



# Diferencias en el patrón de síntesis de factores vasoactivos en la hipertensión gestacional y en la preeclampsia

M.<sup>a</sup> J. Ruiz Álvarez\*, H. Bouarich\*\*, S. Oñate\*\*\*, D. Rodríguez Puyol\*\* y I. Arribas\*

\*Análisis Clínicos. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. \*\*Nefrología. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. \*\*\*Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Príncipe de Asturias.

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** La Hipertensión gestacional —HG— y la preeclampsia —P— son estados hipertensivos del embarazo cuyo mecanismo patogénico no se conoce. Este estudio pretende definir patrones de comportamiento que expliquen el origen de las diferencias entre embarazadas hipertensas y con preeclampsia mediante el análisis de determinados factores vasoactivos.

**Diseño del estudio:** Estudio caso-control basado en casos incidentes.

**Material y métodos:** Se seleccionaron de forma consecutiva dos grupos de pacientes, HG (n = 21) y P (n = 21). Por cada paciente problema se incluyó una gestante normal de similar edad y semana de gestación. Se obtuvieron dos grupos control, uno con respecto al grupo de pacientes HG y otro en relación a las pacientes P. A cada mujer se le realizó estudio de bioquímica, hemograma, coagulación, y cuantificación de los factores vasoactivos endotelina, nitritos y GMPc, así como la excreción urinaria de adrenalina y noradrenalina. Se compararon los resultados de cada grupo de pacientes (HG y P) con su respectivo grupo control.

**Resultados:** La tensión arterial sistólica y diastólica fueron superiores en las pacientes con hipertensión (HG y P) en comparación con sus controles. Igualmente, en las pacientes con HG y en las P se observó un aumento de las concentraciones plasmáticas de endotelina y GMPc. Las pacientes con HG mostraron una eliminación urinaria disminuida de noradrenalina e incrementada de adrenalina, así como una mayor concentración plasmática de nitritos que su grupo control. En las pacientes con P no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la eliminación urinaria de catecolaminas ni en la concentración de nitritos en relación con sus controles.

**Conclusiones:** Existen diferencias relevantes en el patrón de síntesis de mediadores vasoactivos en la HG y la P. Estas diferencias condicionarían una perfusión tisular disminuida en la preeclampsia y podrían contribuir a la génesis de las alteraciones renales de este proceso.

Palabras clave: **Endotelina. Nitritos. GMPc. Catecolaminas. Hipertensión gestacional. Preeclampsia.**

## DIFFERENCES IN THE SYNTHESIS PATTERN OF VASOACTIVE FACTORS IN GESTATIONAL HYPERTENSION AND PREECLAMPSIA

### SUMMARY

**Background and objective:** *The gestational hypertension —HG— and preeclampsia —P— are hypertensive diseases whose pathogenic mechanism has not been determined yet. The aim of this work is to define some patterns of vasoactive factors release that allow to explain the origin of the differences between both entities.*

**Design:** *Prospective case-control study.*

**Material and methods:** *Two groups of target patients were consecutively selected, GH (n = 21) and P patients (n = 21). Every patient was matched with a pregnant of similar age and week of pregnancy. Two control groups were obtained, one respect to the GH and another one respect to the P group. A biochemistry, blood cell count, coagulation and quantification of vasoactive factors endothelin, nitrites and GMPc were performed in every woman. Results of GH and P groups were compared with their respective control group with the paired Student's t Test.*

**Results:** *Both systolic and diastolic arterial pressures were higher in hypertensive pregnant (GH and P) than in their respective controls. Moreover, blood endothelin and GMPc were higher in GH and P. GH pregnant showed decreased norepinephrine and increased epinephrine urinary excretion, as well as an increased plasma nitrites concentration than control group. P patients did not show statistically significant differences in catecholamines urinary excretion nor in plasma nitrites concentration respect their control group.*

**Conclusion:** *There are relevant differences in the synthesis patterns of vasoactive factors between gestational hypertension and preeclampsia. These differences could account for a decreased tissue perfusion in preeclampsia and could also contribute to the genesis of the renal dysfunction of this entity.*

