, Kuc-Peña LM. Características clínicas, epidemiológicas y riesgo obstétrico de pacientes con preeclampsia-eclampsia. *Rev Enferm Inst Mex Seguro Soc* [en línea]. 2018 [citado 26 Ago 2020];26(4):256–62. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/enfermeriaimss/eim-2018/eim184e.pdf>
27. Nakimuli A, Chazara O, Byamugisha J, Elliott AM, Kaleebu P, Mirembe F, et al. Pregnancy, parturition and preeclampsia in women of African ancestry. *Am J Obstet Gynecol* [en línea]. 2014 [citado 25 Ago 2020];210(6):510-520.e1. doi: 10.1016/j.ajog.2013.10.879
28. Curiel-Balsera E, Prieto-Palomino MA, Muñoz-Bono J, Ruiz de Elvira MJ, Galeas JL, Quesada García G. Análisis de la morbimortalidad materna de las pacientes con preeclampsia grave, eclampsia y síndrome Hellp que ingresan en una Unidad de Cuidados Intensivos gineco-obstétrica. *Medicina intensiva* [en línea]. 2011 [citado 25 Ago 2020];35(8):478–83. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/medinte/v35n8/original3.pdf>
29. Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, Moffett A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ* [en línea]. 2019 [citado 25 Ago 2020];366:12381 doi: 10.1136/bmj.l2381
30. Altunaga Palacio M, Lugones Boteli M Incidencia de algunos factores de riesgo en la preeclampsia con signos de gravedad. *Rev Cuba Obstet y Ginecol* [en línea]. 2010 [citado 25 Ago 2020];36(3):352–9. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/gin/v36n3/gin06310.pdf>
31. Sánchez SE. Actualización en la epidemiología de la preeclampsia. *Rev Peru Ginecol Obs* [en línea]. 2014 [citado 25 Ago 2020];60(4):309–320. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2304-51322014000400007&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322014000400007&lng=es)
32. González-Navarro P, Martínez-Salazar GG, García-Najera O, Sandoval-Ayala OI. Preeclampsia, eclampsia y HELLP. *Rev Mex Anesthesiol* [en línea]. 2015 [citado 25 Ago 2020];38 Suppl 1: :S118–S27. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2015/cmas151x.pdf>
33. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Ananth Karumanchi S. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives. *Circ Res* [en línea]. 2019 [citado 25 Ago 2020];124(7):1094–1112. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276

34. Khalil G, Hameed A. Preeclampsia: pathophysiology and the maternal-fetal risk. *J Hypertens Manag* [en línea]. 2017 [citado 25 Ago 2020];3(1):1–5. doi: 10.23937/2474-3690/1510024
35. Gómez Carbajal LM. Actualización en la fisiopatología de la preeclampsia. *Rev Peru Ginecol y Obstet* [en línea]. 2014 [citado 25 Ago 2020];60(4):321–31. doi: 10.31403/rpgo.v60i156
36. Matsubara K. Hypoxia in the pathogenesis of preeclampsia. *hypertens Res pregnancy* [en línea]. 2017 [citado 26 Ago 2020];5(2):46–51. doi: 10.14390/jsshph.hrp2017-014
37. Redman CWG, Staff AC. Preeclampsia, biomarkers, syncytiotrophoblast stress, and placental capacity. *Am J Obstet Gynecol* [en línea]. 2015 [citado 25 Ago 2020];213 Suppl 4:S9.e1-S9.e4. doi: 10.1016/j.ajog.2015.08.003
38. Gathiram P, Moodley J. Pre-eclampsia: its pathogenesis and pathophysiology. *Cardiovasc J Afr* [en línea]. 2016 [citado 25 Ago 2020];27(2):71–8. doi: 10.5830/CVJA-2016-009
39. Udenze I, Amadi C, Awolola N, Makwe CC. The role of cytokines as inflammatory mediators in preeclampsia. *Pan Afr Med J* [en línea]. 2015 [citado 25 Ago de 2020];20: 219. doi: 10.11604/pamj.201.20.219.5317
40. Peralta-Pedrero ML, Guzmán-Ibarra MA, Cruz-Avelar A, Basavilvazo-Rodríguez MA, Sánchez-Ambriz S, Martínez-García MC. Utilidad para establecer diagnóstico y severidad de los síntomas y signos más frecuentes en las paciente preecláptica. *Gac Med Mex* [en línea]. 2004 [citado 26 Ago 2020];140(5):513–7. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/gmm/v140n5/v140n5a6.pdf>
41. Carson MP, Gibson PS, Springel EH, Talavera F. *Hypertensión and pregnancy* [en línea]. New York: Medscape; [201?] [actualizado 12 Jun 2018; citado 23 Ago 2020] Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/261435-overview>
42. Izaguirre González AI, Cordón Fjardo JJ, Vásquez Alvarado JA, Meléndez Rodríguez NI, Durón Rivas OJ, Torres Mejía RJ, et al. Trastornos hipertensivos del embarazo: clínica y epidemiología, Hospital Regional Santa Teresa 2015. *Rev Med Hondur* [en línea]. 2016 [citado 26 Ago 2020];84(3):101–6. Disponible en: <http://www.bvs.hn/RMH/pdf/2016/pdf/Vol84-3-4-2016-7.pdf>
43. Lim HK, Steinberg G, Ramus RM. *Preeclampsia* [en línea]. New York: Medscape; [201?] [actualizado 29 Nov 2018; citado 29 Ago 2020] Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/1476919-overview#a20>
44. Bracamonte-Peniche J, López-Bolio V, Mendicuti-Carrillo MM, Ponce-Puerto JM, Sanabrais-López MJ, Méndez-Dominguez N. Características clínicas y fisiológicas del

