

UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

***ESTUDIO DE LA ACTIVIDAD DE N-ACETIL-BETA-
GLUCOSAMINIDASA DURANTE EL EMBARAZO
NORMAL***

M^a ESTHER HIDALGO CARMONA

GRANADA 2005

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: María Esther Hidalgo Carmona
D.L.: Gr. 2293 - 2005
ISBN: 84-338-3731-1

FRANCISCO JOSÉ PÉREZ BLANCO. Profesor Titular de Medicina Interna de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada.

CERTIFICA:

Que Dña. M^a Esther Hidalgo Carmona ha realizado en el Departamento de Investigaciones Médicas “Mora Lara” y bajo mi dirección la Tesis Doctoral titulada “*Estudio de la actividad de N-acetil-beta-glucosaminidasa durante el embarazo normal*”, que ha concluido con todo aprovechamiento.

El que suscribe ha revisado el presente y lo considera apto para su aprobación por la Comisión correspondiente.

Granada, Noviembre 2005

ÁFRICA CAÑO AGUILAR. Profesora Asociada de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada.

CERTIFICA:

Que Dña. M^a Esther Hidalgo Carmona ha realizado en el Departamento de Investigaciones Médicas “Mora Lara” y bajo mi dirección la Tesis Doctoral titulada “*Estudio de la actividad de N-acetil-beta-glucosaminidasa durante el embarazo normal*”, que ha concluido con todo aprovechamiento.

El que suscribe ha revisado el presente y lo considera apto para su aprobación por la Comisión correspondiente.

Granada, Noviembre 2005

MILAGROS CRUZ MARTÍNEZ. Profesora Asociada de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada.

CERTIFICA:

Que Dña. M^a Esther Hidalgo Carmona ha realizado en el Departamento de Investigaciones Médicas “Mora Lara” y bajo mi dirección la Tesis Doctoral titulada “*Estudio de la actividad de N-acetil-beta-glucosaminidasa durante el embarazo normal*”, que ha concluido con todo aprovechamiento.

El que suscribe ha revisado el presente y lo considera apto para su aprobación por la Comisión correspondiente.

Granada, Noviembre 2005

***ESTUDIO DE LA ACTIVIDAD DE N-ACETIL-BETA-GLUCOSAMINIDAS
DURANTE EL EMBARAZO NORMAL***

Memoria que presenta Dña. M^a Esther Hidalgo Carmona para aspirar al Grado de
Doctora en Medicina y Cirugía.

Esta Tesis ha sido realizada bajo la dirección de:

Prof. Dr. Don. Francisco José Pérez Blanco

Profa. Dra. Dña. África Caño Aguilar

Profa. Dra. Dña. Milagros Cruz Martínez

Dña. M^a Esther Hidalgo Carmona
aspirante al grado de Doctora en
Medicina y Cirugía

AGRADECIMIENTOS

Es mi deseo empezar las primeras líneas de esta obra expresando mi más profunda gratitud a todas aquellas personas que de forma desinteresada confiaron en mí, y me alentaron para la realización de este proyecto, porque han sabido demostrarme ante todo su amistad y apoyo en todos los momentos tanto agradables como difíciles de su elaboración. Pero que, sobre todo, y siguiendo sus consejos y apoyo mostrado hacia mí, han supuesto un enriquecimiento para mi formación como profesional de la medicina y como persona.

En primer lugar mi agradecimiento al Profesor Francisco José Pérez Blanco, director de esta tesis, por haberme dado la oportunidad de trabajar junto a él en la realización de la misma y confiar en mí. Su experiencia y conocimientos han supuesto de gran valor para mi formación.

A mis compañeras y amigas África Caño Aguilar y Milagros Cruz Martínez porque con su labor durante mi formación como especialista en Obstetricia y Ginecología, me inculcaron la belleza de la especialidad y me guiaron en la realización de este proyecto.

A los profesionales del laboratorio de Investigaciones Médicas “Mora Lara” que han colaborado en el análisis y procesamiento de todas las muestras y datos obtenidos para la realización de este estudio.

Al Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Clínico “San Cecilio” de Granada, médicos, matronas, enfermeras, auxiliares y secretarios por ofrecerme los medios necesarios para formarme como especialista y facilitarme el camino para la realización de esta tesis. Después de tanto tiempo transcurrido juntos siempre les agradeceré el haberme permitido conocerlos y trabajar junto a ellos.

Destacar también la colaboración desinteresada de todas las mujeres que formaron parte de este estudio, ya que sin ellas no hubiera sido posible la realización del mismo.

A Juan José Lara, secretario del Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de Granada, por estar siempre dispuesto a facilitarnos nuestro trabajo. Gracias por su disponibilidad y simpatía.

Pero especialmente, dedico la realización de esta tesis, a toda mi familia, presentes y ausentes, porque si que fueron ellos los que desde que nací supieron guiarme en todas las etapas de mi vida, gracias por su ayuda, apoyo y el amor transmitido.

A mi madre, hermano, cuñada y a mi reciente sobrina Alejandrita porque sois los que verdaderamente habéis vivido conmigo el día a día durante este tiempo transcurrido en la realización de esta tesis y me habéis animado en los momentos difíciles.

A ti, Emilio, porque como todo lo que hacemos esto es una muestra más de algo que unidos conseguimos solventar sin problemas fruto del amor que nos tenemos.

A ti, papá, he conseguido finalizar el proyecto que en un momento me animastes a realizar e iniciamos juntos, espero que donde estés te sientas orgulloso de mí.

A mi padre

PRESENTACIÓN

En el Departamento de Investigaciones Médicas “Mora Lara” de la Universidad de Granada se inició hace más de una década el estudio de diversos enzimas urinarios para el diagnóstico de diferentes patologías relacionadas con el embarazo. Fue en la fase precoz de la afectación renal de la preeclampsia donde se encontraron las mayores alteraciones de estos enzimas.

Fruto de estos trabajos han sido las Tesis Doctorales que relacionamos a continuación:

- “*Calicreina urinaria en la hipertensión del embarazo*” del Dr. D. José María Huertas González (20-12-1996).
- “*Estudio de la calicreina y N-acetil-beta-glucosaminidasa urinarios durante el embarazo normal*” del Dr. D. Jose Luis Gallo Vallejo (15-7-1996).
- “*Excreción urinaria de N-acetil-beta-glucosaminidasa en los trastornos hipertensivos del embarazo*” de la Dra. Dña. M^a Carmen Sanabria Rodríguez (1-4-1998).
- “*Glucosaminoglicanos urinarios en la hipertensión del embarazo*” de la Dra. Dña. África Caño Aguilar (30-6-2000).

Con el presente trabajo, se completa el estudio de las variaciones que experimenta la actividad urinaria de N-acetil-beta-glucosaminidasa durante el embarazo y parto normal, con el seguimiento de un aceptable grupo de mujeres.

INTRODUCCIÓN

I. MODIFICACIONES FISIOLÓGICAS EN EL EMBARAZO

Durante la gestación tienen lugar importantes cambios de adaptación tanto anatómicos, fisiológicos y bioquímicos de gran repercusión e importancia en la biología de la mujer.

La mayoría de estas modificaciones que acontecen en el organismo materno se suceden desde poco después del inicio de la fecundación y continúan durante toda la gestación. Y en general, se producen como respuesta a estímulos fisiológicos provocados por el feto y los tejidos fetales.

La adaptación materna al embarazo proporciona las modificaciones necesarias para el desarrollo del huevo y el crecimiento fetal, la preparación al parto y a la lactancia. Así como la capacidad de la mujer de retornar casi por completo a su estado previo tras el parto y la interrupción de la lactancia.

La comprensión e interpretación de estos cambios fisiológicos es fundamental en la obstetricia para poder discernir y valorar lo normal de lo anormal, evitar interpretar como patológicos cambios adaptativos normales y una mayor comprensión de los procesos patológicos que amenazan a las mujeres durante el embarazo y la lactancia.

1. MODIFICACIONES GENITALES

1.1 ÚTERO

Durante la gestación el útero sufre modificaciones importantes con la finalidad de realizar dos funciones principales:

- Ser el órgano de la gestación: donde se desarrollará el feto y la placenta que será la encargada de aportar los elementos nutritivos y respiratorios necesarios para el crecimiento fetal.
- Ser el órgano motor del parto: adquiriendo una potente capacidad contráctil para generar la fuerza necesaria para la expulsión del feto en el parto.

Fuera del embarazo el útero es un órgano sólido que pesa aproximadamente 70 gramos y con una cavidad prácticamente virtual que, durante la gestación, sufre una dilatación e hipertrofia de las fibras musculares como consecuencia del estímulo principalmente por la acción de los estrógenos, y quizás por la progesterona, hasta la semana 12, y a la distensión mecánica pasiva por el desarrollo del feto, la placenta y los anejos ovulares en la segunda mitad del embarazo. En consecuencia el útero se transforma en un saco muscular capaz de albergar en su interior el feto, placenta y líquido amniótico.¹

Al final de las 12 semanas de gestación, debido al volumen alcanzado, deja de ser un órgano confinado a la pelvis para transformarse en un órgano abdominal. En los primeros meses las paredes uterinas presentan un espesor considerable pero gradualmente se van adelgazando llegando a medir 1,5 cm. En consecuencia, al final de la gestación, el útero alcanza un peso aproximado de 1000 gramos y un volumen promedio de 5 litros pudiendo llegar hasta 20 litros^{1,2}.

El aumento del tamaño uterino es asimétrico siendo más pronunciado en el fondo. Así pues en el útero gestante podemos distinguir dos zonas funcionales:

- La porción fúndico-corporal: cuya función es principalmente activa y motora. Presenta mayor cantidad de receptores para la oxitocina, orgánulos citoplasmáticos, fibras musculares, proteínas contráctiles, ATP, glucógeno y uniones GAP.
- La porción ístmico-cervical: zona pasiva en la cual existe una mayor proporción de tejido conectivo facilitando la dilatación en el momento del parto.

En el cérvix uterino se produce un marcado reblandecimiento, cianosis y aumento del volumen como consecuencia del incremento de la vascularización, edema e hipertrofia-hiperplasia de las glándulas de la mucosa cervical, así como del tejido conectivo, el cual presenta un alto contenido en colágeno lo que determina una disminución de su acción mecánica al final del embarazo³.

Paralelamente existe un aumento significativo tanto del tamaño como la cantidad de vasos sanguíneos y linfáticos. Las venas que drenan el lecho placentario se transforman en sinusoides de gran tamaño y se produce una hipertrofia de los troncos nerviosos.

Flujo sanguíneo útero-placentario

La perfusión placentaria por la sangre materna depende del flujo sanguíneo que llega al útero a través de las arterias ováricas y uterinas.

En condiciones normales, durante el embarazo existe un aumento de la volemia que es máximo hacia las 32 semanas de gestación y más aparente en multigrávidas.

La volemia se incrementa en un 40 a 50 % y lo hace gracias al incremento de plasma, de ahí la aparición de anemia dilucional.

A su vez, existe una disminución de las resistencias vasculares paralelo al incremento de la volemia debido a la vasodilatación sistémica y a la placentación, que supone la creación de una enorme fístula arteriovenosa de baja resistencia.

Durante el embarazo normal, a nivel del lecho vascular útero-placentario van a producirse dos oleadas de invasión trofoblástica:

- En el primer trimestre, tendrá lugar a nivel del segmento decidual de las arterias espirales.
- En el segundo trimestre, esta invasión trofoblástica culminará, interesando en este momento al segmento miometrial de dichas arterias⁴.

Existe un incremento progresivo del flujo uterino de hasta 20 a 40 veces en comparación con el flujo fuera del embarazo. En fases avanzadas de la gestación los

valores comunicados varían entre 450 y 650 ml/min. Para suplir las demandas existentes se genera una circulación hiperdinámica en el lecho útero-placentario^{5, 6}. En la fase inicial de la gestación, este flujo sanguíneo uterino se distribuye por el espacio intervelloso, miometrio y endometrio, pero en la gestación a término el 80% del flujo alcanza el espacio intervelloso⁷.

Al inicio del embarazo tiene lugar una destrucción de la capa muscular de las arterias espirales por el crecimiento endovascular del trofoblasto, anulando igualmente su inervación. En estos territorios vasculares tiene lugar el depósito de abundante material fibrinoide, convirtiéndose estas arterias espirales en amplios sinusoides esponjosos. La consecuencia final es la vasodilatación de la circulación utero-placentaria es decir, el cambio de un sistema de alta presión y bajo flujo a otro de baja presión y alto flujo⁸.

El aumento del flujo uterino, se debe entre otros al incremento en la producción local de prostaglandinas. Tanto PgE_2 como PgI_2 son vasodilatadoras y se sintetizan en útero y riñón. La primera tiene acción local y es desactivada rápidamente en los capilares pulmonares. La PgI_2 , es de acción sistémica y se sintetiza en las paredes vasculares⁸.

En la unidad fetoplacentaria también existe autorregulación intrínseca del flujo sanguíneo por un sistema que secreta renina y angiotensina. Se ha demostrado la existencia de una refractariedad a los efectos presores de la angiotensina II que en apariencia constituyen una respuesta normal en la gestación⁹, así como una mayor sensibilidad a las catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) de los lechos vasculares utero-placentarios en comparación con el sistema vascular¹⁰. Igualmente, los estrógenos que se producen durante la gestación, producen un incremento del sustrato de renina¹¹.

El endotelio vascular es, además, vasorregulador gracias a la secreción de diversos factores:

- **EDRF (relaxing factors) : EDRF 1 y EDRF 2:** óxido nítrico, que estimula a la *Guanilciclase* es un vasodilatador potente e inhibe la agregación y la adherencia plaquetaria a la superficie endotelial^{12, 13}.
- **EDCF (contractil factors) : EDCF 1,** o endotelina (existen tres isoformas, siendo la 1 la más potente) con acción presora y **EDCF 2** o anión superóxido^{14,15,16}.

Algunos autores han sugerido que la cantidad de oxido nítrico derivado del endotelio, así como la sensibilidad del músculo liso a este, disminuye a medida que avanza la gestación¹⁷.

En consecuencia el incremento inicial del flujo sanguíneo uteroplacentario es debido, probablemente, a la existencia de una disminución de la resistencia de los vasos uterinos a la angiotensina II y tal vez a otros agentes presores como la endotelina, siendo responsable de este fenómeno el incremento de la síntesis de prostaglandinas por la Unidad Fetoplacentaria.

Además existe una mayor sensibilidad a estímulos neurológicos, que viene respaldada por el hecho de que para conseguir un bloqueo regional del tono vasomotor mediante anestesia epidural, se precisa una tercera parte de los anestésicos usados fuera del embarazo.

Normalmente, en el embarazo normal existe una disminución de la tensión arterial desde las 4-6 semanas de gestación hasta las 28 semanas de forma progresiva, sobre todo a expensas de la tensión arterial diastólica^{18, 19}.

Ello, como hemos ido analizando, se debe a la aparición de un sistema vascular de baja resistencia: el lecho útero-placentario al incremento de la sensibilidad a estímulos vasodilatadores (prostaglandinas, cininas, óxido nítrico, etc.) con predominio sobre los estímulos vasoconstrictores (TxA₂, endotelina, angiotensina II, etc.).

Cuando no se produce equilibrio entre el haloinjerto (huevo) y la mujer que lo porta, ocurrirán una serie de reacciones que dañarán en última instancia el endotelio vascular del trofoblasto (que en condiciones normales es el mediador de las respuestas inmune e inflamatoria así como del mantenimiento de la integridad del compartimento vascular y de la modulación del tono vascular) y en consecuencia el desarrollo de una preeclampsia.

1.2 OVARIOS

Durante la gestación cesa la maduración folicular y la ovulación. En uno de los ovarios aparece el cuerpo lúteo gestacional, el cual tiene su máxima función, en la producción de progesterona y 17 α -hidroxiprogesterona, hasta la siete a ocho primeras semanas de gestación. A partir de ahí se efectúa el relevo hormonal esteroideo a la placenta^{7,20}.

Se ha descrito la secreción de otra hormona por el cuerpo lúteo, la placenta y por la decidua parietal denominada relaxina²¹. Su secreción parece ser que se mantiene durante todo el embarazo y está estimulado por la secreción gonadotrófica y el estímulo luteotrófico²². Parece ser que esta hormona favorece la relajación uterina durante la gestación²³, regulación del flujo utero-placentario²⁴ y favorece el ablandamiento y borramiento del cuello durante el parto^{25,26}, entre otras funciones.

Igualmente a nivel de la superficie ovárica, se ha descrito la presencia de una reacción decidual similar a la que se encuentra en el estroma del endometrio, y que son solo visibles en el transcurso de una cesárea y en ocasiones muy sangrantes al tacto. También existe un incremento importante del calibre del pedículo vascular ovárico de hasta 2,6 cm²⁷.

1.3 VAGINA

En la vagina tiene lugar un aumento de la vascularización e hiperemia que afecta a la piel, vulva y músculos del periné. Adquiere una coloración rojo vinoso y se produce un ablandamiento del tejido conectivo favoreciendo su distensión durante el parto.

Existe un aumento de las secreciones, con un pH ácido como consecuencia de la producción de ácido láctico a partir del glucógeno y la citología del epitelio vaginal es similar a la observada en la segunda fase del ciclo menstrual.

1.4 GLÁNDULA MAMARIA

En las primeras semanas de embarazo aparece una mayor hipersensibilidad. Según avanza la gestación se produce una hipertrofia de los alvéolos mamarios como consecuencia del estímulo estrogénico. Se hace visible una fina red venosa bajo la piel (red venosa de Haller), los pezones aumentan de tamaño y la areolas se pigmenta y presentan unas pequeñas elevaciones (tubérculos de Montgomery). Hacia la mitad de la gestación se puede observar la secreción de calostro.

2. MODIFICACIONES DEL SISTEMA URINARIO

Durante el embarazo, el sistema urinario sufre cambios significativos con el fin de adaptación al nuevo estado. Un eminente fisiólogo, Homer Smith en 1956 decía que *“una mujer embarazada es un fenómeno muy interesante; no conozco ninguna otra manera de aumentar la intensidad de filtración en 50% o más en periodos prolongados”*.

2.1 CAMBIOS ANATÓMICOS

Desde el punto de vista anatómico el riñón experimenta un incremento de su tamaño de aproximadamente 1,5 cm en sentido longitudinal como consecuencia del aumento del volumen vascular y del espacio intersticial, sin que existan modificaciones a nivel histológico²⁸. Los cálices, la pelvis renal y los uréteres se dilatan determinando un incremento del espacio muerto urinario. Dichas modificaciones están ya presentes en etapas tempranas de la gestación, a partir de la sexta semana, aumentando progresivamente hasta el término del embarazo y volviendo a la normalidad de manera paulatina en los dos meses siguientes al parto.

Es frecuente la existencia de una **hidronefrosis** e **hidrouréter**. Schulman y Herlinger constataron que dicha dilatación aparece con mayor frecuencia en el lado derecho en un 86% de las mujeres embarazadas^{29, 30}. Se han postulado diversas teorías para explicarlo pero, parece ser que son factores mecánicos y hormonales lo que justificaría la dilatación ureteral^{31, 32}:

- Factores mecánicos: debido a la compresión mecánica entre el estrecho superior de la pelvis y los vasos iliacos, por un lado, y el útero gravídico, por el otro. Esta dilatación asimétrica se puede explicar por la amortiguación del uréter izquierdo por el colon sigmoideo y la mayor compresión del uréter derecho como consecuencia de la dextrorrotación fisiológica del útero. Por otro lado, la vena ovárica derecha, notablemente dilatada durante el embarazo, cruza oblicuamente el uréter derecho antes de alcanzar la vena cava, actuando como una brida. Sin embargo en el lado izquierdo circula paralelamente al uréter.
- Factores hormonales: por acción de la progesterona, sustancia miorelajante que actúa en el tono muscular del uréter y de su peristalsis, justificando así, el desarrollo precoz de esa dilatación ureteral en el embarazo.

La vejiga sufre escasas modificaciones siendo estas más significativas a partir del cuarto mes de gestación. En la pared vesical tiene lugar, por la acción de la progesterona, una disminución del tono muscular así como una elevación del triángulo vesical, lo que determina un incremento de su capacidad e incompleto vaciado de la vejiga durante la micción. Se ha demostrado la existencia de un reflujo vesicoureteral en el 3,5% de las gestantes, siendo más frecuente al final de la gestación. La mucosa vesical no experimenta cambios a parte de un aumento de tamaño y de la tortuosidad de los vasos³³.

En general, al inicio del embarazo, la mayoría de las gestantes presentan un cuadro de micción frecuente por el incremento de la producción de orina y posteriormente por la presión del útero gestante. La incontinencia urinaria de esfuerzo se asocia frecuentemente al embarazo con una prevalencia descrita entre un 35% al

40%^{34, 35}. Thorp y col. mediante el seguimiento a 123 gestante durante todo el embarazo y el puerperio, comunicaron que la incidencia de incontinencia urinaria de esfuerzo es mayor según avanza la gestación. Alcanzando un pico máximo en el tercer trimestre y descendiendo en el puerperio³⁶.

2.2 CAMBIOS FUNCIONALES

Durante el embarazo normal, en el riñón aparece un incremento del flujo plasmático renal (FPR) y de la tasa de filtrado glomerular (TFG), junto con un incremento de la reabsorción tubular, de un 30 a un 50% mayor que en condiciones normales; alcanzando valores máximos en el segundo trimestre^{37, 38}.

Estos cambios son debidos al aumento del volumen plasmático, del gasto cardiaco, del péptido atrial natriurético y de la disminución de la resistencia vascular renal^{39, 40}.

