



Correlación de la concentración sérica de ácido úrico en pacientes con preeclampsia severa en la unidad de cuidados intensivos

Yescas-Osorio IN, Razo-Solano R, Ávila-Esquível JF, Cejudo-Álvarez J, Elizalde-Valdés VM, Herrera-Villalobos JE, Hernández-Valencia M

Resumen

OBJETIVOS: determinar si las concentraciones séricas de ácido úrico se correlacionan con la preeclampsia severa, exponer la presentación clínica, morbilidad y mortalidad materno y fetal en pacientes hospitalizadas en la unidad de cuidados intensivos.

MATERIAL Y MÉTODOS: estudio transversal, retrolectivo y descriptivo al que se incluyeron pacientes con embarazo mayor de 20 semanas de gestación, con reporte de concentraciones séricas de ácido úrico al ingreso al hospital, con diagnóstico establecido de preeclampsia severa e ingresadas a la unidad de cuidados intensivos. Los datos se reunieron en una hoja de Excel 2010 y el análisis estadístico se efectuó en el programa SPSS para Windows, V19.0.

RESULTADOS: se consultaron los registros de 72 pacientes; las embarazadas normotensas tuvieron concentraciones significativamente más bajas de ácido úrico: 3.6 ± 0.4 mg/dL que las mujeres con preeclampsia severa: 6.3 ± 1.4 mg/dL ($p<0.001$). Con respecto a la manifestación clínica, el vasoespasmo y la epigastralgia se relacionaron con la hiperuricemia y los datos de severidad estudiados, como el daño renal agudo con la consecuente correspondencia directa con la mortalidad materna. En el pronóstico fetal se observó una correlación negativa en la calificación APGAR de mayor importancia a los 5 minutos.

CONCLUSIONES: se identificó 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. Por lo tanto, la elevación del ácido úrico puede ser una herramienta pronóstica de fácil determinación que permite identificar a las pacientes con preeclampsia asociada con mayores complicaciones materno-fetales.

PALABRAS CLAVE: hiperuricemia, preeclampsia severa, mortalidad materna

Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital General de Ecatepec Dr. José Ma. Rodríguez, ISEM, Estado de México, Unidad de Investigación en Enfermedades Endocrinas, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México.

Recibido: enero 2017

Aceptado: marzo 2017

Correspondencia

Marcelino Hernández Valencia
mhernandezvalencia@prodigy.net.mx

Este artículo debe citarse como

Yescas-Osorio IN, Razo-Solano R, Ávila-Esquível 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 Obstet Mex. 2017 junio;85(6):347-354.

Ginecol Obstet Mex. 2017 Jun;85(6):347-354.

Correlation of serum uric acid concentration in patients with severe preeclampsia in the intensive care unit

Yescas-Osorio IN, Razo-Solano R, Ávila-Esquível JF, Cejudo-Álvarez J, Elizalde-Valdés VM, Herrera-Villalobos JE, Hernández-Valencia M

Abstract

BACKGROUND: Severe preeclampsia as a public health problem is a multifactorial and several events that result in highly lethal episodes of obstetric emergencies. In Mexico according to data reported by the INEGI, preeclampsia had a frequency until 35.6%. Maternal death is an indicator of impact and quality of obstetric care and is associated with failures in the health care and preventable deaths are up 80%. Prevention is most important to prevent complications, as well biochemical markers as risk factors like uric acid to known is modified levels in this obstetric complication.

OBJECTIVES: To determine whether serum uric acid levels correlate with the presence of severe preeclampsia, as well as their clinical presentation, and maternal morbidity and fetal mortality in patients hospitalized in the intensive care unit.

MATERIALS AND METHODS: A cross-sectional study, retrospective, descriptive was carried-out. Were included pregnancies higher than 20 weeks with reports of serum measurement of uric acid at hospitalization, with an established diagnosis of severe preeclampsia were admitted to the service of intensive care unit. Statistical analysis was performed using Microsoft Excel 2010 and the Statistical program SPSS for Windows version 19.0.