- síndrome de Hellp. *Rev Biomédica (México)* [en línea]. 2018 [citado 9 Sept 2020];29(2):33–41. doi: 10.32776/revbiomed.v29i2.612
45. Álvarez Sánchez AZ, Álvarez Ponce VA, Martos Benítez FD. Caracterización de las pacientes con síndrome Hellp. *Rev Cubana Obstet Ginecol* [en línea]. 2016 [citado 1 Sept 2020]; 42 (4):443–50. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-600X2016000400003#:~:text=Su%20cuadro%20cl%C3%ADnico%20se%20caracteriza,l as%20trombopenias%20asociadas%20al%20embarazo](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2016000400003#:~:text=Su%20cuadro%20cl%C3%ADnico%20se%20caracteriza,l as%20trombopenias%20asociadas%20al%20embarazo)
46. Vizcarra-Vizcarra C, Hurtado-Arístegui A, Polar-Garcés JG. Injuria renal aguda en la gestación: experiencia en un hospital general en Arequipa-Perú, 2003-2013. *Acta méd Peru* [en línea]. 2016 [citado 2 Sept 2020]; 33 (3):195–201. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v33n3/a05v33n3.pdf>
47. Orozco-Méndez H, Hernández-Pacheco JA, Estrada-Altamirano A, Hernández-Muñoz VA, Carvajal-Valencia AJ, Coronado-Mestre RE. Incidencia y evolución de insuficiencia renal aguda en mujeres con preeclampsia severa y eclampsia en una Unidad de Cuidados Intensivos. *Perinatol Reprod Hum* [en línea]. 2011 [citado 2 Sept 2020]; 25 (2):67–73. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=31052>
48. Gómez Bravo TE, Rodríguez Roldán M, Briones Vega CG, Chávez Delgado R, Díaz de León Ponce M, Briones Garduño JC. Diálisis peritoneal temprana en pacientes con insuficiencia renal aguda por preeclampsia. *Med Crit* [en línea]. 2004 [citado 1 Sept 2020]; 18 (3):81–85. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=1589>
49. Mamour G, Mame Diarra MG, Mamadu Lamine C, Alioune G, Charles MJ. Risk of Abruption placenta in women with preeclampsia undergoing labour induction with misoprostol. *J Women's Health Care* [en línea]. 2014 [citado 1 Sept 2020]; 4 (2): 2241000224. doi: 10.4172/2167-0420.1000224
50. Parker SE, Werler MM, Gissler M, Tikkanen M, Ananth CV. Placental abruption and subsequent risk of pre-eclampsia: a population-based case–control study. *Paediatr Perinat Epidemiol* [en línea]. 2015 [citado 1 Sept 2020]; 29 (3):211–219. doi: 10.1111/ppe.12184
51. Elizalde-Váldez VM, Calderón-Maldonado AE, García-Rillo A, Díaz-Flores M. Abruption placentae: morbimortalidad y resultados perinatales. *Med e Investig* [en línea]. 2015 [citado 1 Sept 2020]; 3 (2):109–115. doi: 10.1016/j.mei.2015.07.001
52. Torres D, Santos J, Colmenares M, Delgado O, Reyna Villasmil E. Edema agudo de pulmón secundario a preeclampsia severa. *Clin Invest Gin Obst* [en línea]. 2011 [citado 2

- Sept 2020]; 38 (2):70–72. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0210573X09001373#!>
53. Torres-Ruiz S. Factores de riesgo para preeclampsia en un hospital de la amazonia peruana. *Casus* [en línea]. 2016 [citado el 26 Ago 2020]; 1 (1):18–26. Disponible en: <https://casus.ucss.edu.pe/index.php/casus/article/view/11/6>
  54. Flores-Loayza ER, Rojas-López FA, Valencia-Cuevas DJ, Correa-López LE. Preeclampsia y sus principales factores de riesgo. *Rev Fac Med Hum* [en línea]. 2017 [citado 26 Ago 2020]; 17 (2):90–99. doi: <https://doi.org/10.25176/RFMH.v17.n2.839>
  55. Lykke JA, Paidas MJ, Langhoff-Roos J. Recurring complications in second pregnancy. *Obstet Gynecol* [en línea]. 2009 [citado 26 Ago 2020]; 113 (6):1217–1224. doi: [10.1097/AOG.0b013e3181a66f2d](https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181a66f2d)
  56. Ukah UV, Payne B, Coté AM, Hoodbhoy Z, Von Dadelszen P. Risk factors and predictors of pre-eclampsia. En: Magee L, Von Dadelszen P, Stones W, editores. *The Figo textbook of pregnancy hypertension* [en línea]. Londres: The Global Library of Women’s Medicine; 2016 [citado 16 Sept 2020]; p. 75–90. Disponible en: [https://www.glowm.com/pdf/NEW-Pregnancy\\_Hypertension-Final2.pdf](https://www.glowm.com/pdf/NEW-Pregnancy_Hypertension-Final2.pdf)
  57. Jacquemyn Y, Zemtsova O. Risk factors and prediction of preeclampsia. *Acta Clin Belg* [en línea]. 2010 [citado 16 Sept 2020]; 65 (1):1–12. doi: [10.1179/acb.2010.001](https://doi.org/10.1179/acb.2010.001)
  58. Lecarpentier E, Tsatsaris V, Goffinet F, Cabrol D, Sibai B, Haddad B. Risk factors of superimposed preeclampsia in women with essential chronic hypertension treated before pregnancy. *Plos One* [en línea]. 2013 [citado 16 Sept 2020]; 8 (5):e62140. doi: [10.1371/journal.pone.0062140](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062140)
  59. Poon LC, Nicolaides KH. Early prediction of preeclampsia. *Obstet Gynecol Int* [en línea]. 2014 [citado 26 Ago 2020]; 297397. doi: [10.1155/2014/297397](https://doi.org/10.1155/2014/297397)
  60. Gallo D, Poon LC, Fernandez M, Wright D, Nicolaides KH. Prediction of preeclampsia by mean arterial pressure at 11-13 and 20-24 weeks’ gestation. *Fetal Diagn Ther* [en línea]. 2014 [citado 27 Ago 2020]; 36 (1):28–37. doi: [10.1159/000360287](https://doi.org/10.1159/000360287)
  61. Tserensambuu U, Chuluun-Erdene A, Janlav M, Tudevдорj E. The use of biochemical and biophysical markers in early screening for preeclampsia in Mongolia. *Med Sci* [en línea]. 2018 [citado 27 Ago 2020]; 6 (3):57. doi: [10.3390/medsci6030057](https://doi.org/10.3390/medsci6030057)
  62. Casmod Y, Van Dyk B, Nicolaou E. Uterine artery doppler screening as a predictor of pre-eclampsia. *Health SA Gesondheid* [en línea]. 2016 [citado 27 Ago 2020]; 21:391–396. doi: [10.1016/j.hsag.2016.06.004](https://doi.org/10.1016/j.hsag.2016.06.004)
  63. Saez N, Carvajal C. J. Tamizaje y prevención de preeclampsia guiado por Doppler de arterias uterinas: revisión sistemática de la literatura. *Rev Chil Obstet Ginecol* [en línea].

