

## Papel del ácido úrico en la preeclampsia-eclampsia

Juan Gustavo Vázquez-Rodríguez, \* Elda Inés Rico-Trejo\*\*

Nivel de evidencia: III

### RESUMEN

El ácido úrico es un metabolito terminal de la degradación de los nucleótidos, que incrementa su concentración sanguínea en pacientes con preeclampsia-eclampsia, por aumento de su síntesis por lesión y muerte de las células trofoblásticas en proliferación y por la disminución de la excreción urinaria debida a menor tasa de la filtración glomerular e incremento de su absorción en el túbulo contorneado proximal. La hiperuricemia ( $> 4.5$  mg/dL) es el primer biomarcador de la química clínica cotidiana que tempranamente evidencia la enfermedad ( $\leq 20$  semanas gestacionales). Las concentraciones de ácido úrico no sólo son un criterio para establecer el diagnóstico correcto y el diferencial con otros estados hipertensivos, si no de indicación de interrupción del embarazo y para atención del parto, con frecuencia mediante operación cesárea. La hiperuricemia también ha demostrado su utilidad como factor predictor de complicaciones materno-fetales y de secuelas maternas del posparto tardío. Diversos estudios han demostrado su influencia en la génesis de la preeclampsia-eclampsia al actuar en solitario o, conjuntamente, con otros procesos conocidos (síndrome metabólico, estrés oxidativo, cascada de la inflamación, angiogénesis) que tienen un papel demostrado en la perpetuación del daño endotelial y de las células del músculo liso vascular de la madre. Hace falta más investigación clínica en gran escala y estudios experimentales que permitan ampliar el conocimiento respecto de la utilidad del ácido úrico como biomarcador de preeclampsia-eclampsia que permitan la prevención temprana y reducir la prevalencia.

**Palabras clave:** ácido úrico, hiperuricemia, preeclampsia severa, embarazo.

### ABSTRACT

Uric acid is a terminal metabolite of the degradation of nucleotides, which increases their blood levels in patients with preeclampsia-eclampsia, increasing its synthesis by damage and death of trophoblastic cells in proliferation and decreased urinary excretion due a lower glomerular filtration rate and increased absorption in the proximal tubule.

Hyperuricemia ( $> 4.5$  mg/dL) is the first biomarker of the clinical chemistry considered as an early evidence of disease ( $\leq 20$  weeks gestation). Uric acid concentrations are not only a criterion for establishing the correct diagnosis and the differential with other hypertensive states, but an indication of termination of pregnancy, often by cesarean section. Hyperuricemia has also demonstrated its usefulness as a predictor of maternal and fetal complications and maternal sequelae of late postpartum. Several studies have demonstrated its influence on the genesis of preeclampsia-eclampsia, either alone or jointly with other known processes (metabolic syndrome, oxidative stress, inflammation cascade, angiogenesis) that have a proven role in perpetuating the endothelial damage and maternal vascular smooth muscle cells. Further research is needed in large-scale clinical and experimental studies that expand our knowledge about the usefulness of uric acid as a biomarker of preeclampsia-eclampsia to allow early prevention and reducing the prevalence.

**Key words:** uric acid, hyperuricemia, severe preeclampsia, pregnancy.

### RÉSUMÉ

L'acide urique est un métabolite terminal de la dégradation des nucléotides, ce qui augmente leur concentration sanguine chez les patients présentant une prééclampsie-éclampsie, en augmentant sa synthèse par les blessures et la mort des cellules en prolifération trophoblastique et une diminution de l'excrétion urinaire raison de la baisse du taux de filtration glomérulaire et une absorption accrue dans le tubule proximal. L'hyperuricémie ( $> 4,5$  mg / dL) est le premier biomarqueur pour preuve la chimie clinique quotidien précoce de la maladie (gestation  $\leq 20$  semaines). Concentrations d'acide urique ne sont pas seulement un critère pour établir le bon diagnostic et le différentiel avec les autres états hypertensifs, si ce n'est pas une indication d'interruption de grossesse et d'accouchement, souvent par césarienne. L'hyperuricémie a également démontré son utilité comme un facteur prédictif de complications maternelles et foetales et les séquelles du post-partum maternelle tardive. Plusieurs études ont démontré son influence sur la genèse de la prééclampsie-éclampsie d'agir seuls ou conjointement avec d'autres procédés connus (syndrome métabolique, le stress oxydatif, cascade de l'inflammation, l'angiogenèse) qui ont

un rôle avéré dans la perpétuation de lésions endothéliales et cellules musculaires lisses vasculaires de la mère. Plus de recherches sont nécessaires dans les grandes études cliniques et expérimentales qui élargissent les connaissances sur l'utilité de l'acide urique comme un biomarqueur de la prééclampsie-éclampsie pour permettre la prévention précoce et la réduction de la prévalence.

