

Concentraciones de ácido úrico en pacientes con preeclampsia y eclampsia

E. Reyna-Villasmil, J. Mejía-Montilla, N. Reyna-Villasmil, D. Torres-Cepeda, E. Peña-Paredes, M. Colmenares-Vega, O. Delgado-Delgado e I. Sabatini-Sáez

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Maternidad Dr. Nerio Bellosio. Hospital Central Dr. Urquinaona. Maracaibo. Estado Zulia. Venezuela.

ABSTRACT

Objective: To establish uric acid concentrations in preeclamptic and eclamptic patients.

Material and methods: This study included 30 patients with mild preeclampsia (group A), 30 patients with severe preeclampsia (group B) and 30 patients with eclampsia (group C). Controls were selected because they had a similar age and body mass index to patients in the study groups and consisted of 35 healthy pregnant women (group D). Blood samples for uric acid determination were collected from all patients before delivery and immediately after diagnosis in the study groups.

Results: Statistically significant differences were found in gestational age at delivery in groups B and C with respect to the control group and in mean values of systolic and diastolic blood pressure between the three study groups and controls ($P < .05$). Plasma uric acid concentrations showed statistically significant differences in groups A, B and C compared with normotensive controls ($P < .05$). A significant positive correlation was found with 24-hour proteinuria, alanine-aminotransferase, aspartate-aminotransferase and lactic dehydrogenase ($P < .05$). A significant negative correlation was found with platelets ($P < .05$).

Conclusions: Uric acid concentrations are increased in patients with preeclampsia and eclampsia compared with those in normotensive pregnant controls.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión durante el embarazo tiene una marcada influencia en la morbilidad y mortalidad materna y fetal^{1,2}. Hay evidencia de que la alteración en la invasión trofoblástica en las arteriolas espirales ma-

ternas desempeña un papel importante en la patogé- nia. Esta remodelación incompleta de la pared de las arterias espirales ocurre entre las 16 y 20 semanas del embarazo como resultado de una falla en la segunda ola de invasión trofoblástica^{2,3}.

El diagnóstico de la preeclampsia en sus fases ini- ciales puede ser difícil debido a que el único signo clí- nico es la hipertensión. Se han realizado muchos in- tentos para encontrar una prueba clínica y bioquímica al principio del embarazo, ya que los mecanismos pa- togénicos de la preeclampsia son totalmente diferentes de los de otras alteraciones del embarazo, y la fisiopa- tología de la preeclampsia incluye el daño endotelial⁴.

Aproximadamente un 30-60% de las preeclámpti- cas muestran evidencias de afección renal con con- centraciones elevadas de ácido úrico y creatinina⁵. Hay una asociación entre las concentraciones eleva- das de ácido úrico y la preeclampsia/eclampsia, y se ha sugerido que las concentraciones de ácido úrico son el indicador más sensitivo de preeclampsia y eclampsia disponibles para los clínicos⁶. Se descono- ce si la causa del incremento de la concentración de ácido úrico en la preeclampsia es secundaria a un ver- dadero daño tubular debido a la vasoconstricción e is- quemia vascular, o a una adaptación funcional pura a la hipovolemia bien reconocida que produce la enfer- medad^{7,8}. Muchos investigadores han documentado la correlación entre la hiperuricemia, la gravedad de la enfermedad y la morbilidad neonatal, y encontraron que el ácido úrico era un predictor de bajo peso al na- cer mejor que otros parámetros⁹⁻¹².

La prueba más antigua, y probablemente la más es- tudiada, diferente de la determinación de la proteinu- ria, es la concentración de ácido úrico¹³. A pesar del gran número de informes sobre el ácido úrico en las preeclámpticas, se conocen pocos datos con relación a las concentraciones del ácido úrico y la gravedad de la preeclampsia.

El objetivo de la investigación fue establecer las concentraciones de ácido úrico en pacientes con pree- clampsia y eclampsia.

Aceptado para su publicación el 5 de marzo de 2008.