- 2012 [citado 27 Ago 2020]; 77 (3):235–242. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchog/v77n3/art11.pdf>
64. Apaza- Valencia J. Validez diagnóstica del índice de pulsatilidad y velocidad media de la arteria uterina en preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino. *Rev Peru Ginecol Obstet* [en línea]. 2019 [citado 27 Ago 2020]; 65 (2):163–168. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgo/v65n2/a05v65n2.pdf>
65. Khong SL, Kane SC, Brennecke SP, da Silva Costa F. First-trimester uterine artery doppler analysis in the prediction of later pregnancy complications. *Dis Markers* [en línea]. 2015 [citado 10 Sept 2020]; 2015:679730. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/679730>
66. Barati M, Shahbazian N, Ahmadi L, Masihi S. Diagnostic evaluation of uterine artery doppler sonography for the prediction of adverse pregnancy outcomes. *J Res Med Sci* [en línea]. 2014 [citado 27 Ago 2020]; 19 (6):515–519. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4155705/>
67. Pedroso MA, Palmer KR, Hodges RJ, Costa DS, Rolnik DL. Uterine artery doppler in screening for preeclampsia and fetal growth restriction. *Rev Bras Ginecol Obstet* [en línea]. 2018 [citado 28 Ago 2020]; 40 (5):287–293. doi: 10.1055/s-0038-1660777
68. Reyna-Villasmil E, Mayner-Tresol G, Herrera-Moya P, Briceño-Pérez C. Marcadores clínicos, biofísicos y bioquímicos para la predicción de preeclampsia. *Rev Peru Ginecol Obstet* [en línea]. 2017 [citado 27 Ago 2020]; 63 (2):227–233. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgo/v63n2/a11v63n2.pdf>
69. Reyna-Villasmil E, Briceño-Pérez C, Torres-Cepeda D. Marcadores bioquímicos para la predicción de la preeclampsia. *Rev Obs Ginecol Venez* [en línea]. 2010 [citado 28 Ago 2020]; 70 (1): 53-66. Disponible en: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0048-77322010000100010](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322010000100010)
70. Noroña Calvachi CD. Preeclampsia: la era de los marcadores bioquímicos. *Rev Cient Cienc Med* [en línea]. 2014 [citado 28 Ago 2020]; 17 (2):32–38. Disponible en: [http://www.scielo.org.bo/pdf/rccm/v17n2/v17n2\\_a08.pdf](http://www.scielo.org.bo/pdf/rccm/v17n2/v17n2_a08.pdf)
71. Alcaine-Villarroya MJ, Barreneche-Iparraguirre EM, Casals E, González-Rodríguez C, Martín-Navas I, Macher-Manzano H, et al. Utilidad de los marcadores bioquímicos de preeclampsia. *Rev del Lab Clínico* [en línea]. 2019 [citado 28 Ago 2020]; 12 (3):e9–24. doi: 10.1016/j.labcli.2018.06.001
72. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PIGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med* [en línea]. 2016 [citado 28 Ago 2020]; 374 (1):13–22. doi: 10.1056/NEJMoa1414838
73. Nikuei P, Rajaei M, Malekzadeh K, Nejatizadeh A, Mohseni F, Atashabparvar A. Accuracy