RESULTS: Were included 72 patients in the present study, pregnant normotensive patients had significantly lower uric acid 3.6 ± 0.4 mg/dL compared with the study group with severe preeclampsia 6.3 ± 1.4 mg/dL ($p < 0.001$). With regard to the clinical manifestation the vasospasm and the epigastralgia were related with the hyperuricemia; as well as the studied data of severity, as the acute renal damage with the consequent direct correspondence in the maternal mortality. In relation to the fetal pronostic a negative correlation is observed in the qualification APGAR with more importance to the 5 minutes.

CONCLUSIONS: In this study, a statistically significant relationship between high levels of uric acid in the presence of preeclampsia was identified. With respect to the clinical presentation of data presentation and epigastralgia vasospasm they are related to hyperuricemia, and is associated with poor perinatal and maternal outcomes. Thus, the elevation of uric acid could be a prognostic tool for easy determination that would identify a group of patients with severe preeclampsia associated with higher damage.

KEY WORDS: Hyperuricemia; Severe preeclampsia; Maternal mortality

Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital General de Ecatepec Dr. José Ma. Rodríguez, ISEM, Estado de México, Unidad de Investigación en Enfermedades Endocrinas, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México.

Correspondence

Marcelino Hernández Valencia
mhernandezvalencia@prodigy.net.mx



ANTECEDENTES

Los trastornos hipertensivos del embarazo son una causa importante de morbilidad y mortalidad materna y perinatal en el mundo; en particular, la preeclampsia ocasiona 50,000 muertes maternas al año. De acuerdo con datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) cada siete minutos muere una mujer como consecuencia de la preeclampsia.¹ En México, según el Instituto Nacional de Geografía y Estadística (INEGI), el porcentaje de mujeres con preeclampsia-eclampsia es de entre 32.8% y 35.6%,² que representan 2.1 millones de embarazos anuales de los que 300,000 tienen complicaciones obstétricas.³ Además, es la principal causa de nacimiento pretérmino por indicación médica y, cuando se asocia con desprendimiento prematuro de placenta normoinserta y restricción del crecimiento intrauterino, se elevan la morbilidad y mortalidad perinatal y las secuelas a largo plazo.⁴

Se manifiesta como un síndrome de afectación multisistémica caracterizado por vasoconstricción, cambios metabólicos, disfunción endotelial, activación de la cascada de la coagulación e incremento de la inflamación.⁵ Aparece después de la vigésima semana de gestación, durante el parto o en las primeras seis semanas después de éste. El cuadro clínico se caracteriza por hipertensión arterial $\geq 140-90$ mmHg, acompañada de proteinuria mayor de 300 mg en recolección de orina de 24 horas. Es frecuente que, además, coexistan: cefalea, acúfenos, fosfeno, edema, dolor abdominal o alteraciones de laboratorio. En caso de embarazo múltiple, enfermedad trofoblástica gestacional o hidrops puede iniciarse antes de las 20 semanas.^{6,7}

Se han descrito innumerables factores de riesgo, entre ellos los relacionados con la predisposición materna a la enfermedad cardiovascular, edad avanzada, hipertensión crónica, diabetes tipo

2, obesidad y antecedentes familiares de preeclampsia; los relacionados con el embarazo *per se*, tamaño excesivo de la placenta y elevada ganancia de peso durante el embarazo; y los de índole inmunológica, primiparidad, cambio en la paternidad, poco tiempo de cohabitación-relaciones-vida sexual y uso de anticonceptivos de barrera. Se asocia con daño endotelial y, por lo tanto, puede haber manifestaciones prácticamente en todos los aparatos y sistemas, y el feto no es la excepción.^{8,9}