MATERIAL Y MÉTODO

Se seleccionó a un total de 125 pacientes. Se incluyó a 30 pacientes con preeclampsia leve (grupo A), 30 pacientes con preeclampsia grave (grupo B) y 30 pacientes con eclampsia (grupo C). El grupo control fue seleccionado por tener una edad y un índice de masa corporal similares a los de los grupos en estudio, y consistió en 35 mujeres embarazadas sanas (grupo D). Todas las pacientes eran primigestas.

La preeclampsia leve se definió como la presión arterial sistólica de 140 mmHg o más, o presión arterial diastólica de 90 mmHg o más, confirmada por 6 h o más de diferencia, mientras que la proteinuria se definió como 300 mg o más de proteína en una muestra de 24 h, o 1-2 cruces de proteinuria en un examen cualitativo después de las 20 semanas de gestación. La preeclampsia grave se definió cuando la presión arterial diastólica se situaba por encima de 110 mmHg o la presión arterial sistólica era de 160 mmHg o más, junto con 3 cruces de proteinuria en un examen cualitativo o por lo menos 3 g en una muestra de orina de 24 h, presencia de cefalea, alteraciones visuales, dolor abdominal, oliguria (menos de 500 ml/24 h), hiperbilirrubinemia, elevación de las concentraciones séricas de creatinina (mayor de 1,0 mg/dl), trombocitopenia (menos de 150.000 μ l) y elevación de las concentraciones de las transaminasas después de las 20 semanas de gestación. La eclampsia se definió como la aparición de convulsiones o coma en pacientes con signos y síntomas de preeclampsia. La presión arterial se midió en posición sentada después de 15 min de descanso.

Los criterios de exclusión fueron antecedentes de enfermedad hipertensiva preexistente, enfermedad cardíaca o renal, diabetes mellitus, embarazo múltiple y tratamiento con medicamentos que puedan alterar el metabolismo del ácido úrico. Los embarazos fueron interrumpidos al completar las 36 semanas o debido a fallos en el tratamiento, como presión arterial no controlada a pesar del tratamiento antihipertensivo adecuado, cefalea persistente, dolor epigástrico o debido al desarrollo de cualquier complicación como sangrado vaginal, rotura de membranas, sufrimiento fetal o restricción del crecimiento intrauterino.

Las muestras de sangre se recolectaron en todas las pacientes antes del parto e inmediatamente después del diagnóstico en los grupos de estudio fueron tomadas de la vena antecubital y se las dejó coagular a temperatura ambiente. Posteriormente fueron centrifugadas y almacenadas a -80°C . Todas las mediciones fueron hechas por duplicado y el promedio de las 2 mediciones fue el resultado final. El análisis de

ácido úrico plasmático se realizó por el método urica-peroxidasa usando un autoanalizador. La variación intraensayo de las pruebas de ácido úrico fue del 8,8%.

A todas las pacientes se les solicitó tomar muestras de orina de 24 h. La prueba se realizó de la siguiente forma: al despertar la paciente, la primera orina de la mañana debía ser descartada y se inició la recolección de orina a partir de la segunda micción del día. La muestra final fue la primera micción del día siguiente. Las concentraciones de proteínas urinarias se midieron usando el método del ácido sulfosalicílico usando un autoanalizador.

Los embarazos fueron interrumpidos al completar las 36 semanas o debido a fallos en el tratamiento, como presión arterial no controlada a pesar del tratamiento antihipertensivo adecuado, cefalea persistente, dolor epigástrico o debido al desarrollo de cualquier complicación como sangrado vaginal, rotura de membranas, sufrimiento fetal o restricción del crecimiento intrauterino.

Los valores obtenidos se presentaron como promedio \pm desviación estándar. Las variables categóricas fueron analizadas con la prueba exacta de Fischer. La prueba ANOVA se utilizó para el análisis de los grupos para comparar las variables continuas. Cuando hubo diferencias significativas entre los grupos, los resultados se analizaron con la prueba de Bonferroni-Duncan. Los coeficientes de correlación se evaluaron usando la prueba de Pearson. Se consideró $p < 0,05$ como estadísticamente significativa.

RESULTADOS

Las características demográficas de los 4 grupos se muestran en la tabla I. Se observaron diferencias significativas en la edad gestacional en el momento del parto de los grupos B y C, comparado con el grupo control, y en los promedios de presión arterial sistólica y diastólica entre los 3 grupos de pacientes en estudio y los controles ($p < 0,05$). No se encontraron diferencias entre la edad materna y el índice de masa corporal entre los grupos ($p > 0,05$).