Key words: **Endothelin. Nitrites. GMPc. Catecholamines. Gestational hypertension. Preeclampsia.**

### INTRODUCCIÓN

Bajo el término «estados hipertensivos del embarazo» se agrupan varias entidades, a saber, hipertensión gestacional, preeclampsia, hipertensión crónica y preeclampsia sobreañadida a hipertensión crónica. Constituyen un 10-15% de todos los embarazos<sup>1</sup>. Según el «Committee on Terminology of The American College of Obstetricians and Gynaecologists» el diagnóstico de hipertensión en el embarazo se puede efectuar ante la aparición de al menos una de las siguientes alteraciones, aumento de 30 mmHg o más sobre la tensión arterial sistólica habitual, aumento de 15 mmHg o más sobre la tensión arterial diastólica habitual, una tensión arterial sistólica mayor o igual a 140 mmHg o una tensión arterial diastólica mayor o igual a 90 mmHg, siempre que la presión o su aumento sean sostenidos y observados en 2 ocasiones separadas al menos de 6 horas<sup>1,2</sup>. Se entiende como hipertensión gestacional (HG) la aparición de HTA en una mujer previamente normotensa, en el embarazo, parto o puerperio inmediato, sin edema generalizado ni proteinuria, con retorno a la normalidad en los primeros 10 días del puerperio. Si en

mujeres de estas características aparece proteinuria (> 300 mg/24 horas) se habla de preeclampsia (P)<sup>1,3</sup>.

Los mecanismos implicados en el desarrollo de estos estados hipertensivos han sido estudiados exhaustivamente. En las mujeres con P se han descrito alteraciones en múltiples sistemas de regulación neurohumoral de la presión arterial que podrían explicar las elevaciones de este parámetro. Así, algunos estudios han demostrado que las mujeres con P presentan una síntesis de catecolaminas superior a la de sus respectivos controles<sup>4-6</sup>. Igualmente se ha postulado que la P podría ser la consecuencia de un desequilibrio en la síntesis de factores endoteliales vasoactivos, en concreto una disminución de óxido nítrico<sup>7,8</sup> y un aumento de endotelina<sup>9-11</sup>. También se ha explorado el GMP cíclico, marcador indirecto de la actividad del propio óxido nítrico y de los péptidos natriuréticos circulantes en las pacientes con P, y se ha puesto en evidencia la disminución en la síntesis de este segundo mensajero<sup>12-14</sup>.

Sin embargo, a pesar de todos estos análisis y de muchos otros similares centrados en el estudio de otros metabolitos bioactivos, no ha sido posible determinar el mecanismo patogénico común que

permita explicar la disfunción vascular de la P. Ello ha sido debido a la falta de homogeneidad en la información generada, ya que no todos los estudios coinciden en asignar el mismo papel a los diferentes mediadores estudiados. Pero además, es muy probable que se trate de un mecanismo multifactorial, con contribuciones parciales pero no definitivas de los metabolitos vasoactivos a los que se ha hecho referencia.

En contraste con esta abundantísima información sobre la P, no existen estudios relevantes que exploren la génesis de la HG. Se ha supuesto que los mecanismos patogénicos deben ser similares, pero no se ha tratado de explicar el por qué una hipertensión que se desarrolla en el embarazo, como consecuencia de la presencia de la unidad feto-placentaria, evoluciona o no hacia la disfunción renal y, en algunos casos, a la isquemia en ciertos territorios del organismo. Los presentes estudios se diseñaron para tratar de responder a esta pregunta. Mediante el análisis de determinados factores vasoactivos, en embarazadas hipertensas y con preeclampsia, se ha tratado de definir patrones de comportamiento que permitieran explicar el origen de estas diferencias.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Sujetos

