



Artículo original

Modificación de las concentraciones de catecolaminas durante el embarazo de mujeres con diabetes y preeclampsia

Marcelino Hernández-Valencia,* Alfredo Martín Rivera Montes,* Carlos Vargas López,* José Antonio Páez Angulo,** Antonio Vargas Girón,** Arturo Zárate**

Nivel de evidencia: II-3

RESUMEN

Antecedentes: en la atención obstétrica es frecuente encontrar mujeres con insuficiencia renal aguda en el segundo trimestre del embarazo. Las principales causas se relacionan con alteraciones hipertensivas, hemorragia, septicemia, enfermedad renal intrínseca y algunos trastornos raros que producen elevada morbilidad y mortalidad materna.

Objetivo: evaluar los cambios de la función suprarrenal durante el embarazo y sus posibles repercusiones en las pacientes con preeclampsia y diabetes mellitus.

Pacientes y métodos: se realizó un estudio longitudinal y descriptivo en pacientes con embarazo normal, pacientes con diabetes tipo 2 y pacientes con preeclampsia. Solamente 56 mujeres cumplieron con los criterios de inclusión. Se realizaron exámenes rutinarios de laboratorio y se obtuvieron muestras de orina de 24 h para determinar la concentración de catecolaminas. Dichos exámenes se repitieron después de terminar el embarazo para evaluar los cambios en la función suprarrenal. La concentración de catecolaminas se determinó por inmunofluorescencia de Bertler.

Resultados: las pacientes con preeclampsia tuvieron elevada concentración de catecolaminas ($4,535.5 \pm 356.4 \mu\text{g}/24 \text{ h}$), en comparación con las mujeres con embarazo normal ($31.2 \pm 9.2 \mu\text{g}/24 \text{ h}$) o las diabéticas ($45.6 \pm 3.7 \mu\text{g}/24 \text{ h}$). Estas últimas tuvieron un ligero incremento durante el puerperio ($p = 0.537$).

Conclusiones: la elevada concentración de catecolaminas en las pacientes con preeclampsia se relaciona con la evolución o gravedad del padecimiento. Los cambios suprarrenales durante el embarazo son reversibles al término de éste, principalmente en las pacientes con preeclampsia. Es importante continuar con el diseño de estudios que valoren el estado renal después del embarazo.

Palabras clave: daño renal, embarazo, diabetes, preeclampsia.

ABSTRACT

Background: In obstetrical service it is frequent to find women with acute renal failure during second trimester of pregnancy. Main causes are related to hypertensive alterations, hemorrhage, sepsis, intrinsic renal disease and some rare disorders that produce high maternal morbidity and mortality.

Objective: To evaluate changes of adrenal function in pregnancy as well as its associated repercussions in diabetic and preeclamptic patients.

Patients and methods: Prospective study in 56 patients. Groups included women with normal pregnancy, patients with diabetes type 2, and women with preeclampsia. It was requested basic exams and samples from urine of 24 h for catecholamines determinations; as well as after two months of delivery. Catecholamines were measured with Bertler immune-fluorescent procedure.

Results: Levels of catecholamines has statistically significant difference in all groups of study during the gestation. There was high quantity in the group of patients that developed preeclampsia $4535.5 \pm 356.4 \mu\text{g}/24 \text{ h}$ ($p < 0.05$), compared with $31.2 \pm 9.2 \mu\text{g}/24 \text{ h}$ in normal pregnancy; however, those with diabetes has a trend to increase $45.6 \pm 3.7 \mu\text{g}/24 \text{ h}$, without statistical differences. Two months after pregnancy levels shown $17.1 \pm 4.9 \mu\text{g}/24 \text{ h}$ in normal pregnancy group, with preeclampsia $17.2 \pm 8.7 \mu\text{g}/24 \text{ h}$, and mild permanent increase $33.8 \pm 4.7 \mu\text{g}/24 \text{ h}$ in the group with diabetes ($p = 0.537$).

Conclusions: An important catecholamines elevation is related with progress or severity of preeclampsia, and could be due to less adrenal injury associated with pregnancy, and contribute to renal failure. Longer studies are necessary to evaluate this approach in renal function.

Key words: adrenal failure, pregnancy, diabetes, preeclampsia

RÉSUMÉ

Antécédents: dans l'attention obstétrique il est fréquent de trouver des femmes avec insuffisance rénale aiguë dans le second trimestre de la grossesse. Les causes principales sont liées avec des altérations hypertensives, hémorragie, septicémie, maladie rénale intrinsèque et quelques troubles rares qui produisent haute morbidité et mortalité maternelle.