- of soluble endoglin for diagnosis of preeclampsia and its severity. *Iran Biomed J* [en línea]. 2017 [citado 28 Ago 2020]; 21 (5):312–320. doi: 10.18869/acadpub.ijb.21.5.312
74. Luewan S, Teja-intr M, Sirichotiyakul S, Tongsong T. Low maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A as a risk factor of preeclampsia. *Singapore Med J* [en línea]. 2018 [citado 29 Ago 2020]; 59 (1):55–59. doi: 10.11622/smedj.2017034
75. Poon LCY, Maiz N, Valencia C, Plasencia W, Nicolaidis KH. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* [en línea]. 2009 [citado 29 Ago 2020]; 33 (1):23–33. doi: 10.1002/uog.6280
76. Gadde R, Dayanand CD, Sheela SR. Placental protein 13: an important biological protein in preeclampsia. *J Circ Biomark* [en línea]. 2018 [citado 29 Ago 2020]; 7: 1849454418786159. doi: 10.1177/1849454418786159
77. Angeli F, Angeli E, Trapasso M, Verdecchia P. Pentraxin-3 and the pathogenesis of preeclampsia. *Hypertens Res* [en línea]. 2020 [citado 30 Ago 2020]; 43: 979–981. doi: 10.1038/s41440-020-0466-5
78. Liu Y, Li P. Circulating pentraxin-3 and preeclampsia: a meta-analysis of 17 case-control studies. *J Matern Neonatal Med* [en línea]. 2019 [citado el 9 Sept 2020]; 2019:1–9. doi: 10.1080/14767058.2019.1689560
79. Nyren-Erickson EK, Jones JM, Srivastava DK, Mallik S. A disintegrin and metalloproteinase-12 (ADAM12): function, roles in disease progression, and clinical implications. *Biochim Biophys Act* [en línea]. 2013 [citado 30 Ago 2020]; 1830 (10):4445–4455. doi: 10.1016/j.bbagen.2013.05.011
80. Kulkarni H. Adam12: the usual suspect in preeclampsia. *Reprod Sys Sexual Disorders* [en línea]. 2013 [citado 30 Ago 2020]; 2 (2):121. doi: 10.4172/2161-038X.1000121
81. D’anna R, Baviera G, Giordano D, Russo S, Santamaria A, Granese R, et al. Adam 12 and Papp-A at 14-17 weeks’ gestation as biomarkers of pre-eclampsia. *Prenat Diagn* [en línea]. 2011 [citado 30 Ago 2020]; 31 (6):602–604. doi: 10.1002/pd.2737
82. Laskowska M, Laskowska K, Oleszczuk J. Elevated maternal serum sp-selectin levels in preeclamptic pregnancies with and without intrauterine fetal growth restriction, but not in normotensive pregnancies complicated by isolated IUGR. *Med Sci Monit* [en línea]. 2013 [citado 31 Ago 2020]; 19:118–124. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3628855/pdf/medscimonit-19-118.pdf>
83. Youssef A, Righetti F, Morano D, Rizzo N, Farina A. Uterine artery doppler and biochemical markers (Papp-A, PIGF, sFlt-1, P-selectin, Ngal) at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of late (>34 weeks) pre-eclampsia. *Prenat Diagn* [en línea]. 2011 [citado 31 Ago 2020]; 31 (12):1141–1146. doi: 10.1002/pd.2848

84. Masoumi Z, Familiari M, Källén K, Ranstam J, Olofsson P, Hansson SR. Fetal hemoglobin in umbilical cord blood in preeclamptic and normotensive pregnancies: A cross-sectional comparative study. *PLoS One* [en línea]. 2017 [citado 31 Ago 2020]; 12 (4):e0176697. doi: 10.1371/journal.pone.0176697
85. Hansson SR, Nääv Å, Erlandsson L. Oxidative stress in preeclampsia and the role of free fetal hemoglobin. *Front Physiol* [en línea]. 2015 [citado 31 Ago 2020]; 13; 5:516. doi: 10.3389/fphys.2014.00516
86. Escobar H. J, Estrada A. L, Gómez G. L, Gil V. AM, Cadavid J. A. ¿Pueden los ácidos grasos omega 3 y 6 contrarrestar los efectos negativos de la obesidad en la gestación? *Rev Chil Obs Ginecol* [en línea]. 2013 [citado 1 Sept 2020]; 78 (3):244–250. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-75262013000300013](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262013000300013)
87. Babu RP, Christy A, Hegde A, Manjrekar P, Joseph M. Microalbuminuria - A better marker in hypertensive disorders of pregnancy. *Saudi J Kidney Dis Transpl* [en línea]. 2015 [citado 16 Sept 2020]; 26 (5):941–946. doi: 10.4103/1319-2442.164574
88. Vahdat M, Kashanian M, Sariri E, Mehdinia M. Evaluation of the value of calcium to creatinine ratio for predicting of pre-eclampsia. *J Matern Neonatal Med* [en línea]. 2012 [citado 16 Sept 2020]; 25 (12):2793–2794. doi: 10.3109/14767058.2012.712561
89. Pal A, Roy D, Adhikary S, Roy A, Dasgupta M, Mandal AK. A prospective study for the prediction of preeclampsia with urinary calcium level. *J Obstet Gynaecol India* [en línea]. 2012 [citado 1 Sept 2020];62(3):312–6. doi: 10.1007/s13224-012-0223-z
90. Püschl IC, Bonde L, Reading IC, Maguire P, Macklon NS, Van Rijn BB. Salivary uric acid as a predictive test of preeclampsia, pregnancy-induced hypertension and preterm delivery: a pilot study. *Acta Obstet Gynecol Scand* [en línea]. 2020 [citado 1 Sept 2020]; 99 (10) : 1339-1345. doi: 10.1111/aogs.13888
91. Alcaino H, Greig D, Castro P, Verdejo H, Mellado R, García L, et al. Ácido úrico: una molécula con acciones paradójicas en la insuficiencia cardiaca. *Rev Med Chile* [en línea]. 2011 [citado 2 Sept 2020];139 (4) 505–15. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872011000400014](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872011000400014)
92. Carvajal Carvajal C. El Ácido úrico: de la Gota y otros males. *Med Leg Costa Rica* [en línea]. 2016 [citado 2 Sept 2020];33(1):1409–15. Disponible en: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/mlcr/v33n1/2215-5287-mlcr-33-01-00182.pdf>