Baylis y Reckelhoff, en estudios realizados con ratas gestantes, informaron la presencia de una reducción proporcional de la resistencia de las arteriolas tanto aferente como eferentes, lo cual implica una disminución de la resistencia vasculo-renal e incremento del FPR⁴¹. Se piensa que dicha vasodilatación se debe a la producción de prostaglandinas, efecto de la prolactina o al incremento del óxido nítrico durante la gestación. Existen nuevas evidencias del papel de la relaxina como factor implicado en la vasodilatación renal³⁸. Lo que sí parece claro, es que dicha vasodilatación está ya presente desde la semana seis de gestación previa a la placentación. Esto implica la posible participación del cuerpo lúteo en las modificaciones hemodinámicas del sistema urinario durante la gestación⁴².

La gran mayoría de los autores coinciden que la TFG se mantiene elevada hasta el término del embarazo, mientras que el FPR disminuye hasta casi su normalidad durante el tercer trimestre⁴³. Este dato y el hecho de que el FPR aumente más que el FG, ocasiona que la fracción de filtración sea menor de lo normal en los dos primeros trimestres y retorne a la normalidad en el tercero. Por lo tanto, durante la gestación, hay

una disminución de los niveles plasmáticos de creatinina, nitrógeno uréico y ácido úrico con unos niveles de 0,5 mg/dl, 9 mg/ml y de 2-3 mg/dl respectivamente (Figura 1)⁴⁴.

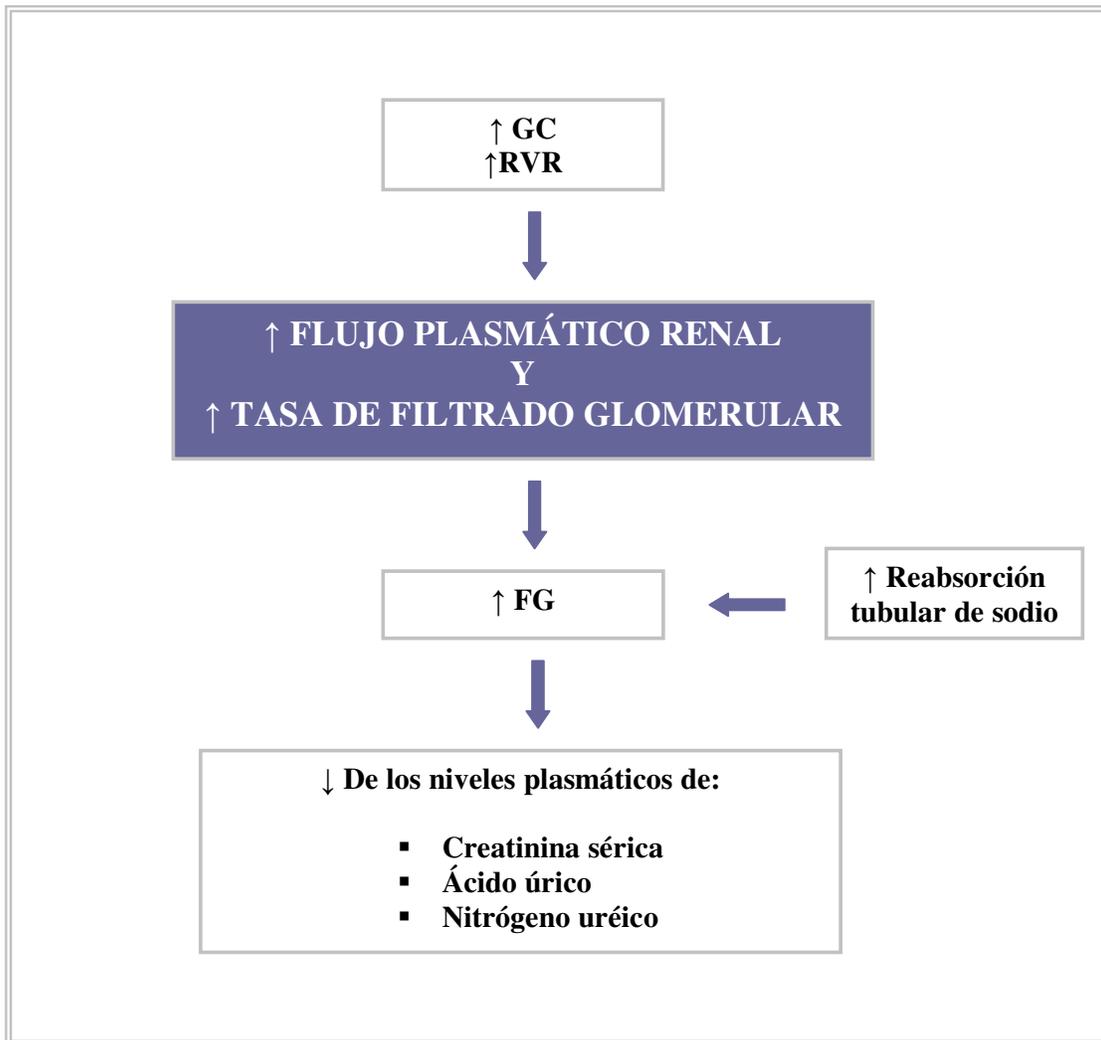


FIGURA 1: *Modificaciones fisiológicas del funcionamiento renal durante la gestación.*

Igualmente, en estudios realizados, llegan a la conclusión de que la posición materna modifica la perfusión renal, disminuyendo con el decúbito supino, en relación con el decúbito lateral^{43, 45}.

Se piensa que el aumento de estas dos funciones es debido a los esfuerzos de la gestante para eliminar sus residuos metabólicos y los del feto.

Como consecuencia del aumento del FG, tiene lugar un incremento de la reabsorción de sodio sobre todo a nivel proximal. Sin embargo los niveles plasmáticos de sodio disminuyen aproximadamente 5 mEq/l. El potasio apenas se modifica si bien, se produce una retención progresiva de 300 mEq^{44, 46, 47}.

Se ha descrito también, la existencia de un glucosuria como consecuencia del aumento del filtrado glomerular y la disminución de la capacidad de reabsorción tubular de la glucosa⁴³. El aclaramiento de ácido úrico se incrementa y normalmente no se observa proteinuria, salvo en escasa cantidad durante el parto. La excreción media de proteínas es de 115 mg/24 horas, con valores máximos de 295 mg/24 horas⁴⁸. Ante una proteinuria manifiesta se debe descartar la presencia de una gestosis o nefropatía. La excreción de albúmina es mínima (5-30 mg/día)^{49, 50} y la presencia de hematuria nos debe hacer sospechar en una enfermedad del tracto urinario.

3. SISTEMA CARDIO-CIRCULATORIO

Las modificaciones inducidas en el sistema cardiocirculatorio durante el embarazo normal tienen como finalidad resolver las demandas metabólicas crecientes de la madre y el feto. Estas no suponen riesgo para la mujer sana. Sin embargo, puede ser peligroso en pacientes que presenten alguna cardiopatía⁵¹. Según seguimientos realizados por Clapp y Capeless, dichas modificaciones comienzan en las primeras semanas de gestación, van a perdurar casi un año después tras el parto y se van a ver incrementadas en ulteriores gestaciones⁵².

3.1 MODIFICACIONES CARDIACAS

El corazón sufre un desplazamiento hacia la izquierda y arriba, girando levemente sobre su eje longitudinal de tal manera que la punta del corazón ocupa una posición más lateral respecto a su posición fuera del embarazo; detectándose en la radiografía de tórax cierto grado de cardiomegalia. Esto es debido a la elevación progresiva del diafragma según avanza la gestación, como consecuencia del incremento de la presión abdominal por el crecimiento uterino. Sin embargo, las modificaciones de la caja torácica se inician en una fase temprana probablemente ocasionada por una relajación de los ligamentos intercostales⁵³.

Se ha descrito la existencia de cierto grado de derrame pericárdico benigno, lo cual contribuye al aumento de la silueta cardiaca y hace dificultosa la valoración de la cardiomegalia durante el embarazo⁵⁴.

En consecuencia, todos estos cambios conducen a variaciones fisiológicas tanto en la auscultación cardiaca como en el electrocardiograma.

- Auscultación: puede aparecer un soplo sistólico de eyección leve debido al incremento del flujo sanguíneo a través de las válvulas aórtica y pulmonar y que se intensifica durante la inspiración, un desdoblamiento del primer ruido con aumento de la intensidad de ambos componentes, tercer ruido fuerte y ocasionalmente la presencia de un cuarto ruido cardiaco⁵⁵. Igualmente al final del embarazo, no es raro auscultar un soplo continuo entre el segundo y cuarto espacio intercostal, debido al incremento de la circulación mamaria.
- Electrocardiograma: generalmente no se ha asociado modificaciones características. Únicamente puede aparecer una desviación del eje eléctrico hacia la izquierda hasta un máximo de 15° como consecuencia de la posición del corazón.

Estudios realizados mediante ecocardiografía-doppler han demostrado un aumento de la masa muscular y de la dimensión del ventrículo izquierdo al final de la diástole. Así como, un aumento de la frecuencia cardiaca de 10 a 15 latidos por minuto,

del volumen sistólico y del volumen minuto cardiaco durante el embarazo normal^{56, 57}. Dichas modificaciones del volumen sistólico son proporcionales al volumen del fin de la diástole lo que implica que durante el embarazo normal existen cambios mínimos del estado inotrópico del miocardio. Estas modificaciones fisiológicas, principalmente sobre el ventrículo izquierdo, son reversibles, normalizándose progresivamente en dos meses^{58, 59}. Igualmente se ha demostrado que no existe un efecto acumulativo en posteriores embarazos⁶⁰, si bien, en gestaciones múltiples el volumen minuto aumenta por un incremento del efecto inotrópico⁶¹.

3.2 FACTORES HEMODINÁMICOS

Fisiológicamente, durante el embarazo, disminuye la presión arterial y las resistencias vasculares periféricas, aumento del volumen sanguíneo, el peso corporal y el índice metabólico basal de la madre.

El gasto cardiaco (volumen sistólico por la frecuencia cardiaca) es de un 30% a un 50% más alto que en el estado no gestante. Dicha subida es progresiva pasando, en la semana 34, de un valor previo de 4,88 L/min a 7,34 L/min. Dicho incremento es debido al aumento del volumen sanguíneo circulante, ya visible en la semana 8, alcanzando su máximo en la semana 20 con un 20-30% respecto la normalidad. Y en un grado inferior, al aumento de la frecuencia cardiaca desde la semana 5 siendo máxima en la 32 (85 latidos/minuto al final del embarazo). La mayor parte del incremento del gasto cardiaco se dirige a la circulación uterina-placentaria (17% del total) y mamaria (2% del total). El porcentaje del gasto cardiaco que se dirige a los riñones, el cerebro, las arterias coronarias o la piel apenas sufre modificaciones, aunque sí se incrementa el flujo sanguíneo absoluto en un 50%³².

Se ha demostrado la modificación del gasto cardiaco por la posición materna, siendo más alto en decúbito lateral que en decúbito supino, con una disminución entre un 10 a un 30%, debido al descenso del retorno venoso producido por la compresión del útero gravídico sobre la vena cava. Esto puede ocasionar una hipotensión que en ocasiones es grave (s. De hipotensión supina o de compresión cava)⁶².

En contraposición a ese incremento del gasto cardíaco, como se ha comentado anteriormente, se produce un descenso de la presión sanguínea por disminución de las resistencias vasculares sistémicas, siendo su valor mínimo a mitad del embarazo y aumentando después progresivamente hasta el final, sin llegar a alcanzar los valores previos. Son como posibles mecanismos causantes^{1, 51}:

- La relajación en la fibra muscular lisa producido por la progesterona.
- La existencia de un shunt arterio-venosos a nivel útero-placentario.
- El aumento de la sensibilidad a sustancias vasodilatadoras como el óxido nítrico, prostaglandinas, cininas o el péptido atrial natriurético...frente a estímulos vasoconstrictores (TxA2, endotelina...)
- Y el hecho que durante el embarazo normal se produzca un aumento de la resistencia a la angiotensina II probablemente como consecuencia de la refractariedad vascular individual a la angiotensina II.

Todos ellos juegan un papel importante en el descenso de la tensión arterial durante el embarazo, sin embargo ninguno de ellos se conoce con total exactitud.

4. CAMBIOS RESPIRATORIOS

4.1 MODIFICACIONES ANATÓMICAS

Debido a la estimulación estrogénica, durante el embarazo normal, las fosas nasales pueden aparecer edematizadas e hiperémicas ocasionando síntomas de rinitis y congestión nasal, presente al menos en un 30% de las gestantes. Igualmente son frecuentes la presencia de episodios de epistaxis debido a la congestión vascular o a la presencia de un angiofibroma en el tabique nasal y que suelen remitir tras el parto³².

A medida que progresa la gestación la presión intra-abdominal se incrementa debido al crecimiento del útero, las costillas se horizontalizan como consecuencia de la relajación de los músculos intercostales y el diafragma se eleva unos 4cm, lo que ocasiona una disminución del volumen residual^{53, 57}.

4.2 FUNCIÓN RESPIRATORIA

Las modificaciones anatómicas sobre el sistema respiratorio van a ocasionar cambios en la función pulmonar. Como se ha mencionado anteriormente, debido a la elevación del diafragma y las modificaciones en la caja torácica, la capacidad funcional residual y del volumen residual disminuyen. La frecuencia respiratoria se modifica escasamente, sobre todo en el último trimestre del embarazo. Sin embargo, el volumen tidal y la captación de oxígeno por minuto aumenta debido al incremento de la ventilación minuto. Dichos cambios se creen que se produce por la acción de la progesterona y en menor grado por los estrógenos, actuando directamente sobre el centro respiratorio a nivel central.

Como consecuencia de esa hiperventilación existe un aumento del consumo de oxígeno y una disminución de la PCO₂ incrementando así, el gradiente de CO₂ feto-materno y facilitando el paso de CO₂ del feto a la madre. Igualmente durante la gestación se crea un estado de alcalosis respiratoria que es compensado por el riñón materno aumentando la excreción de bicarbonato urinario. Paradójicamente, esa disminución de la PCO₂, es causante de la disnea fisiológica presente en el embarazo traducido como una necesidad consciente de respirar^{63, 64}.

5. CAMBIOS HEMATOLÓGICOS

5.1 VOLUMEN SANGUÍNEO

El volumen sanguíneo materno comienza a aumentar progresivamente desde la semana 6-8 del embarazo, se expande con mayor rapidez en el segundo trimestre alcanzando su máximo en la semana 32-34 de gestación hasta llegar a una meseta durante las últimas semanas de embarazo^{1, 65}.

Ese incremento es como consecuencia del aumento del volumen plasmático (40-60%), relativamente mayor al incremento de la masa eritrocitaria total (20-50%), dando como resultado la presencia de una hemodilución y una disminución de la concentración de hemoglobina (10-11 g/dl) y el hematocrito^{32, 66}.

A nivel medular, debido al aumento de la eritropoyesis, sobre todo a partir de la semana 20 de gestación, se ha descrito la presencia de una hiperplasia eritroide moderada y un ligero aumento del recuento de reticulocitos⁶⁷.

La hipervolemia inducida por el embarazo permite satisfacer, por lo tanto, las necesidades metabólicas y la perfusión sanguínea de la unidad feto-placentaria así como proteger a la madre de los efectos adversos asociados a la pérdida hemática durante el parto.

El hierro es necesario para la síntesis de hematíes, hemoglobina fetal y para la placenta lo que determina un incremento durante el embarazo de las necesidades de hierro de aproximadamente 1000 mg. Casi la totalidad del hierro requerido para estos fines se utiliza durante la segunda mitad del embarazo, motivo por el cual, se debe administrar hierro de forma profiláctica⁶⁸. Igualmente, existe un descenso de los niveles de folatos debido al incremento de la síntesis celular durante gestación. El déficit de folatos se ha asociado a defectos de cierre del tubo neural y anemia macrocítica por lo que se aconseja la suplementación preconcepcional⁶⁹.

5.2 FUNCIÓN INMUNOLÓGICA Y LEUCOCITARIA

En la gestación normal se ha descrito un incremento del recuento leucocitario pudiendo alcanzar valores superiores a 12000/mm³ en algunas gestantes. Dicha leucocitosis es transitoria y se suele normalizar tras el parto. No se sabe bien cual es la causa de este hecho, si bien se cree que es secundaria a las alteraciones esteroideas y de citoquinas que ocurren en el embarazo²⁶. Y representa en sí, la reaparición de leucocitos excluidos previamente de la circulación por un mecanismo de shunt¹.

Hay disparidad de opiniones en los trabajos publicados sobre la respuesta del sistema inmunitario durante la gestación. Lo que sí está claro es que el sistema inmune materno sufre una serie de adaptaciones fisiológicas en diferentes niveles y compartimentos con el fin de permitir el aloinjerto fetal al tiempo que no se anulen las defensas maternas microbianas⁷⁰. Existen evidencias de que la quimiotaxis y la

adherencia de los leucocitos polimorfos nucleares disminuyen a partir del segundo trimestre y durante todo el resto del embarazo⁷¹.

En el embarazo y puerperio inmediato, la proporción de linfocitos T cambia. Los linfocitos T disminuyen en el primer trimestre y durante el resto de la gestación, preferentemente los T auxiliares y se reduce la relación CD4/CD8, lo que podría explicar la tolerancia fetal en el embarazo^{72, 73}. Parece ser que la modulación de la actividad inmunológica esta en cierto modo mediada por la acción de niveles altos de hormonas esteroideas, HCG, cortisol, alfa-fetoproteína y proteínas plasmáticas asociadas al embarazo^{74, 75}.

Además se produce una disminución de la actividad citotóxica de las células NK, siendo absoluta en el tercer trimestre del embarazo e incrementándose en el postparto^{76, 77}.

Hay una disminución de las inmunoglobulinas IgG e IgA, no existiendo variaciones para la IgM. El descenso de la IgG se debe a la transferencia placentaria.

Igualmente se ha descrito un aumento de los marcadores de inflamación: fosfatasa alcalina leucocitaria, proteína C reactiva y de la velocidad de sedimentación eritrocitaria¹.

5.3 CAMBIOS HEMOSTÁTICOS

El sistema de coagulación en las gestaciones normales, sufre una serie de modificaciones fisiológicas que se traduce en un estado de hipercoagulabilidad sanguínea debido al aumento de factores procoagulantes, descenso de los inhibidores fisiológicos de la coagulación y a la disminución de la actividad fibrinolítica. Dichos cambios son progresivos y perduran hasta 6 semanas postparto siendo necesarios fundamentalmente, para una buena implantación placentaria y para la coagulación en el momento del parto^{78, 79}.

Las modificaciones fisiológicas que acontecen el sistema hemostático de las gestaciones normales son principalmente:

- Aumento de todos los factores de la coagulación, sobre todo el factor VII, VIII, X, Von Willebrand, fibrinógeno y los fragmentos 1 y 2 de la protrombina⁸⁰. En el tercer trimestre de gestación la concentración de fibrinógeno aumenta en un 50% con un promedio de 450 mg/dl, con oscilaciones entre 300 y 600 mg/dl, lo que contribuye a un aumento de la velocidad de sedimentación eritrocitaria^{1, 81}. El factor Von Willebrand alcanza niveles superiores que en las mujeres no gestantes y continua elevado durante el postparto^{81, 82}. Los inhibidores del activador del plasminógeno (PAI-1, PAI-2) aumentan con la edad gestacional, pero el PAI-2 presenta un descenso durante las dos primeras semanas postparto lo que es indicativo de la regresión placentaria y el final del embarazo^{79, 82}.
- Descenso de los factores XI y XIII⁷⁹.
- Alteración de los inhibidores fisiológicos de la coagulación con: descenso de la antitrombina-III, descenso de la proteína C con un incremento de la resistencia a la actividad funcional de la proteína C en el segundo y tercer trimestre de gestación^{79, 83} y sobre todo disminución de los niveles plasmáticos de proteína S desde fases iniciales del embarazo⁸⁴. Igualmente existe una disminución de la actividad funcional del sistema fibrinolítico^{79, 80, 81}. Lo cual justifica el incremento de riesgo de trombosis durante el embarazo y puerperio inmediato.
- No se produce modificación de los factores II y V.
- Incremento de los niveles de dímero-D con la edad gestacional¹.
- Plaquetopenia leve, sobre todo en el tercer trimestre de gestación, que no suele comportar riesgo y que es debido al aumento de consumo de plaquetas durante el embarazo normal^{32, 79}.

6. MODIFICACIONES METABÓLICAS

Durante el embarazo acontecen una serie de modificaciones fisiológicas que afectan al metabolismo de todos los nutrientes. Desde, las primeras semana de gestación la placenta actúa como nuevo órgano endocrino segregando hormonas que influye en el metabolismo de los nutrientes. Estos ajustes metabólicos, junto con los cambios anatómicos y fisiológicos de la madre, tienen como fin el mantener el desarrollo y crecimiento del feto, mantenimiento de la homeostasis y preparación para la lactancia. Se produce, por lo tanto, un aumento del recambio de nutrientes, redistribución en los tejidos y utilización de los mismos para la formación de nuevos tejidos o como depósitos de reserva. Todos estos ajustes metabólicos van a variar de unas gestantes a otras porque se ven influenciados por el estado metabólico previo, estilo de vida y factores genéticos que determinan el peso fetal^{85, 86}.

6.1 GANANCIA PONDERAL

Uno de los cambios más evidentes es el incremento del peso. Dicho aumento ponderal viene influenciado por diversos factores. Unos fijos, en mayor proporción, atribuidos al peso fetal, la placenta, líquido amniótico, aumento del útero y mamas, expansión del volumen sanguíneo y del líquido extravascular extracelular. Y otros variables debido a la alteración metabólica, lo que constituye las reservas maternas, que implica, en menor grado, un incremento del líquido intersticial, depósitos de grasas y proteínas.