Objectif: évaluer les changements de la fonction supra rénale pendant la grossesse et ses possibles répercussions chez les patientes avec pré éclampsie et diabète mellite.

Patients et méthodes: on a réalisé une étude longitudinale et descriptive auprès des patientes avec grossesse normale, patientes avec diabète type 2 et patientes avec pré éclampsie. Seulement 56 femmes ont accompli avec les critères d'inclusion. On a réalisé des examens routiniers de laboratoire et on a obtenu des échantillons d'urine de 24H pour déterminer la concentration de catécholamines. Ces examens ont été répétés après la fin de la grossesse pour évaluer les changements dans la fonction supra rénale. La concentration de catécholamines a été déterminée par immunofluorescence de Bertler.

Résultats: les patientes avec pré éclampsie ont eu une haute concentration de catécholamines ($4,535.5 \pm 356.4 \mu\text{g}/24\text{H}$), en comparaison avec les femmes avec grossesse normale ($31.2 \pm 9.2 \mu\text{g}/24\text{H}$) ou les diabétiques ($45.6 \pm 3.7 \mu\text{g}/24\text{H}$). Ces dernières ont eu un léger incrément pendant les suites de couche ($p = 0.537$).

Conclusions: la haute concentration de catécholamines chez les patientes avec pré éclampsie se lie avec l'évolution ou gravité de la souffrance. Les changements supra rénaux pendant la grossesse sont réversibles au terme de celle-ci, principalement chez les patientes avec pré éclampsie. Il est important de continuer avec le dessin d'études qui valorisent l'état rénal après la grossesse.

Mots-clés: dommage rénal, grossesse, diabète, pré éclampsie.

RESUMO

Antecedentes: no atendimento obstétrico é frequente encontrar mulheres com insuficiência renal aguda no segundo trimestre da gravidez. As principais causas se relacionam com alterações hipertensivas, hemorragia, septicemia, doença renal intrínseca e alguns transtornos raros que produzem elevada morbidade e mortalidade materna.

Objetivo: avaliar as mudanças da função supra-renal durante a gravidez e suas possíveis conseqüências nas pacientes com pré-eclampsia e diabetes melito.

Pacientes e métodos: realizou-se um estudo longitudinal e descritivo em pacientes com gravidez normal, pacientes com diabetes tipo 2 e pacientes com pré-eclampsia. 56 mulheres só cumpriram com os critérios de inclusão. Realizaram-se exames rotinários de laboratório e se obtiveram mostras de urina de 24 h. para determinarmos a concentração de catecolaminas. Tais exames se repetiram depois de terminar a gravidez para avaliar as mudanças na função supra-renal. A concentração de catecolaminas se determinou por imunofluorescência de Beutler.

Resultados: as pacientes com pré-eclampsia tiveram alta concentração de catecolaminas ($4,535,5 \pm 356,4 \mu\text{g}/24 \text{ h}$), comparado com as mulheres com gravidez normal ($31,2 \pm 9,2 \mu\text{g}/24 \text{ h}$) ou as diabéticas ($45,6 \pm 3,7 \mu\text{g}/24 \text{ h}$). Essas últimas tiveram um leve aumento durante o puerpério ($p = 0,537$).

Conclusões: a elevada concentração de catecolaminas nas pacientes com pré-eclampsia relaciona-se com a evolução ou gravidade do padecimento. As mudanças supra-renais durante a gravidez são reversíveis ao término da gravidez, principalmente nas pacientes com pré-eclampsia. É importante continuar com o planejamento de estudos que avaliem o estado renal depois da gravidez.

Palavras chave: estrago renal, gravidez, diabetes, pré-eclampsia

En la atención obstétrica es frecuente encontrar mujeres con insuficiencia renal aguda en el segundo trimestre del embarazo. Las principales causas se relacionan con alteraciones hipertensivas, hemorragia, septicemia, enfermedad renal intrínseca y algunos trastornos raros que producen elevada morbilidad y mortalidad materna. Aunque la in-

suficiencia renal obstétrica puede prevenirse, sigue siendo la enfermedad más común en este periodo, pues de las pacientes que se consideran sanas, sólo 51% recobra la función normal después de finalizar el embarazo.¹⁻³