En gestaciones normales, las concentraciones séricas de ácido úrico disminuyen en 25 a 35% como consecuencia de la expansión de la volemia, incremento del flujo sanguíneo renal, velocidad de filtración glomerular y por la acción uricosúrica del estrógeno. Sin embargo, hacia el final de la gestación las concentraciones séricas de ácido úrico aumentan hasta alcanzar valores similares a los de las mujeres no embarazadas. Este incremento puede deberse a la producción fetal aumentada, a la disminución de la fracción unida a la albúmina y a la menor cantidad de excreción renal.¹⁰⁻¹²

La hiperuricemia que se observa en la preeclampsia puede deberse al incremento en la liberación de purinas relacionadas y de fragmentos celulares en el plasma o a la disminución en la excreción tubular renal, o al aumento del estrés oxidativo y de especies reactivas de oxígeno.^{13,14} La utilidad clínica de las variaciones en la concentración del ácido úrico para monitorear la hipertensión gestacional se ha subestimado, debido a que las mediciones se efectúan al comienzo o al final del embarazo, luego de la aparición de los síntomas en la madre.

La asociación de la hiperuricemia con la preeclampsia se conoce desde 1917 y la relación entre el grado de hiperuricemia y la severidad de la preeclampsia se describió en 1934.^{15,16} El metabolismo celular normal incluye la degra-

dación de las purinas del material genómico, producción de xantina e hipoxantina, lo que posteriormente lleva a la producción de ácido úrico por la oxidasa-deshidrogenasa de xantina. La oxidasa-deshidrogenasa de xantina degrada las purinas, las xantinas y la hipoxantina en el ácido úrico. En ciertas afecciones, como la isquemia, reperfusión e hipoxia se incrementa la conversión de la forma deshidrogenasa a la oxidada. El aumento de la conversión a oxidasa promueve la producción de formas reactivas de oxígeno.^{17,18}

Se han llevado a cabo múltiples estudios acerca del papel del ácido úrico en la preeclampsia sin que hasta ahora se haya esclarecido por completo su participación en su fisiopatología y evolución clínica. La relación entre ácido úrico e hipertensión arterial no relacionada con el embarazo está perfectamente establecida, por lo que además de considerarse un biomarcador de la hipertensión, también se le asigna un papel decisivo en la morbilidad materna. Por lo anterior, se emprendió este estudio para establecer la relación entre ambos padecimientos, con el objetivo de determinar si la concentración sérica de ácido úrico se relaciona con la preeclampsia severa, además de evaluar las manifestaciones clínicas, morbilidad y mortalidad materno-fetal de pacientes hospitalizadas en una unidad de cuidados intensivos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio transversal, retrolectivo y descriptivo de pacientes del Hospital General de Ecatepec Dr. José María Rodríguez, con embarazo mayor de 20 semanas de gestación, con reporte de medición sérica de ácido úrico al ingreso hospitalario, con diagnóstico establecido de preeclampsia severa e ingresadas en la unidad de cuidados intensivos. La fuente de información fueron los datos asentados en los expedientes de las pacientes ingresadas al servicio durante el año 2015.

Criterios de inclusión: tener documentación de las mediciones de la tensión arterial, concentraciones de ácido úrico, variables obstétricas generales, clínicas, de laboratorio y las relacionadas con la finalización del embarazo establecidas al ingreso de la paciente al hospital.

Criterios de exclusión: pacientes con embarazo menor de 20 semanas de gestación, con enfermedades concomitantes (diabetes, hipertensión crónica, enfermedad renal previa) o inmunológicas establecidas, y las que no cumplieron con los criterios diagnósticos de preeclampsia o no contaban con la información completa de las variables en estudio.