93. Marulanda MI, López Gómez L, Sosa Sánchez L. Metabolismo y fisiopatología de las purinas. En: Antepara N. Consenso Venezolano sobre ácido úrico como factor de riesgo cardiovascular 2016 [en línea]. Venezuela: Tips Imagen y Comunicación 2016 [citado 2 Sept 2020]; cap. 1 p. 11-28. Disponible en: <https://www.slan.org.ve/publicaciones/consensos/Consenso-Venezolano-Acido-Urico.pdf>
94. González A, Alegre E, Monreal I, Mugueta C, Aranguibel R, Varo N. Purinas y pirimidinas. En: González A, editor. Principios de bioquímica clínica y patología molecular. 2 ed. Barcelona: Elsevier; 2014. p. 163–70.
95. Burns C, Wortmann R. Trastornos del metabolismo de las purinas y pirimidinas. En: Kasper D, Hauser S, Jameson JL, Fauci A, Longo D, editores. Harrison principios de medicina interna. 19 ed. Madrid: McGraw Hill Interamericana; 2016: vol.2 p. 2533.
96. Rodwell C. Metabolismo de nucleótidos purina y pirimidina. En: Rodwell VW, Bender DA, Kennelly Pj, Weil PA, editores. Harper bioquímica ilustrada. 30 ed. México: McGraw Hill Education; 2015. p. 347–58.
97. Gugliucci A, Thornburg R. Biosíntesis y degradación de nucleótidos. En: Baynes JM, Dominiczak MH, editores. Bioquímica. 4 ed. Barcelona: Elsevier Saunders; 2015. p. 407–14.
98. El Ridi R, Tallima H. Physiological functions and pathogenic potential of uric acid: a review. J Adv Res [en línea]. 2017 [citado 2 Sept 2020];8(5):487–93. doi: 10.1016/j.jare.2017.03.003
99. Pasalic D, Marinkovic N, Feher-Turkovic L. Uric acid as one of the important factors in multifactorial disorders-facts and controversies. Biochem medica [en línea]. 2012 [citado 3 Sept 2020];22(1):63–75. Disponible en: <https://www.biochemia-medica.com/en/journal/22/1/10.11613/BM.2012.007/fullArticle>
100. Ruiz G, Souki A, Martínez S, Cano C, Vargas ME, García M. Ácido úrico antioxidante o factor de riesgo cardiovascular:dos caras de una misma moneda. Síndrome cardiometabólico [en línea]. 2013 [citado 3 Sept 2020];3(1):1–5. Disponible en: <https://biblat.unam.mx/es/revista/sindrome-cardiometabolico/articulo/acido-urico-antioxidante-o-factor-de-riesgo-cardiovascular-dos-caras-de-una-misma-moneda>
101. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. Int J Cardiol [en línea]. 2016 [citado 2 Sept 2020]; 213:8–14. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.08.109

102. Martín-Aragón S. El paciente hiperuricémico: atención a la dieta. *Farm Prof* [en línea]. 2006 [citado 2 Sept 2020];20(11):48–53. Disponible en: [https://pdfs.semanticscholar.org/daa5/73c47a8fd18d0f63f62975c7832764c8f4af.pdf?\\_ga=2.69788944.1227891503.1602530501-248397071.1599852559](https://pdfs.semanticscholar.org/daa5/73c47a8fd18d0f63f62975c7832764c8f4af.pdf?_ga=2.69788944.1227891503.1602530501-248397071.1599852559)
103. Boyle JA, Campbell S, Duncan AM, Greig WR, Buchanan WW. Serum uric acid levels in normal pregnancy with observations on the renal excretion of urate in pregnancy. *J Clin Pathol* [en línea]. 1966 [citado 3 Sept 2020];19 (5):501-503. doi: 10.1136/jcp.19.5.501
104. Sims EA, Krantz KE. Serial studies of renal function during pregnancy and the puerperium in normal Women. *J Clin Invest* [en línea]. 1958 [citado 3 Sept 2020];37(12):1764–74. doi: 10.1172/JCI103769
105. Vásquez-Rodríguez JG, Rico-Trejo EI. El Papel del ácido úrico en la preeclampsia-eclampsia. *Ginecol Obstet Mex* [en línea]. 2011 [citado 6 Sept 2020];79(5):292–7. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=29092>
106. Carter J, Child A. Serum uric acid levels in normal pregnancy. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* [en línea]. 1989 [citado 4 Sept 2020];29(3):313–4. doi: 10.1111/j.1479-828X.1989.tb01751.x
107. Ríos-Barrera VA, Pacheco-Tena CF, Nevárez-Rascón A, Nevárez-Rascón M. Síndrome de hiperuricemia: una perspectiva fisiopatológica integrada. *Arch Med* [en línea]. 2020 [citado 5 Sept 2020];16(2):1–8. doi: 10.3823/1431
108. Vargas Ayala G. Ácido úrico y síndrome metabólico: causa o efecto. *Arch Med Fam* [en línea]. 2017 [citado 4 Sept 2020];19(4):155–69. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medfam/amf-2017/amf174k.pdf>
109. Al-Zuabidi ZF. The role of uric acid in predicting preeclampsia women. *J Chem Pharm Res* [en línea]. 2016 [citado 4 Sept 2020];8(4):1175–9. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/330094403\\_The\\_Role\\_of\\_Uric\\_Acid\\_in\\_Predicting\\_Preeclampsia\\_Women](https://www.researchgate.net/publication/330094403_The_Role_of_Uric_Acid_in_Predicting_Preeclampsia_Women)
110. Escudero C, Bertoglia P, Muñoz F, Roberts JM. Purinas y ácido úrico en preeclampsia: interacciones fisiopatológicas y proyecciones en investigación. *Rev Med Chile* [en línea]. 2013 [citado 4 Sept 2020];141:895–902. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v141n7/art09.pdf>