**Mots-clés:** acide urique, l'hyperuricémie, pré-éclampsie sévère, la grossesse.

## RESUMO

O ácido úrico é um metabólito terminal da degradação dos nucleotídeos, o que aumenta seus níveis de sangue em pacientes com eclâmpsia e pré-eclâmpsia, aumentando sua síntese por lesão e morte das células trofoblásticas na proliferação e diminuição da excreção urinária devido uma menor taxa de filtração glomerular e aumento da absorção no túbulo proximal. Hiperuricemia ( $> 4,5$  mg / dL) é o biomarcador primeira prova de química clínica diária precoce da doença ( $\leq 20$  semanas de gestação). concentrações de ácido úrico não são apenas um critério para estabelecer o diagnóstico correto eo diferencial com outros estados hipertensos, se não uma indicação de interrupção da gravidez e ao parto, frequentemente por cesariana. A hiperuricemia também tem demonstrado a sua utilidade como preditor de complicações maternas e fetais e as sequelas do pós-parto materna tardia. Vários estudos têm demonstrado sua influência sobre a gênese da pré-eclâmpsia/eclâmpsia para agir isoladamente ou em conjunto com outros processos conhecidos (síndrome metabólica, estresse oxidativo, cascata de inflamação, angiogênese) que têm um papel em perpetuar comprovado o dano endoteliais vasculares e células musculares lisas da mãe. Mais pesquisa é necessária em grandes estudos clínicos e experimentais que ampliem o conhecimento sobre a utilidade do ácido úrico como um biomarcador de pré-eclâmpsia/eclâmpsia para permitir a prevenção precoce e redução da prevalência.

**Palavras-chave:** ácido úrico, hiperuricemia, pré-eclâmpsia grave, a gravidez.

La preeclampsia-eclampsia se distingue por la coexistencia de hipertensión arterial sistémica (tensión arterial  $\geq 140/90$  mmHg demostrada en al menos dos lecturas con un intervalo de 4 a 6 h) casi siempre después de la vigésima semana de gestación, o antes, en las formas atípicas; o bien durante el puerperio y que puede acompañarse o no de edema generalizado o proteinuria anormal ( $> 300$  mg/24 h).<sup>1</sup> Se trata del estado hipertensivo más frecuente que complica al embarazo humano, es la primera causa de muerte materna en nuestro país<sup>2,3</sup> y la primera causa obstétrica de ingreso a unidades de cuidados intensivos.<sup>4</sup>

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) de Estados Unidos propuso, en 1992, una clasi-

ficación de los estados hipertensivos del embarazo, misma que se revisó en el 2002 y fue aceptada por la OMS en la que la preeclampsia-eclampsia es la categoría que agrupa el mayor número de pacientes.<sup>5</sup>

La preeclampsia-eclampsia es un trastorno hipertensivo de origen placentario de causa desconocida. Se han considerado diversas teorías porque ninguna, por sí misma, explica la variedad de eventos fisiopatológicos que la caracterizan. Los factores hereditarios y adquiridos, familiares, ambientales, inmunológicos e individuales parecen interactuar de diversas maneras para que aparezca la preeclampsia-eclampsia. El común denominador es la isquemia útero-placentaria a partir de una incompleta sustitución de la capa muscular de la pared de las arteriolas espirales (ramas terminales de las arterias uterinas) por parte de las células trofoblásticas en las semanas 12 a 14 y 16 a 18 de la gestación; esto ocasiona la persistencia de vasos sanguíneos de alta resistencia que aportan un flujo placentario reducido y turbulento que se traduce en hipoperfusión e isquemia de los espacios sinusoidales.<sup>6</sup> Las células que componen estos lechos sanguíneos sufren hipoxia, apoptosis y liberación secundaria de varias sustancias que se vierten al torrente circulatorio materno en donde ejercen su efecto citotóxico directo sobre las células del endotelio arteriolar y capilar, además de condicionar: vasoconstricción, fuga capilar, coagulación intravascular localizada y lesión o insuficiencia multiorgánica.<sup>6</sup>

\* Médico internista y nefrólogo.