Se seleccionaron, de forma consecutiva, dos grupos de pacientes problema, pacientes con HG (n = 21) y pacientes con P (n = 21). Todas eran previamente normotensas, su edad gestacional, calculada mediante ecografía, era superior a 32 semanas y en todas ellas se detectó HTA, definida según los criterios del «Committee on Terminology of the American College of Obstetricians and Gynecologists»<sup>1</sup>. Además, las pacientes P tenían proteinuria, de acuerdo con la definición de la «Society for the Study of Hypertension in Pregnancy» y la Organización Mundial de la Salud<sup>15</sup>. Por cada paciente problema, se incluyó en el estudio la primera gestante normal revisada en la consulta que, con respecto a la problema, cumpliera las siguientes condiciones: misma semana de gestación ( $\pm 1$  semana, calculada mediante ecografía), misma edad ( $\pm 2$  años), misma paridad, similar nivel socio-económico y semejante grado de tabaquismo ( $\pm 2$  cigarrillos). Se obtuvieron así dos grupos control, uno con respecto al grupo de pacientes con HG (C-HG, n = 21), y otro en relación con las pacientes con P (C-P, n = 21). Ninguna de las mujeres incluidas en el estudio recibía tratamiento farmacológico, excepto los suplementos de hierro y vitaminas habituales del embarazo y ninguna tenía antecedentes de drogadicción. Todas dieron su consentimiento por escrito tras ser informadas y se decidió su eventual ingreso hospitalario en función de su situación clínica. Desde un punto de vista clínico, las pacientes

fueron manejadas en todo momento mediante los procedimientos habituales del servicio de Obstetricia del Hospital, si bien se realizó un estudio doppler adicional, para evaluar el flujo umbilical.

### Determinaciones

Entre las 8:00 y 9:00 horas de la mañana siguiente a la inclusión en protocolo, se obtuvieron 3 muestras de sangre y una muestra de orina. La primera muestra de sangre fue utilizada para la realización de hemograma y estudio de coagulación. En el suero de la segunda se realizaron diversas determinaciones bioquímicas (enzimas hepáticas, glucosa, ácido úrico, lípidos, proteínas totales, creatinina, urea, sodio, potasio y calcio). El plasma de la tercera se destinó a la cuantificación de endotelina, nitritos y GMPc. La orina fue destinada a la medición de adrenalina y noradrenalina, estudiándose además las concentraciones de creatinina y calcio. Acabada esta primera fase de extracciones, se recogió orina de 24 horas para evaluar el aclaramiento de creatinina, así como las eliminaciones diarias de proteínas y sodio. Las muestras que no fueron analizadas en el momento, fueron almacenadas a  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta su posterior análisis.

Los parámetros hematológicos fueron procesados por un sistema automatizado H1 (Technicon). Las cuantificaciones bioquímicas en sangre y orina se realizaron con un autoanalizador Hitachi 717 (Roche Diagnostics). Las catecolaminas se determinaron en orina de 24 horas mediante HPLC, previa extracción en una columna de intercambio catiónico. La endotelina y GMPc se determinaron mediante radioinmunoanálisis (Amersham) y los nitritos en plasma se cuantificaron mediante la reacción de Griess<sup>16</sup>.

### Análisis estadístico

Los datos se muestran como media  $\pm$  error estándar de la media (eem), mediana, rango o porcentaje, según el tipo de variable. En el caso de los valores numéricos, se comprobó que los datos seguían una distribución normal y se compararon los resultados de cada grupo de pacientes (HG o P) con su respectivo grupo control utilizando la *t* de Student pareada. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas cuando el valor de la *p* era inferior a 0,05.

## RESULTADOS

Las características generales de las pacientes y sus controles se resumen en la tabla I, no existiendo diferencias significativas en ninguno de los parámetros analizados. En lo que se refiere a las TA en el momento de inclusión en el estudio, y en concordancia con los criterios descritos *a priori*, tanto la TAS como la TAD fueron superiores en las pacientes con hipertensión (grupos HG y P), en comparación con

sus respectivos controles, normalizándose los valores tras el parto (tabla II). Aunque el diseño del estudio no permitía hacer una comparación directa entre las pacientes con sólo hipertensión y las que tenían preeclampsia, el incremento porcentual de la TA media fue comparable en ambas condiciones experimentales (HG vs C-HG: 141%. P vs C-P: 146%). En la misma tabla II se recogen los aspectos más relevantes del peri-parto. En las pacientes con preeclampsia el parto fue más precoz, adelantándose un promedio de 2 semanas con respecto a sus respectivos controles.