El diagnóstico de hiperuricemia en las embarazadas se estableció con la existencia de concentración de ácido úrico de 4.5 mg/dL o 300 µmol/L, o la elevación de, al menos, una desviación estándar por encima de la media, tomando en consideración la edad gestacional.¹⁷

Los datos de todas las variables del estudio se reunieron, para su análisis, en una hoja de Excel 2010. Ambos grupos se integraron según sus características, basadas en los criterios de inclusión para el grupo con preeclampsia; el grupo control lo integraron pacientes con cifras tensionales normales durante el seguimiento de control prenatal, de quienes se calcularon: medidas de tendencia central y de dispersión, con promedio y desviación estándar para las variables cuantitativas y proporciones para variables cualitativas. Para identificar la normalidad se utilizaron las pruebas de Kolmogrov-Smirnov y t de Student para evaluar las diferencias de medias de la variable ácido úrico, por su distribución normal en todos los grupos analizados, excepto en los de defunción materna, donde se desconoció su distribución pero que, por el teorema del límite central, también se aplicó la misma prueba. Para evaluar la correlación con las concentraciones de ácido úrico se utilizó el test de Spearman



para las variables con distribución diferente a la normal (TGO, TGP, DHL, creatinina, bilirrubina indirecta, Apgar al primero y cinco minutos) o prueba de Pearson para las demás variables con distribución normal. El valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

La captura en la base de datos, el análisis de frecuencias simples, la recodificación y el cruce de variables se realizaron en el programa Microsoft Excell 2010 y la base de datos se transfirió al programa estadístico SPSS para Windows versión 19.0, para el desarrollo del análisis estadístico.

El estudio se basó en las leyes y principios éticos nacionales e internacionales, expresamente establecidos para este tipo de investigación.

RESULTADOS

Las concentraciones séricas de ácido úrico en las pacientes con preeclampsia severa fueron de 6.3 ± 1.4 mg/dL, y en 91.7% fueron mayores de 4.5 mg/dL al momento del ingreso al hospital, *versus* las del grupo control normotensas: 3.6 ± 0.4 mg/dL que fueron significativamente más bajas ($p < 0.001$). La edad de las pacientes estudiadas fue de 27.2 ± 8.2 para el grupo de preeclampsia severa y de 25.2 ± 3.1 para el grupo control.

Al comparar las variables de estudio mediante el análisis de medias se encontraron diferencias estadísticas entre la concentración de ácido úrico y los síntomas de vasoespasmo, de la misma forma con la epigastralgia, contrario a las categorías de tensión arterial donde no hubo correlación. Además, se encontraron diferencias entre las pacientes con lesión renal aguda y las que fallecieron, pero no entre las categorías del síndrome HELLP ni de eclampsia. La lesión renal aguda y la defunción se relacionan con las concentraciones elevadas de ácido úrico. No se encontraron diferencias en las mujeres con mortinato. **Cuadro 1**

Cuadro 1. Correlación de medias entre ácido úrico y las variables de estudio al considerar las manifestaciones clínicas de desenlace de la preeclampsia severa

Variable	$M \pm DE$	p
Vasoespasmo	6.3 ± 1.4	0.01 *
Epigastralgia	6.5 ± 1.7	0.02 *
Presión arterial	6.0 ± 1.3	0.83
Lesión renal aguda	7.2 ± 2.3	0.01 *
Eclampsia	7.9 ± 3.1	0.30
Defunción	12.4 ± 1.0	0.001 *
Muerte perinatal	7.5 ± 4.2	0.58

p^* = diferencia estadística

El tamaño de muestra se calculó tomando en cuenta que en el año 2014, en la unidad de cuidados intensivos, se registraron 98 casos de preeclampsia severa y, según la bibliografía, la desviación estándar esperada de la variable ácido úrico en este grupo de pacientes es de 1.5,¹⁷ con un IC95% y precisión de 0.1; el tamaño de muestra mínimo resultante fue de 68 casos. La correlación estadística del ácido úrico con las calificaciones de APGAR en los recién nacidos vivos demostró una correlación negativa baja, pero significativa al primer minuto (**Figura 1**). También se observó una correlación negativa, moderadamente significativa, al quinto minuto. Al analizar la correlación entre las concentraciones de ácido úrico y los parámetros de