111. Dousdampanis P. The grey zone of hyperuricemia in chronic kidney disease. *J Adv Res* [en línea]. 2017 [citado 4 Sept 2020];8(5):549–50. doi: 10.1016/j.jare.2017.04.007
112. Puddu P, Puddu GM, Cravero E, Vizioli L, Muscari A. The relationships among hyperuricemia, endothelial dysfunction, and cardiovascular diseases: molecular mechanisms and clinical implications. *J Cardiol* [en línea]. 2012 [citado 4 Sept 2020];59(3):235–42. doi: 10.1016/j.jjcc.2012.01.013
113. 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? *Hypertens* [en línea]. 2003 [citado 6 Sept 2020];41(6):1183–90. doi: 10.1161/01.HYP.0000069700.62727.C5
114. Perlstein TS, Gumieniak O, Williams GH, Sparrow D, Vokonas PS, Gaziano M, et al. Uric acid and the development of hypertension: the normative aging study. *Hypertens* [en línea]. 2006 [citado 8 Sept 2020];48(6):1031–6. doi: 10.1161/01.HYP.0000248752.08807.4c
115. Johnson RJ, Nakagawa T, Jalal D, Sanchez-Lozada LG, Kang DH, Ritz E. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? *Nephrol Dial Transplant* [en línea]. 2013 [citado 5 Sept 2020];28(9):2221–8. doi: 10.1093/ndt/gft029
116. Huang CC, Lou BS, Hsu FL, Hou CC. Use of urinary metabolomics to evaluate the effect of hyperuricemia on the kidney. *Food Chem Toxicol* [en línea]. 2014 Dec [citado 7 Sept 2020];74:35–44. doi: 10.1016/j.fct.2014.08.017
117. Zhou Y, Fang L, Jiang L, Wen P, Cao H, He W, et al. Uric acid induces renal inflammation via activating tubular NF- $\kappa$ B signaling pathway. *PLoS ONE* [en línea]. 2012 [citado 5 Sept 2020];7(6):e39738. doi: 10.1371/journal.pone.0039738
118. Dousdampanis P, Trigka K, Musso CG, Fourtounas C. Hyperuricemia and chronic kidney disease: an enigma yet to be solved. *Ren Fail* [en línea]. 2014 [citado 5 Sept 2020];36(9):1351–9. doi: 10.3109/0886022X.2014.947516
119. Serasanambati M, Chilakapati SR. Function of nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B) in human diseases-a review. *South Indian J Biol Sci* [en línea]. 2016 [citado 6 Sept 2020];2(4):368. doi: 10.22205/sijbs/2016/v2/i4/103443
120. Reyna-Villasmil E, Mejia-Montilla J, Reyna-Villasmil N, Torres-Cepeda D, Peña-Paredes E, Colmenares-Vega M, et al. Concentraciones de ácido úrico en pacientes con

- preeclampsia y eclampsia. *Clin Invest Ginecol Obstet* [en línea]. 2008 oct [citado 7 Sept 2020];35(5):160–5. doi: 10.1016/S0210-573X(08)73069-7
121. Bainbridge SA, Roberts JM. Uric acid as a pathogenic factor in preeclampsia. *Placenta* [en línea]. 2008 [citado 7 Sept 2020];29 suppl A :67–72. doi: 10.1016/j.placenta.2007.11.001
122. Bellomo G. Serum uric acid and pre-eclampsia: an update. *Expert Rev Cardiovasc Ther* [en línea]. 2012 Jun [citado 7 Sept 2020];10(6):701–5. doi: 10.1586/erc.12.51
123. Johnson RJ, Kanbay M, Kang DH, Sánchez-Lozada LG, Feig D. Uric acid: a clinically useful marker to distinguish preeclampsia from gestational hypertension. *Hypertens* [en línea]. 2011 Oct [citado 8 Sept 2020];58(4):548–9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.178921
124. Wu Y, Xiong X, Fraser WD, Luo ZC. Association of uric acid with progression to preeclampsia and development of adverse conditions in gestational hypertensive pregnancies. *Am J Hypertens* [en línea]. 2012 Jun [citado 7 Sept 2020];25(6):711–7. doi: 10.1038/ajh.2012.18
125. Ryu A, Cho NJ, Kim YS, Lee EY. Predictive value of serum uric acid levels for adverse perinatal outcomes in preeclampsia. *Medicine (Baltimore)* [en línea]. 2019 Mayo [citado 9 Sept 2020];98(18):e15462. doi: 10.1097/MD.00000000000015462
126. Slemons JM, Bogert LJ. The uric acid content of maternal and fetal blood. *J Biol Chem* [en línea]. 1917 [citado 8 Sept 2020];32(1):63–9. Disponible en: <https://www.jbc.org/content/32/1/63.full.pdf>
127. Cheung KL, Lafayette RA. Renal physiology of pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis* [en línea]. 2013 Mayo [citado 8 Sept 2020];20(3):209–14. doi: 10.1053/j.ackd.2013.01.012
128. Cnossen JS, de Ruyter-Hanhijärvi H, Van der Post JAM, Mol BW, Khan KA, ter Riet G. Accuracy of serum uric acid determination in predicting pre-eclampsia: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* [en línea]. 2006 Mayo [citado 9 Sept 2020];85(5):519–25. doi: 10.1080/00016340500342037
129. Wolak T, Sergienko R, Wiznitzer A, Paran E, Sheiner E. High uric acid level during the first 20 weeks of pregnancy is associated with higher risk for gestational diabetes mellitus and mild preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* [en línea]. 2012 [citado 9 Sept 2020];31(3):307–15. doi: 10.3109/10641955.2010.507848