Hytten comunicó una ganancia media de 12,5kg. En líneas generales se considera normal un aumento entre 10 y 13 kg al final del embarazo. Dicho incremento es progresivo y es diferente según la semana de gestación; así en el primer trimestre aumenta el peso en 1 a 2 kg, en el segundo de 3 a 4 kg y en el tercero de 5 a 6 kg⁸⁷. El aumento del peso está influenciado por el estado nutricional previo. Por lo tanto, este es menor cuanto mayor es el índice de masa corporal al inicio del embarazo, mayor reserva de grasa inicial, y mayor si el índice de masa corporal es bajo, o sea, menor depósitos de grasa cuando queda gestante (Tabla I)².

Incremento acumulativo de peso (g) hasta las:				
<i>Tejidos y líquidos</i>	10 semanas	20 semanas	30 semanas	40 semanas (total)
<i>Feto</i>	5	300	1.500	3.400
<i>Placenta</i>	20	170	430	650
<i>Líquido amniótico</i>	30	350	750	800
<i>Útero</i>	140	320	600	970
<i>Mamas</i>	45	180	360	405
<i>Sangre</i>	100	600	1.300	1.450
<i>Líquido extravascular</i>	0	30	80	1.480
<i>Depósitos maternos (grasa)</i>	310	2.050	3.480	3.345
Total	650	4.000	8.500	12.500

TABLA I: Análisis del aumento de peso según los acontecimientos fisiológicos durante el embarazo. Hytten F. 1991.

Dicha adaptación metabólica se produce por lo tanto desde el inicio del embarazo pudiendo diferenciarse dos fases^{85, 88, 89}:

- Periodo embrionario, anabólico, donde se produce la organogénesis y el metabolismo materno va encaminado al almacenamiento de reservas en el tejido adiposo para poder suplir las necesidades posteriores. El depósito de grasas es de 500g a las 10 semanas alcanzando los 3.800g en la semana de gestación 18.
- Periodo fetal, catabólico, aumenta la cantidad de energía utilizada para el crecimiento fetal y mantenimiento de las necesidades oxidativas de la unidad fetoplacentaria. Los depósitos grasos llegan al máximo en la semana de gestación 30 y posteriormente decrecen. Así pues, las reservas grasas, acumuladas en la primera mitad, se utilizan en el tercer trimestre, fundamentalmente en las cuatro últimas semanas.

6.2 METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO

El embarazo es considerado un factor diabetogénico en potencia. La adaptación metabólica tiene como finalidad ajustar un organismo que se alimenta intermitentemente, la madre, a una nueva estructura que lo hace continuamente, la placenta y el feto. Así pues, esas modificaciones metabólicas, deben ser estudiadas tanto en situación de ayuno como postprandial y en la primera y segunda mitad del embarazo, puesto que su comportamiento difiere según avanza la gestación.

La glucosa constituye la principal fuente de energía para el feto. Por lo tanto, los cambios del metabolismo glucídico, van encaminados a mantener los niveles de glucemia maternos en cantidad y tiempo suficiente para que el feto satisfaga sus necesidades^{90, 91}.

En la primera mitad de la gestación las demandas de la unidad fetoplacentaria son menores. En las semanas iniciales los niveles de glucosa son normales o ligeramente elevados mientras que la sensibilidad periférica a la insulina y la producción basal de glucosa hepática se mantiene en rangos normales^{90, 92}. Los estrógenos y la progesterona serían las principales hormonas implicadas en los cambios metabólicos de la primera mitad del embarazo. Se ha visto en estudios realizados que los estrógenos aumentan la secreción de insulina e incrementa los niveles de glucemia. Igualmente la progesterona estimula la secreción de insulina tras la administración de glucosa^{90, 93}.

En la segunda mitad del embarazo existe un incremento progresivo del consumo de glucosa por la unidad fetoplacentaria, lo que determina, una disminución de los niveles de glucemia paralelo a un aumento progresivo de la resistencia periférica a la insulina; de tal manera que, esa mayor resistencia insulínica, funciona como mecanismo compensador que permite una mayor disponibilidad sostenida postprandial de glucosa, aminoácidos y ácidos grasos durante más tiempo⁹⁴.

Existe además un aumento de la producción de glucosa hepática basal en un 30% mayor que antes del embarazo; siendo esto independiente de los niveles de insulina⁹⁵.

Los factores responsables de este efecto diabetogénico, sobre todo en la segunda mitad del embarazo, son las hormonas placentarias, lactógeno placentario. Se ha visto que esta hormona posee una acción similar a la hormona del crecimiento estimulando la lipólisis con liberación de ácidos grasos. Lo que a su vez, puede incrementar la respuesta tisular a la insulina^{96, 97}. Igualmente el cortisol y la prolactina se han relacionado con las modificaciones del metabolismo de la glucosa en este periodo. El cortisol se incrementa entre 3-5 veces más que fuera del embarazo y es responsable de estimular la producción de glucosa e inhibir la acción de la insulina por efecto postreceptor. La prolactina aumenta la glucemia y los niveles de insulina después de una sobrecarga de glucosa, pero no está claro si es por alteración de la función pancreática o por aumento de la resistencia insulínica^{85, 90}. Estudios recientes sugieren que algunas citoquinas, en especial el TNF-alfa, están implicadas en los mecanismos de insulinoresistencia durante el embarazo. Dichas citoquinas son producidas por la placenta⁹⁸.

Los mecanismos implicados en la insulinoresistencia no son del todo bien conocidos. Parece ser que se produce una hipertrofia de los islotes pancreáticos en un 10-15%, pero también se incrementa la secreción de insulina por dos o tres, lo que implica igualmente un incremento de la producción por unidad de masa respecto a la etapa pregestacional^{85, 93}.

Durante el ayuno, la mujer embarazada presenta unos niveles de glucemias más bajos que la no gestante, sobre todo en el segundo y tercer trimestre, e igualmente hay un incremento de las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos, colesterol y triglicéridos. Este cambio de combustible de glucosa a lípidos inducido por el embarazo es lo que Freikel y col. (1985) denominaron *inanición acelerada*⁹⁹. Cuando la situación de ayuno es prolongada la hipoglucemia mantenida determina una disminución de insulina exagerando la cetoacidosis por inanición e incrementando la producción de cuerpos cetónicos con mayor rapidez que fuera del embarazo. Ese incremento de

cuerpos cetónicos por la hipoglucemia mantenida es nociva para el desarrollo neurológico del feto por lo cual el ayuno prolongado no es aconsejable.

6.3 METABOLISMO PROTEICO

El nitrógeno y las proteínas constituyen los nutrientes fundamentales para el crecimiento fetal y síntesis de nuevos tejidos maternos y fetales¹⁰⁰. Sus demandas aumentan a lo largo del embarazo de tal manera que, a término, el feto y la placenta pesan aproximadamente 4 Kg y contienen alrededor de 500 gr de proteínas¹⁰¹. El resto del incremento proteico forma parte del tejido muscular contráctil, glándula mamaria, hemoglobina y proteínas plasmáticas.

Al inicio de la gestación las demandas fetales son pequeñas y los principales requerimientos proteicos son por los tejidos maternos. Es a partir de la segunda mitad de la gestación donde se produce un incremento considerable de la demanda fetal de proteínas¹⁰⁰. No se ha demostrado la existencia de acúmulo de reservas proteicas por parte de la madre al inicio del embarazo al contrario de lo que ocurre con las grasas. La síntesis de proteínas es mayor durante el primer trimestre, con niveles bajos durante el tercero. El balance nitrogenado se hace más positivo según avanza la gestación, en comparación con mujeres no embarazadas y la oxidación proteica no cambia¹⁰². El catabolismo y la síntesis proteica en el tercer trimestre son similares a las no embarazadas, lo que sorprende porque se espera un incremento de la demanda metabólica. La finalidad de la insulina es reducir el catabolismo proteico muscular e incrementar la síntesis proteica para regular la conservación del nitrógeno¹⁰³. O sea, mantener el balance intra-extracelular de disponibilidad de sustrato para la infusión de aminoácidos y el aporte de flujo proteico para la oxidación¹⁰⁴.

Los niveles de aminoácidos en ayunas disminuyen desde el principio de la gestación y se mantienen hasta el término. A las 16-20 semanas la concentración de aminoácidos esenciales son menores en comparación con la no gravidez^{100, 105, 106}. Y esto ocurre incluso en el inicio del embarazo antes de que ocurra la hemodilución y expansión del volumen plasmático. Los aminoácidos principalmente afectados son los glucogénicos: alanina, serina, glutamina, triptófano y glutamato. Se ha observado una

potenciación del efecto hipoalaninémico del ayuno¹⁰⁶, ya que la alanina es uno de los mayores precursores gluconeogénicos y se ha sugerido que la hipoalaninemia contribuye a la relativa hipoglucemia del ayuno en el embarazo, *ayuno acelerado de Freinkel*⁹⁷, lo cual postula que este mecanismo conserva los aminoácidos maternos para la utilización por parte del feto⁸⁸.

La urea es el producto final de la destrucción de las proteínas y sus niveles son indicadores del catabolismo y oxidación proteica. Durante la gestación se ha observado una disminución de la urea plasmática, de la síntesis y excreción urinaria¹⁰⁰. Se cree que esto se debe a una menor disponibilidad de aminoácidos o a un descenso en el ciclo de la urea. Pero si bien, en el embarazo hay un progresivo incremento de la ingesta proteica, la producción y excreción de urea está disminuida según avanza la gestación siendo más evidente esa diferencia en el tercer trimestre de gestación^{88, 90}.

6.4 METABOLISMO LIPÍDICO

Los cambios metabólicos en el hígado y tejido graso de las gestantes inducen a una modificación de los niveles circulantes de lípidos durante el embarazo. Tras un pequeño descenso en las primeras 8 semanas de gestación hay un incremento de las concentraciones plasmáticas de colesterol, ácidos grasos, triglicéridos y fosfolípidos^{88, 107, 108}. Dicha hipertrigliceridemia parece ser debida a los altos niveles de estrógenos y la resistencia insulínica⁹⁰.

El colesterol es utilizado para la síntesis placentaria de hormonas esteroideas y los ácidos grasos son utilizados para la formación de membranas y el metabolismo oxidativo de la placenta. La placenta sintetiza aproximadamente 400 a 500 mg de hormonas esteroideas, o sea cerca de la mitad del colesterol removido a diario fuera del embarazo. Los ácidos grasos se acumulan en forma de triglicéridos, principalmente en el tejido adiposo⁸⁵. El depósito de grasas se produce sobre todo durante el segundo trimestre de gestación y suele tener una localización central¹⁰⁹.

Existe, por lo tanto, un incremento significativo de los niveles plasmáticos de colesterol unido a lipoproteínas. Así pues, el HDL colesterol se eleva a partir de las 12

semanas manteniéndose hasta el término debido a la acción de los estrógenos. La fracción LDL desciende inicialmente para sufrir un incremento importante en los dos últimos trimestres, sobre todo en la semana 36 de gestación y probablemente influenciado por los efectos hepáticos del estradiol y la progesterona. El colesterol VLDL y triglicéridos disminuye en las primeras 8 semanas para luego aumentar progresivamente hasta el final del embarazo^{110, 111}. Después del parto se ha descrito un descenso paulatino de los niveles de lípidos, si bien la lactancia puede atenuar dicho descenso en varios de sus componentes^{108, 112}.

Así por lo tanto, las dos fases anabólicas y catabólicas descritas anteriormente están perfectamente definidas en el metabolismo de los lípidos. En la primera mitad del embarazo, anabólica, el incremento de los estrógenos, progesterona e insulina inducen la formación de depósitos grasos e inhiben la lipólisis. En la segunda fase catabólica, el lactógeno placentario favorece la lipólisis y movilización de grasas del compartimento adiposo siendo utilizadas como fuente de energía materna y reservando la glucosa y los aminoácidos para la utilización fetal. En las últimas 6 semanas de gestación se produce un depósito de grasas a nivel fetal (5-10gr/día) con el fin de poder responder a las demandas energéticas en los días inmediatos al nacimiento⁸⁵.

6.5 METABOLISMO HÍDRICO

A lo largo del embarazo aparece un incremento progresivo de la retención de agua que se considera fisiológico, en parte, debido a un descenso de la osmolaridad plasmática de 10 mOsm/kg como consecuencia de la modificación del umbral osmótico de la sed y secreción de vasopresina¹¹³. A término, las gestantes retienen alrededor de 6,5 litros de los cuales, 3,5 litros corresponde al contenido acuoso del feto, placenta y líquido amniótico y el resto al incremento del volumen sanguíneo de la madre, útero y mamas. La retención en forma de edemas es frecuente desde las semanas 34-36, sobre todo en miembros inferiores provocado por el aumento de la presión venosa por debajo del útero. Otros factores que influyen en la alteración del metabolismo del agua son: la presión hidrostática intracapilar, la presión coloidosmótica el aumento de la permeabilidad capilar y la retención de sodio.

6.6 METABOLISMO MINERAL

El calcio, fosfato, magnesio y zinc son los principales minerales implicados en la formación del hueso. Durante el embarazo se produce un incremento de la demanda mineral, sobre todo de calcio. Se ha observado que dicho aumento se produce sobre todo desde la mitad de la gestación, siendo el pico máximo durante el tercer trimestre donde las necesidades diarias de calcio se incrementan en un 33% respecto fuera del embarazo^{114, 115, 116}. Esa adaptación de la homeostasis mineral tiene como finalidad cubrir las necesidades minerales por parte del feto para la formación de su esqueleto.

La concentración total de minerales disminuye progresivamente durante la gestación. Esto es debido, al aumento del consumo fetal, por la hemodilución y a la disminución de la concentración de proteínas plasmáticas, lo que implica una disminución de la cantidad de calcio y magnesio ligado a proteínas, si bien no se ha observado una modificación de la fracción de calcio iónico libre¹¹⁷.

Respecto a los niveles de fosfato parece no existir modificaciones metabólicas durante la gestación manteniendo concentraciones similares a fuera del embarazo^{1, 118, 119}.

No se conoce bien cuales son los mecanismos reguladores del “turnover” óseo. Sin embargo, estudios realizados han observado un incremento tanto de la absorción como de la excreción del calcio aproximadamente el doble respecto fuera del embarazo. Ese incremento de la excreción urinaria de calcio es debido al aumento de la absorción y del filtrado glomerular. Dichos cambios se producen desde las 12 semanas siendo máximos en el tercer trimestre coincidiendo con la mayor demanda fetal¹¹⁷. Parece ser que la acción de determinadas hormonas: PTH, estrógenos, HPL y calcitonina están implicadas en el mantenimiento de la homeostasis favoreciendo la absorción intestinal^{114, 115, 117}. A nivel óseo, existe un incremento tanto de la reabsorción como de la síntesis de hueso de una manera progresiva desde el inicio de la gestación. Estudios realizados han descrito una disminución del contenido mineral del hueso a nivel trabecular respecto al estado preconcepcional así como, un incremento del contenido mineral a nivel cortical^{114, 115, 120}. Dichos mecanismos reguladores se normalizan de

forma progresiva después del parto si bien, durante la lactancia parece existir mecanismos implicados en el mantenimiento de una mayor concentración de calcio pero no son del todo conocidos¹¹⁷.

7. SISTEMA DIGESTIVO

Durante el embarazo, los requerimientos nutricionales, incluyendo aquellos para vitaminas y minerales, están aumentado, y muchas alteraciones maternas ocurren para satisfacer esa demanda. El apetito de la madre generalmente aumenta, de tal modo que el ingreso de alimentos es mayor. Algunas mujeres tienen una disminución del apetito o experimentan náuseas y vómitos. Esos síntomas pueden estar relacionados con los niveles relativos de gonadotrofina coriónica humana¹²¹.

7.1 CAVIDAD ORAL

La salivación parece estar aumentada debido a la dificultad para la deglución asociada con las náuseas, y, si el pH. de la cavidad oral disminuye, pueden ocurrir pérdidas de piezas dentarias. Dichas pérdidas durante el embarazo, no son debidas a la falta de calcio en los dientes. De hecho, el calcio dental es estable y no se moviliza durante el embarazo como lo hace el calcio óseo.

Las encías pueden volverse hipertróficas, hiperémicas y friables debido al aumento de los estrógenos sistémicos y es posible que sangren ante traumatismos mínimos. La deficiencia de vitamina C también puede causar edema y sangrado de las encías, que retornan a su estado normal rápidamente en el puerperio.

7.2 MOTILIDAD GASTROINTESTINAL

La motilidad gastrointestinal durante el embarazo se reduce, sobre todo en el tercer trimestre.¹²² Esto es debido fundamentalmente a factores hormonales y en menor medida a factores mecánicos. Se ha visto que durante la gestación, el aumento de los niveles de progesterona provoca una relajación de la musculatura lisa, existe además un descenso de la producción de motilina (péptido hormonal que estimula el músculo liso del intestino) y que los estrógenos aumentan la liberación de óxido nítrico el cual interviene en la modulación nerviosa de la motilidad gastrointestinal^{123, 124, 125}.

7.3 ESTÓMAGO Y ESÓFAGO

El reflujo gástrico-esofágico es más prevalente al final del embarazo por la elevación del estómago debido al empuje mecánico del útero grávido y por la disminución del tono del esfínter esofágico inferior, lo que produce la aparición de pirosis.¹²⁶ En las mujeres embarazadas la presión intraesofágica está disminuida y la presión intragástrica aumentada, y, simultáneamente las ondas peristálticas esofágicas son de menor velocidad y amplitud¹²⁷. La producción gástrica de ácido clorhídrico es variable y algunas veces exagerada, especialmente durante el primer trimestre. Además la secreción de gastrina aumenta significativamente lo que determina, un aumento del volumen del estómago y disminución del ph.

7.4 INTESTINO DELGADO, INTESTINO GRUESO Y APÉNDICE

A medida que el embarazo avanza, el intestino delgado y el intestino grueso se mueven hacia arriba y lateralmente, el apéndice es desplazado en dirección superior llegando a veces hasta el flanco derecho. Esos órganos retornan a sus posiciones normales muy pronto en el puerperio.

Como se ha dicho previamente, la motilidad y el tono gastrointestinal está disminuida de forma general.

Las hemorroides son moderadamente comunes durante la gestación. Están ocasionadas por la constipación y la elevada presión que presentan las venas por debajo del nivel del útero grávido.

7.5 VESÍCULA BILIAR

La función de la vesícula biliar también está alterada durante el embarazo por la hipotonía del músculo liso de su paredes^{128, 129}. La evacuación esta enlentecida y generalmente es incompleta. La colecistoquinina, que es el regulador primario de la contractilidad vesicular, aparentemente está inhibida por la progesterona. Esa alteración contráctil lleva a la estasis biliar, que, asociada al aumento de la saturación del colesterol, favorece la formación de cálculos vesiculares y explica la mayor prevalencia de litiasis biliar en relación con la paridad¹³⁰.

En el embarazo existe cierto grado de colestasis intrahepática, ligada a la concentración de estrógenos séricos, que inhiben el transporte intraductal de los ácidos biliares¹³¹.

7.6 HÍGADO

En el hígado aparentemente no sufre cambios morfológicos durante el embarazo normal, pero si hay alteraciones funcionales¹³². El flujo sanguíneo hepático se mantiene constante a pesar de los cambios circulatorios que ocurren normalmente en el resto del organismo. Esto determina una disminución de la proporción del flujo sanguíneo que llega al hígado del orden del 35%. Esta disminución relativa puede contribuir a la disminución del aclaramiento de diferentes compuestos que se observa en la segunda mitad del embarazo.

Casi todas las proteínas plasmáticas que se sintetizan por el hígado durante la gestación están disminuidas en aproximadamente un 20%, fundamentalmente a expensas de la albúmina¹³³. Sin embargo, la concentración total de albúmina está aumentada debido a su mayor volumen de distribución. Además, normalmente en el embarazo, se produce una disminución en la relación albúmina/globulina, debido al incremento ligero de las fracciones alfa y beta de las globulinas plasmáticas. La albúmina disminuye en parte por la hemodilución, y en parte, por un aumento en su catabolismo.

La actividad de la fosfatasa alcalina sérica se encuentra elevada alcanzando cifras entre tres o cuatro veces superiores al final del embarazo, probablemente como consecuencia del aumento de las isoenzimas placentarias de la misma.

8. SISTEMA ENDOCRINO

8.1 HIPOTÁLAMO E HIPÓFISIS

La hipófisis sufre un incremento en volumen aproximadamente un 35% sobre todo a expensas de la hipófisis anterior debido al aumento en tamaño y número de las células lactotropas durante la gestación. Los niveles plasmáticos de prolactina aumenta

progresivamente desde el primer trimestre por la acción de los estrógenos y la progesterona, alcanzando cifras a término de hasta 10 veces superior del valor habitual. La función principal es el desencadenamiento y mantenimiento de la lactancia por acción directa sobre la glándula mamaria.

Se ha descrito también la presencia de prolactina en el líquido amniótico, probablemente sintetizada a nivel de la decidua uterina y parece ser que tiene como finalidad el mantenimiento del líquido extracelular fetal previniendo de la deshidratación fetal al final de la gestación¹.

La secreción de la hormona del crecimiento está inhibida durante el embarazo probablemente por la acción del lactógeno placentario. Las células gonadotróficas no sufren cambios pero si hay una inhibición de la producción de FSH y LH debido al descenso de la GnRH. La ACTH aumenta progresivamente a pesar del incremento de la concentración de colesterol por la producción placentaria de CRH. Los niveles de TSH no se modifican y la oxitocina es liberada durante el parto para estimular las contracciones uterinas y durante la succión en la lactancia para estimular la eyección láctea.