Los parámetros de laboratorio se muestran en la tabla II. Las concentraciones de ácido úrico plasmática mostraron diferencias estadísticamente significativas en las pacientes del grupo A ($5,9 \pm 1,1$ mg/dl), B ($7,1 \pm 1,5$ mg/dl) y C ($8,6 \pm 0,9$ mg/dl) comparado con las controles normotensas ($3,6 \pm 0,4$ mg/dl; $p < 0,05$).

Las pacientes con preeclampsia grave presentaron las mayores concentraciones de hemoglobina de los 4 grupos estudiados, diferencia que fue estadísticamente significativa comparada con las controles ($p < 0,05$).

TABLA I. Características demográficas

	GRUPO A PREECLÁMPTICAS LEVES (N = 30)	GRUPO B PREECLÁMPTICAS SEVERAS (N = 30)	GRUPO C ECLÁMPTICAS (N = 30)	GRUPO D CONTROLES NORMOTENSAS (N = 30)
Edad materna, años	20,4 ± 2,2	20,2 ± 2,6	20,7 ± 3,2	18,3 ± 1,8
Edad gestacional al momento del parto, semanas	37,0 ± 1,6	34,2 ± 1,4*	34,7 ± 1,9*	37,7 ± 1,8
Índice de masa corporal	27,9 ± 1,2	27,4 ± 1,2	27,1 ± 0,8	27,6 ± 0,8
Presión arterial, mmHg				
Sistólica	136,0 ± 6,8*	152,3 ± 7,7*	142,3 ± 13,3*	104,9 ± 6,6
Diastólica	97,6 ± 5,1*	110,3 ± 6,1*	109,13 ± 6,9*	73,9 ± 7,7

*p < 0,05 comparado con los controles.

TABLA II. Parámetros de laboratorio

	GRUPO A PREECLÁMPTICAS LEVES (N = 30)	GRUPO B PREECLÁMPTICAS SEVERAS (N = 30)	GRUPO C ECLÁMPTICAS (N = 30)	GRUPO D CONTROLES NORMOTENSAS (N = 30)
Hemoglobina, g/dl	10,3 +/- 1,0	11,9 +/- 1,6*	9,4 +/- 0,9	10,1 +/- 1,5
Plaquetas, µl	199.000 +/- 29.914*	149.000 +/- 41.262*	138.343 +/- 28.945*	252.000 +/- 32.335
AST, U/dl	31,3 +/- 10,0	133,1 +/- 46,3*	170,7 +/- 60,3*	23,8 +/- 5,1
ALT, U/dl	20,8 +/- 5,0	148,4 +/- 46,9*	137,9 +/- 33,1*	18,9 +/- 0,4
LDH, U/dl	614,8 +/- 97,6	1.169,3 +/- 181,1*	1.733,8 +/- 641,2*	531,8 +/- 64,0
Creatinina, mg/dl	0,8 +/- 0,2	0,9 +/- 0,6	1,0 +/- 0,3*	0,7 +/- 0,2
Proteinuria, g en 24 h	1,7 +/- 0,6*	4,6 +/- 0,8*	6,2 +/- 1,1*	0,2 +/- 0,1
Acido úrico, mg/dl	5,9 +/- 1,1*	7,1 +/- 1,5*	8,6 +/- 0,9*	3,6 +/- 0,4

*p < 0,05 comparado con los controles.

ALT: alanina-aminotransferasa; AST: aspartato-aminotransferasa; LDH: lactato deshidrogenasa.

Las preeclámpticas graves y las eclámpticas presentaron valores más altos de transaminasas y lactato deshidrogenasa (LDH) comparado con las controles (p < 0,05). Las concentraciones de plaquetas fueron significativamente menores en los 3 grupos de estudio comparado con los controles (p < 0,05).

Las concentraciones de creatinina sérica fueron estadísticamente superiores en las eclámpticas comparadas con las controles normotensas (p < 0,05). En las preeclámpticas leves y graves no se observaron diferencias estadísticamente significativas (p > 0,05). Los pacientes en los 3 grupos de estudio presentaron valores de proteinuria en 24 h significativamente superiores a las controles (p < 0,05).