Los principales resultados referentes a las determinaciones bioquímicas efectuadas en las mujeres se recogen en la tabla III. Tanto en las pacientes con preeclampsia como en las hipertensas, se observó un incremento en la concentración sérica de enzimas hepáticas (GGT, GPT y FA) y triglicéridos, junto con un decremento en la excreción urinaria de calcio, estadísticamente significativos con respecto a sus controles. Por definición, las pacientes con preeclampsia tenían proteinuria, que se acompañaba de una disminución significativa de la concentración plasmática de proteínas. En el suero de estas mismas pacientes se detectaron concentraciones mayores de hemoglobina, creatinina, urea y ácido úrico, con una disminución en la natriuresis. Las pacientes hipertensas sin proteinuria no presentaban estas alteraciones.

En lo que se refiere al análisis de mediadores vasoactivos, o de metabolitos que reflejan su patrón de síntesis o de actividad, los datos se muestran en la tabla IV. Tanto en las pacientes HG como en las P se observó un aumento de las concentraciones plasmáticas de endotelina y GMPC, estadísticamente significativo en todos los casos con respecto a sus respectivos controles. En lo referente a eliminación urinaria de catecolaminas y a la concentración plasmática de nitritos, los hallazgos fueron divergentes. En las

**Tabla I.** Características generales de la población estudiada

	C-HG	HG	C-P	P
Edad (años)	28.7 ± 1.0	27.3 ± 0.9	28.7 ± 1.0	28.6 ± 1.2
Paridad (nº de hijos)	0 (0-4)	0 (0-4)	0 (0-5)	0 (0-5)
Antecedentes				
familiares de HTA	19	15	14	19
Tabaco				
(nº de cigarrillos)	1.3 ± 0.5	0.3 ± 0.2	4.8 ± 1.8	3.2 ± 1.0
Semana de estudio	36.3 ± 0.6	36.9 ± 0.6	34.9 ± 0.6	35.8 ± 0.7

**C-HG:** Grupo control de las pacientes con hipertensión gestacional. **HG:** Grupo de pacientes con hipertensión gestacional. **C-P:** Grupo control de las pacientes con preeclampsia. **P:** Grupo de pacientes con preeclampsia. Los valores se expresan como media ± eem (edad, número de cigarrillos y semana de estudio), porcentaje (antecedentes) y mediana y rango (paridad).

**Tabla II.** Parámetros materno-fetales

	C-HG	HG	C-P	P
T.A.S. (embarazo) (mmHg)	105 ± 2	141 ± 3*	103 ± 2	144 ± 2*
T.A.D. (embarazo) (mmHg)	61 ± 2	90 ± 1*	61 ± 2	93 ± 2*
T.A.S. (puerperio) (mmHg)	112 ± 2	124 ± 2	117 ± 2	123 ± 3
T.A.D. (puerperio) (mmHg)	66 ± 1	73 ± 2	69 ± 2	73 ± 2
Placenta patológica (%)	7	10	5	33*
Doppler umbilical (s/d)	2.8 ± 0.2	2.5 ± 0.2	2.9 ± 0.2	3.0 ± 0.1
Semana de parto	39.4 ± 0.6	38.0 ± 0.4*	39.1 ± 0.3	37.1 ± 0.5*
pH arteria umbilical	7.27 ± 0.01	7.29 ± 0.01	7.29 ± 0.01	7.25 ± 0.02*
pH vena umbilical	7.34 ± 0.02	7.33 ± 0.01	7.36 ± 0.02	7.30 ± 0.02*
Peso de recién nacido (g)	3173 ± 83	3152 ± 135	3126 ± 78	2564 ± 143*
Peso de placenta (g)	609 ± 46	575 ± 36	694 ± 54	507 ± 52*

**C-HG:** Grupo control de las pacientes con hipertensión gestacional. **HG:** Grupo de pacientes con hipertensión gestacional. **C-P:** Grupo control de las pacientes con preeclampsia. **P:** Grupo de pacientes con preeclampsia. **T.A.S.:** Tensión arterial sistólica; **T.A.D.:** Tensión arterial diastólica; **S/D:** Índice sístole/diástole en velocimetría doppler de arteria umbilical. Las T.A en el embarazo y los datos del doppler umbilical hacen referencia a los valores en el momento de inclusión en el estudio. Los valores se expresan como media ± eem (edad, número de cigarrillos y semana de estudio), excepto la patología placentaria que se expresa en tanto por ciento. \*p < 0.05 vs. su respectivo control.