8.2 TIROIDES Y PARATIROIDES

El tiroides aumenta moderadamente debido a la hiperplasia del tejido glandular y al incremento de la vascularización¹³⁴. El metabolismo basal y la concentración de hormonas tiroideas en sangre es mayor, pero la función tiroidea es básicamente normal durante la gestación, si bien, está modulada por tres factores:

- Incremento de los niveles de proteína transportadora de tiroxina (TBG) debido a los niveles elevados de estrógenos. Dicho incremento se pone de manifiesto desde el primer trimestre, alcanzando la concentración máxima a las 20 semanas de gestación, a partir de la cual se estabiliza llegando al doble de los valores normales.
- Control doble de la glándula tiroidea por la tirotrófina y la gonadotrofina coriónica.

- Disminución de la disponibilidad de yoduros para el tiroides materno debido al aumento del aclaramiento renal y la desviación de yoduros hacia la unidad fetoplacentaria¹³⁵.

Los niveles séricos de hormonas tiroideas T₄ y T₃ sufren un incremento brusco entre las 6-9 y las 18 semanas de gestación respectivamente, y, de forma más lenta a partir de allí, se mantiene en niveles altos hasta después del parto¹³⁶.

Respecto a la glándula paratiroides, la mayoría de los estudios consideraban el embarazo como un estado de hiperparatiroidismo fisiológico debido a la elevación de las hormonas paratiroides. Aunque, en investigaciones recientes, parecen indicar que las modificaciones del metabolismo óseo durante el embarazo y la lactancia no parecen ser debidos al sistema endocrino PTH-calcitonina-1,25dihidroxi vitamina D y que son otros factores hormonales los que deben estar implicados en el control del metabolismo mineral-óseo¹¹⁷.

8.3 GLÁNDULA SUPRARRENAL

La concentración de cortisol plasmático total y libre aumenta a lo largo del embarazo al igual que su proteína transportadora, CBG, lo que prolonga la vida media del cortisol. No se modifica la secreción de adrenalina y noradrenalina, aunque sí aumenta en el parto. Se incrementa la aldosterona y la dexosicorticosterona. La actividad de la renina es mayor en el primer trimestre, disminuyendo en el tercero, momento en el que aumenta la angiotensina II. La activación del eje renina-angiotensina-aldosterona parece ser secundario a la disminución de la presión sanguínea por el descenso de las resistencias periféricas. Existen pocos cambios morfológicos de la glándula suprarrenal durante la gestación.

9. OTROS SISTEMAS

9.1 SISTEMA MÚSCULO-ESQUELÉTICO

La hiperlordosis del embarazo se ha considerado como una compensación del desplazamiento del centro de gravedad de la gestante debido al crecimiento del útero gravídico. Se ha descrito también un aumento de la motilidad de las articulaciones sacroilíacas que parece ser debido a la acción hormonal. Esto puede ser la causa de que al final de la gestación, debido a cambios compresivos de la presentación fetal, provoque síntomas de parestesias en extremidades inferiores. Igualmente, en el tercer trimestre, se produce una lordosis cervical y hundimiento del cinturón escapular lo que ocasiona, a veces, dolor y parestesias en miembros superiores. Se produce una diástasis de los músculos rectos anteriores y es frecuente la aparición del síndrome del túnel carpiano por compresión del nervio mediano².

9.2 CAMBIOS OFTALMOLÓGICOS

Durante el embarazo existe una disminución de la sensibilidad y un edema corneal. A nivel de la córnea, en la cara posterior, se observan opacidades de color pardo rojizo, llamados husos de Krunkenberg, debido a los cambios hormonales. También pueden aparecer trastornos transitorios de la acomodación. La función visual no se afecta por la gestación.

9.3 CAMBIOS DERMATOLÓGICOS

La mayoría de las modificaciones en la piel de las gestantes se deben a causas hormonales. Los principales signos descritos son²:

- Eritema palmar en un 76% de las gestantes.
- Aumento generalizado de la vascularización sobre todo en abdomen y mamas.
- Angiomas y arañas vasculares debido al incremento estrogénico.
- Aumento del vello por estimulación de los folículos pilosos que se revierte en el postparto.

- Estrías en abdomen, muslo y mamas en el 90% de los casos sobre todo a partir de la segunda mitad de gestación.
- Cloasma gravídico en un 90% de las gestantes, que parece ser debido, a la acción estimulante de los estrógenos y la progesterona. El incremento de la pigmentación se debe a la liberación de alfa-MSH por el lóbulo intermedio de la hipófisis.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hauth. JC, Wenstrom KD. Williams Obstetricia. 21 ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2003.
2. Miguel Sesmero JR, Sánchez Movellán MM. Cambios fisiológicos y adaptación materna durante el embarazo. En: Fabrè González E, editor. Manual de asistencia al embarazo normal. 2 ed. Zaragoza: INO Reproducciones; 2001. p. 141-69.
3. Rechberger T, Uldbjerg N, Oxlund H. Connective tissue changes in the cervix during normal pregnancy and pregnancy complicated by cervical incompetence. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 563-67.
4. Brossens IA. Morphological changes in the uteroplacental bed in pregnancy hypertension. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 4: 5-13.
5. Edman CD, Toofanian A, McDonald PC, Grant NP. Placental clearance rate of maternal plasma androstendione through placental estradiol formation: an indirect method of assessing uteroplacental blood flow. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 145: 1029-36.
6. Kauppila A, Koskinen M, Puolakka J, Tuimala R, Kuikka J. Decreased intervellous and unchanged myometrial blood flow in supine recumbency. *Obstet Gynecol* 1980; 55: 203-5.
7. Ramírez O, Martín A, García JA. Duración del embarazo. Modificaciones de los órganos genitales y de las mamas. Molestias comunes del embarazo normal. En: Cabero Roura L, Cabrillo Rodríguez E, Abad L, et al, editores. Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción. Tomo 1. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2003. p. 232-7.
8. Lyall F, Bulmer JN, Kelly H, Duffie E, Robson SC. Human trophoblast invasion and spiral artery transformation. *Am J Pathol* 1999; 154: 1105-14.
9. Rosenfeld CR, Gant NF Jr. The chronically instrumented ewe. A model for studying vascular reactivity to angiotensin II in pregnancy. *J Clin Invest* 1981; 67: 486-92.
10. Rosenfeld CR, West J. Circulatory response to systemic infusion of norepinephrine in the pregnant ewe. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 127: 376-83.

11. Bellart J. Fisiopatología de los estados hipertensivos del embarazo. En: Cabero LL, Cararach V, Fortuna A, Martínez de la Riva y de la Gándara A, editores. Medicina materno-fetal. VI Curso Intensivo de Formación Continuada. Madrid: Ergón, SA; 1996. p. 61-6.
12. Hull AD, White CR, Pearce WJ. Endothelium-derived relaxing factor and cyclic GMP-dependent vasorelaxation in human chorionic plate arteries. *Placenta* 1994; 15: 365-75.
13. Seligman SP, Buyon JP, Clancy RM, Young BK, Abramson SB. The role of nitric oxide in the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 944-8.
14. Cabero LL, Santamaría R. Estados hipertensivos del embarazo. En: Cabero LL, editor. Perinatología. Tomo 1. Barcelona: Salvat editores; 1986. p. 230.
15. Yallampalli C, Garfield RE. Inhibition of nitric oxide synthesis in rats during pregnancy produces signs similar to those of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1316-20.
16. Van Buren GA, Yang D, Clark KE. Estrogen-induced uterine vasodilation is antagonized by L-nitroarginine methylester, an inhibitor of nitric oxide synthesis. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 828-33.
17. Izumi H, Garfield RE, Makino Y, Shirakawa K, Itoh T. Gestational changes in endothelium-dependent vasorelaxation in human umbilical artery. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 236-45.
18. Cabero LL, Santamaría R. Estados hipertensivos del embarazo I. *Clin Invest Gin Obstet* 1984; 11: 161-182.
19. Cabero LL, Santamaría R. Estados hipertensivos del embarazo II. *Clin Invest Gin Obstet* 1984; 11: 206-25.
20. Csapo AI, Pulkkinen MO, Wiest WG. Effects of luteectomy and progesterone replacement therapy in early pregnant patients. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 115: 759-65.
21. Bogic LV, Mandel M, Bryant-Greenwood GD. Relaxin gene expression in human reproductive tissues by in-situ hybridization. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 130-7.
22. Johnson MR, Abbas AA, Allman AC, Nicolaides KH, Lightman SL. The regulation of plasma relaxin levels during human pregnancy. *J Endocrinol* 1994; 142: 261-5.

23. Bryant-Greenwood GD. Relaxin as a new hormone. *Endocr Rev* 1982; 3: 62-90.
24. Jauniaux E, Johnson MR, Jurkovic D, Ramsay B, Campbell S, Meuris S. The role of relaxin in the development of the uteroplacental circulation in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 338-42.
25. Evans MI, Dougan MB, Moawad AH, Evans WJ, Bryant-Greenwood FC. Ripening of the human cervix with porcine ovarian relaxin. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147: 410-4.
26. Hwang JJ, Macinga D, Rorke EA. Relaxin modulates human cervical stromal cell activite. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3379-84.
27. Hodgkinson CP. Physiology of the ovarian veins in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1953; 1: 26-37.
28. Bailey RR, Rolleston GL. Kidney length and ureteric dilatation in the puerperium. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1971; 78: 55-61.
29. Schulman A, Herlinger H. Urinary tract dilatation in pregnancy. *Br J Radiol* 1975; 48: 638-45.
30. Peake SL, Roxburgh HB, Langlois SL. Ultrasonic assessment of hydronephrosis of pregnancy. *Radiology* 1983; 146: 167-70.
31. Croce P, Signorelli P, Chiapparini I, Dede A. Hydronephrosis in pregnancy. Ultrasonographic study. *Minerva Ginecol* 1994; 46: 147-53.
32. Villaverde Fernández S, Rodríguez Melcón A, Villaverde Baron S. Modificaciones de la sangre en el embarazo. Cambios circulatorios y respiratorios. Alteraciones de los sistemas digestivos y urinario. Sistema óseo y dientes. Cambios en la piel. Otras modificaciones. En: Cabero Roura L, Cabrillo Rodríguez E, Abad L, et al, editores. *Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción*. Tomo 1. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2003. p. 238-48
33. Mikhail MS, Anyaeqbunam A. Lower urinary tract dysfunction in pregnancy: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1995; 50: 675-83.
34. Wijma J, Weis Potters AE, de Wolf BT, Tinga DJ, Aarnoudse JG. Anatomical and functional changes in the lower urinary tract during pregnancy. *BJOG* 2001; 108: 726-32.
35. Morkved S, Bo K. Prevalence of urinay incontinence during pregnancy and postpartum. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1999; 10: 394-98.

36. Thorp JM, Norton PA, Wall LL, Kuller JA, Eucker B, Wells E. Urinary incontinence in pregnancy and the puerperium: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 266-73.
37. Dunlop W. Serial changes in renal haemodynamics during normal human pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88: 465-71.
38. Conrad KP. Mechanisms of renal vasodilatacion and hyperfiltration during pregnancy. *J Soc Gynecol Invest* 2004; 11: 438-48.
39. Baylis C. Glomerular filtration rate in normal and abnormal pregnancies. *Semin Nephrol* 1999; 19: 133-9.
40. Vargas I, Rigo J Jr, Somos P, Joo JG, Nagy B. Analysis of maternal circulation and renal function in physiologic pregnancies; parallel examinations of the changes in the cardiac output and the glomerular filtration rate. *J Matern Fetal Med* 2000; 9: 97-104.
41. Baylis C, Reckelhoff JF. Renal hemodynamics in normal and hypertensive pregnancy: lessons from micropuncture. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 98-104.
42. Chapman AB, Abraham WT, Zamudio S, Coffin C, Merouani A, Young D, et al. Temporal relationships between hormonal and hemodynamic changes in early human pregnancy. *Kidney Int* 1998; 54: 2056-63.
43. Davison JM, Hytten FE. Glomerular filtration during and after pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1974; 81: 558-95.
44. Schobel HP. Pregnancy-induced alterations in renal function. *Kidney Blood Press Res* 1998; 21: 274-76.
45. Chesley LC, Sloan DM. The effect of posture on renal function in late pregnancy. *Am J Obstet Gynaecol* 1964; 89: 754-9.
46. Brown MA, Gallery ED, Ross MR, Esber RP. Sodium excretion in normal and hypertensive pregnancy: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 297-307.
47. Brown MA, Sinosich MJ, Saunders DM, Gallery ED. Potassium regulation and progesterone-aldosterone interrelationships in human pregnancy: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 349-53.
48. Higby K, Suiter JY, Phelps JY, Siler-Khodr T, Langer O. Normal values of urinary albumin and fetal protein excretions during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 984-9.

49. Lopez-Espinoza I, Dhar H, Humphreys S, Redman CW. Urinary albumin excretion in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93: 176-81.
50. Brown MA, Wang MX, Buddle ML, Carlton MA, Cario GM, Zammit VC, Whitworth JA. Albumin excretory rate in normal and hypertensive pregnancy. *Clin Sci (Lond)* 1994; 86: 251-5.
51. González Maqueda I, Armada Romero E, Diaz Recasens J, García de Vinuesa PG, García Moll M, González García A, et al. Practice Guidelines of the Sapanish Society of Cardiology the management of cardiac disease in pregnancy. *Rev Esp Cardiol.* 2000; 53: 1474-95.
52. Clapp JF 3rd, Capeless E. Cardiovascular function before, during and after the first and subsequent pregnancies. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1469-73.
53. Crapo RO. Normal cardiopulmonary physiology during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1996; 39: 3-16.
54. Enein M, Zina AA, Kassem M, el-Tabbakh G. Echocardiography of the pericardium in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 851-3.
55. Cutforth R, MacDonald CB. Heart sounds and murmurs in pregnancy. *Am Heart J* 1966; 71: 741-7.
56. Katz R, Karliner JS, Resnik R. Effects of a natural volume overload state (pregnancy) on left ventricular performance in normal human subjects. *Circulation* 1978; 58(3 pt 1): 434-41.
57. O'Day MP. Cardio-respiratory physiological adaptation of pregnancy. *Semin Perinatol* 1997; 21: 268-75.
58. Schannwel CM, Shoebel FC, Zimmermann T, Marx R, Plehn G, Leschke M. Strauer BE. Left ventricular function in normal pregnancy prospective study using M-mode echocardiography and Doppler echocardiography. *Dtsch Med Wochenschr* 2000; 125: 1069-73.
59. Moran AM, Colan SD, Mauer MB, Geva T. Adaptive mechanisms of left ventricular diastolic function to the physiologic load of pregnancy. *Clin Cardiol* 2002; 25: 124-31.
60. Sadaniantz A, Saint Lauren L, Parisi AF. Long-term effects of multiple pregnancies on cardiac dimensions and systolic and diastolic function. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1061-4.
61. Veille JC, Morton MJ, Burry KJ. Maternal cardiovascular adaptations to twin pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153: 261-63.

62. Mabie WC, DiSessa TG, Crocker LG, Sibai BM, Arheart KL. A longitudinal study of cardiac output in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 849-56.
63. Unterborn J. Pulmonary function testing in obesity, pregnancy and extremes of body habitus. *Clin Chest Med* 2001; 22: 759-67.
64. Pereira A, Krieger BP. Pulmonary complications of pregnancy. *Clin Chest Med* 2004; 25: 299-310.
65. Ross MG, Idah R. Correlation of maternal plasma volume and composition with amniotic fluid index in normal human pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004; 15: 104-8.
66. Whittaker PG, Macphail S, Lind T. Serial hematologic changes and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 1996; 88:33-9.
67. Harstad TW, Mason R, Cox SM. Serum erythropoietin quantitation in pregnancy using an enzyme-linked immunoassay. *Am J Perinatol* 1992; 9:233-5.
68. Gomber S, Agarwal KN, Mahajan C, Agarwal N. Impact of daily versus weekly hematic supplementation on anemia in pregnant women. *Indian Pediatr* 2002; 39: 339-46.
69. Huch R. Anemia in pregnancy. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1999; 88: 157-63.
70. Luppi P. How immune mechanisms are affected by pregnancy. *Vaccine* 2003; 21: 3352-7.
71. Krause PJ, Ingardia CJ, Pontius LT, Malech HL, LoBello TM, Maderazo EG. Host defense during pregnancy: neutrophil chemotaxis and adherence. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 274-80.
72. Blidaru I, Zugun F, Cianga C, Carasevici E. Maternal immunophenotypic profile in normal pregnancy and preterm birth. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2002; 107: 343-7.
73. Somerser DA, Zheng Y, Kilby MD, Sansom DM, Drayson MT. Normal human pregnancy is associated with an elevation in the immune suppressive CD25+ CD4+ regulatory T-cell subset. *Immunology* 2004; 112: 38-43.
74. Polanczyk MJ, Carson BD, Subramanian S, Afentoulis M, Vandenbark AA, Ziegler SF, Offner H. Cutting edge: estrogen drives expansion of the CD4+ CD25+ regulatory T-cell compartment. *J Immuno* 2004; 173: 2227-30.

75. Blois SM, Joachim R, Kandil J, Margni R, Tometten M, Klapp BF, Arck PC. Depletion of CD8+ cells abolishes the pregnancy protective effect of progesterone substitution with dydrogesterone in mice by altering the Th1/Th2 cytokine profile. *J Immunol* 2004; 172: 5893-9.
76. Hidaka Y, Amino N, Iwatani Y, Kaneda T, Mitsuda N, Morimoto Y, et al. Changes in natural killer cell activity in normal pregnant and postpartum women: increases in the first trimester and postpartum period and decrease in late pregnancy. *J Reprod Immunol* 1991; 20: 73-83.
77. Blidaru I, Cianga C, Zlei M, Zugun F, Tepelus M, Slatineanu S, Carasevici E. The evolution of the natural-killer-dependent cytotoxic activity during normal pregnancy. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2000; 104:75-8.
78. Clark P. Changes of hemostasis variables during pregnancy. *Semin Vasc Med* 2003; 3: 13-24.
79. Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. *Semin Throm Hemost* 2003; 29: 125-30.
80. Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003; 16: 153-68.
81. Wickstrom K, Edelstam G, Lowbeer CH, Hansson LO, Siegbahn A. Reference intervals for plasma levels of fibronectin, von Willebrand factor, free protein S and antithrombin during third-trimester pregnancy. *Scan J Clin Lab Invest* 2004; 64: 31-40.
82. Sie P, Caron C, Azam J, Goudemand J, Grandjean H, Boneu B, Fournie A. Reassessment of von Willebrand (VWF), VWF propeptide, factor VIII: C and plasminogen activator 1 and 2 during normal pregnancy. *Br J Haematol* 2003; 121: 897-903.
83. Walker MC, Garner PR, Keely EJ, Rock GA, Reis MD. Changes in activated protein C resistance during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 162-9.
84. Bremme K, Ostlund E, Almqvist I, Heinonen K, Blomback M. Enhanced thrombin generation and fibrinolytic activity in normal pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 132-7.
85. Cerqueira Dapena MJ. Metabolismo en el embarazo. Modificaciones endocrinas. Modificaciones psíquicas. En: Cabero Roura L, Cabrillo Rodríguez E, Abad L, et al, editores. *Tratado de Ginecología, Obstetricia y*

- Medicina de la Reproducción. Tomo 1. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2003. p. 238-48
86. Walker LO, Kim M. Psychosocial thriving during late pregnancy: relationship to ethnicity, gestacional weight gain, and birth weight. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2002; 31: 263-74.
87. Hytten FE. Weight gain in pregnancy. En: Hytten FE, Chamberlain G, editores. *Clinical Physiology in Obstetrics*, 2nd ed. Oxford: Blackwell; 1991. p. 173.
88. King JC. Physiology of pregnancy and nutrient metabolism. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 Supl 5:1218-25.
89. Butte NF, Wong WW, Treuth MS, Ellis KJ, O'Brian Smith E. Energy requirements during pregnancy based on total energy expenditure and energy deposition. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:933-4.
90. Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestacional diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 Supl 5: 1256-61.
91. Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, Lencioni C, Del Prato S. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2003; 19: 259-270.
92. Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR, Roman NM, Amini SB, Sims EA. Longitudinal changes in basal hepatic glucose production and suppression during insulin infusion in normal pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 913-9.
93. Picard F, Wanatabe M, Schoonjans K, Lydon J, O'Malley BW, Auwerx J. Progesterone receptor knockout mice have an improved glucose homeostasis secondary to beta-cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 15644-8.
94. Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR, Calles J, Roman NM, Amini SB, Sims EA. Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and woman with gestational diabetes. *Am J Physiol* 1993; 264(1 Pt 1): E60-7.
95. Catalano PM, Ishizuka T, Friedman JE. Glucose metabolism in pregnancy. En: Gowett R, editor. *Principles of perinatal-neonatal metabolism*. New York: Springer; 1998. p. 183-206.