\*\* Ginecoobstetra

Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Ginecología y Obstetricia número 3 del Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social. México, DF.

Correspondencia: Dr. Juan Gustavo Vázquez-Rodríguez. Allende 116 interior 13, colonia Centro, Texcoco 56100, Estado de México. Correo electrónico: juangustavovazquez@hotmail.com

Recibido: 1 de septiembre de 2010. Aceptado: 17 de marzo de 2011

Este artículo debe citarse como: Vázquez-Rodríguez JG, Rico-Trejo EI. Papel del ácido úrico en la preeclampsia-eclampsia. Ginecol Obstet Mex 2011;79(5):292-297.

Las principales causas de muerte materna en pacientes complicadas con preeclampsia-eclampsia son: el evento vascular cerebral de tipo hemorrágico, la coagulación intravascular diseminada y la insuficiencia orgánica múltiple.<sup>6-8</sup> En las pacientes con preeclampsia-eclampsia se han estudiado diversos biomarcadores con el propósito de elaborar un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno, establecer el diagnóstico diferencial con otros estados hipertensivos, el pronóstico de las complicaciones materno-fetales y determinar su papel etiológico y patogénico. Uno de los biomarcadores más estudiado es la concentración sanguínea elevada de ácido úrico. El objetivo de esta investigación fue revisar la información disponible del papel del ácido úrico en la preeclampsia-eclampsia.

### Hiperuricemia como criterio diagnóstico y terapéutico

El ácido úrico es un metabolito terminal de la cadena de degradación de los compuestos nucleótidos a partir de la acción de la enzima xantina-oxidasa,<sup>9</sup> cuya sobreactividad ha sido demostrada en la placenta de mujeres con preeclampsia-eclampsia.<sup>10</sup>

En mujeres con embarazo normal, la concentración sanguínea de ácido úrico es menor que en las mujeres sanas no gestantes. Esto se debe a los cambios anatómicos y fisiológicos propios de la gestación que incluyen: hiperperfusión renal a partir de la expansión del volumen plasmático y la caída de las resistencias sistémicas, con el consecuente aumento de la tasa de filtración glomerular, lo que hace posible la reducción de la concentración sanguínea, vía incremento de su excreción urinaria (Cuadro 1).<sup>11</sup> La media de la concentración sanguínea de ácido úrico en mujeres embarazadas sanas es de 3.8 mg/dL, mientras que en las gestantes complicadas con preeclampsia-eclampsia es de 6.7 mg/dL.<sup>12</sup>

En la preeclampsia-eclampsia la concentración sanguínea de ácido úrico se incrementa desde etapas más

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

La hiperuricemia de las pacientes preeclámpsicas se debe al incremento de su síntesis secundaria a la degradación de las células nucleadas, esto es, 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.<sup>6-8</sup> La reducción en la tasa de filtración glomerular puede explicar parte, pero no todos los casos de hiperuricemia en pacientes con preeclampsia-eclampsia. Otros mecanismos, como el síndrome metabólico, el daño tisular, la exagerada actividad de la cadena bioquímica del estrés oxidativo y de la cascada de la inflamación pueden ser factores facilitadores.<sup>10</sup>

La hiperuricemia severa se considera un firme criterio materno para interrumpir el embarazo e iniciar la atención del parto. Al respecto, en nuestro país, la Norma de Procedimientos en Ginecología y Obstetricia del 2002 del Instituto Nacional de Perinatología (INPER) de la Ciudad de México establece como criterio mayor para la interrupción del embarazo: la elevación del ácido úrico en sangre mayor de 1 mg/dL en 24 h o de concentraciones sanguíneas superiores a 10 mg/dL en una sola determinación, independientemente del valor previo y de la edad gestacional.<sup>13</sup> El mismo criterio se recomienda en la Norma Técnico-médica para Prevención y Manejo de la Preeclampsia-eclampsia del Instituto Mexicano del Seguro Social del año 2005<sup>14</sup> y por la Guía de Práctica Clínica para la Detección y Diagnóstico de las Enfermedades Hipertensivas del Embarazo publicada en el año 2009 por la misma institución.<sup>15</sup>