130. Kumar N, Singh AK. Maternal serum uric acid as a predictor of severity of hypertensive disorders of pregnancy: a prospective cohort study. *Curr Hypertens Rev* [en línea]. 2019 [citado 9 Sept 2020];15(2):154–60. doi: 10.2174/1573402114666181112141953
131. Pasyar S, Wilson LM, Pudwell J, Peng YP, Smith GN. Investigating the diagnostic capacity of uric acid in the occurrence of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens* [en línea]. 2020 [citado 9 Sept 2020];19:106–11. doi: 10.1016/j.preghy.2019.12.010
132. Bellos I, Pergialiotis V, Loutradis D, Daskalakis G. The prognostic role of serum uric acid levels in preeclampsia: a meta-analysis. *J Clin Hypertens* [en línea]. 2020 Mayo [citado 9 Sept 2020];22(5):826–834. doi: 10.1111/jch.13865

## ANEXO 1: TABLAS Y MATRICES

**Tabla 1 Matriz del tipo de artículos utilizados según nivel de evidencia y tipo de estudio**

Nivel de evidencia	Tipo de estudio	Término utilizado	Número de artículos
----	Todos los artículos revisados	----	371
----	Artículos utilizados	----	124
1	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados	("Hyperuricemia" [MeSH Terms] AND "Pathophysiology" [MeSH Terms] AND "Preeclampsia" [MeSH Terms])	2
1	Revisión sistemática de estudios de cohorte	("Predictors" [MeSH Terms] AND "Preeclampsia" [MeSH Terms] AND "Biochemical" [MeSH Terms])	1
2	Cohorte con seguimiento a partir del origen	("Normal Pregnancy"[MeSH Terms] OR "pregnant women" [MeSH Terms] AND "uric acid levels" [MeSH Terms])	11
2	Transversal descriptivo	("Biomarkers" [MeSH Terms] OR AND "Predictive" [MeSH Terms] AND "Preeclampsia" [MeSH Terms])	23
3	Cohorte	("Uric acid" [MeSH Terms] AND "severity" [MeSH Terms] AND "preeclampsia" [MeSH Terms])	26
4	Casos y controles	("Predictive" [MeSH Terms] AND "Serum uric acid" [MeSH Terms] AND "Preeclampsia"[MeSH Terms])	25
OTRO	Revisión bibliográfica	("Uric acid" [MeSH Terms] AND "Pregnancy" [MeSH Terms] AND "Preeclampsia" [MeSH Terms] AND "Pathophysiology" [MeSH Terms])	36

Fuente: Propia

**Tabla 2 Matriz de literatura gris utilizada**

Tema del libro	Acceso	Localización (en línea)	Total de libros en biblioteca	Numero de documentos utilizados
Informe de país Situación de la mortalidad materna 2014-2015	Página oficial UNFPA Guatemala Publicaciones en línea	<a href="https://guatemala.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/Informe%20de%20Mortalidad%20Materna%202014-15%20completo.pdf">https://guatemala.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/Informe de Mortalidad Materna 2014-15 completo.pdf</a>	1	1
Evaluación del Conocimiento de Preeclampsia y sus Factores de Riesgo por un Segmento de la Población Estudiantil Femenina de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala que Cursan el Segundo año con Carné 2010 y la Elaboración de un Trifoliar Informativo	Base de datos TESME Bases de datos de tesis de post y pre grado de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad San Carlos de Guatemala	<a href="http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_3242.pdf">http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_3242.pdf</a>	1	1
Valor pronóstico del ácido úrico y su relación con preeclampsia	Repositorio del Sistema Bibliotecario de la Universidad San Carlos de Guatemala	<a href="http://www.repositorio.usac.edu.gt/1653/1/05_9387.pdf">http://www.repositorio.usac.edu.gt/1653/1/05_9387.pdf</a>		
SLAN: Capítulo Venezolano de la Sociedad Latinoamericana de Nutrición	Consenso Venezolano sobre Ácido Úrico como factor de riesgo cardiovascular 2016	<a href="https://www.slan.org.ve/publicaciones/consensos/Consenso-Venezolano-Acido-Urico.pdf">https://www.slan.org.ve/publicaciones/consensos/Consenso-Venezolano-Acido-Urico.pdf</a>	4	1
Libro de texto Principios de bioquímica clínica y patología molecular	----	----	----	1

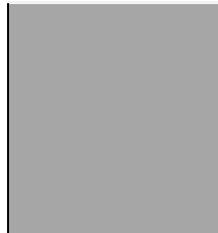
Libro de Texto Harrison. Principios de Medicina Interna	----	----	----	1
Libro de Texto Harper Bioquímica ilustrada	----	----	----	1
Libro de Texto Bioquímica Médica.	----	----	----	1