Al analizar la correlación entre el ácido úrico y los diferentes parámetros de laboratorio (tabla III), se observó una fuerte correlación positiva significativa con la proteinuria en 24 h (r = 0,765; p < 0,05) y alanina-aminotransferasa (ALT) (r = 0,708; p < 0,05), una moderada correlación positiva con aspartato-aminotransferasa (AST) (r = 0,593; p < 0,05) y LDH (r = 0,587; p < 0,05). También se observó una moderada correlación negativa significativa con las plaquetas (r = -0,623; p < 0,05).

TABLA III. Correlación entre las concentraciones de homocisteína y los parámetros de laboratorio

	CORRELACIÓN (r)	p
Proteinuria	0,765	< 0,05
ALT	0,708	< 0,05
AST	0,593	< 0,05
LDH	0,587	< 0,05
Creatinina	0,378	< 0,05
Hemoglobina	0,003	ns
Plaquetas	-0,623	< 0,05

DISCUSIÓN

En el presente estudio, las pacientes embarazadas normotensas presentaron concentraciones significativamente más bajas de ácido úrico en comparación con los grupos de pacientes preeclámpticas y eclámpticas.

El ácido úrico es el producto final del metabolismo de las purinas en humanos y otros primates. En otras especies el ácido úrico es posteriormente degradado en alantoina y urea. La oxidasa/deshidrogenasa de xantina degrada las purinas, las xantinas y la hipoxan-

tina en ácido úrico. La oxidasa/deshidrogenasa de xantina tiene 2 formas: una (xantina deshidrogenasa) requiere el dinucleótido nicotinamida-adenina, y la otra (xantina oxidasa) necesita oxígeno. La xantina deshidrogenasa produce ácido úrico y reduce el dinucleótido nicotinamida-adenina, y la xantina oxidasa produce ácido úrico y superóxido. Las 2 formas de la enzima coexisten in vivo¹⁴.

El ácido úrico es excretado a través del riñón con dificultad debido a su relativa insolubilidad. Un aumento en las concentraciones de ácido úrico puede indicar alteración renal cuando otros productos metabólicos finales, como la creatinina y la urea plasmática, permanecen en rangos normales. Éste es secretado en forma primaria en los túbulos distales y es dependiente del flujo sanguíneo renal. En la preeclampsia, debido a que existe un vasospasmo generalizado, se produce una reducción del flujo sanguíneo hacia el riñón, lo que causa daño y alteración de la función¹⁴. Esta situación da como resultado que las concentraciones de ácido úrico se incrementen por la excreción defectuosa, por lo que altas concentraciones de ácido úrico son un indicador de disfunción renal¹⁵. El mecanismo por el que causa la hipertensión en humanos aún es desconocido, pero la evidencia indica que el ácido úrico desempeña un papel importante, ya que las concentraciones de ácido úrico se correlacionan con la renina plasmática¹⁴. La hiperuricemia predice la aparición de hipertensión en la población general, y el ácido úrico es un predictor independiente de la progresión de ciertas enfermedades renales¹⁶.

El metabolismo celular normal incluye degradación de las purinas del material geonómico, producción de xantina e hipoxantina, lo que posteriormente lleva a la producción de ácido úrico por la oxidasa/deshidrogenasa de xantina. Con ciertas condiciones, entre las que se incluyen la isquemia, la reperfusión¹⁷⁻¹⁹ y la hipoxia²⁰, se produce un incremento en la conversión de la forma deshidrogenasa a la oxidada. El incremento a la conversión a la forma oxidada promueve la producción de formas reactivas de oxígeno²¹.

El ácido úrico estimula directamente las células lisas musculares vasculares y la inflamación por un mecanismo involucrado en la recaptación por transportadores aniónicos orgánicos, 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 quimocinas^{14,15,22,23}. Estos mecanismos proinflamatorios y vasoconstrictivos parecerían ser contradictorios, ya que el ácido úrico puede tener una función antioxidante e inhibidora de los peroxinitros²⁴. Sin embargo, el ácido úrico actúa como un an-

tioxidante, ya que perdería un radical, que es por sí mismo un antioxidante. El radical reacciona rápidamente con sustancias como el ácido ascórbico y produce regeneración del ácido úrico. Sin embargo, si las concentraciones de ácido ascórbico son bajas, el radical urato podría acumularse con efectos prooxidante. Por tanto, es posible que el ácido úrico pueda contribuir a la lesión vascular y renal en las mujeres preeclámpticas²⁵⁻²⁷.