### Hiperuricemia como factor del pronóstico obstétrico

La hiperuricemia materna es uno de los factores predictores de la gravedad de la preeclampsia-eclampsia y sus complicaciones perinatales. Se asocia de manera directa proporcional con la severidad de la enfermedad y con

**Cuadro 1.** Valores de las concentraciones sanguíneas y de la excreción urinaria de ácido úrico en mujeres no embarazadas y con embarazo normal<sup>12</sup>

Estado gestacional	Concentración sanguínea de ácido úrico (mg/dL)	Excreción urinaria de ácido úrico (mg/día)
No embarazadas	3.86 ± 0.72	601 ± 130
Primer trimestre	2.72 ± 0.62	608 ± 174
Segundo trimestre	2.60 ± 0.54	926 ± 166

los pobres resultados fetales.<sup>6-8</sup> Diversos investigadores clínicos la consideran un mejor factor predictor del riesgo fetal que la presión sanguínea elevada.<sup>10,16-19</sup> Por ejemplo, las mujeres con hipertensión gestacional e hiperuricemia severa tienen mayor frecuencia de partos lejos del término, recién nacidos prematuros pequeños o muy pequeños para su edad gestacional<sup>16-19</sup> y con severo daño retiniano materno, entre otras complicaciones perinatales graves.<sup>20</sup> Además, junto con la hipertensión arterial sistémica descontrolada, la hiperuricemia extrema se vincula con uno de los posibles agentes causales de las convulsiones en pacientes preeclámplicas que evolucionan a eclampsia.<sup>18,19</sup>

Hace poco se demostró que en las pacientes con preeclampsia-eclampsia, la hiperuricemia puede incrementar la presión sanguínea, la acidosis láctica y la disfunción renal, a partir de la mayor actividad de la cadena del estrés oxidativo.<sup>10, 21</sup> Koopmans y su grupo<sup>16</sup> encontraron que el incremento del ácido úrico en la sangre de pacientes preeclámplicas se asoció con aumento casi del doble en el riesgo de complicaciones graves, como: hipertensión arterial sistémica descontrolada, eclampsia y muerte perinatal. Los autores concluyeron que la medición del ácido úrico es un examen útil para predecir complicaciones maternas en mujeres con preeclampsia. Además, recomendaron que en pacientes con hiperuricemia severa es conveniente inducir el parto debido al incremento del riesgo de graves complicaciones perinatales.

Powers y sus colaboradores<sup>17</sup> realizaron un estudio diseñado para determinar el patrón que siguen las concentraciones de ácido úrico a lo largo del embarazo y sus efectos adversos en la función renal de mujeres preeclámplicas con y sin hiperuricemia al momento del parto, en mujeres con hipertensión gestacional con hiperuricemia pero sin proteinuria y en pacientes con embarazo no complicado. Encontraron que las mujeres preeclámplicas hiperuricémicas tuvieron un aumento importante de las cifras de presión sanguínea comparado con el grupo control y con mujeres con hipertensión gestacional e hiperuricemia sin proteinuria. Las pacientes preeclámplicas con hiperuricemia al momento del parto tuvieron, además, mayor frecuencia de parto prematuro y de hijos con bajo peso al nacimiento. A partir del análisis de sus resultados, los autores sugieren que los cambios en la filtración glomerular asociados con preeclampsia quizá puedan contribuir al incremento de las concentraciones de ácido úrico al acercarse el término del embarazo, no así

en quienes padecen hiperuricemia, sobre todo al inicio del embarazo y han propuesto que la hiperuricemia puede ser algo más que un simple marcador de la severidad de la preeclampsia.