96. Freinkel N. Banting lecture 1980: Of pregnancy and progeny. *Diabetes* 1980; 29: 1023-35.
97. Evain-Brion D. Maternal endocrine adaptations to placental hormones in humans. *Acta Paediatr Suppl* 1999 ; 88: 12-16.
98. Kirwan JP, Hauguel-De Mouzon S, Lequered J, Challier JC, Huston-Presley L, Friedman JE, et al. TNF- α is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes* 2002, 51: 2207-13.
99. Freinkel N, Dooley SL, Metzger BE. Care of the pregnant woman with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1985; 313: 96-101.
100. Kalhan SC. Protein metabolism in pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 Supl 5: 1249-55.
101. Hytten FE, Leitch I. *The physiology of human pregnancy*. 2nd ed. Oxford, United Kingdom: Blackwell Scientific Publications; 1971.
102. Fitch WL, King JC. Protein turnover and 3-methylhistidine excretion in non-pregnant, pregnant and gestational diabetic women. *Hum Nutr Clin Nutr* 1987; 41: 327-39.
103. Fryburg DA, Barrett EJ, Louard RJ, Gelfand RA. Effect of starvation on human muscle protein metabolism and its response to insulin. *Am J Physiol* 1990; 259: E477-82.
104. Ang BCN, Halliday D, Wade AJ, et al. Insuline reduces leucine oxidation and improves nitrogen balance in the parenterally-fed state. *Proceedings Nut Soc* 1992; 51: 111A.
105. Kalhan SC, Gilfillan CA, Tsemg KY. Glucose alanine relationships in normal human pregnancy. *Metabolism* 1988; 37: 152-8.
106. Felig P, Kim YJ, Lynch V, Hendler R. Amino acid metabolism during starvation in human pregnancy. *J Clin Invest* 1972; 51: 1195-202.
107. Lesser KB, Carpenter MW. Metabolic changes associated with normal pregnancy and pregnancy complicated by diabetes mellitus. *Semin Perinatol* 1994; 18: 399-406.
108. Catalano PM, Kirwan JP, Haugel-de Mouzon S, King J. Gestacional diabetes and insulin resistance: role in short-and long-term implications for mother and fetun. *J Nutr* 2003; 133(5 Supl 2): 1674S-83S.

- ^{109.} Hytten FE, Thomson AM. Maternal physiological adjustments. En: Assali NS, editor. *Biology of Gestation, Vol I. The Maternal Organism*. New York: Academi Press; 1968. p. 123-52.
- ^{110.} Rymer J, Constable S, Lumb P, Crook M. Serum lipoprotein (A) and apolipoproteins during pregnancy and postpartum in normal women. *J Obstet Gynaecol* 2002; 22: 256-9.
- ^{111.} Brizzi P, Tonolo G, Esposito F, Puddu L, Dessole S, Maioli M, et al. Lipoprotein metabolism during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 430-4.
- ^{112.} Darmady JM, Postle AD. Lipid metabolism in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1982; 89:211-5.
- ^{113.} Lindheimer MD, Davison JM. Osmoregulation, the secretion of arginine vasopressin and its metabolism during pregnancy. *Eur J Endocrinol* 1995; 132: 133-43.
- ^{114.} O'Brien KO, Nathanson MS, Mancini J, Witter FR. Calcium absorption is significantly higher in adolescents during pregnancy than in the early postpartum period. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 1188-93.
- ^{115.} Naylor KE, Rogers A, Fraser RB, Hall V, Eastell R, Blumsohn A. Serum osteoprotegerin as a determinant of bone metabolism in a longitudinal study of human pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5361-65.
- ^{116.} Ritchie LD, Fung EB, Halloran BP, Turnlund JR, Van Loan MD, Cann CE, et al. A longitudinal study of calcium homeostasis during human pregnancy and lactation and after resumption of menses. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 693-701.
- ^{117.} Prentice A. Micronutrients and the bone mineral content of the mother, fetus and newborn. *J Nutr* 2003; 133(5 Supl 2): 1693-9.
- ^{118.} Cross NA, Hillman LS, Allen AH, Krause GF, Vieira NE. Calcium homeostasis and bone metabolism during pregnancy, lactation and postweaning: a longitudinal study. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 514-23.
- ^{119.} Kent GN, Price RI, Guttridge DH, Allen JR, Rosman KJ, Smith M, et al. Effect of pregnancy and lactation on maternal bone mass and calcium metabolism. *Osteoporos Int* 1993; 3 Supl 1; 44-7.

120. Ulrich U, Miller PB, Eyre DR, Chesnut CH, 3rd, Schlebusch H, Soules MR. Bone remodeling and bone mineral density during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 268: 309-16.
121. Goodwin TM. Nausea and vomiting of pregnancy: an obstetric syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186 Supl 5: 184-9.
122. Chiloiro M, Darconza G, Piccioli E, De Carne M, Clemente C, Riezzo G. Gastric emptying and orocecal transit time in pregnancy. *J Gastroenterol* 2001; 36: 538-43.
123. Christofides ND, Ghatei MA, Bloom SR, Borberg C, Gillmer MD. Decreased plasma motilin concentrations in pregnancy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 285: 1453-4.
124. Shah S, Nathan L, Singh R, Fu YS, Chaudhuri G. E2 and not P4 increases NO release from NANC nerves of the gastrointestinal tract: implications in pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 280: 1546-54.
125. Richter JE. Gastroesophageal reflux disease during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32: 235-61.
126. Cappell MB. Gastrointestinal disorders during pregnancy. Preface. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32: XI-XIII.
127. Ulmsten U, Sundstrom G. Esophageal manometry in pregnant and nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 132: 260-4.
128. Braverman DZ, Johnson ML, Kern F Jr. Effects of pregnancy and contraceptive steroids on gallbladder function. *N Engl J Med* 1980; 302: 362-4.
129. Radberg G, Asztely M, Cantor P, Rehfeldt JF, Jarnfeldt-Samsioe A, Svanvik J. Gastric and gallbladder emptying in relation to the secretion of cholecystokinin after a meal in late pregnancy. *Digestion* 1989; 42:174-80.
130. Gilat T, Konikoff F. Pregnancy and the biliar tract. *Can J Gastroenterol* 2000; 14 Supl D: 55-9.
131. Simon FR, Fortune J, Iwahashi M, Gartung C, Wolkoff A, Sutherland E. Ethinyl estradiol cholestasis involves alterations in expression of liver sinusoidal transporters. *Am J Physiol* 1996; 271(6 Pt 1): 1043-52.
132. Combes B, Adams RH. Pathophysiology of the liver in pregnancy. En: Assali NS, editores. *Pathophysiology of Gestations, Vol I*. New York: Academic Press; 1971. p. 156-72.

- ^{133.} Mendenhall HW. Serum protein concentrations in pregnancy. I. Concentrations in maternal serum. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 106: 388-99.
- ^{134.} Glinoe D, de Nayer P, Bourdoux P, Lemone M, Robyn C, Van Steirteghem A, et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 276-87.
- ^{135.} Glinoe D. The regulation of thyroid function during normal pregnancy: importance of the iodine nutrition status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18: 133-52.
- ^{136.} Kurmar A, Gupta N, Nath T, Sharma JB, Sharma S. Thyroid function tests in pregnancy. *Indian J Med Sci* 2003; 57: 252-8.

II. ENZIMAS URINARIOS Y NAG

1. ENZIMAS URINARIOS: N-ACETIL BETA GLUCOSAMINIDASA

1.1 INTRODUCCIÓN

En la materia dotada de vida, tienen lugar reacciones químicas de una manera ininterrumpida. Desde este punto de vista, la vida consiste en una secuencia integrada de reacciones químicas. Ahora bien, tales reacciones se efectúan en los seres vivos, generalmente entre los 0° C y 50° C, temperaturas en las que la mayoría de las reacciones que acontecen tanto en la química inorgánica como en la orgánica se realizan a una velocidad mínima, en ocasiones inapreciable.

En los seres vivos, tales transformaciones ocurren a mayor velocidad y suavidad, (aparte de con mayor especificidad) gracias a la colaboración de los “enzimas”. Por tanto, desde el punto de vista bioquímico, la vida consiste en una secuencia ordenada de reacciones químicas catalizadas por los enzimas.

Se encuentran presentes en toda clase de células, unas veces con carácter general y otras de forma selectiva en determinados órganos. En algunos casos, la distribución de ciertos enzimas es restringida.

Su distribución en la célula coincide con la de su substrato respectivo. De una forma perfectamente ordenada, dicho enzima actuará sobre su correspondiente substrato, originando un producto que a su vez constituye el substrato de la siguiente reacción. De esa manera, se constituye, en muchos casos, una cadena de reacciones integradas en un todo armónico en condiciones normales.

Si se careciese de tal enzima, en la célula se acumularía esa sustancia pudiendo ocasionar un trastorno, aunque lo natural sea tender a eliminarla.

Se ha calculado que las células podrían contener un número de enzimas superior al millar, sin que posiblemente rebasa la cifra de diez millares. Actualmente se considera que una proporción bastante elevada de las proteínas celulares está constituida por proteínas enzimáticas, siendo las restantes proteínas de tipo estructural.

La distribución de los enzimas es muy amplia: unas veces son segregados al exterior de la célula, en forma soluble, facilitando los procesos digestivos. Pero lo más frecuente es que se les localice en el interior de las células, ya sea sin vincularse a ninguna estructura subcelular o por el contrario, asociados a estructuras de membranas, mitocondrias, lisosomas o al núcleo celular como se detalla en la Tabla II.

NÚCLEO	DNA Sintetasa RNA Polimerasa
MEMBRANA PLASMÁTICA	Fosfatasa Alcalina ATP-Asa 5-Nucleotidasa Adenilciclase
MICROSOMAS	Glucosa-6-fosfatasa Enzimas que intervienen en la síntesis de proteínas
LISOSOMAS	Alfaglicosidasa Betaglicosidasa Alfagalactosidasa N-Acetil-Beta-Glucosaminidasa Lisozima Fosfatasa Ácida
MITOCONDRIAS	Succinato Deshidrogenasa Enzimas del Ciclo de Krebs Oxidación de Ácidos Grasos

TABLA II: Localización de algunos enzimas en fracciones subcelulares.

Desde el punto de vista de aplicación a la enzimología clínica, tiene gran importancia conocer la distribución de algunos enzimas en ciertos órganos y tejidos. Si un enzima se halla de modo exclusivo o al menos preferentemente en un órgano o tejido y resulta fácil su valoración, se convierte en lo denominado “**enzima marcador**”. Aún podemos matizar más este aspecto en el análisis que corresponde a la distribución de los llamados “**isoenzimas**” (formas moleculares de un mismo enzima) en órganos y tejidos de la especie humana.

De lo referido anteriormente se deduce que, salvo enzimas como los de carácter digestivo, que son segregados y actúan fuera de la célula, los restantes enzimas se hallan mayoritariamente en el interior de la célula o formando parte de su membrana. En las determinaciones que se realizan en *enzimología clínica*, no es necesario utilizar un

fragmento de hígado o de páncreas, sino que se extraen simplemente unos mililitros de sangre y después se realiza la valoración en plasma o en suero.

La actividad enzimática existe en otros fluidos además de en el suero, como la orina por ejemplo. Aunque la presencia de actividad enzimática en la orina se conoce desde hace más de 150 años, su determinación en relación con los estados de salud y enfermedad ha sido motivo de impacto en la medicina experimental y clínica en las últimas décadas.

Los estudios epidemiológicos de las enfermedades nefrourológicas se hallan limitados debido a la escasa sensibilidad y especificidad de los métodos que se utilizan actualmente. La determinación de la proteinuria se ve enmascarada por la elevada frecuencia de pérdidas fisiológicas de proteínas en individuos sanos debido a la sensibilidad de los métodos empleados. La presencia de piuria y bacteriuria no indica necesariamente la presencia de una lesión renal: generalmente son indicativas de inflamación o infección de las vías urinarias. La prueba ideal sería aquella que mostrara la presencia de lesión de las células de los túbulos renales antes de que se presentasen alteraciones en la función renal.

1.2 CLASIFICACIÓN

Wolghemut¹, en 1908, fue el primero que utilizó la determinación enzimática urinaria en el estudio de una enfermedad: cuantificó la amilasa urinaria en la pancreatitis aguda.

Rolaski y Wilkinson², en 1959, detectaron incrementos en orina de la actividad del enzima glutámico-oxalacético y de láctico-deshidrogenasa en pacientes con enfermedad renal.

En los últimos años, se han utilizado más de 50 enzimas urinarios con fines diagnósticos. De acuerdo con la clasificación bioquímica, las actividades enzimáticas detectadas en orina son (Tablas III a VI):

ENZIMAS	NÚMERO DE CÓDIGO
Láctico-deshidrogenasa	EC 1.1.1.27.
Málico-deshidrogenasa	EC 1.1.1.37.
Isocítrico-deshidrogenasa	EC 1.1.1.41.
Glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa	EC 1.1.1.149.
Succinato-deshidrogenasa	
Glutamato-deshidrogenasa	EC 3.99.1.
Diamino-oxidasa	EC 1.4.1.2.
Dihidrogenilalanina-oxidasa	EC 1.4.3.6.
Catalasa	EC 1.11.1.6.

TABLA III: *Oxidoreductasas.*

ENZIMAS	NÚMERO DE CÓDIGO
D-glutamil-transferasa	EC 2.3.2.1.
Aspartato-amino-transferasa	EC 2.6.1.1.
Alanino-amino-transferasa	EC 2.6.1.2.
Ribonucleasa	EC 2.7.7.16.
Arginina-ornitina-transaminidasa	

TABLA IV: *Transferasas.*

ENZIMAS	NÚMERO DE CÓDIGO
Lipasa	EC 3.1.1.3.
L-gulono-gamma-lactosa-hidrolasa	EC 3.1.1.18.
Colinesterasa	EC 3.1.1.8.
Fosfatasa alcalina	EC 3.1.3.1.
Fosfatasa ácida	EC 3.1.3.2.
Desoxirribonucleasa ácida	EC 3.1.4.5.
Desoxirribonucleasa neutra	EC 3.1.4.6.
Sulfatasas	EC 3.1.6.1.
Amilasa	EC 3.2.1.1.
Muramidasa (lisozima)	EC 3.2.1.17.
Alfa-glucosidasa	EC 3.2.1.20.
Beta-glucosidasa	EC. 3.2.1.21.
Trehalasa	EC. 3.2.1.28.
N-acetil-beta-glucosaminidasa	EC. 3.2.1.30.
Beta-glucuronidasa	EC. 3.2.1.31.
Aminopeptidasa (leucínica, glicínica, cistínica, alanínica)	EC. 3.4.1.2.
Carboxipeptidasa	EC. 3.4.2.2.
Renina	EC. 3.4.4.15.
Proteasas (tríptica, fibrinolítica, catéptica, péptica, calicreínica, orocinasa)	EC. 3.4.4.21.

TABLA V: *Hidrolasas.*

ENZIMAS	NÚMERO DE CÓDIGO
Aldolasa	EC 4.1.2.7.
Hialuronidasa	EC. 4.2.99.1.

TABLA VI: *Liasas.*

Con fines diagnósticos son útiles las siguientes:

- amilasa
- pepsinógeno (derivado del suero)
- LDH
- fosfatasa alcalina

- leucín-aminopeptidasa
- beta-glucosaminidasa
- gamma-glutamyltransferasa
- N-acetil-beta-glucosaminidasa.

1.3 FUENTES DE LOS ENZIMAS URINARIOS EN CONDICIONES NORMALES

Las fuentes de enzimas urinarios en condiciones normales y de forma más frecuente son el suero, los riñones y las células epiteliales del tracto urogenital.

1. Suero

La filtración renal de proteínas séricas y por lo tanto de enzimas, tiene lugar a través del glomérulo renal, interesando de forma casi exclusiva a aquellas con un peso molecular que oscile entre los 70.000 y los 80.000 daltons como límite superior de peso molecular, de ahí que los enzimas de un peso molecular bajo pueden ultrafiltrarse a través del glomérulo, siendo reabsorbidos parcial o totalmente en los túbulos renales (como ejemplo más significativo podemos señalar la albúmina). Otros enzimas como la uroquinasa, aunque poseen un bajo peso molecular se excretan primordialmente por el hígado.

El aclaramiento renal de un enzima sólo puede realizarse con aquellos que no se producen de forma simultánea en el riñón, cosa que ocurre con la amilasa, cuyo aclaramiento es del 3 % del aclaramiento de creatinina.

Tampoco puede realizarse aclaramiento de LDH, Leucin-amino-peptidasa, Fosfatasa Alcalina, Málicodeshidrogenasa etc... pues, al mismo tiempo que son ultrafiltradas, son producidas por otros tejidos renales y en las vías excretoras^{3,4,5,6,7}.

Los enzimas de peso molecular comprendido entre 80.000 y 160.000 daltons tienen un aclaramiento de unos 0'1 microlitros por minuto, aproximadamente⁸. La actividad promedio normal de la LDH sérica es de 100 mU/ml, el límite normal de actividad urinaria oscila entre 7.000 y 15000 mU/ml en orina de 24 horas, excediendo estos valores el aclaramiento que podría estimarse de la LDH.

Igualmente, la filtración glomerular es muy baja en condiciones normales para la Fosfatasa alcalina (peso molecular de 1.000.000) y prácticamente nula para la Beta-glucuronidasa (p.m. 230.000) y Leucin-amino-peptidasa (p.m. 300.000).

2. Riñones

La principal fuente de enzimas urinarios es, sin duda alguna, el tejido renal. Las nefronas de ambos riñones tienen una longitud total de 60 a 75 Kilómetros. Y su superficie interior es de 4 a 5 metros cuadrados⁹. Si se considera el borde en cepillo de los túbulos contorneados proximales, la superficie es de 50 a 70 metros cuadrados.

Las células tubulares son ricas en enzimas y constituyen la fuente principal de enzimas urinarios merced a su recambio fisiológico en los individuos normales. Las células descamadas y desintegradas contribuyen a la actividad enzimática de la orina, aunque hay algunas como la Succinato deshidrogenasa que se inactiva o destruye.

La permeabilidad de la membrana tubular contribuye asimismo a la actividad enzimática de la orina, de ahí que en orina normal sea posible encontrar enzimas como la Fosfatasa alcalina o la Leucin-amino-peptidasa.

El estudio de la localización de los diferentes enzimas en las diversas estructuras de la nefrona ha sido posible gracias a técnicas de disección microscópica y a ultramicroanálisis^{10,11,12}.

3. Células epiteliales del tracto urogenital

La descamación fisiológica de las células epiteliales de la pelvis renal, uréter y vejiga urinaria contribuyen en mínimo grado, a la actividad enzimática urinaria, la cual estará en relación con la cantidad de células existentes; la actividad enzimática en dichas células, y el grado de lisis celular.

No es posible valorar la actividad enzimática ni el grado de lisis de estas células, no así el número de las mismas, aunque la mayoría de autores coincide en que la contribución de las células del tracto urogenital en la actividad enzimática de la orina es insignificante.

4. Secreciones glandulares del tracto urogenital

La mayor parte de las glándulas del tracto urogenital producen secreciones, cuya actividad enzimática es considerablemente elevada, contribuyendo en gran medida a la actividad enzimática total de la orina.

Así, por ejemplo, en el varón, la secreción prostática es responsable de la mayor parte de la actividad de la fosfatasa ácida de la orina. En el plasma seminal existe gran cantidad de LDH, GOT, GPT, esterasas, etc. y en determinadas circunstancias esta actividad enzimática del líquido seminal puede aparecer en la orina.

En la mujer, las secreciones de las glándulas del cérvix pueden contribuir a dicha actividad.

1.4 FUENTES DE LOS ENZIMAS URINARIOS EN CONDICIONES PATOLÓGICAS

La actividad enzimática de la orina es variable, oscilando ampliamente en condiciones fisiológicas y mucho más en condiciones patológicas, dada la multitud de factores que intervienen en la actividad enzimática total.

En condiciones patológicas, las fuentes de los enzimas urinarios son el suero, riñones, tumores urogenitales, células de infiltrados y exudados, hematíes, bacterias, etc.

1. Suero

Como hemos señalado, en condiciones normales el suero contribuye a la actividad enzimática urinaria exclusivamente con aquellos enzimas de peso molecular inferior a 80.000 daltons. En condiciones patológicas, en cambio, los hechos suceden de la siguiente manera:

- Incremento en orina de enzimas existentes en condiciones normales, ante diversas situaciones patológicas: amilasa urinaria en enfermedades del páncreas, LDH y Beta-glucuronidasa en diversas infecciones y procesos tumorales, etc.
- Aparición de enzimas de novo en orina en determinadas enfermedades renales tales como algunas oxidoreductasas (Málico-dehidrogenasa, catalasa, etc.), transferasas (GPT, Arginina-ornitina-transaminidasa, etc.), hidrolasas (N-acetil-beta-glucosaminidasa), liasas (aldolasa), que no aparecen normalmente en orina.
- Desaparición o disminución acusada de determinados enzimas en condiciones patológicas, como ocurre con la calicreína en diversos procesos renales de índole vascular.

2. Riñones

El tejido renal es, sin duda, la fuente más importante de enzimas en la orina, dada la extensión y longitud de las nefronas.

En circunstancias patológicas, el ascenso de actividad enzimática en orina de origen renal se debe a desintegración y lisis de células tubulares y a una alteración de la permeabilidad del sistema tubular. Estos factores contribuyen al incremento de la actividad de enzimas que existen previamente en orina, aunque en pequeñas cantidades (N-acetil-beta-glucosaminidasa) o bien que no se detectaban anteriormente (Arginina-ornitina-transaminidasa)¹³.

La alteración de la excreción de enzimas depende de varios factores:

- Intensidad del daño renal
- Patrón enzimático de las zonas dañadas.
- Localización de los enzimas en las células afectadas (borde en cepillo).
- Estructuras a las que están unidos los enzimas
- Propiedades físicas de los enzimas.

Todos estos conocimientos han sido posibles gracias a los trabajos experimentales realizados en ratas, animal de elección en dichas circunstancias, cuya nefrona es muy similar a la humana.

3. Tumores urogenitales

Las células tumorales contienen gran cantidad de enzimas de elevada actividad. Cuando se descaman y pasan a la orina, con su lisis contribuyen al incremento de actividad enzimática en la misma.