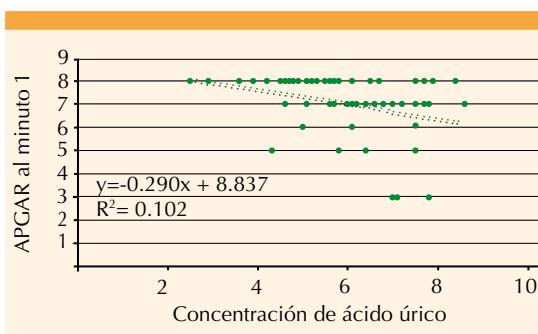


Figura 1. A mayores concentraciones de ácido úrico, menores calificaciones de APGAR al primer minuto.

laboratorio específicos de la función renal se observó una correlación positiva, moderadamente significativa con las concentraciones de creatinina (**Figura 2**), al igual que una correlación positiva baja pero significativa con las concentraciones de urea (**Figura 3**). En relación con los otros parámetros de laboratorio no se observó alguna correlación significativa directa. (**Cuadro 2**)

DISCUSIÓN

El ácido úrico es el producto final del metabolismo de las purinas, que se excreta en la orina, con

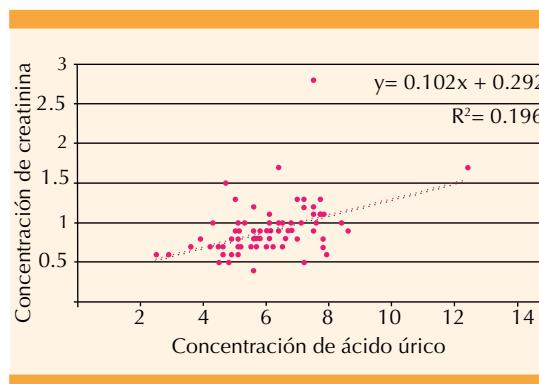


Figura 2. Se observa una correlación positiva entre las concentraciones de ácido úrico y la creatinina sérica.

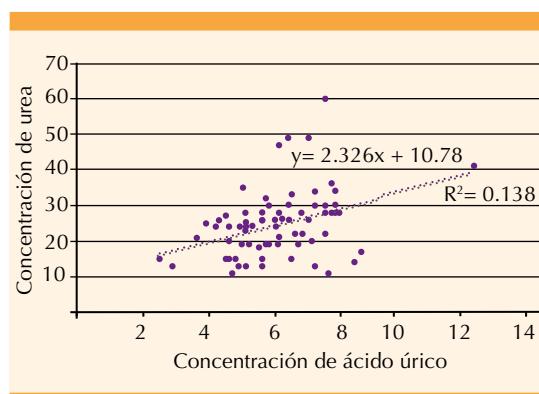


Figura 3. Ante mayores concentraciones de ácido úrico, correlación más estrecha con mayores concentraciones de urea sérica.

Cuadro 2. Correlación de ácido úrico con las pruebas de laboratorio maternas, respuesta de adaptación del recién nacido a través del coeficiente de correlación en preeclampsia severa

Variable	Coeficiente de correlación	p
Creatinina	0.476	0.001 *
Urea	0.373	0.001 *
TGO	- 0.044	0.716
TGP	- 0.095	0.431
DHL	0.280	0.818
Bilirrubina indirecta	- 0.013	0.913
Plaquetas	- 0.213	0.072
APGAR 1 minuto	- 0.364	0.002 *
APGAR 2 minutos	- 0.415	0.001 *

p* = diferencia estadística

(-) = correlación negativa

dificultad debido a su relativa insolubilidad. El aumento en las concentraciones de ácido úrico es indicativo de una alteración renal cuando otros productos metabólicos finales, como la creatinina y la urea plasmática, permanecen en límites normales.¹⁷