En una investigación diseñada para estudiar la relación de la hiperuricemia con la persistencia de la hipertensión arterial sistémica crónica posterior al parto en mujeres con preeclampsia-eclampsia *versus* un grupo de pacientes normotensas, Ndayambagye y sus colaboradores<sup>18</sup> compararon las concentraciones de ácido úrico, creatinina sérica, cuenta plaquetaria y proteínas plasmáticas al momento de su admisión con los valores determinados en el puerperio. Al ingreso, la media del ácido úrico en las pacientes con preeclampsia-eclampsia fue de 4.17 mg/dL *vs* 3.6 mg/dL en pacientes normotensas y a las seis semanas posparto 3.1 mg/dL *vs* 2.7 mg/dL, respectivamente. Se observó que las concentraciones de ácido úrico fueron más altas en las pacientes con preeclampsia-eclampsia que persistieron con hipertensión arterial sistémica que las pacientes normotensas. Las alteraciones en la cuenta plaquetaria y en las concentraciones de urea, creatinina sérica y en proteínas plasmáticas también fueron mayores en el grupo de pacientes preeclámplicas con descontrol persistente de la hipertensión arterial en comparación con el grupo de pacientes normotensas. En opinión de los autores, estos resultados quizá estuvieron relacionados con la disfunción renal por efecto de la preeclampsia y sugirieron que la concentración sanguínea incrementada del ácido úrico materno, más que tratarse de un marcador de severidad podría estar participando directamente como un factor causal en la patogénesis de la enfermedad.

Thangaratnam y su grupo<sup>19</sup> realizaron un estudio en pacientes preeclámplicas para determinar la utilidad del ácido úrico como factor predictor de complicaciones perinatales y concluyeron que se trata de un factor pronóstico muy pobre. Sin embargo, sus resultados han sido ampliamente cuestionados por otros expertos argumentando que la metodología aplicada no fue la adecuada ni la prescripción de los agentes antihipertensivos y de esteroides, que pudieron haber modificado la frecuencia y gravedad de las complicaciones materno-fetales.

En relación con la vía de interrupción del embarazo, Gown y sus colaboradores<sup>22</sup> encontraron una frecuencia hasta de 33% respecto de la práctica de cesárea, lo que concuerda con los resultados de otros estudios, como el de Chamy y su grupo,<sup>23</sup> quienes estudiaron el perfil clínico de

un grupo de mujeres embarazadas con preeclampsia con el de un grupo de pacientes con embarazo no complicado. Estos autores encontraron una correlación negativa de la hiperuricemia con la corta edad gestacional y una correlación positiva con la necesidad de admisión de los recién nacidos a la unidad de cuidados intensivos neonatales.

### Hiperuricemia como factor patogénico

El mecanismo por el que la hiperuricemia puede contribuir a la aparición de preeclampsia-eclampsia no se ha definido con claridad. Su participación puede coexistir simultáneamente o no con varios procesos. Bainbridge y sus colaboradores<sup>21</sup> estudiaron el papel del ácido úrico como factor patogénico de la preeclampsia y consideraron que la hiperuricemia puede ser resultado del daño renal asociado con la hipertensión, lo que puede explicar la enfermedad renal permanente y los efectos adversos en los resultados fetales. Laughon y su grupo<sup>24</sup> estudiaron el papel patogénico del ácido úrico en el contexto del síndrome metabólico y la génesis de la preeclampsia-eclampsia a partir del concepto de la resistencia periférica a la insulina como un mecanismo común de ambas enfermedades y como una posible explicación del bajo peso de los productos de madres que incluso cursaron su embarazo normotensas. Los autores han encontrado que la hiperuricemia en solitario o en acción conjunta con otros biomarcadores del síndrome metabólico que coexisten alrededor de la vigésima octava semana de gestación se relacionan con aumento del riesgo para preeclampsia-eclampsia. La asociación de hiperuricemia con bajo peso al nacer de los hijos de madres preeclámpicas no es tan clara como en las pacientes embarazadas con resistencia periférica a la insulina. 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 niños pequeños para la edad gestacional.<sup>24</sup> Si bien existe evidencia de que la hiperuricemia es un factor causal, el mecanismo por el que el control de la resistencia periférica a la insulina puede atenuar estos efectos no está definido.