Fuente: Propia

**Tabla 3 Matriz de datos de buscadores y términos utilizados**

Buscadores	Términos utilizados y operadores lógicos	
	Español	Inglés
Google Scholar	Predictores AND preeclampsia	Predictors AND preeclampsia
	Marcadores bioquímicos AND preeclampsia	Biomarkers AND preeclampsia
	Gestantes AND preeclampsia	Pregnant women AND preeclampsia
	Preeclampsia AND complicaciones maternas	Preeclampsia AND maternal complications
	Ácido úrico AND complicaciones maternas	Uric acid AND maternal complications
	Ácido úrico AND embarazo normal	Uric acid AND normal pregnancy
	Ácido úrico AND fisiología	Uric acid AND Physiology
	Ácido úrico AND preeclampsia	Uric acid AND preeclampsia
	Hiperuricemia AND gestación	Hyperuricemia AND gestation
	Preeclampsia AND fisiopatología	Preeclampsia AND physiopathology
Hiperuricemia AND severidad de preeclampsia	Hyperuricemia AND severity of preeclampsia	
Valor predictivo AND preeclampsia	Predictive value AND preeclampsia	

PUBmed		<p><b>MeSH Terms:</b> Predictors AND Preeclampsia  <b>Subheading:</b> Diagnosis</p>
		<p><b>MeSH Terms:</b> Biomarkers AND Preeclampsia  <b>Subheading:</b> Diagnosis</p>
		<p><b>MeSH Terms:</b> Normal pregnancy AND uric acid  <b>Subheading:</b> Physiology</p>
		<p><b>MeSH Terms:</b> Hyperuricemia AND Pregnancy  <b>Subheading:</b> Physiopathology</p>
		<p><b>MeSH Terms:</b> Hyperuricemia AND Preeclampsia  <b>Subheading:</b> Physiopathology</p>
		<p><b>MeSH Terms:</b> Uric acid AND preeclampsia  <b>Subheading:</b> Diagnosis</p>
		<p><b>MeSH Terms:</b> Uric acid AND maternal complications  <b>Subheading:</b> Diagnosis</p>
		<p><b>MeSH Terms:</b> Pregnant women AND preeclampsia  <b>Subheading:</b> Physiopathology</p>
		<p><b>MeSH Terms:</b> Preeclampsia AND maternal complications  <b>Subheading:</b> Diagnosis</p>
		<p><b>MeSH Terms:</b> Predictive value AND maternal complications  <b>Subheading:</b> Diagnosis</p>
Mendeley		Uric acid AND pregnancy
		Uric acid AND preeclampsia

	Uric acid AND maternal complications
	Hyperuricemia AND severity of preeclampsia
	Hyperuricemia AND gestation
	Preeclampsia AND maternal complications

Fuente: Propia

## ANEXO 2. SIGLARIO

ACOG: Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos

ADA: adenosina- desaminasa

ADAM 12: Metaloproteinasa 12

ADN: ácido desoxirribonucleico

AMPc: adenosín monofosfato cíclico

ARN: ácido ribonucleico

APRT: adenina fosforribosil transferasa

ATII: Angiotensina II

ATI-AA: Autoanticuerpos frente al receptor tipo I de angiotensina 2

ATP: Adenosín trifosfato

AU: Ácido úrico

C3: Componente 3 del complemento

COX2: ciclooxigenasa 2

CRD: Reconocimiento de carbohidratos conservado

CVP: presión venosa central

DM: diferencia media absoluta

EDHF: factor hiperpolarizante derivado del endotelio

eNOS: óxido nítrico sintasa endotelial

Fe+2: Hierro en estado ferroso.

Flt-1: factor de crecimiento endotelial vascular-1

GMPc: guanosín monofosfato cíclico

HbF: hemoglobina fetal

HELLP: Síndrome de hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia

HIF: factores inducibles por hipoxia

HLA-G: antígeno de histocompatibilidad clase G

HO: hemooxigenasa

HU: hiperuricemia

IL-1: interleucina 1

IL-6: interleucina 6

IL-10: interleucina 10

IMC: Índice de masa corporal

IMP: inosina monofosfato

INF- $\gamma$ : Interferón gamma

IRA: insuficiencia renal aguda

KDIGO: Kidney Diseases Improving Global Outcomes

MCP-1: proteína quimioatrayente de monocitos 1

MS: esclerosis múltiple

MSPAS: Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social

NAD: nicotinamida adenina dinucleótido

NADPH: nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido

NF-kB: Factor nuclear kappa B

NO: óxido nítrico

O<sub>2</sub><sup>-</sup>: superóxido

OMS: Organización Mundial de la Salud

ONOO<sup>-</sup>: peroxinitrito

PAI-1: inactivador del activador del plasminógeno

PAM: presión arterial media

PAPP-A: Proteína Plasmática A asociada al embarazo

PI: índice de pulsabilidad

PIGF: factor de crecimiento placentario

PP13: proteína placentaria 13

PRPP: 5-fosforribosil-pirofosfato

PTX3. Pentraxina 3

RI: índice de resistencia

RMM: razón de mortalidad materna

ROS: especies reactivas de oxígeno

SERPINA 1: Serín Proteasa inhibidor 1

sFLT1: forma soluble de la tirosina cinasa 1

TFs: Factores de transcripción

TGF: factor de crecimiento transformante

Th-1: linfocito T auxiliar 2 (helper, inglés)

Th-2: linfocito T auxiliar 2 (helper, inglés)

TNF- $\alpha$ : Factor de necrosis tumoral

VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular

VMF: vasodilatación mediada por flujo

XDH: xantina deshidrogenasa

XOR: xantino oxidoreductasa

XO: Xantino Oxidasa

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Matriz del tipo de artículos utilizados según nivel de evidencia y tipo de estudio .....	66
Tabla 2 Matriz de literatura gris utilizada.....	67
Tabla 3 Matriz de datos de buscadores y términos utilizados .....	68