pacientes con preeclampsia no se observaron diferencias significativas en estos parámetros, en relación con sus controles. Las pacientes hipertensas sin proteinuria mostraron una eliminación urinaria disminuida de noradrenalina e incrementada de adrenalina, así como una mayor concentración plasmática de nitritos que su grupo control.

## DISCUSIÓN

La importancia de determinados factores vasoactivos en la génesis de la HG y de la P ha sido estudiada desde hace muchos años. De hecho, a medida que se iban describiendo nuevas moléculas reguladoras de la función vascular, su posible papel en la génesis de los estados hipertensivos del embarazo ha sido analizado. A pesar de ello, no ha sido posible describir un mecanismo fisiopatológico único, por lo que el problema se sigue evaluando. No existen demasiados estudios que hayan sido diseñados para tratar de distinguir, desde el punto de vista de la patogénesis, las diferencias entre HG y P<sup>2,5,8,11,12</sup>. Por este motivo, se ha realizado el presente estudio de investigación.

**Tabla III.** Resultados de las determinaciones bioquímicas

	C-HG	HG	C-P	P
Proteinuria (mg/24h)	113 ± 15	107 ± 23	127 ± 27	2.740 ± 809*
Proteínas totales (g/dl)	6.2 ± 0.1	6.5 ± 0.2	6.2 ± 0.07	5.6 ± 0.1*
Hemoglobina (g/dl)	12.2 ± 0.1	12.5 ± 0.2	12.0 ± 0.2	12.8 ± 0.1*
fFibrinógeno (mg/dl)	538 ± 22	586 ± 34	607 ± 20	486 ± 29*
G.P.T (U/l)	14.2 ± 0.9	28.2 ± 7.4*	11.4 ± 0.6	33.5 ± 9.2*
G.G.T (U/l)	7.9 ± 0.6	14.7 ± 1.2*	7.5 ± 0.7	11.2 ± 1.3*
Fosfatasa alcalina (U/l)	252 ± 11	362 ± 21*	195 ± 10	297 ± 18*
Triglicéridos (mg/dl)	192 ± 16	278 ± 25*	176 ± 9	256 ± 22*
Creatinina (mg/dl)	0.80 ± 0.02	0.77 ± 0.02	0.79 ± 0.01	0.87 ± 0.02*
Urea (mg/dl)	24.5 ± 1.6	26.5 ± 1.4	18.8 ± 1.5	26.9 ± 1.8*
Ácido úrico (mg/dl)	4.0 ± 0.2	4.8 ± 0.3	3.6 ± 0.2	6.1 ± 0.2*
Ccr (ml/min)	84.9 ± 3.2	74.6 ± 8.2	86.9 ± 2.9	88 ± 4.6
Natriuresis (mmol/día)	122.2 ± 11.7	94.8 ± 9.9	140.6 ± 10.5	102.7 ± 11.9*
Ca/Cr	0.22 ± 0.02	0.11 ± 0.02*	0.20 ± 0.02	0.09 ± 0.02*

**C-HG:** Grupo control de las pacientes con hipertensión gestacional. **HG:** Grupo de pacientes con hipertensión gestacional. **C-P:** Grupo control de las pacientes con preeclampsia. **P:** Grupo de pacientes con preeclampsia. **G.P.T:** Glutamato-piruvato transaminasa. **G.G.T:** Gammaglutamato transaminasa. **Ccr:** Aclaramiento de creatinina. **Ca/Cr:** cociente entre las concentraciones urinarias de calcio y creatinina. Los valores se expresan como media ± eem. \*p < 0.05 vs. su respectivo control.