Finalmente, Kang y sus colaboradores<sup>25</sup> demostraron, en preparaciones *in vitro* de tejidos, que el ácido úrico puede lesionar directamente las células endoteliales lo que, en un organismo completo, puede contribuir a la aparición o agravamiento de la hipertensión arterial

sistémica o dañar la estructura de los vasos sanguíneos de la placenta e, incluso, del feto. Cada vez existen más pruebas de que el ácido úrico puede alterar directamente la función de las células endoteliales; por ejemplo, Waring y su grupo<sup>26</sup> reportaron que la infusión de ácido úrico (2 mg/dL) en el brazo bloquea la vasodilatación inducida por la acetilcolina. Las concentraciones de ácido úrico también correlacionan inversamente con las mediciones plasmáticas de óxido nítrico<sup>27</sup> y la disminución del ácido úrico con alopurinol en pacientes con diabetes e insuficiencia cardíaca congestiva resultó en mejoramiento de la vasodilatación dependiente del endotelio.<sup>28,29</sup>

La hiperuricemia experimental inducida con ácido oxónico en ratas causa una rápida disminución de los nitritos plasmáticos, que puede prevenirse con alopurinol.<sup>30</sup> El ácido úrico inhibe la producción de óxido nítrico por las células endoteliales de la vena umbilical humana en cultivo.<sup>31</sup> El ácido úrico también estimula la proliferación de las células vasculares del músculo liso y la cascada de la inflamación directamente por un mecanismo que implica una vía de captación de transportadores de aniones orgánicos, la activación de proteínas-cinasas que promueven la actividad mitogénica (Erk y p38), factores de transcripción nuclear (AP-1 y NF-κB), estimulación de la enzima COX-2 y la producción de factores de crecimiento (factor de crecimiento derivado de las plaquetas) y quimocinas (proteína-1 quimiotáctica de los monocitos).<sup>32,33</sup> Además, Lam y sus colaboradores<sup>34</sup> demostraron que las altas concentraciones de ácido úrico claramente reducen la captura de los aminoácidos por la placenta, un mecanismo que puede contribuir a la aparición y aceleramiento de la lesión de los vasos placentarios y sistémicos.

### CONCLUSIONES

Permanecen vigentes muchos retos acerca de la predicción, prevención y tratamiento de pacientes con preeclampsia-eclampsia y sus complicaciones perinatales. Hace falta más investigación clínica en gran escala y estudios experimentales que amplíen nuestros conocimientos respecto de la utilidad del ácido úrico como biomarcador de la enfermedad que permitan la prevención temprana y ayuden a reducir la prevalencia de esta alteración que, inequívocamente, está asociada con evolución adversa del embarazo.