La insuficiencia renal aguda ha disminuido en las últimas décadas debido a la mejora en el control prenatal y al menor número de casos con septicemia posaborto. Hace 30 años su incidencia era de 1 en 2,000 embarazos y actualmente es de 1 en 10,000.^{4,5} El efecto del padecimiento influye en el embarazo, ya que produce mortalidad perinatal y malformaciones congénitas en los hijos de madres con nefropatía diabética.^{6,7} Se ha demostrado que la afección de la función renal determina la aparición de trastornos bioquímicos que alteran el sistema endocrino; esto resulta en alteraciones del eje hipotálamo-hipófisis, de las glándulas suprarrenales y el tiroides, entre otros.⁸⁻¹⁰ De esta manera, el daño renal, secundario a lesiones arteriales, afecta las glándulas suprarrenales (estenosis

* Unidad de Investigación en Enfermedades Endocrinas, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

** Unidad Médica de Alta Especialidad en Ginecología y Obstetricia núm. 3, Centro Médico La Raza, IMSS.

Correspondencia: Dr. Marcelino Hernández-Valencia, Unidad de Investigación en Enfermedades Endocrinas, Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS. mhernandezvalencia@prodigy.net.mx
Recibido: junio, 2007. Aceptado: julio, 2007.

Este artículo debe citarse como: Hernández VM, Rivera MAM, Vargas LC, Páez AJA, Vargas GA, Zárate A. Modificación de las concentraciones de catecolaminas durante el embarazo de mujeres con diabetes y preeclampsia. Ginecol Obstet Mex 2007;75(8):454-58. La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

arterial), produce disfunción de su actividad y cambios en la secreción de catecolaminas.¹¹⁻¹³

Las catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) son moléculas químicamente semejantes que se derivan de la tirosina; son los principales neurotransmisores en el sistema nervioso simpático y el cerebro, además de participar en funciones neuroendocrinas (dopamina).^{12,14,15}

Es importante conocer el efecto de la función suprarrenal durante el embarazo y sus posibles repercusiones en las pacientes con hipertensión, diabetes e insuficiencia renal.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y comparativo en mujeres embarazadas que acudieron a control prenatal en la Unidad Médica de Alta Especialidad en Ginecología y Obstetricia núm. 3 del Centro Médico La Raza. Las pacientes se dividieron en tres grupos de estudio (mujeres con embarazo normal, mujeres con diabetes tipo 2 y mujeres con preeclampsia). Se registraron 80 pacientes, pero sólo 56 cumplieron con los criterios de inclusión. Estas últimas se integraron en tres grupos de 16, 20 y 18 pacientes cada uno. Se realizaron exámenes generales de rutina, pruebas de función renal y determinación de catecolaminas en la orina de 24 horas. La adrenalina y noradrenalina se utilizaron como marcadores bioquímicos de la función suprarrenal y daño renal (en forma indirecta). El análisis se realizó en la Unidad de Investigación de Enfermedades Endocrinas del Centro Médico Nacional. Los estudios se repitieron dos meses después de finalizar el embarazo, con el propósito de evaluar los cambios en la función renal, como causa exclusiva del embarazo.

Las pacientes firmaron el consentimiento informado y se registraron sus datos personales. La muestra de orina de 24 horas se depositó en un galón de plástico con 15 mL de ácido sulfúrico al 20%; se almacenó una alícuota en un tubo Falcon de 50 cc, refrigerada a 4°C, para determinar la concentración de catecolaminas mediante inmunofluorescencia de Bertler (las catecolaminas se aíslan de la orina por adsorción en alúmina, a pH de 8.5. Posteriormente se diluyen con ácido acético, se oxidan a adrenocromo y noradreno-

cromo, y se transforman en lutinas fluorescentes).¹⁶ La fluorescencia resultante se midió a longitud de onda de 405 nm de excitación y a longitud de onda de 490 nm de emisión (dicho resultado es proporcional a la concentración de los compuestos).

Las pacientes continuaron en control prenatal y dos meses después de finalizar el embarazo se repitió la obtención de las muestras de orina. Las mujeres con diagnóstico de preeclampsia aguda (grupo 3) ingresaron a la unidad de terapia intensiva para obtener la muestra de orina.

Se incluyeron pacientes que cursaran el segundo trimestre del embarazo (las mujeres con diabetes tipo 2 debían tener, al menos, un año de evolución del padecimiento) y se excluyeron aquellas con control prenatal irregular, hemorragias posparto y septicemia puerperal.

Se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión (descripción de las variables de estudio) y se usó el análisis de variancia (ANOVA) de dos vías para establecer la relación entre las concentraciones de catecolaminas y el cambio renal en cada padecimiento. Se estableció la diferencia estadística de $p < 0.05$.