Algunos investigadores han demostrado una fuerte asociación entre la hiperuricemia y la enfermedad^{9-11,28}. D'Anna et al²⁹ encontraron una débil correlación entre las concentraciones de ácido úrico, la presión arterial y el peso del recién nacido. Concluyeron que la utilidad de la medición de las concentraciones de ácido úrico en la preeclampsia está limitada. Briceño et al³⁰ expresaron que la hiperuricemia grave no tiene efectos en la madre, además de la presencia de muertes intrauterinas con concentraciones de ácido úrico normales (4,3 mg/dl). Por ello es difícil demostrar qué concentración de ácido úrico es un buen predictor de la resultante materna y fetal.

La placenta es un órgano celular con algunas células que se transforman rápidamente. Por tanto, es una fuente rica en purinas para la generación de ácido úrico por la oxidasa/deshidrogenasa de xantina. Altas concentraciones de hipoxantina están presentes en la sangre periférica durante el embarazo³¹ y esas altas concentraciones de purinas están presentes en las arterias y las venas uterinas. Éstas disminuyen tras la aceleración de la degradación del adenosín trifosfato (ATP) durante el parto. En la preeclampsia, el recambio celular y la degradación del ATP presentan un mayor incremento³². El incremento de la liberación de células trofoblásticas es evidente en la sangre materna³³ y en los pulmones de las pacientes preeclámpticas durante la autopsia³⁴. La presencia de tejido trofoblástico parece suministrar una fuente adicional de purinas para la oxidasa/deshidrogenasa de xantina. Más aun, la alteración de la placentación característica de la preeclampsia llevaría a reducción de la perfusión placentaria^{32,35} e incrementa la actividad de la oxidasa/deshidrogenasa de xantina. Estos postulados son consistentes con un incremento de la adenosina en la placenta de las preeclámpticas³⁶, lo que lleva a una disminución del reciclado del ATP. El incremento en las concentraciones de adenosina no está uniformemente distribuido en la placenta, ya que es focal, lo que quizá refleje el estrechamiento u obliteración local de las arterias espirales que llegan a la placenta^{37,38}.

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^{31,39-41} y algunos informes han considerado que son marcadores de asfixia y potenciales complicaciones fetales⁴². La hipoxantina puede cruzar la placenta⁴³ y suministrar un sustrato para la formación de ácido úrico.

Se concluye que hay un incremento en las concentraciones de ácido úrico en pacientes con preeclampsia y eclampsia comparado con embarazadas normotensas controles.

RESUMEN

Objetivo: Establecer las concentraciones de ácido úrico en pacientes con preeclampsia y eclampsia.

Material y métodos: Se incluyó a 30 pacientes con preeclampsia leve (grupo A), 30 pacientes con preeclampsia grave (grupo B) y 30 pacientes con eclampsia (grupo C). El grupo control fue seleccionado por tener una edad y un índice de masa corporal similares a los de los grupos en estudio y consistió en 35 embarazadas sanas (grupo D). Las muestras de sangre para la determinación de ácido úrico se recolectaron en todas las pacientes antes del parto e inmediatamente después del diagnóstico en los grupos de estudio.

Resultados: Se observaron diferencias significativas en la edad gestacional en el momento del parto entre los grupos B y C comparado con el grupo control, y en los promedios de presión arterial sistólica y diastólica entre los 3 grupos de pacientes en estudio y los controles ($p < 0,05$). Las concentraciones de ácido úrico plasmáticas mostraron diferencias estadísticamente significativas en las pacientes del grupo A, B y C, comparado con las controles normotensas ($p < 0,05$). Se observó una correlación positiva significativa con la proteinuria en 24 h, alanina-aminotransferasa, aspartato-aminotransferasa y lactato deshidrogenasa ($p < 0,05$). También se observó una correlación negativa significativa con las plaquetas ($p < 0,05$).