**Tabla IV.** Eliminación urinaria de catecolaminas y concentración plasmática de endotelina, nitritos y GMPc en los distintos grupos experimentales

	C-HG	HG	C-P	P
Noradrenalina(µg/g Cr)	37.2 ± 2.9	23.6 ± 3.2*	51 ± 4.2	43.6 ± 6.1
Adrenalina(µg/g Cr)	7.9 ± 1.2	17.9 ± 5.4*	12.3 ± 1.8	11.3 ± 1.9
Endotelina(pg/ml)	11 ± 1.0	25 ± 1.4*	9 ± 0.9	18 ± 2.4*
Nitritos(µM)	16 ± 2.5	35 ± 5.8*	14 ± 2.7	20 ± 4.8
GMPc (µM)	4.3 ± 0.4	6.1 ± 0.8*	3.7 ± 0.5	5.8 ± 0.6*

**C-HG:** Grupo control de las pacientes con hipertensión gestacional. **HG:** Grupo de pacientes con hipertensión gestacional. **C-P:** Grupo control de las pacientes con preeclampsia. **P:** Grupo de pacientes con preeclampsia. Los valores se expresan como media ± eem. \*p < 0.05 vs. su respectivo control.

Con un diseño caso-control, trata de poner en evidencia las diferencias existentes entre HG y P, en lo que se refiere a factores vasoactivos.

Gran parte de la información obtenida confirma dos hechos básicos, que la selección de pacientes ha sido correcta y que el comportamiento de las pacien-

tes con HG y P coincide con descripciones previas al respecto. Así, ambos grupos problemas mostraban unas cifras de TA superiores a los controles y, evidentemente, las pacientes con preeclampsia tenían proteinuria, una menor edad gestacional en el momento del parto, un menor peso del recién nacido y de la placenta y una ligera disminución del pH en los vasos umbilicales. Por lo demás, eran completamente comparables a sus respectivos controles.

Muchas de las alteraciones bioquímicas de las pacientes con preeclampsia se explican por la disminución relativa del volumen circulante que presentan, bien como consecuencia de la reducción en la presión oncótica plasmática bien en el contexto de una hiperpermeabilidad de la pared vascular<sup>17,18</sup>. Así, el incremento en las concentraciones plasmáticas de hemoglobina, urea y ácido úrico y la disminución de la natriuresis son, en su mayor parte, la consecuencia de la disminución del volumen plasmático con la consiguiente hipoperfusión renal<sup>19-21</sup>. Otras modificaciones bioquímicas detectadas en el grupo P, como el aumento de transaminasas o la disminución de la concentración plasmática de fibrinógeno, han sido inesperadas. Es bien conocido que las formas severas de preeclampsia cursan con consumo de fibrinógeno e hipertransaminasemia<sup>22,23</sup>, pero nuestros resultados muestran que, incluso en las fases no complicadas del proceso, se pueden detectar pequeños cambios en estos parámetros, en el rango de la normalidad, que podría preceder a la aparición de complicaciones graves.

Todas las pacientes hipertensas, con o sin proteinuria, tenían una hipertrigliceridemia y una disminución en la excreción urinaria de calcio. Se ha descrito un riesgo aumentado de preeclampsia en gestantes con hipertrigliceridemia<sup>24</sup>. En lo que se refiere a la hipocalciuria, existen opiniones contradictorias al respecto<sup>25,26</sup>, si bien es un hecho generalmente aceptado en la actualidad la asociación entre hipocalciuria y preeclampsia<sup>27</sup>. No obstante, como nuestros propios resultados indican, esta misma hipocalciuria se encuentra presente también en las pacientes con HG, lo que sugeriría una relación entre hipertensión y reducción de calcio urinario, independientemente de la presencia o no de proteinuria.

La posible importancia de determinados factores vasoactivos en la preeclampsia, a diferencia de lo que ocurriría en la hipertensión gestacional, se ha abordado desde tres puntos de vista. En primer lugar, se ha evaluado la eliminación urinaria de catecolaminas<sup>4-6,28</sup>, un reflejo más fidedigno de la síntesis diaria de estos metabolitos que el análisis de sus concentraciones en plasma. En segundo lugar, se han medido las concentraciones plasmáticas de factores endoteliales vasoactivos, concretamente endotelina y óxido nítrico<sup>2,7,8,29</sup>, mediante la cuantificación directa de la proteína inmunorreactiva en el primer caso y anali-

zando los nitritos en el segundo. Finalmente, se ha utilizado la concentración plasmática de GMPc como un indicador indirecto del efecto de factores vasodilatadores activadores de guanilato ciclasas, como el propio óxido nítrico o los péptidos natriuréticos<sup>12-14</sup>. Estos mediadores se han seleccionado asumiendo que todos estos factores han sido implicados en la génesis de la preeclampsia.