RESULTADOS

La edad y los antecedentes obstétricos no tuvieron diferencia estadística entre los tres grupos de estudio. Las pacientes con preeclampsia tuvieron más días de internamiento hospitalario (4.7 días), en comparación con las pacientes de los grupos restantes ($p < 0.05$) (cuadro 1).

Cuadro 1. Características de los grupos de estudio

Característica	Normal	Diabetes	Preeclampsia
Edad	27.6 ± 3.2	32.9 ± 6.4	28.8 ± 2.8
Embarazos	2.6 ± 0.5	2.5 ± 0.9	2.1 ± 0.1
Partos	0.7 ± 0.2	0.9 ± 0.3	0.3 ± 0.1
Cesáreas	0.1 ± 0.1	0.4 ± 0.2	0.4 ± 0.1
Abortos	0.8 ± 0.2	0.3 ± 0.1	0.4 ± 0.2
Estancia hospitalaria	2.9 ± 1.6	3.6 ± 2.4	4.7 ± 2.3 *

Resultados expresados como M ± DE. * $p < 0.05$

La concentración de catecolaminas durante el embarazo tuvo diferencia estadística en cada grupo.

Las pacientes con preeclampsia y diabetes mellitus tuvieron elevadas concentraciones de catecolaminas; sin embargo, no hubo diferencias estadísticas ($p < 0.05$). La concentración de catecolaminas durante el puerperio no mostró diferencias estadísticas entre los grupos de estudio. La concentración de catecolaminas, de las pacientes con preeclampsia regresó al límite estándar y sus valores fueron semejantes a los de las mujeres con embarazo normal, pero las pacientes con diabetes permanecieron con elevadas concentraciones durante el embarazo (cuadro 2).

Cuadro 2. Concentración de catecolaminas en orina de 24 horas

	<i>Normal</i>	<i>Diabetes</i>	<i>Preeclampsia</i>
Volumen urinario (mL)	1,800 ± 698	2,732 ± 1,193	3,075 ± 1,292
Embarazo (µg/24h)	31.2 ± 9.2	45.6 ± 3.7	4,535.5 ± 56.4*
Posparto (µg/24h)	17.1 ± 4.9	33.8 ± 4.7	17.2 ± 8.7

Resultados expresados como M ± DE. * $p < 0.05$

DISCUSIÓN

Las pacientes con preeclampsia tuvieron elevadas concentraciones de catecolaminas durante el embarazo (significación estadísticamente diferente), pues mientras más grave es el padecimiento, mayor es la concentración de catecolaminas. La concentración disminuyó en el periodo puerperal hasta llegar a los parámetros estándar.

En el grupo de pacientes con diabetes mellitus se encontraron dos casos con elevada concentración de catecolaminas; al realizar los estudios complementarios se estableció nefropatía diabética, por lo que se enviaron al servicio de nefrología. Ninguna de las pacientes con preeclampsia padeció insuficiencia renal aguda durante el embarazo o puerperio; sin embargo, no se descarta la posibilidad de alguna lesión renal o factores de riesgo en los embarazos subsiguientes. Algunos factores de riesgo incluyen diabetes de larga evolución, hipertensión arterial crónica, microalbuminuria y neuropatía, los cuales pueden complicar el pronóstico del embarazo.¹⁷ La microalbuminuria se ha relacionado con elevado factor de riesgo de sufrir preeclampsia y parto pretérmino.¹⁴ La albuminuria

se relaciona con daño renal y evolución al síndrome nefrótico durante el embarazo.¹² Además, se ha demostrado que la preeclampsia y la diabetes incrementan el daño renal en este periodo, debido a la elevada concentración de catecolaminas y reactividad de la lesión vascular.

El daño suprarrenal se relaciona con el periodo del embarazo: durante el primer trimestre predominan, como principal causa, los procesos sépticos originados por abortos, y trastornos hidroelectrolíticos (ácido-base) secundarios a hiperemesis grave; en el último trimestre ocurre hipertensión (preeclampsia-eclampsia) y hemorragias producidas por el desprendimiento prematuro de la placenta (normoinserta y inserción anómala).⁴

Desde el punto de vista renal, los cambios que ocurren durante el embarazo son reversibles al término de éste, principalmente en las pacientes con preeclampsia. Es importante continuar con el diseño de estudios que valoren el estado renal después del embarazo.