Conclusiones: Existe un incremento en las concentraciones de ácido úrico en pacientes con preeclampsia y eclampsia comparado con embarazadas normotensas controles.

BIBLIOGRAFÍA

- Karthikeyan V, Lip G. Hypertension in pregnancy: pathophysiology and management strategies. *Curr Pharm Des.* 2007;13:2567-79.
- Ramanathan J, Bennett K. Pre-eclampsia: fluids, drugs, and anesthetic management. *Anesthesiol Clin North Am.* 2003;21:145-63.
- Granger J, Alexander B, Llinas M, Bennett W, Khalil R. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Hypertension.* 2001;38:718-22.
- Pober J, Sessa W. Evolving functions of endothelial cells in inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2007;7:803-15.
- Vincelot A, Nathan N, Collet D, Mehaddi Y, Grandchamp P, Julia A. Platelet function during pregnancy: an evaluation using the PFA-100 analyser. *Br J Anaesth.* 2001;87:890-3.
- Shah D. The role of RAS in the pathogenesis of preeclampsia. *Curr Hypertens Rep.* 2006;8:144-52.
- Hiault C, Dequiedt P, Benoit O, Dognin C, Monnier J, Cotteel M, et al. Postpartum renal cortical necrosis. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 1982;11:839-48.
- Díaz J, De Gordón G, Hernández L, Medina R. Acute kidney insufficiency of obstetric origin. Experience at the Santo Tomas Hospital (1966-1981). *Rev Med Panama.* 1990; 15:35-41.
- Yücesoy G, Ozkan S, Bodur H, Tan T, Caliskan E, Vural B, et al. Maternal and perinatal outcome in pregnancies complicated with hypertensive disorder of pregnancy: a seven year experience of a tertiary care center. *Arch Gynecol Obstet.* 2005;273:43-49.
- Mustaphi R, Gopalan S, Dhaliwal L, Sarkar A. Hyperuricemia and perinatal outcome in pregnancy induced hypertension. *J Indian Med Assoc.* 1994;92:331-2.
- Odendaal H, Pienaar M. Are high uric acid levels in patients with early pre-eclampsia an indication for delivery? *S Afr Med J.* 1997;87:213-8.
- Schuster E, Weppelmann B. Plasma urate measurements and fetal outcome in preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest.* 1981;12:162-7.
- Erusalimsky J, Moncada S. Nitric oxide and mitochondrial signaling: from physiology to pathophysiology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:2524-31.
- Mazzali M, Hughes J, Kim Y, Jefferson J, Kang D, Gordon K, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystalindependent mechanism. *Hypertension.* 2001;38:1101-6.
- Mazzali M, Kanellis J, Han L, Feng L, Xia Y, Chen Q, et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2002;282:F991-7.
- Johnson R, Kang D, Feig D. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension.* 2003;41:1183-90.
- Chambers D, Parks D, Patterson G, Roy R, McCord J, Yoshida S, et al. Xanthine oxidase as a source of free radical damage in myocardial ischemia. *J Mol Cell Cardiol.* 1985; 17:145-52.
- Gupta P, Matsushita M, Oda K, Nishikimi N, Sakurai T, Nimura Y. Attenuation of renal ischemia-reperfusion injury in rats by allopurinol and prostaglandin E1. *Eur Surg Res.* 1998;30:102-7.
- Sussman M, Bulkley G. Oxygen-derived free radicals in reperfusion injury. *Methods Enzymol.* 1990;186:711-23.
- Glantzounis G, Tsimoyiannis E, Kappas A, Galaris D. Uric acid and oxidative stress. *Curr Pharm Des.* 2005;11:4145-51.
- Kooij A. A re-evaluation of the tissue distribution and physiology of xanthine oxidoreductase. *Histochem J.* 1994;26: 889-915.
- Nakagawa T, Mazzali M, Kang D, Kanellis J, Watanabe S, Sánchez-Lozada L, et al. Hyperuricemia causes glomerular hypertrophy in the rat. *Am J Nephrol.* 2003;23:2-7.
- Sánchez-Lozada L, Tapia E, Avila-Casado C, Soto V, Franco M, Santamaria J, et al. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2002;283:F1105-10.