Se han descrito elevaciones muy importantes de LDH, Beta-glucuronidasa, Fosfatasa Alcalina, etc., aunque sin lugar a dudas, no son específicas, pues el tumor, sea de la localización que fuere, no se presenta de forma aislada, sino que se asocia a procesos inflamatorios e infecciosos, con la subsiguiente aparición de exudados leucocitarios, pequeñas hemorragias de las zonas tumorales y peritumorales y de superinfección bacteriana.

4. Células de infiltrados y exudados

Los procesos inflamatorios del riñón y de las vías urinarias se acompañan de infiltración leucocitaria (neutrófilos, linfocitos, etc.) cuyo contenido enzimático puede contribuir al ascenso de la actividad enzimática total de la orina.

En orinas con recuentos leucocitarios elevados encontramos niveles enzimáticos elevados de LDH en orina de 24 horas (superiores a 15.000 mU)¹⁴.

En ciertas enzimas, gracias a la posibilidad de determinación de sus isoenzimas, como ocurre con LDH, es posible diferenciar las fracciones de origen leucocitarias ya que la LDH-1, LDH- 2 y LDH-3, se encuentran en la orina normal, mientras que la LDH-4 y LDH-5 están en cantidades mínimas, aumentando en casos de leucocituria.

5. Hematíes

La contribución enzimática de los eritrocitos a la actividad enzimática total de la orina depende fundamentalmente de tres factores:

- Actividad de enzima en las células.
- Número de células existentes en la orina.
- Grado de lisis celular.

Tanto la actividad del enzima como el grado de lisis no pueden determinarse, de ahí derivan los inconvenientes que se presentan en la valoración de la actividad enzimática que aporten los hematíes a la orina.

Los eritrocitos tienen 90 U de LDH / gr. de hemoglobina¹⁴. Para duplicar la actividad enzimática de LDH en orina sería necesaria la presencia de 5 millones de hematíes lisados completamente por mililitro de orina.

6. Bacterias

Las bacterias influyen de forma importante en la actividad enzimática de la orina de dos maneras:

- Por una parte, poseen gran número de enzimas cuya actividad se suma a la procedente de otras fuentes, por ejemplo la catalasa.
- De otro lado, las bacterias pueden ocasionar infección del tracto urinario y en consecuencia la aparición de infiltrados inflamatorios así como descamación de las células de las vías urinarias, contribuyendo al ascenso de la actividad enzimática total.

Podemos concluir que todas las enfermedades renales de tipo bacteriano determinan cambios en la actividad enzimática de la orina, aunque la especificidad de un patrón enzimático bacteriano de la orina sea muy dudosa, dado el gran número de enzimas y las demás circunstancias incriminadas en ellos.

1.5 FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ACTIVIDAD ENZIMÁTICA URINARIA

Son muchos los factores que influyen en la actividad enzimática urinaria. De todos ellos, vamos a analizar los más importantes:

1. pH

La orina es un medio desfavorable para la conservación de los enzimas, y puede alterarse con facilidad la estructura molecular de los mismos. El pH urinario es muy variable, dependiendo de múltiples circunstancias: la mayor parte de los enzimas tienen máxima actividad cuando el pH se aproxima a la neutralidad, disminuyendo la misma con los cambios ácidos o básicos.

Josch y cols.¹⁵ han estudiado este fenómeno señalando que un enzima que es estable a pH neutro puede quedar totalmente inactivo a pH 5.

Otros autores como Jung y cols.¹⁶ observaron que enzimas urinarios como A.A.P., Gamma GT, NAG, tenían como pH óptimo 6,5 mientras que para LDH y ALP era de 8, como puede observarse en la Tabla VII:

	pH: 4,7	pH: 6,5	pH: 8
A.A.P.	50,3 ± 2,2	100,7 ± 3,1	94,5 ± 6,7
A.L.P.	9,5 ± 0	87,6 ± 2,8	89,6 ± 2,2
GAMMA-G.T.	57,6 ± 5,9	94,5 ± 2,7	88,5 ± 3,2
L.D.H.	0	86,8 ± 4,5	97,0 ± 0,7
N.A.G.	92,3 ± 2,4	96,3 ± 5,8	69,1 ± 2,5

TABLA VII: Estabilidad de los enzimas urinarios a diferente Ph tras incubación a 37° durante 2 horas.

Estos autores han observado que estos enzimas y sus isoenzimas determinados por gel de filtración y tratados con albúmina y etilén-glicol pueden ser almacenados durante un año a -20° C permaneciendo estables, salvo la Gamma-GT.

2. Urea

La concentración de urea en la orina juega también su papel, es más, D'Amico¹⁷ ha señalado que puede inactivar de forma irreversible determinados enzimas. Las

actividades enzimáticas de la orina, especialmente de la LDH se ven por tanto influenciadas por el tiempo de permanencia de la misma en la vejiga.

3. Activadores e Inhibidores

La presencia de activadores e inhibidores en la orina se conoce desde hace varios decenios, aunque su significación clínica es compleja.

Las fuentes de los activadores e inhibidores pueden ser renal, sérica o bien proceder de las secreciones genitales. **El primer inhibidor conocido fue la tripsina.**

La mayor parte de los inhibidores de la orina pueden ser eliminados con hemodiálisis, algunos de forma total. Este es el motivo por el que en la actualidad, en la mayor parte de los trabajos se utilicen orinas dializadas¹⁴.

Actualmente se conocen bien algunos inhibidores, tales como el inhibidor de la LDH, del que se han descrito dos péptidos con pesos moleculares de 1.700 y 2.500 daltons, caracterizados por inhibir específicamente los isoenzimas LDH 4 y LDH 5, respectivamente¹⁸. La AP es inhibida por iones fosfato¹⁹. La beta-glucuronidasa es inhibida por algunos ésteres glucurónicos y también por la sacarolactona²⁰. Las peroxidases son inhibidas por el ácido úrico y por el ácido ascórbico¹⁴.

Hoy sabemos que la mayor parte de los fármacos que se eliminan por la orina inhiben o interfieren la actividad enzimática. Es muy conocida la acción inhibitoria de la nitrofurantoína y de la etionamida sobre la LDH y la AP; también se conoce la inhibición que ejercen los enzimas del sistema fibrinolítico sobre la actividad LAP.

El sistema de los activadores enzimáticos es menos conocido, aunque se sabe que la sucrosa activa la trehalasa urinaria²¹.

4. Volumen de orina

El grupo de Amodio y cols.^{22,23} ha realizado las principales observaciones. Han analizado un grupo de enzimas en la orina: Lisozima, Malato-deshidrogenasa, Gamma-GT y Alfa-glucosidasa.

Igualmente Josch y cols.¹⁵ han estudiado dichos enzimas. Las determinaciones enzimáticas obtenidas no han sido diferentes según el sexo. Además han descrito que cuando se provocan diuresis forzadas, se produce un aumento significativo de la enzimuria.

Jung y cols.²⁴ estudiaron la excreción de N-acetil-beta-glucosaminidasa y la succinicopeptidasa y la gamma-glutamyltranspeptidasa urinarias en orinas recogidas durante 8 horas tras la ingesta de glúcidos (22ml./ Kg. de peso) demostrando que la excreción de enzimas era directamente proporcional al flujo renal.

En los animales de experimentación, la sobrecarga acuosa (diuresis hídrica) se acompaña de un incremento de la enzimuria en los primeros días, pero si se mantiene la sobrecarga, este fenómeno desaparece. Ello se ha creído debido a un incremento en la perfusión y recambio de los túbulos renales que posteriormente se compensa. Fenómenos similares se han observado cuando se administran sustancias con acción diurética como la cafeína, la oxitocina-vasopresina, etc.

5. Excreción de iones

Las sobrecargas electrolíticas (sodio, potasio, etc.) no producen alteraciones en la eliminación urinaria de enzimas, aunque se mantengan por períodos de semanas. La deplección de iones potasio conduce a una tubulopatía (nefropatía hipokaliémica), que se acompaña de ascenso en la actividad enzimática urinaria, secundaria al daño tubular. Experimentalmente en ratones se ha observado que la deplección sódica produce igualmente un incremento de la actividad enzimática en la orina, de génesis desconocida.

6. Temperatura

También va a influir en la actividad de los enzimas urinarios, así Beck y Sammons²⁵ han demostrado que la Gamma-glutamyltranspeptidasa es estable si se almacena a 4° C y que la urea es el mayor responsable de la pérdida de actividad, mientras que la albúmina (6g / l) tiene efecto protector.

1.6 VARIACIONES DE LA ACTIVIDAD ENZIMÁTICA SEGÚN EDAD Y SEXO

La actividad enzimática existente en la orina oscilará en diversas circunstancias fisiológicas. Desgraciadamente se dispone de escasa información al respecto.

La mayoría de los enzimas urinarios sufren modificaciones en su actividad en relación con la edad y el sexo, aunque los conocimientos son incompletos y fraccionados. Los datos han sido estudiados profundamente por Dohrman²⁶, para la Beta-glucuronidasa.

Las primeras referencias se centraban en el enzima Beta-glucuronidasa: Fishman²⁷ demostró un aumento de su actividad después de la administración de estrógenos. Del mismo modo, se ha observado incremento de la actividad en la mujer gestante, probablemente debido a la síntesis placentaria.

Thiele²⁸ ha descrito mayor actividad enzimática de la gamma-glutamyltranspeptidasa urinaria en hombres que en mujeres, al igual que Orłowski²⁹.

Paigen-Paigen³⁰ han estudiado la eliminación urinaria de enzimas lisosómicos (beta-glucuronidasa, alfa-galactosidasa, y beta-hexosaminidasa), y no han encontrado diferencias en cuanto al sexo ni la edad salvo para la última, que presenta una tendencia a incrementar sus niveles conforme avanza la edad. Por otra parte, en los niños suele existir una eliminación mas marcada de todas las hidrolasas.

Caballo Roig y cols.³¹ han estudiado la N-acetil- β -glucosaminidasa en el primer año de vida, siendo los resultados iguales en ambos sexos y de forma distinta con la edad, siendo significativamente menor la excreción en los menores de 3 meses, con respecto a los mayores de 6 meses.

Por otro lado, Vanderjagt y cols.³² han estudiado los cuatro enzimas lisosomales siguientes (beta-hexosaminidasa, alfa-galactosidasa, beta-galactosidasa y beta-glucosaminidasa) en relación con la edad, individuos adultos maduros ($55 \pm 3,3$ años) frente a adultos jóvenes ($35,5 \pm 5,9$ años).

Salgo y Szabo³³ estudiaron la Gamma-GT urinaria en niños con riñones sanos, obteniendo los datos reflejados en la Tabla VIII.

En este estudio, la diálisis aumenta en un 60 % la actividad enzimática urinaria en los casos estudiados.

EDAD	MEDIA	SIGNIFICACIÓN
1 - 6 días	$10,57 \pm 4,35$	< 0,01
3 días / 1 mes	$9,86 \pm 3,25$	< 0,01
2 - 3 meses	$14,35 \pm 4,47$	< 0,05
4 - 6 meses	$15,84 \pm 3,71$	< 0,05
7 - 12 meses	$16,49 \pm 3,32$	< 0,05
2 -4- años	$15,83 \pm 4,05$	< 0,05
5 -8- años	$16,88 \pm 3,15$	< 0,05
9 -17 años	$17,40 \pm 3,49$	

TABLA VIII: *Gamma G.T. Urinaria en niños con riñones sanos.*

Salgo y Szabo³³ también estudiaron dicho enzima en pacientes con glomerulopatías (Tabla IX) y en otras enfermedades renales (Tabla X).

GLOMERULOPATÍAS	Nº	Gamma G.T. mg/l
G. mesangioproliferativa	3	45,93 ± 18,85
G. proliferativa focal	5	86,36 ± 104,49
G. focal esclerosante	8	50,33 ± 14,73

TABLA IX: *Gamma G.T. en pacientes con glomerulopatías.*

DIAGNÓSTICO	Nº	U / l M ± SD	U / día M ± SD
Neonato normal	50	10,57 ± 5,35	820,3 ± 714,4
Neonato enfermo	17	28,38 ± 9,48	1485 ± 788
Niños	16	16,92 ± 6,6	1,263 ± 0,695
Pielonefritis	40	89,33 ± 102,1	5,513 ± 4,481
Glomerulopatías	49	12,65 ± 18,8	32,86 ± 24,29
Urolitiasis	13	33,73 ± 7,5	27,33 ± 16,65
Malformaciones	13	17,53 ± 9,8	1.165 ± 0,60
Diabetes insípida	8	24,94 ± 6,1	45,19 ± 25,55
Tumor de Wilms	2	15,39	1.738
S. Alport	2	75,35	36.670
Intoxicaciones	3	15,96	114.850

TABLA X: *Gamma G.T. Urinaria en enfermedades renales.*

Jung y cols.³⁴ estudiaron otros cuatro enzimas. Alanino-amino-peptidasa (AAP), Fosfatasa alcalina (FA), Gamma-GT (GGT) y **N-acetil-beta-glucosaminidasa** (NAG).

En 442 casos de niños de diversas edades y en adultos de ambos sexos (Tabla XI). Hay diferencias que son evidentes para algunos enzimas en función del sexo y descenso de la actividad enzimática a medida que la edad avanza.

EDAD	SEXO	A.A.P.	F.A.	G.G.T.	N.A.G.
5 días - 6 meses	M-F	39,5	17,5	43,3	19
7 meses – 2 años	M-F	26,6	13,7	45,4	16,7
3 - 6 años	M-F	6,1	5,3	15,8	2,5
7 - 12 años	M	4,5	3,5	9,3	1,5
	F	3,3			
13 - 18 años	M	5,0	3,2	11,5	2,5
	F	2,5			
23 - 58 años	M	2,2	5,6	6,7	0,66
	F				

TABLA XI: Valores de A.A.P., F.A., Gamma G.T. y N.A.G. según edad y sexo.

Maruhn y cols.³⁵, estudiando la actividad de once enzimas, encontraron diferencias significativas en uno u otro sexo, según se aprecia en la Tabla XII.

ENZIMAS	HOMBRES		MUJERES	
	Valor T	Probabilidad	Valor T	Probabilidad
Alfa – HBD	-4.261	0,001	-77.232	0,001
L.D.H.	-10.500	0,001	-4.754	0,001
Gamma G.T.	46.979	0,001	-10.136	0,001
A.P.	-0,334	N.S.	-2.920	0,01
A.S.A.),287	N.S.	-1.586	N.S.
Alfa-GLU	47.218	0,001	7.203	0,001
Beta –GC	1.198	N.S.	1.003	N.S.
T.R.E.	6.329	0,001	19.457	0,001
A.G.S.	7.141	0,001	-11.909	0,001
Beta - G.T.	10.569	0,001	-1.727	N.S.
L.A.P.	5.402	0,001	1.453	N.S.

TABLA XII: Diferencias en la excreción urinaria de enzimas según sexo.

Houser³⁶ y Stalarek y cols.³⁷ no encontraron diferencias significativas en diferentes grupos de edad para lisozima y NAG.

2. ESTUDIO DE LA N-ACETIL-BETA-GLUCOSAMINIDASA

2.1 INTRODUCCIÓN

El *N-acetil-beta-glucosaminidasa (NAG) (EC 3.2.1.30)*, es un enzima con estructura glucoprotéica, localizado en los lisosomas e implicado en la degradación de los mucopolisacáridos y glucoproteínas.

Debido a su elevado peso molecular, que oscila entre 130.000 y 140.000 daltons³⁸, no es filtrado por el glomérulo. Se sintetiza a nivel renal, en las células del túbulo proximal³⁹ excretándose por la orina.

También está presente en el hígado, concretamente sus **isoenzimas A y B**. En el suero y en el líquido cefalorraquídeo se ha encontrado un componente A que se distingue del hepático gracias a técnicas cromatográficas (cromatografía de intercambio iónico), denominándose **AS**.

En la orina, el 85 % del NAG es de tipo A y el resto B, aunque este último componente aumenta en determinadas enfermedades parenquimatosas y tubulares renales. En la mujer gestante se ha detectado otro isoenzima del NAG, identificado con la letra **P**.

Existen otros isoenzimas del NAG presentes en el hígado, riñón, suero y orina. Se trata de formas intermedias y se denominan **I1** e **I2**. En la Tabla XIII se detallan la proporción y distribución de los distintos isoenzimas del NAG.

	B	I	AS	A
RIÑÓN	18,3%	2,7%	–	78,0%
ORINA	9,5%	4,0%	–	85,5%
SUERO	13,0%	15,4%	58,6%	–
L.C.R.	–	–	99,0%	–
HÍGADO	31,0%	20,0%		48,0%

Tabla XIII: Actividad de los isoenzimas del N.A.G. en tejidos⁴⁰.

La determinación urinaria del NAG se ha extendido bastante en los últimos años, gracias a su contribución en el diagnóstico de enfermedades renales y sistémicas.

La **excreción urinaria de NAG varía a lo largo del día**, siguiendo un ritmo circadiano, al igual que ocurre con otros enzimas lisosómicos³⁹. Price y cols.⁴¹ fueron los primeros en señalar que existía diferencias en la actividad urinaria de NAG durante el día, respecto a la noche.

Otros como Lockwood y Bossman^{42,43} no observaron estas diferencias, probablemente porque estudiaron pocos casos. Lakatua y cols.⁴⁴ han demostrado que existen diferencias en la excreción urinaria del NAG en función del **sexo**: observan en las mujeres un pico de excreción máximo entre las 7 y las 9 horas de la mañana, y el mínimo a las 20 horas; en el varón estas diferencias son menos evidentes, siendo casi homogénea la actividad diaria del NAG. Sin embargo para valorar la disfunción tubular en hombre en edad reproductiva, habrá que tener en cuenta la posible contaminación de la orina por el semen, cuando la NAG está elevada. Si se realiza la determinación de la isoenzima B y ésta se eleva, el origen será seminal.

Estas diferencias se atribuyen a la acción hormonal estabilizadora de la testosterona en los varones. Estudios experimentales han demostrado el efecto de la administración de testosterona sobre la excreción urinaria de diversos enzimas, como la gamma-glutamiltanspeptidasa, alanina-aminopeptidasa y NAG⁴⁵.

Girolami y cols.⁴⁶ han demostrado que las hormonas sexuales masculinas juegan un papel en la secreción tubular de diversos enzimas, entre ellos el NAG. Tras la castración de la rata macho, varía la excreción diurna de NAG, apareciendo un pico máximo matutino como ocurre en las ratas hembras⁴⁷.

En sujetos sanos, la excreción urinaria de NAG sigue un ritmo variable a lo largo del día, descendiendo ligeramente durante el día y aumentando durante la noche. Según las experiencias de Jung³⁴ el momento del día ideal para tomar la muestra de orina, con el fin de que influyan lo menos posible los factores externos es la micción de la segunda muestra del día.

En relación a la **edad**, también se han observado variaciones. Jung y cols.³⁴ encontraron elevaciones importantes del NAG en recién nacidos y lactantes hasta los seis meses (Tabla XIV). Posteriormente, los niveles urinarios de NAG se igualan entre el año y los 6 años de vida. En adolescentes y adultos jóvenes, estos niveles son aun menores, siendo los más bajos entre los 18 y los 30 años de edad. Conforme aumenta la edad también ocurre lo mismo con los niveles urinarios de NAG⁴⁸.

	HORAK ⁴⁸	JUNG ⁵⁴	ALDERMAN ⁴⁹
< 2 meses	42 ± 30	19,0 ± 6,1	–
2-6 meses	21 ± 20	20,0 ± 19,6	–
6 mes - 2 años	5,6 ± 8,2	16,7 ± 9,6	–
2 a 6 años	5,7 ± 6,6	2,5 ± 1,9	–
6 a 12 años	4,2 ± 2,7	1,5 ± 0,9	–
12 a 18 años	4,1 ± 1,9	2,5 ± 2,1	–
18 a 30 años	2,6 ± 2,0	1,9 ± 0,6	–
30 a 50 años	3,9 ± 1,3	0,9 ± 1,9	31 ± 1,3
50 a 65 años	–	–	29 ± 1,7
>65 años	–	–	1,6

Tabla XIV: Actividad del N.A.G. en sujetos sanos. N.A.G. (U/g creatinina).

Conforme aumenta la edad se producen una serie de cambios en el riñón adulto:

- Entre la cuarta y octava décadas los riñones pierden el 30 % de su masa y volumen.
- Existe descenso en el número de túbulos renales⁴⁹ y de glomérulos funcionantes⁵⁰.

Estos cambios se deben a la atrofia de las arteriolas aferentes y eferentes, a esclerosis glomerular y a una reducción del flujo glomerular⁵¹. Además existe un incremento en la permeabilidad de la membrana basal glomerular con aumento de la excreción urinaria de proteínas.

Vanderjagt³² señala que la actividad sérica y urinaria del NAG es mayor en individuos por encima de los 60 años que en adultos jóvenes, lo que refleja una lesión tubular subclínica dependiente de la edad. De igual forma, con la edad también se altera la excreción urinaria de otros enzimas lisosómicos como la alfa-galactosidasa, beta-galactosidasa y beta-glucuronidasa, aunque en menor cuantía que el NAG³⁴.

Con respecto a la **raza**, no se han encontrado diferencias en la actividad urinaria del NAG^{49,52,53}.

La cuantificación de los enzimas urinarios depende de una serie de condicionantes como el **pH** o la **temperatura** a la que se conserva la orina^{54,55}. Otro factor de gran importancia es el **flujo de orina**, de ahí que la excreción urinaria de NAG se refiera por volumen de orina (U/l) o bien en relación al tiempo de excreción (U/hora)⁵⁴.