Agradecimientos

Al personal y grupo médico de la Unidad Médica de Alta Especialidad en Ginecología y Obstetricia núm. 3 del Centro Médico La Raza y al Sistema Nacional de Investigadores por el apoyo proporcionado en este trabajo.

REFERENCIAS

1. Drakeley AJ, Le Roux PA, Anthony J, Penny J. Acute renal failure complicating severe preeclampsia requiring admission to an obstetric intensive care unit. *Am J Obstet Gynecol* 2002;5:253-6.
2. Pertuiset N, Grunfeld JP. Acute renal failure in pregnancy. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1994;8:333-51.
3. Naqvi R, Akhtar F, Ahmed E, Shaikh R, et al. Acute renal failure of obstetrical origin during 1994 at one center. *Ren Fail* 1996;18:681-3.
4. Díaz de León PM, Aristondo MG. Insuficiencia renal aguda. *Nefrol Mex* 1990;11(2):62-69.
5. Grunfeld JP, Pertuiset N. Acute renal failure in pregnancy: 1987. *Am J Kidney Dis* 1987;9:359-62.
6. Davison KM. Kidney function in pregnant women. *Am J Kidney Dis* 1987;9:248-52.
7. Krane NK. Acute renal failure in pregnancy. *Arch Intern Med* 1988;148:2347-57.
8. Sens YA, Miorin LA, Silva HG, Malheiros DM, et al. Acute renal failure due to hemolytic uremic syndrome in adult patients. *Ren fail* 1997;19:279-82.
9. Ventura JE, Villa M, Mizraji R, Ferreiros R. Acute renal failure in pregnancy. *Ren Fail* 1997;19:217-20.
10. Sibai BM, Villar MA, Mabie M. Acute renal failure in hy-

- pertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:777-83.
11. Greco BA, Breyer JA. The natural history of renal artery stenosis: who should be evaluated for suspected ischemic nephropathy? *Semin Nephrol* 1996;16:2-11.
 12. Dunne FP, Chowdhury TA, Hartland A, Smith T, et al. Pregnancy outcome in women with insulin-dependent diabetes mellitus complicated by nephropathy. *QJM* 1999;92:451-4.
 13. Tissier I, Dreyfus M, Woehl-Jaegle ML, el Khadime A, et al. Pregnancy after renal transplantation. Obstetrical follow up and long term outcome of the renal graft. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1999;28:550-5.
 14. Ekblom P, Damm P, Feldt-Rasmussen B, Feldt-Rasmussen U, et al. Pregnancy outcome in type 1 diabetic women with microalbuminuria. *Diabetes Care* 2001;24:1739-44.
 15. Feig D, Palda VA. Type 2 diabetes: a growing concern. *Lancet* 2002;359:1690-2.
 16. Tietz NW. Química clínica. 1ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 1972;pp:593-5.
 17. Reece EA, Sivan E, Francis G, Homko CJ. Pregnancy outcomes among women with and without microvascular disease (White's classes B to R) versus non-diabetic controls. *Am J Perinatol* 1998;15:549-55.

Circulación fetoplacentaria

La sangre, en el momento de la concentración cardíaca, es lanzada del ventrículo izquierdo a la aorta y del derecho a la arteria pulmonar. De la aorta la sangre se distribuye hacia la cabeza y los brazos por el tronco braquiocefálico. De la arteria pulmonar pasa a los pulmones en parte, y, sobretodo, a la aorta por medio del conducto arterioso.

La aorta contiene, pues, sangre de los ventrículos derecho e izquierdo; esta sangre va a los miembros inferiores por las arterias ilíacas y a la placenta por las arterias umbilicales.

En la placenta, las arterias umbilicales van a terminar en las vellosidades, donde se capilarizan y se continúan con los vasos venosos tributarios de la vena umbilical.

La vena umbilical contiene sangre arterializada y se dirige hacia el hígado: por el conducto de Arancio se vierte directamente en la vena cava inferior; por las otras ramas se dirige al hígado, de donde por las venas suprahepáticas llega también a la cava inferior. Toda la sangre de la vena umbilical se vierte en la aurícula derecha: la válvula de Eustaquio la conduce al agujero de Botal y al ventrículo izquierdo.

La sangre más oxigenada la recibe el hígado; la menos oxigenada el tronco y los miembros inferiores; el corazón y la cabeza contienen una sangre mezclada.

Reproducido de: Fabre. Manual de obstetricia. Barcelona: Salvat Editores, 1941;pp:35-36.