En este estudio se han detectado importantes diferencias entre los grupos HG y P, con respecto a sus controles. En concreto, en las pacientes con HG, se observó una disminución significativa en la eliminación urinaria de noradrenalina, un incremento en la de adrenalina y unas concentraciones elevadas de nitritos en sangre periférica, cambios que no se detectaron en las pacientes con preeclampsia. Estos hallazgos podrían justificar importantes diferencias en la perfusión tisular en todos los territorios vasculares, incluido el riñón, lo que podría condicionar la presencia de alteraciones estructurales y funcionales a ese nivel, con el desarrollo de proteinuria y aparición de preeclampsia. Los cambios observados en las concentraciones plasmáticas de endotelina y de GMPc fueron comparables en ambos grupos problema.

En resumen, nuestros resultados sugieren que existen diferencias relevantes en el patrón de síntesis de mediadores vasoactivos en la HG y la P. Estas diferencias, que condicionarían una perfusión tisular disminuida en la preeclampsia, podrían contribuir a la génesis de las alteraciones renales de este proceso.

## BIBLIOGRAFÍA

- ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 77 (1): 67-75, 2002 Apr.
- Yamamoto T, Suzuki Y, Kojima K, Suzumori K: Reduced flow-mediated vasodilation is not due to a decrease in production of nitric oxide in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 192 (2): 558-63, 2005 Feb.
- Karumanchi SA, Maynard SE, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP: Preeclampsia: a renal perspective. *Kidney International* 67: 2101-2113, 2005.
- Yoneyama Y, Suzuki S, Sawa R, Yoneyama K, Power GG, Araki T: Increased plasma adenosine concentrations and the severity of preeclampsia. *Obstet Gynecol* 100 (6): 1266-70, 2002 Dec.
- Kaaja RJ, Moore MP, Yandle TG, Ylikorkala O, Frampton CM, Nicholls MG: Blood pressure and vasoactive hormones in mild preeclampsia and normal pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 18 (2): 173-87, 1999.
- Ferreira-de-Almeida JA, Amenta F, Cardoso F, Polonia JJ: Association of circulating endothelium and noradrenaline with increased calcium-channel binding sites in the placental bed in pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 105 (10): 1104-12, 1998 Oct.
- Choi JW, Im MW, Pai SH: Nitric oxide production increases during normal pregnancy and decreases in preeclampsia. *Ann Clin Lab Sci* 32 (3): 257-63, 2002 Summer.
- Mutlu-Turkoglu U, Aykac-Toker G, Ibrahimoglu L, Ademoglu E, Uysal M: Plasma nitric oxide metabolites and lipid peroxide levels in preeclamptic pregnant women before and after delivery. *Gynecol Obstet Invest* 48 (4): 247-50, 1999.
- Ajne G, Wolff K, Fyhrquist F, Carlstrom K, Hemsén-Mortberg A, Nisell H: Endothelin converting enzyme (ECE) activity in normal pregnancy and preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 22 (3): 215-24, 2003.
- Khedun SM, Naicker T, Moodley J: Endothelin-1 activity in pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 22 (6): 590-3, 2002 Nov.
- Slowinski T, Neumayer HH, Stolze T, Gossing G, Halle H, Hocher B: Endothelin system in normal and hypertensive pregnancy. *Clin Sci (Lond)* 103 (Supl. 48): 446S-449S, 2002 Aug.
- Terán E, Escudero C, Vivero S, Enriquez A, Calle A: Intraplatelet cyclic guanosine-3',5'-monophosphate levels during pregnancy and preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 23 (3): 303-8, 2004 Nov.