Puesto que en la preeclampsia existe un vaso-espasmo generalizado, el flujo sanguíneo hacia el riñón se reduce, se origina un daño y se altera la función renal. Esto da como resultado que las concentraciones de ácido úrico se incrementen, por la excreción defectuosa; esto es un indicador de disfunción renal.¹³ El mecanismo que origina la hipertensión en humanos sigue sin conocerse, pero la evidencia indica que el ácido úrico juega un papel importante porque sus concentraciones se correlacionan con la renina plasmática. En la población general la hiperuricemia predice la aparición de hipertensión, y el ácido úrico es un predictor independiente de la progresión de ciertas enfermedades renales.¹⁴

En comparación con nuestro estudio, que mostró una correlación positiva con la creatinina y urea,



hubo una diferencia significativa en relación con la insuficiencia renal aguda; otros ensayos han reportado¹⁰ una débil correlación entre las concentraciones de ácido úrico, la presión arterial y el peso del recién nacido. Es indudable que la utilidad de la medición de las concentraciones de ácido úrico en la preeclampsia está limitada. La hiperuricemia grave no tiene efectos en la madre, aunque sí se registran muertes intrauterinas con concentraciones de ácido úrico normales (4.3 mg/dL).⁸ Por esto es difícil demostrar que la concentración de ácido úrico es un buen predictor de la resultante adversa materna y fetal. En nuestro estudio, por los casos de muerte fetal y materna, sólo se encontró diferencia estadísticamente significativa en la segunda, no así en la mortalidad perinatal ni en la presión arterial materna.

En la preeclampsia, el recambio celular y la degradación del ATP tienen mayor incremento,¹² lo mismo en la liberación de células trofoblásticas, que es evidente en la sangre materna y en los pulmones de las pacientes con preeclampsia determinados durante la autopsia. El tejido trofoblástico parece suministrar una fuente adicional de purinas para la oxidasa-deshidrogenasa de xantina. Más aún, la alteración de la placental, característica de la preeclampsia, agudiza la reducción de la perfusión placentaria e incrementa la actividad de la oxidasa-deshidrogenasa de xantina. Estas propuestas son consistentes con el incremento de la adenosina en la placenta de las mujeres con preeclampsia,⁹ lo que lleva a una disminución del reciclado del ATP.

El incremento en las concentraciones de adenosina no está uniformemente distribuido en la placenta, porque es focal, lo que quizá refleje el estrechamiento u obliteración local de las arterias espirales que llegan a la placenta. El feto también es una fuente sustancial de sustrato para la oxidasa-deshidrogenasa de xantina. La reducción del flujo sanguíneo placentario disminuye el

aporte de nutrientes y oxígeno hacia el feto con posterior hipoxia. Los estudios en fetos hipóxicos indican un incremento de la concentración de los metabolitos de purina en los recién nacidos y algunos informes han considerado que son marcadores de asfixia y de potenciales complicaciones fetales.¹⁸

Entre las múltiples causas conocidas que pueden modificar la puntuación de APGAR, también se ha establecido que la hipoxantina puede cruzar la placenta y suministrar un sustrato para la formación de ácido úrico. Sin embargo, hace poco se concluyó que el ácido úrico es un predictor pobre en el control de las complicaciones perinatales,¹³ por lo que solo puede inferirse en contraste con los resultados obtenidos en nuestro estudio, donde se observa una correlación negativa del valor del ácido úrico en suero materno con la calificación de APGAR; esto no resulta concluyente porque no se hicieron determinaciones en sangre de cordón umbilical que puedan demostrar el origen fetal.

Si bien se han efectuado numerosos estudios, diferentes pruebas clínicas, biofísicas o bioquímicas la mayor parte han sido inconsistentes o contradictorias y casi todas de poca confiabilidad o no aplicables en la práctica clínica, sobre todo al considerar que la asociación entre las concentraciones elevadas de ácido úrico y la preeclampsia se conoce desde inicios del siglo XX. Muchos autores han establecido este marcador de gravedad cuando los síntomas se manifiestan, pero su utilidad clínica aún está en consideración.⁶

Por lo anterior, es necesario estudiar la dinámica del ácido úrico durante el curso del embarazo para poder determinar si el incremento periódico de las concentraciones séricas de éste podría ser de utilidad para definir un grupo con mayor riesgo de preeclampsia antes de que se evidencien sus manifestaciones clínicas.