24. Squadrito G, Cueto R, Splenser A, Valavanidis A, Zhang H, Uppu R, et al. Reaction of uric acid with peroxynitrite and implications for the mechanism of neuroprotection by uric acid. *Arch Biochem Biophys.* 2000;376:333-7.
25. Maples K, Mason R. Free radical metabolite of uric acid. *J Biol Chem.* 1988;263:1709-12.
26. Sevanian A, Davies K, Hochstein P. Serum urate as an antioxidant for ascorbic acid. *Am J Clin Nutr.* 1991;54:1129-34.
27. Abuja P. Ascorbate prevents prooxidant effects of urate in oxidation of human low density lipoprotein. *FEBS Lett.* 1999;446:305-8.
28. Shah D, Reed G. Parameters associated with adverse perinatal outcome in hypertensive pregnancies. *J Hum Hypertens.* 1996;10:511-5.
29. D'Anna R, Baviera G, Scilipoti A, Leonardi I, Leo R. The clinical utility of serum uric acid measurements in preeclampsia and transient hypertension in pregnancy. *Panminerva Med.* 2000;42:101-3.
30. Briceño-Pérez C, Briceño-Sanabria L. Evidence-based obstetric conduct. Severe preeclampsia: aggressive or expectant management. *Ginecol Obstet Mex.* 2007;75:95-103.
31. Rogers M, Wang W, Mongelli M, Pang C, Duley J, Chang A. Lipid peroxidation in cord blood at birth: a marker of fetal hypoxia during labour. *Gynecol Obstet Invest.* 1997;44:229-33.
32. McMaster M, Zhou Y, Fisher S. Abnormal placentation and the syndrome of preeclampsia. *Semin Nephrol.* 2004;24:540-7.
33. Kharfi A, Giguère Y, Sapin V, Massé J, Dastugue B, Forest J. Trophoblastic remodeling in normal and preeclamptic pregnancies: implication of cytokines. *Clin Biochem.* 2003;36:323-31.
34. Gonçalves-Marcos I. Pregnancy and lungs. *Rev Port Pneumol.* 2007;13:213-37.
35. Coelho T, Sass N, Camano L, Moron A, Mattar R, Stávale J, et al. Microvessel density in the placental bed among preeclampsia patients. *Sao Paulo Med J.* 2006;124:96-100.
36. Maguire M, Szabó I, Valkó I, Finley B, Bennett T. Simultaneous measurement of adenosine and hypoxanthine in human umbilical cord plasma using reversed-phase high-performance liquid chromatography with photodiode-array detection and on-line validation of peak purity. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* 1998;707:33-41.
37. Wiley D, Szabo I, Maguire M, Finley B, Bennett T. Measurement of hypoxanthine and xanthine in late-gestation human amniotic fluid by reversed-phase high-performance liquid chromatography with photodiode-array detection. *J Chromatogr.* 1990;30:73-86.
38. Mei D, Gross G, Nithipatikom K. Simultaneous determination of adenosine, inosine, hypoxanthine, xanthine, and uric acid in microdialysis samples using microbore column high-performance liquid chromatography with a diode array detector. *Anal Biochem.* 1996;15:34-9.
39. Issel E, Lun A, Pohle R, Gross J. The relationship of hypoxia to hypoxanthine concentration during pregnancy and delivery. *J Perinat Med.* 1988;16:99-107.
40. Grune T, Mueller R, Jakstadt M, Schmidt H, Siems W. Is hypoxanthine a useful marker of perinatal hypoxia? *Adv Exp Med Biol.* 1994;370:295-8.
41. Stípek S, Měchurová A, Novák L, Trojan S. Hypoxanthine in diagnosis, prognosis and pathogeny of hypoxic injury. *Biomed Biochim Acta.* 1989;48:S194-9.
42. Pietz J, Guttenberg N, Gluck L. Hypoxanthine: a marker for asphyxia. *Obstet Gynecol.* 1988;72:762-6.
43. Marín J, Macías R, Briz O, Pérez M, Serrano M. Molecular bases of the excretion of fetal bile acids and pigments through the fetal liver-placenta-maternal liver pathway. *Ann Hepatol.* 2005;4:70-6.