## REFERENCIAS

1. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(Suppl 1):S1-S22.
2. Díaz-Chavarría DF. Mortalidad materna, una tarea inconclusa. México. Fundar, Centro de Análisis e Investigación, 2006. También disponible electrónicamente en: [www.fundar.org.mx](http://www.fundar.org.mx)
3. Búsqueda intencionada de muertes maternas en México. Informe 2008. México. Dirección General de Información en Salud. Secretaría de Salud. 2010. También disponible electrónicamente en: <http://www.cemese.salud.gob.mx/mdex.html>, en <http://www.dgis.salud.gob.mx> y en <http://www.sinais.salud.gob.mx>
4. Bourjeily G, Millar M. Obstetric disorders in the UCI. *Clin Chest Med* 2009;30:89-102.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Practice bulletin No. 33. *Obstet Gynecol* 2002;99:159-167.
6. Pridjian G, Puschett JB. Preeclampsia. Part 1: Clinical and pathophysiologic considerations. *Obstet Gynecol Surv* 2002;57:598-618.
7. Briones GJC. Preeclampsia-eclampsia. México: Distribuidora y Editora Mexicana, 2000.
8. Vázquez RJG. Hipertensión arterial por preeclampsia-eclampsia. México: Prado, 2007.
9. Voet D, Voet JG, Pratt CW. Degradación de nucleótidos. *Fundamentos de Bioquímica*, 2ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana, 2007.
10. Rajasingam D, Seed PT, Briley AL. A prospective study of pregnancy outcome and biomarkers of oxidative stress in nulliparous obese women. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:395-399.
11. Chesnutt AN. Physiology of normal pregnancy. *Crit Care Clin* 2004;20:609-615.
12. 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* 1966;19:501-503.
13. Norma y Procedimientos de Ginecología y Obstetricia. México. Instituto Nacional de Perinatología (INPER), 2002.
14. Norma Técnico Médico para la Prevención y Manejo de la Preeclampsia-Eclampsia. México. Dirección General de Prestaciones Médicas. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), 2005.
15. Guías de Práctica Clínica. Detección y Diagnóstico de Enfermedades Hipertensivas del Embarazo. México. Dirección General de Prestaciones Médicas. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), 2009.
16. Koopmans CM, Van Pampus MG, Groen H, Aarnoudse JG, et al. Accuracy of serum uric acid as a predictive test for maternal complications in pre-eclampsia: bivariate meta-analysis and decision analysis. *Eur J Obstet Gyn Reprod Biol* 2009;146:8-14.
17. Powers RW, Bodnar LM, Ness RB, Cooper KM, et al. Uric acid concentrations in early pregnancy among preeclamptic women with gestational hyperuricemia at delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194: 160-168.
18. Ndayambage EBC, Nakalembe M, Kaye DK. Factors associated with persistent hypertension after puerperium among women with preeclampsia-eclampsia in Mulago Hospital, Uganda. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2010;5:10-12.
19. Thangaratinam S, Ismail KMK, Sharp S, Coomarasamy A, Khan KS. Accuracy of serum uric acid in predicting complications of pre-eclampsia: a systematic review. *BJOG* 2006;113:369-378.
20. Gupta A, Kaliaperumal S, Setia S, Suchi ST, Rao VA. Retinopathy in preeclampsia: association with birth weight and uric acid level. *Retina* 2008;28:1104-1110.
21. Bainbridge SA, Roberts JM. Uric acid as a pathogenic factor in preeclampsia. *Placenta* 2008;29 (Suppl):S67-S72.
22. Gown V, Al-Zakwani I. Prevalence of cesarean delivery in preeclamptic patients with elevated uric acid. *Hypertension in pregnancy* 2010;29:231-235.
23. Chamy PV, Madrid AE, Aránguiz GN, Guerra HV, y col. Perfil clínico de embarazadas con preeclampsia y embarazo no complicado. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2004;69:361-367.
24. Laughon SK, Catov J, Roberts JM. Uric acid concentrations are associated with insulin resistance and birthweight in normotensive pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201(582):1-6.
25. Kang DH, Finch J, Nakagawa T, Karumanchi SA, et al. Uric acid, endothelial dysfunction and pre-eclampsia: searching for a pathogenetic link. *J Hypert* 2004;22:229-235.
26. Waring WS, Webb DJ, Maxwell SRJ. Effect of local hyperuricemia on endothelial function in the human forearm vascular bed. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:511-516.
27. Kanabrocki EL, Third JL, Ryan MD, Nemchausk BA, et al. Circadian relationship of serum uric acid and nitric oxide. *JAMA* 2000;283:2240-2241.
28. Butler R, Morris AD, Belch JFF, Hill A, Struthers AD. Allopurinol normalizes endothelial dysfunction in type 2 diabetics with mild hypertension. *Hypertension* 2000;35:746-751.
29. Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M, Leyva-Leon F, et al. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002;105:2619-2624.
30. Finch JL, Mu W, Parra G, Feig DL, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction in rats (abstracts). *J Am Soc Nephrol* 2003;14:143A.
31. Kang DH, Yoo ES, Kim MY, Park JE, et al. Uric acid induces C-reactive protein expression via upregulation of angiotensin type I receptor in vascular endothelial and smooth muscle cells (abstract). *J Am Soc Nephrol* 2003;14:136A.
32. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, Watanabe S, Han L, Mazzali M, et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:2888-2897.
33. Kanellis J, Watanabe S, Li JH, Kang DH, Li P, Nakagawa T, et al. Uric acid stimulates MCP-1 production in vascular smooth muscle cells via MAPK and COX-2. *Hypertension*. 2003;41:1287-93.
34. Lam Ch, Lim KH, Kang DH, Karumanchi SA. Uric acid and preeclampsia. *Semin Nephrol* 2005;25:56-60.