Algunos autores como Werner⁵⁶ expresan la actividad urinaria de NAG en unidades por gramo de creatinina, lo que ofrece la ventaja de no depender de la diuresis y permitir que en los estudios randomizados exista estandarización de todos los grupos.

2.2 NAG EN EL EMBARAZO

Desde el trabajo inicial de Walker y cols.⁵⁷ en 1960, se conoce la importancia del énzima lisosómico NAG durante el embarazo.

En diversos estudios no se han encontrado diferencias en los niveles séricos de NAG en adultos de ambos sexos. Tampoco se han objetivado variaciones de esta enzima a lo largo del ciclo menstrual de la mujer⁵⁸.

En la mujer embarazada, las concentraciones séricas de NAG varían a lo largo del embarazo. Se ha observado que existe una elevación del mismo conforme avanza el embarazo, siendo un ascenso casi logarítmico, incrementándose aproximadamente el doble cada trimestre⁵⁹. El incremento de NAG que acontece en el embarazo tiene lugar no solo en suero sino en otros tejidos orgánicos. Numerosos autores han comprobado la existencia de actividad de esta enzima en la placenta y membranas fetales en animales de experimentación: observan una moderada actividad del enzima en la placenta similar a la existente en el hígado y en el bazo, mientras que la actividad en el cordón umbilical es mucho mayor⁶⁰, similar a la que existe en el epidídimo.

Se ha estudiado la localización tisular del N-acetil- β -glucosaminidasa en los tejidos mediante métodos inmunohistoquímicos, hallándose gran cantidad de esta enzima en las células de la decidua basal y en la lámina coriónica de la placenta, y en menor proporción en el tejido conectivo coriónico, en el amnios y en las vellosidades placentarias⁶¹.

El NAG es una enzima que se encuentra en gran cantidad en los lisosomas de los túbulos renales. Su excreción en orina es un fiel reflejo de su actividad tubular, estando incrementada en diferentes enfermedades renales agudas⁶² y crónicas⁶³.

Durante el embarazo, con cierta frecuencia pueden desarrollarse enfermedades renales que no presentan una sintomatología muy evidente y que pueden pasar desapercibidas, aunque presentan alteración de los niveles urinarios de NAG. En el embarazo normal, al igual que ocurre en sangre y en otros tejidos, existe un incremento de la actividad de NAG en la orina que acontece de forma gradual, alcanzando su concentración máxima entre las 32 y las 36 semanas de gestación⁶⁴.

Inicialmente se utilizó la determinación urinaria de NAG en la detección precoz de mucopolisacaridosis en el recién nacido. Posteriormente, se demostró la existencia de un aumento en las concentraciones de este enzima en las vellosidades coriónicas de abortos, confirmado posteriormente mediante cultivo de fibroblastos⁶⁵. Poenaru⁶⁶ determinó esta enzima en el líquido amniótico en la undécima semana de gestación, y observó un incremento de su actividad en la mucopolisidosis tipo II. Otros autores han determinado el NAG en el líquido procedente de la amniocentesis precoz para el

diagnóstico de enfermedades renales sin buenos resultados⁶⁷, aunque la elevación de los niveles de esta enzima solo indica que existe daño renal. Agosti y cols.⁶⁸ no han encontrado correlación entre los valores de NAG en el líquido amniótico y el de la orina, existiendo en esta última concentraciones superiores del isoenzima fetal, que perdura en los primeros meses de vida.

En los casos de retraso en el crecimiento intrauterino fetal, Pachi⁶⁹ ha observado la presencia de daño de las células tubulares renales con un incremento del NAG en el líquido amniótico.

La utilidad del estudio del NAG urinario durante el embarazo viene corroborada por los trabajos que determinan este enzima en diferentes enfermedades sistémicas con afectación renal que se ven agravadas por la gestación.

En pacientes con diabetes mellitus, las alteraciones en la actividad urinaria de NAG se han relacionado con la presencia de nefropatía diabética⁷⁰ o bien con mal control de los niveles de glucemia⁷¹. Autores como Skrha⁷² no han observado variaciones en los niveles urinarios de este enzima entre mujeres sanas y diabéticas. No obstante encontraron una correlación entre la presencia de albuminuria y la actividad de la NAG.

En los recién nacidos de madres diabéticas, el NAG urinario es similar al que presentan los hijos de gestantes no diabéticas⁷³.

El estudio del NAG urinario durante el embarazo reporta mayor interés en los Estados Hipertensivos del Embarazo (EHE), constituyendo un marcador de daño renal. En la preeclampsia, la actividad urinaria de este enzima es superior a la elevación del NAG fisiológica de la gestación^{74,75}, siendo esta diferencia significativa desde el punto de vista estadístico⁷⁶. Tiene lugar como consecuencia de la isquemia tisular que se presenta en la endoteliosis glomerular, que es la lesión renal característica de este cuadro⁷⁷.

Se ha encontrado una correlación entre los niveles urinarios de NAG y las concentraciones séricas de ácido úrico en la preeclampsia, de ahí que la determinación de este enzima pudiera tener utilidad en el diagnóstico temprano de esta entidad⁷⁸.

En los últimos años, se le está concediendo un interés creciente al estudio del NAG en leche materna. Estudios experimentales han corroborado un aumento de su actividad en las últimas semanas del embarazo y su posterior descenso en el postparto^{79,80}, influenciado por la acción de los estrógenos⁸¹.

También se ha encontrado una elevación de este enzima en la leche materna en caso de mastitis, así como en otros procesos inflamatorios de la mama provocados de forma experimental^{82,83}.

Al igual que ocurre fuera del embarazo, la determinación urinaria de NAG es útil en el diagnóstico del desarrollo de toxicidad renal provocada por determinados fármacos y sustancias químicas. En ratas gestantes, de forma experimental Saillenfalt y cols.⁸⁴ han comprobado un incremento en la actividad urinaria del NAG tras su exposición a diferentes compuestos como metilmercurio, gentamicina, amikacina a dosis tóxicas⁸³. Se puede predecir el daño renal ocasionado por sustancias nefrotóxicas en ratas recién nacidas, determinando este enzima en la orina^{85,86}.

2.3 ALTERACIONES DEL N.A.G EN DIFERENTES SITUACIONES RENALES PATOLÓGICAS

Las modificaciones en la excreción urinaria de NAG van a depender de diferentes alteraciones producidas primariamente en el riñón, a nivel de su parénquima o de sus túbulos y a otras alteraciones renales derivadas de la participación renal en algunas enfermedades sistémicas.

A continuación señalaremos las enfermedades propiamente renales en las que se afecta el NAG:

1. Glomerulonefritis

La excreción de una sustancia en la orina depende de su concentración en el plasma y del estado de la función renal en relación a la permeabilidad glomerular y a la reabsorción/excreción tubular. Este último hecho puede tener enorme importancia en la clínica.

El valor de la enzimuria como marcador del daño del parénquima renal ha sido evaluado mediante la determinación de lisozima, lácticodeshidrogenasa, aminopeptidasa, hidrolasa y glicosilasas.

La determinación de glicosilasas urinarias en la detección del daño renal en las infecciones urinarias de las vías altas fue evaluada desde hace más de veinticinco años por Bank⁸⁷ y Shapiro⁸⁸.

Wellwood⁸⁹ y Kunin⁹⁰ señalaron un incremento de las glicosilasas urinarias en pacientes con glomerulonefritis, debido probablemente a una permeabilidad glomerular incrementada a las macromoléculas, incluidas las glicosilasas⁹¹. La causa parece depender de los enzimas liberados por los leucocitos polimorfonucleares en el glomérulo y del daño parenquimatoso renal⁹².

Hultberg⁶⁴ no está de acuerdo con estos hechos y aunque encuentra niveles elevados del NAG en las glomerulonefritis, éstos están influenciados por el grado de lesión renal: cuando hay lesiones mínimas y focos de esclerosis, la alteración del NAG es mucho menor que cuando existen glomerulonefritis proliferativas o membranosas.

Por tanto, se especula que el aumento de la excreción urinaria de NAG va a depender fundamentalmente del grado de lesión renal existente más que del incremento de la permeabilidad glomerular a las macromoléculas.

2. Pielonefritis

Las pielonefritis pueden ocasionar daño renal importante, por lo que su detección precoz es muy útil⁹³. En niños con infecciones del tracto urinario alto es en donde, debido a sus temidas complicaciones, tiene mayor interés la práctica de estudios más minuciosos para conseguir dicho objetivo y dentro del protocolo para su estudio se encuentra la determinación urinaria de NAG.

El incremento de la excreción urinaria de NAG se encontró por primera vez en niños que eran portadores de malformaciones del tracto urinario o de reflujo vésico-ureteral sin infección⁹¹, aunque ha de tenerse en cuenta, como ya hemos señalado con anterioridad, que los niveles en orina de este enzima dependen de la edad, siendo más altos en los niños que en los adultos sanos⁹⁴.

Un dato de gran valor en las infecciones urinarias es la determinación de los isoenzimas del NAG. El isoenzima B, como hemos comentado aumenta en su proporción con respecto al isoenzima A cuando existe infección urinaria, por lo que aporta más información en el diagnóstico de infección urinaria^{40,95}.

En pacientes con reflujo vésico-ureteral es en donde se encuentran con mayor frecuencia pielonefritis atrófica e infecciones del tracto urinario^{96,97,98}. El diagnóstico debe ser precoz con objeto de prevenir el daño renal. Se utiliza la determinación de NAG con buenos resultados. Hultberg⁶⁴ ha encontrado niveles elevados de este enzima de forma proporcional al daño renal existente, teniendo valor incluso antes de que existan cambios pielonefríticos.

En relación con el grado de extensión de la pielonefritis, Vigano⁹⁹ observa niveles superiores de NAG en las infecciones del tracto urinario alto con respecto a las del tracto inferior, e incluso que en los individuos sanos estudiados, sin embargo Johnson¹⁰⁰, no encuentra diferencias en la excreción urinaria de NAG en niños con cistitis o pielonefritis.

Podemos concluir que la determinación del NAG en las infecciones del tracto urinario es de gran utilidad en niños máxime si hay malformaciones asociadas y aún más si se determinan sus isoenzimas^{101,102,103}.

3. Síndrome nefrótico

La cantidad de proteínas excretadas en orina puede constituir un índice de daño renal. El incremento de proteínas de bajo peso molecular tales como beta-microglobulina, fosfatasa alcalina, gamma-glutamyltranspeptidasa, etc. indicaría la existencia de acidosis tubular renal, diabetes mellitus o daño tubular por fármacos^{53,91,104}.

La determinación urinaria de un incremento de NAG, además de contribuir en el diagnóstico de glomerulonefritis y de pielonefritis, también se ha visto útil en el diagnóstico de síndrome nefrótico donde también está aumentado⁶⁴. Al ser un enzima del túbulo proximal, se han hallado elevaciones de su nivel en orina en lesiones tubulares segmentarias¹⁰⁴ y en el síndrome nefrótico debido al daño tubular que conlleva.

Tucker¹⁰⁵ ha observado un incremento del isoenzima B del NAG en el síndrome nefrótico, similar a lo que se encuentra en los casos de infección urinaria.

De forma experimental, Hofmeister¹⁰⁶ ha encontrado una correlación entre la lesión histológica inducida en ratas (vacuolización de las células del túbulo proximal renal) y la elevación del NAG.

4. Nefropatías tóxicas

La evaluación del grado de afección renal tras la exposición a diferentes fármacos nefrotóxicos es otra de las aplicaciones de la determinación urinaria de NAG^{107,108}.

Los aminoglucósidos han sido los fármacos mejores estudiados. La incidencia de nefrotoxicidad inducida por los mismos oscila entre el 2'8 y el 52% según los distintos autores^{109,110,111}.

El riesgo de morbilidad puede incrementarse ante edad avanzada, hipovolemia, exposición previa a otros fármacos nefrotóxicos como anestésicos, diuréticos, etc. o bien a contrastes radiológicos^{112,113,114}.

Wellwood^{90,115} fue el pionero en la realización de estudios enzimáticos urinarios en las nefropatías tóxicas, realizando la determinación de enzimas como: **N-acetil-β-glucosaminidasa**, beta-galactosidasa, gamma-glutamiltanspeptidasa y alanina-aminopeptidasa, que fueron las más útiles.

Los resultados obtenidos por Gibey¹¹⁶ utilizando el NAG evidenciaron que es el marcador más efectivo de la nefrotoxicidad inducida por la gentamicina, en comparación con la alanina-aminopeptidasa y la β-2-microglobulina.

Se recomienda la determinación diaria de NAG por dos razones:

- a) Para distinguir las dos formas de respuesta del túbulo renal al aminoglucósido, tal y como describieron Fillastre y Godin¹¹⁷.
- b) Con objeto de predecir la evolución del estado del túbulo proximal. Es de evolución más favorable una tubulopatía que curse con elevación inicial de NAG por encima de 1500 micromol./día y que rápidamente se normalice¹¹⁷.

Por tanto, se confirma que el estudio del NAG en orina es el mejor test biológico para evaluar el deterioro de la función tubular en pacientes con nefropatías tóxicas ya que nos orienta acerca del estado de las células del túbulo proximal, de su evolución y de las posibles secuelas.

También se han visto alteraciones en la excreción urinaria de NAG en pacientes que reciben tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos¹¹⁸ o con ciclosporina^{119,120}, así como en la intoxicación por hidrocarburos¹²¹, disolventes orgánicos¹²², metales pesados¹²³ y cadmio¹²⁴.

Estudios experimentales en ratas hipertensas expuestas a la acción tóxica de los hidrocarburos¹²⁵ o a la administración de contrastes yodados¹²⁶, demuestran que la cuantificación urinaria de NAG es el marcador de lesión tubular renal precoz y más efectiva que la microalbuminuria y retinol-binding-protein.

5. Trasplante renal

El NAG, enzima presente en las células tubulares renales, se ha encontrado elevado en la orina de los pacientes con enfermedades renales^{108,127,128}, y en los que sufren rechazo después de un trasplante renal, como señaló Wellwood¹¹⁶ en 1973.

La orina de pacientes trasplantados muestra una actividad urinaria de NAG similar a la existente en sujetos sanos en cuanto a las proporciones de sus isoenzimas A (85 %) y B (10 %)¹²⁹. Cuando hay rechazo del riñón trasplantado, varía la proporción de estas isoenzimas y aparecen formas intermedias I1 e I2, descendiendo el componente A.

Esta variación en los isoenzimas del NAG es lo que Tucker¹⁰⁶ ha denominado como **orina patológica de los trasplantados**.

El rechazo se acompaña de episodios de isquemia tisular renal que ocasiona elevación del NAG^{55,130}. Como ha señalado Corbett¹³¹, este incremento del NAG es muy precoz y puede comenzar 2-3 horas después de la cirugía, por lo que el NAG es considerado como el indicador más sensible del daño tubular renal¹⁰⁶ ante mínimos episodios de hipoxia.

Por lo tanto, el incremento del NAG urinario y la detección de formas intermedias (Isoenzimas I1 e I2) es el mejor indicador de daño tubular renal en el riñón trasplantado que sufre rechazo, siendo un parámetro mucho más útil que la creatinina

sérica y la biopsia renal¹³², por lo que se utiliza en el seguimiento de estos pacientes, para un diagnóstico precoz de rechazo.

6. Nefropatía diabética

Uno de los retos más importantes de la nefropatía diabética desde el punto de vista médico es su identificación precoz a través de alteraciones bioquímicas^{133,134}. También han sido estudiados algunos enzimas urinarios con el fin de encontrar una correlación entre el grado de afectación renal y la enzimuria. Se ha visto que en la nefropatía diabética se altera la excreción urinaria de fosfatasa alcalina, leucín-aminopeptidasa, gamma-glutamyltranspeptidasa, etc³⁸.

Los enzimas lisosómicos se encuentran en sangre periférica y en todos los tejidos¹³⁵. Son responsables de la escisión intracelular de macromoléculas complejas (glucoproteínas, glucolípidos y glucosaminoglicanos)¹³⁶, pero también degradan glucoconjugados de la membrana endotelial¹³⁷. Están presentes en el plasma, interviniendo en múltiples procesos fisiológicos¹³⁸. En diabetes mellitus, estos enzimas se han visto implicados en la patogenia de las complicaciones vasculares^{136,139}.

Waters¹³⁹ ha estudiado siete enzimas fundamentales en el metabolismo glucoconjugado y que juegan un papel importante en la patogenia de la macro y microangiopatías diabéticas. El NAG es uno de ellos.

En otro trabajo, se ha estudiado el NAG plasmático en la diabetes mellitus tipo 1, y se ha observado que existe incremento de su actividad en aquellos pacientes con complicaciones de la misma con respecto a los que no las han desarrollado aún¹⁴⁰.

Algunos autores aseguran que el NAG está implicado en el desarrollo de la microangiopatía de algunos diabéticos, junto a la beta-glucuronidasa, favoreciendo el depósito de mucopolisacáridos en los pequeños vasos.

El NAG urinario, en cambio, ha sido menos estudiado en los pacientes diabéticos. Se ha comprobado que su excreción desciende ligeramente durante el día y que puede modificarse con ciertos tratamientos¹¹⁹.

En función del grado de nefropatía existirá elevación de la excreción urinaria de NAG en estos pacientes, sin que se haya observado esta correlación con otros enzimas como la gamma-glutamyltranspeptidasa, fosfatasa alcalina, etc^{64,99}. Sin embargo se ha encontrado correlación entre la transferrinuria y la excreción de NAG lo que sugiere que la función tubular está implicada^{100,141}.

De acuerdo con los pocos estudios que existen, se puede concluir que el incremento de la excreción urinaria de NAG en la diabetes mellitus (fundamentalmente tipo 1), podría estar en relación con el grado de nefropatía diabética^{142,143}.

El diagnóstico precoz de la nefropatía diabética debe ser un objetivo prioritario, lo que ha llevado a diversos autores a estudiar una serie de marcadores de daño renal en amplios grupos de pacientes diabéticos. Jung y cols.¹⁴⁴ han señalado la importancia de la determinación urinaria de NAG en el diagnóstico precoz de la enfermedad renal en los pacientes diabéticos. Todos los estudios incriminan al daño tubular renal como el responsable del incremento en la excreción de NAG en orina. En las células tubulares de ratas a las que se les ha provocado experimentalmente una diabetes mediante la administración de estreptozotocina, se han demostrado alteraciones histopatológicas tubulares¹⁴⁵.

Stolarek¹⁴⁶ y Koh¹⁴⁷ describieron una elevación en la actividad del NAG urinario en el 90 % de los pacientes diabéticos dependientes o no de insulina cuando presentaban albuminuria.

Algunos autores como Sánchez-Hueso¹⁴⁸ defienden que la elevación del NAG urinario en la diabetes mellitus indica solamente daño tubular y la presencia de microalbuminuria, daño glomerular.

En un estudio reciente se ha demostrado la correlación entre microalbuminuria y el NAG urinario en pacientes diabéticos no hipertensos^{56,149}. Como el NAG interviene

en la degradación de los glucoconjugados de la membrana basal glomerular, la hiperreactividad de este enzima en las fases precoces de la nefropatía diabética podría deberse a un incremento de su producción a nivel de la membrana capilar glomerular, en lugar de una afectación tubular, que ocurre en las nefropatías avanzadas^{150,151}.

Al mejorar la función glomerular gracias a la acción de ciertos fármacos inhibidores del enzima conversor de la angiotensina (ECA) como enalapril, ramipril, etc. disminuye la microalbuminuria y también la excreción urinaria de NAG^{152,153}.

7. Hipertensión arterial

En la fase maligna de la hipertensión arterial, la lesión renal es especialmente significativa, sin embargo, la hipertensión benigna puede conducir al desarrollo de daño renal per se y complicar el curso de todas las enfermedades parenquimatosas renales que se acompañan de hipertensión^{154,155}.

Existen múltiples indicadores bioquímicos de daño renal incipiente en la hipertensión arterial: hiperuricemia, microalbuminuria y excreción urinaria de beta-2-microglobulina y de N-acetil-beta-glucosaminidasa.

La alteración de la excreción urinaria de NAG en pacientes hipertensos fue descrita en 1978 por Mansell¹⁵⁶: de los 137 enfermos que conformaron su grupo de estudio, encontró elevación de este enzima en el 64% de los casos, que presentaban alteraciones renales evidentes, pero también observó elevación del NAG en pacientes hipertensos sin manifestaciones clínicas de afectación renal.

Cinco años más tarde, Alderman⁴⁹ confirmó estos resultados y observó su evolución tras el tratamiento antihipertensivo, no encontrando diferencias en el comportamiento del NAG en relación con la edad, sexo o raza.

Otros autores, sin embargo encuentran ascenso del NAG urinario exclusivamente en los pacientes hipertensos con nefropatía evidente, siendo su comportamiento normal en la hipertensión arterial leve^{157,158}.

En relación con el grado de hipertensión, hemos comprobado que la excreción urinaria del NAG se altera más precozmente que otros indicadores bioquímicos de lesión renal (ácido úrico y creatinina séricos y microalbuminuria). Esto nos sugiere la existencia de cambios histopatológicos tubulares en la nefropatía hipertensiva (atrofia tubular y estenosis estromal progresiva)¹⁵⁹, aunque también puede reflejar una lesión del parénquima renal⁹⁴.

Se ha encontrado elevación del NAG urinario en la hipertensión por estenosis de la arteria renal¹⁶⁰, que se normaliza después de la cirugía¹⁶¹.

En el curso de la hipertensión renovascular experimental, la elevación de diferentes enzimas en la orina indica daño tubular renal^{162,163,164}. Aunque el aumento de gamma-glutamyltranspeptidasa no muestra diferencias en relación al sexo o al peso del animal¹²⁶.