- Schneider F, Lutun P, Baldauf JJ, Quirin L, Dreyfus M, Ritter J, Tempe JD: Plasma cyclic GMP concentrations and their relationship with changes of blood pressure levels in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 75 (1): 40-4, 1996 Jan.
- Okuno S, Hamada H, Yasuoka M, Watanabe H, Fujiki Y, Yamada N, Sohda S, Kubo T: Brain natriuretic peptide (BNP) and cyclic guanosine monophosphate (cGMP) levels in normal pregnancy and preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Res* 25 (6): 407-10, 1999 Dec.
- Chesley LC: Blood pressure, edema and proteinuria in pregnancy. Proposal for classification. *Prog Clin Biol Res* 7: 249-68, 1976.
- Guevara I, Iwanek J, Dembinska-Kiec A, Pankiewicz J, Wanat A, Anna P, Golabek I, Bartus S, Malczewska-Malec M, Szczudlik A: Determination of nitrite/nitrate in human biological material by the simple Griess reaction. *Clin Chim Acta* 22; 274 (2): 177-88, 1998 Jun.
- Fadnes HO, Oian P: Transcapillary fluid balance and plasma volume regulation: a review. *Obstet Gynecol Surv* 44 (11): 769-73, 1989 Nov.
- Bhatia RK, Bottoms SF, Saleh AA, Norman GS, Mammen EF, Sokol RJ: Mechanisms for reduced colloid osmotic pressure in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 157 (1): 106-8, 1987 Jul.
- Seow KM, Tang MH, Chuang J, Wang YY, Chen DC: The Correlation Between Renal Function and Systolic or Diastolic Blood Pressure in Severe Preeclamptic Women. *Hypertens Pregnancy* 24 (3): 247-257, 2005.
- Lam C, Lim KH, Kang DH, Karumanchi SA: Uric acid and preeclampsia. *Semin Nephrol* 25 (1): 56-60, 2005 Jan.
- August P, Helseth G, Cook EF, Sison C: A prediction model for superimposed preeclampsia in women with chronic hypertension during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 191 (5): 1666-72, 2004 Nov.
- Tanjung MT, Siddik HD, Hariman H, Koh SC: Coagulation and fibrinolysis in preeclampsia and neonates. *Clin Appl Thromb Hemost* 11 (4): 467-73, 2005 Oct.
- Martin JN Jr, May WL, Magann EF, Terrone DA, Rinehart BK, Blake PG: Early risk assessment of severe preeclampsia: admission battery of symptoms and laboratory tests to predict likelihood of subsequent significant maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 180 (6 Pt 1): 1407-14, 1999 Jun.
- Clausen T, Djerovic S, Henriksen T: Dyslipidemia in early second trimester is mainly a feature of women with early onset pre-eclampsia. *BJOG* 108 (10): 1081-7, 2001 Oct.
- Belizán JM, Villar J, González L, Campodonico L, Bergel E: Calcium supplementation to prevent hypertensive disorders of pregnancy. *N Engl J Med* 325: 1399-1405, 1991.
- Levine RJ, Hauth JC, Curet LB, Sibai BM, Catalano PM, Morris CD, DerSimonian R, Esterlitz JR, Raymond EG, Bild DE, Clemens JD, Cutler JA, Ewell MG, Friedman SA, Goldenberg RL, Jacobson S-L, Joffe GM, Klebanoff MA, Petrusis AS: Trial of Calcium to Prevent Preeclampsia. *N Engl J Med* 337: 69-77, 1997.
- Szmidt-Adjide V, Vendittelli F, David S, Bredent-Bangou J, Janky E: Calciuria and preeclampsia: a case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005 Sep 13.
- Kaaja RJ, Leinonen A, Moore P, Yandle T, Frampton CM, Nicholls MG: Effect of changes in body posture on vasoactive hormones in pre-eclamptic women. *J Hum Hypertens* 18 (11): 789-94, 2004 Nov.
- Diejomaoh FM, Omu AE, Al-Busiri N, Taher S, Al-Othman S, Fatiniukun T, Fernandes S: Nitric oxide production is not altered in preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet* 269 (4): 237-43, 2004 May. Epub 2003 Feb 6.