CONCLUSIONES

Con base en los resultados de este ensayo puede concluirse que sí existe correlación entre las concentraciones elevadas de ácido úrico y la preeclampsia severa; estas concentraciones son un marcador bioquímico vinculado con mal pronóstico materno y fetal. Quedan muchas interrogantes pendientes en torno de las implicaciones fisiopatológicas en la madre y el feto con la elevación de purinas y ácido úrico que requieren ser resueltas. Permanecerán pendientes muchos retos acerca de la predicción, prevención y tratamiento de las pacientes con preeclampsia y sus complicaciones perinatales. Se requieren más estudios experimentales y clínicos a gran escala 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.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. WHO Recomendaciones de la prevención y tratamiento de la preeclampsia y la eclampsia. Organización Mundial de la Salud 2011. WHO/HRH/11.30.
2. SINA VE/DGE/Salud/Sistema de Muertes Maternas/Información al 26 de Agosto 2012-2013.
3. Observatorio de Mortalidad Materna en México: www.omm.org.mx
4. Guía de Práctica Clínica. Atención integral de Preeclampsia en el segundo y tercer concentraciones de atención. México: Secretaría de Salud; 2008.
5. Valencia OJ, Zárate A, Saucedo R, Hernández-Valencia M, Cruz-Durán JG, Puello-Tamara E, Arechavaleta-Velasco F. Implicaciones clínicas de la investigación básica de la preeclampsia: tolerancia inmunológica. *Ginecol Obstet Mex* 2015;83:505-514.
6. Llanes MR, Tuuli MG, Rampersad R, Stamilio D. Perinatal outcomes in women with preeclampsia and superimposed preeclampsia: do they differ?. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:508-510.
7. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25:391-394.
8. Backes CH, Markham K, Moorehead P, Cordero L, Nankervis CA, Giannone PJ. Maternal preeclampsia and neonatal outcomes. *J Pregnancy* 2011;2011:1-7.
9. Young BC, Levine RJ, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. *Annu Rev Pathol* 2010;5: 173-192.
10. Laughon SK, Catov J. First trimester uric acid and adverse pregnancy outcomes. *Am J Hypertens* 2011;24:489-495.
11. Johnson RK, Kanbay M. Uric acid: A clinically useful marker to distinguish preeclampsia from gestacional hypertension. *2011;58:548-549.*
12. Alcalino H, Greig D, Castro P, Verdejo H, Mellado R, García L, Díaz-Araya G, Quiroga C, Chiong M, Lavandero S. Ácido úrico: una molécula con acciones paradójicas en la insuficiencia cardiaca. *Rev med Chile* 2011;139:505-515.
13. Hawkins TL, Roberts JM, Mangos GJ, Davis GK, Roberts LM, Brown MA. Plasma uric acid remains a marker of poor outcome in hypertensive pregnancy: a retrospective cohort study. *BJOG* 2012; 119: 484-492.
14. Bainbridge SA, Roberts JM. Uric acid as a pathogenic factor in preeclampsia. *Placenta* 2008; 29: S67-72.
15. Levin SK, Catov J, Powers RW, Roberts JM, Gandley RE. First trimester uric acid and adverse pregnancy outcomes. *Am J Hypertens* 2011; 24: 489-495.
16. Main EK. Maternal mortality: new strategies for measurement and prevention. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010; 22:511-513.
17. Reyna-Villasmil E. Concentraciones de ácido úrico en pacientes con preeclampsia y eclampsia. *Clin Invest Gin Obst.* 2008;35:160-165.
18. Abalos E, Cuesta C, Gross AL. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 170:1-8.