En la hipertensión arterial primaria en niños, Zoch-Zwierz¹⁶⁵ demuestra que la determinación del NAG puede ser de gran utilidad, reflejando un daño a nivel del túbulo proximal.

Estudios experimentales comprobaron que al administrar interferón a ratas hipertensas, se producía un descenso de los niveles de NAG urinarios con respecto a las no tratadas con dicho fármaco¹⁶⁶.

En pacientes hipertensos con nefropatía sometidos a tratamiento con betabloqueantes o con antagonistas del calcio, Schmieder y cols.¹⁶⁷ observaron que además de mejorar la albuminuria, se producía un descenso de la actividad urinaria de NAG.

La concentración urinaria de NAG sigue un curso paralelo a la albuminuria o al péptido C urinario en los pacientes con hipertensión arterial juvenil¹⁶⁸.

8. Otras

Existen más enfermedades renales en las que se altera la excreción urinaria de NAG, pero sin la significación clínica que poseen las que hemos comentado con anterioridad.

Se ha visto incremento del NAG tras la litotricia renal extracorpórea¹⁶⁹, acidosis tubular renal^{170,171}, hipertrofia de próstata benigna⁸⁹ y en algunos tumores renales o vesicales malignos^{91,172}.

BIBLIOGRAFÍA:

- ¹ Wolghemut J. Ubereine neve methode zur quantitative bestimmung des diastatischen ferments. *Biochem Z* 1980; 9: 1-27.
- ² Roslaki SB, Wilkinson JH. Urinary lactic dehydrogenase in renal disease. *Lancet* 1959; 2: 327-31.
- ³ Amelung D, Horn HD, Scheder E. Klinische und experimentelle Untersuchungen zur Frage der Ferment Elimination aus dem Serum *Klin Wschr* 1968; 36: 963-7.
- ⁴ Blainey JD. The renal excretion of higher molecular weight substances. En: *Enzymes in Urine and Kidney*. Bern und Stuttgart: Verlag. Hans. Huber;1967. p. 78-83.
- ⁵ Chen YT. Type I glycogen storage disease: Kidney involvement pathogenesis and its treatment. *Pediatr Nephrol* 1991; 5: 71-6.
- ⁶ Dietzma A, Hodges LK. Correlation of activities of the phosphatase of the urine and serum in normal and cirrhotic persons. *Clin Chim Acta* 1967; 15: 393-9.
- ⁷ Klaus D. Uber aminopeptidase im menschlichen organismus. III. Herkunft und elimination der serum-leucinaminopeptidase. *Artztl Forch* 1962; 16: 18-23.
- ⁸ Poortmans J, Jeanloz RW. Quantitative immunological determination of 12 plasmaprotein excreted in human urine collected before and after exercise. *J Clin Invest* 1968; 47: 386-8.
- ⁹ Zollinger HV . Niere in ableitende harnwege. En: Doerr W, editor. *Spezielle pathologische anatomie*. Berlin: Springer Verlag; 1966. p. 42-66.
- ¹⁰ Carretero O, Scicli AG. Renal kallikrein: its localization and possible role in renal function. *Fed Proc* 1976; 35: 194-8.
- ¹¹ Dubach UC, Schmidt U. Enzymology of human kidney. A review with special consideration of the quantitative histochemistry. *Enzymol Biol Clin* 1970; 11: 32-37.

- ¹² Mattenheimer H. Enzymes in urine and kidney. Bern. un Stuttgart: Verlag. Hans. Huber.; 1968.
- ¹³ Morita E , Kaizu K, Uriu K, Hashimoto O, Komine N, Eto S. Clinical significance of urinary enzymes in diabetic nephropathy. J Diabet Complications 1991; 5: 158-9.
- ¹⁴ Everaert K, Hoebeke P, Delanghe J. A review of urinary proteins in outflow disease of the upper urinary tract. ClinChim Acta 2000; 297: 183-9.
- ¹⁵ Josch W, Dubachu U, Strobel M. Der Einfluss des Urin-ph auf die Aktivitak von Urinezymen. Experientia 1967; 23: 342-7.
- ¹⁶ Jung K, Schulse G, schoder K. Influence of pH on the activity of enzymes in urine at 37° C. Clin Chem 1982; 28: 1814-6.
- ¹⁷ D'Amico G,Bazzi C. Urinary protein and enzyme excretios as markers of tubular damage. Curr Opin Nephrol Hypertens 2003; 12: 639-43.
- ¹⁸ Mustonen S, Ala-Houala IO, Tammela TL. Characteristics of protein excretion in patients with acute urinaru retention. Br J Urology 2001; 87: 187-91.
- ¹⁹ Hillard S, O'Donnell JF, Schenker S. On the nature of the inhibitor of urinary alkaline phosphatases. Clin Chem 1965; 11: 570-5.
- ²⁰ Kushinki S, Chen VL. Urinary beta glucuronidase inhibitors. Enzymol Biol Clin 1967; 8: 226-70.
- ²¹ Courtois JE, Demelier J, Labat J, Hargreaves F. Separation et propietes de la trehalase renal du porc. Bull Soc Chin Biol 1968; 50: 84-8.
- ²² Amodio P, Bazzlerla G, Malatesta R, Gatta A. Reference ranges and methodological aspects in the urinary measuring of lisozyme, Malate-Dehydrogenase, Gamma-Glutamyltransferase and Alfa-Glucosidase. Enzyme 1985; 33: 216-25.
- ²³ Amodio P, Malatesta R, Dalfollo M, Gatta A. Valori di riferimento e aspetti metodologici nel dossagio urinario del lisosima, malatodehidrogenasi, alfa-glucosidasi. Progre Med Roma 1984; 40: 147-54.

- ²⁴ Jung K, Schulse G, Reinhardt C. Different diuresis dependent excretions of urinary enzymes: N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase, Alanine Aminopeptidase, Alkaline Phosphatase, and Gamma-Glutamyltransferase. *Clin Chem* 1986; 32: 529-32.
- ²⁵ Beck PB, Sammons HG. A stabilising factor for gamma-glutamyl-transpeptidase in urine. *Clin Chim Acta* 1975; 65: 351-9.
- ²⁶ Dorhman RE. Beta-Glucuronidase. Berlin: Springer-Verlag; 1969.
- ²⁷ Fishman WH. Beta glucuronidasa. Its relation to the action of the estrogens hormones. *J Bio Chem* 1947; 169: 7-15.
- ²⁸ Thiele KG. Gamma-Glutamyl Transpeptidase Aktivitak im urim bei Gesundem und Nierenkranken. *Klin Wschr* 1973; 51: 339-44.
- ²⁹ Orłowski M. The role of gamma-glutamyl-transpeptidase in the internal disease clinic. *Arch Immunol Ther Exp* 1963; 11: 1-10.
- ³⁰ Paigen K, Peterson J. Coordinancy of lysosomal enzyme excretion in human urine. *J Clin Invest* 1978; 61: 751-62.
- ³¹ Caballo-Roig N, Yep Chumben G et al. Variación de la excreción de N-acetil- β -glucosaminidasa en el primer año de vida. *An Esp Pediatría* 1995; 4: 142-4.
- ³² Vanderjagt DJ, Steimberg BR, Glew RH. Comparison of urinary excretion of four lysosomal hidrolases in healthy elderly and young adults. *Clin Chim Acta* 1992; 210: 47-54.
- ³³ Salgo L, Szabo A. Gamma-transpeptidase activity in human urine. *Clin Chim Acta* 1992; 126: 9-16.
- ³⁴ Jung K, Hempel A, Gruzmann KD, Hempel RD, Schreiber G. Age dependent excretion of alanine aminopeptidase, alkaline phosphatase, gamma-glutamyl-transferase and N-acetyl- β -D-glucosaminidase in human urine. *Enzyme* 1990; 43: 50-6.
- ³⁵ Maruhn D, Fusch Mues G, Bock KD. Normal limits of urinary excretion of eleven enzymes. *Clin Chem* 1976; 22:1567-71.

- ³⁶ Houser MT. The effects of age and urine concentration on lysozyme and N-acetyl- β -D-glucosaminidase content in urine. *Ann Clin Biochem* 1986; 23: 297-302.
- ³⁷ Stalarek I, Howey Jackeline EA, Fraser CG. Biological variation of urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase: Practical and clinical implications. *Clin Chim* 1989; 35: 560-3.
- ³⁸ Shirivastava KS, Awasthi YC, Yoshida A. Studies on human Beta-D-N-Acetylhexosaminidase. I. Purification and properties. *J Biol Chem* 1974; 249: 2043-8.
- ³⁹ Hayashi M. Comparative histochemical localization of lysosomal enzymes in rat tissue. *J Histochem Cytochem* 1967; 15: 83-92.
- ⁴⁰ Muzzarelli RA. Analytical biochemistry and clinical significance of N-acetyl-beta-D-glucosaminidase and related enzymes. *EXS* 1999; 87: 235-47.
- ⁴¹ Price RG, Dance N, Richards B, Cattell WR. The excretion of N-acetyl- β -Glucosaminidase and galactosidasa following to the kidney. *Clin Chim Acta* 1970; 27: 65-72.
- ⁴² Lockwood TD, Bossman HB. The use of urinary N-acetyl- β -Glucosaminidase in human renal toxicology I. *Toxicol Appl Pharmacol* 1979; 49: 323-36.
- ⁴³ Lockwood TD, Bossman HB. The use of urinary N-acetyl- β -Glucosaminidase in human renal toxicology II *Toxicol Appl Pharmacol* 1979; 49: 337-45.
- ⁴⁴ Lakatua MD, Blomquist P, Haus M et al. Circadian rhythm in urinary N-acetyl- β -glucosaminidase (NAG) of clinically healthy subjects. *Am J Clin Pathol* 1982; 78: 69-77.
- ⁴⁵ Koenig H, Goldstone A, Blume G, Lu CY. Testosterone-mediated sexual dimorphism of mitochondria and lysosomes in mouse kidney proximal tubules. *Science* 1980; 209: 1023-6.
- ⁴⁶ Girolami JP, Bascands JL, Prévot D, Pecher C, Manuel Y. Urinary output modulation of Alanine Aminopeptidase, Gamma-glutamyl transpeptidase,

- and N-acetyl- β -D-glucosaminidase by castration and testosterone in male normal rat. *Enzyme* 1989; 41: 181-6.
- ⁴⁷ Malyusz M, Ehrens HJ. Effect of castration and testosterone substitution on the urinary output of gamma-glutamyl transpeptidase of male rats with renovascular hypertension. *Enzyme* 1983; 29: 93-9.
- ⁴⁸ Alderman MH, Melcher L, Drayer DE, Reidenberg MM. Increased excretion of urinary N-acetyl- β -glucosaminidase in essential hypertension and its decline with antihypertensive therapy. *N Eng Med J* 1983; 309: 1213-7.
- ⁴⁹ Glodman R. Aging of the excretory system. En: Finch CE, Hayflick L, editores. *Handbook of the biology of aging*, New York: Van Nostrand Reinhold Co.; 1977. p. 249-65.
- ⁵⁰ Beck LH. Kidney function and disease in the elderly. *Hosp Pract* 1988; 23: 75-90.
- ⁵¹ Lindeman RD. Longitudinal study on the rate of decline in renal function with age. *J Am Ger Soc* 1985; 33: 278-85.
- ⁵² Morii T, Fujita H, Narita T, Koshimura J, Shimotomai T, Fujishima H, et al. Increased urinary excretion of monocyte chemoattractant protein-1 in proteinuric renal diseases. *Ren Fail* 2003; 25: 439-44.
- ⁵³ Jung K, Pergande M, Schreiber G, Schroder K. Stability of enzymes in urine at 37 degrees C. *Clin Chim Acta* 1983; 13: 185-91.
- ⁵⁴ Hultberg B, Ockerman PA, Norden NE. Isoenzymes of four acid hydrolases in human kidney and urine. *Clin Chim Acta* 1974; 52: 239-43.
- ⁵⁵ Pérez Blanco FJ, Sabatel G, Cantero J et al. Actividad urinaria del NAG en el hipertenso diabético. En: V Reunión Andaluza Hipertensión Arterial. Marbella. 1995.
- ⁵⁶ Werner M, Heltbron DC, Maruhn D, Atoba M. Patterns of urinary enzyme excretion in healthy subjects. *Clin Chim Acta* 1970; 29: 437-49.
- ⁵⁷ Walker PG, Woolen ME, Pugh HD. N-acetyl-glucosaminidase activity serum during pregnancy. *J Clin Path* 1960; 13: 353-7.

- ⁵⁸ Wellwood JM, Price RG, Ellis BG, Thompson AE. A note on the practical aspects of the assay on N-acetyl- β -glucosaminidase in human urine. *Clin Chim Acta* 1976; 69: 85-91.
- ⁵⁹ Strigini F, Melis GB, Gasperini M, Ronca G, Palmieri L, Fioretti P. Urinary excretion of N-acetyl- β -D-glucosaminidase and alanineaminopeptidase during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1989; 28: 9-12.
- ⁶⁰ Kaufmann RA, Drugan A, Evans MI, Mitchell D, Ben-Yoseph Y, Moghissi KS. First trimester maternal serum lysosomal enzymes. Implications for carrier testing and prenatal diagnosis. *Fetal Ther* 1989; 4: 161-5.
- ⁶¹ Goi G, Burlina AB, Bairati C, Bordugo A, Zanardo V, Zacchello F, et al. Enzymes of lysosomal origin in plasma of twin neonates. *Clin Chim Acta* 1993, 214: 161-5.
- ⁶² Jung K, Schulze BD, Sydow K. Diagnostic significance of different urinary enzymes in patient suffering from chronic renal diseases. *Clin Chim Acta* 1987; 168: 287-95.
- ⁶³ Hultberg B, Ravinskov T. The excretion of N-acetyl- β -glucosaminidase in glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1981; 15: 33-8.
- ⁶⁴ Yoshida M, Furiya K, Takakuwa H. Urinary excretion of N-acetyl- β -glucosaminidase during normal pregnancy. *Clin Chim Acta* 1995; 223: 113-5.
- ⁶⁵ Minelli A, Danesino C, Lo Curto F, Tenti P, Zampatti C, Simoni G, et al. First trimester prenatal diagnosis of Sanfilippo disease (MPSIII) type. *Prenat Diagn* 1988; 8: 47-52.
- ⁶⁶ Poenaru L, Mezard C, Akli S, Oury JF, Dumez Y, Boue J. Prenatal diagnosis of mucopolipidosis type II on first trimester amniotic fluid. *Prenat Diagn* 1990; 10: 231-5.
- ⁶⁷ Ring E, Hofmann H, Erwa W, Riccabona M, Zobel G, Hausler M. Amniotic fluid N-acetyl- β -glucosaminidase activity and renal abnormalities. *Arch Dis Child* 1991; 66: 1147-9.

- ⁶⁸ Agosti S, Assael BM, Masturzo P, Santarone MR, Salmona M. N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG) levels in amniotic fluid or urine in prenatal and postnatal life. *Early Hum Dev* 1986; 14: 229-30.
- ⁶⁹ Pachi A, Lubrano R, Maggi E, Giacotti A, Giampa G, Elli M, et al. Renal tubular damage in fetuses with intrauterine growth retardation. *Fetal Diagn Ther* 1993; 8: 109-13.
- ⁷⁰ Perez Blanco FJ, Rodriguez Cuartero A, Sabatel G, Nuñez J. Urinary activity of N-acetyl- β -glucosaminidase in diabetic nephropaty. En: 12 th Congress European Association Internal Medicine. Alicante. 1994.
- ⁷¹ Waters PJ, Flynn MD, Corral JM, Pennock CA. Increased in plasma lysosomal enzymes in Type I diabetes mellitus: relationship to diabetic complications and glycaemic control. *Diabetología* 1992; 35: 991-5.
- ⁷² Skrha J, Perusicova J, Sperl M, Bendl J, Stolba P. N-acetyl- β -glucosaminidase and albuminuria in normal and diabetic pregnancies. *Clin Chim Acta* 1989; 182: 281-7.
- ⁷³ Goi G, Burlina AB, Moreschi C, Motta G, Bairati C, Lombardo A, et al. Enzymes of lysosomal origin in the serum of infants of diabetic mothers behavior in the first days after birth. *Acta Diabetol Lat* 1988; 25: 351-60.
- ⁷⁴ Paternoster DM, Stella A, Babbo GL, Pignataro R, Mussap M, Plebani M. Markers of tubular damage in pre-eclampsia. *Minerva Ginecol* 1999; 51: 373-7.
- ⁷⁵ Fabrizii V, Nowotny C, Dadak C, Swoboda K, Endler N, Derfler K, et al. Tubulare Alterationenn bei normaler Graviditat und EPH-Gestose; Diagnose durch NAG. *Gynakol Rundsch* 1991; 31 Supl 2: 178-80.
- ⁷⁶ Jacob M, Willfred G, Kanagasabapathy AS, Bbalasubramanian N. Urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase in the prediction of preeclampsia and pregnancy induced-hypertension. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 1993; 33: 395-7.
- ⁷⁷ Hultberg B, Isaksson A, Krtzen E, Nilson Ehle P. Urinary excretion of N-acetyl- β -glucosaminidase in normal and complicated pregnancy. *J Clin Chem Biochem* 1989; 27: 487-9.

- ⁷⁸ Pérez-Blanco FJ, Huertas JM, Moreno Terribas G, Rodríguez Cuartero A. Urinary excretion of N-acetyl- β -glucosaminidase in slight arterial hypertension during pregnancy. *Clin Investig* 1994; 74: 799.
- ⁷⁹ Van-Hekken DL, Eigel WN. Activity of lysosomal enzymes in murine mammary tissue through pregnancy, lactation and involution. *J Dairy Sci* 1986; 69: 1811-6.
- ⁸⁰ Hurley WL, Grieve RC. Total and differential cell counts and N-acetyl- β -D-glucosaminidase activity in sow milk during lactation. *Vet Res Commun* 1998; 12: 149-53.
- ⁸¹ Saad AM, Kaartinen L, Astrom G. Influence of exogenous estradiol on the concentration of antrypsin, albumin, N-acetyl- β -D-glucosaminidase and somatic cells in milk of cows at various lactation stages. *Zentralbl Veterinarmed (A)* 1990; 37: 51-60.
- ⁸² Berning LM, Paape MJ, Miller RH, Ledane RA. N-acetyl- β -glucosaminidase activities, milk somatic cell counts, and blood leukocyte and erythrocyte counts in cows after heat induced stress or after intravenous administration of adrenocorticotrophic hormone. *Am J Vet Res* 1987; 48: 1157-61.
- ⁸³ Leitner G, Chaffer M, Shamay A, Shapiro F, Merin U, Ezra E, et al. Changes in milk composition as affected by subclinical mastitis in sheep *J Dairy Sci* 2004; 87: 46-52.
- ⁸⁴ Saillenfait AM, Brondeau MT, Zissu D, De Ceaurriz J. Effects of prenatal methylmercury exposure on urinary proximal tubular enzyme excretion in neonatal rats. *Toxicology* 1989; 55: 153-60.
- ⁸⁵ Klein J, Koren G, McLeod SM. Comparison of methods for prediction of nephrotoxicity during development. *Dev Pharmacol Ther* 1992; 19: 80-9.
- ⁸⁶ Saillenfait AM, Payan JP, Brondeau MT, Zissu D, de Ceaurriz J. Changes in urinary proximal tubule parameters in neonatal rats exposed to cadmium chloride during pregnancy. *J Appl Toxicol* 1991; 11: 23-7.
- ⁸⁷ Gbank N, Bailine SH. Urinary β -glucuronidase activity in patients with urinary tract infection. *N Eng J Med* 1965; 272: 70.

- ⁸⁸ Shapiro A, Wellington P, Gonick H. Urinary b-glucuronidase in urologic diseases of the kidneys. *J Urol* 1968; 100: 146.
- ⁸⁹ Wellwood JM, Ellis BG, Price RG, Hammond K, Thompson AE, Jones NF. Urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase activities in pacientes with renal disease. *Br Med J* 1975; 3: 408-11.
- ⁹⁰ Kunin CM, Chesney RW, Craig WA, England AC, DeAngelis C. Enzymuria as a marker of renal injury and disease: studies of N-acetyl- β -glucosaminidase in the general population and in patients with renal disease. *Pediatrics* 1978; 62: 751-60.
- ⁹¹ Sanders E, Coles GA, Davies M. Lysosomal enzymes in human urine. Evidence for polymorphonuclear leucocyte proteinase involvement in the pathogenesis of human glomerulonephritis. *Clin Sci Mol Med* 1978; 54: 667.
- ⁹² Davies M, Barret AJ, Travis I, Sanders E, Coles GA. The degradation of human glomerular basament membrane with purified lysosomal proteinases: Evidence for the pathogenic role of the polymorphonuclear leucocyte in glomerulonephritis. *Clin Sci Mol Med* 1978; 54: 233.
- ⁹³ Pylkkanen J, Vilska J, Koskimies O. The value of level diagnosis of childhood urinary tract infection in predicting renal injury. *Acta Pediatr Scand* 1981; 70: 879-83.
- ⁹⁴ Vigano A, Cavanna G, Capodaglio P, Assael BM, Salmona M. Methodological and clinical aspects of urinary N-acetyl-glucosaminidase in pediatric subjects. *Biochem Med* 1981; 25: 26-33.
- ⁹⁵ O'Brien JS. Tay-Sachs disease: from enzyme to prevention. *Fed Proc* 1973; 32: 191-9.
- ⁹⁶ Scott JES, Stansfield JM. Ureteric, reflux and kidney scarring in children. *Arch Dis Child* 1989; 43: 468.
- ⁹⁷ Smellie JM, Normand ICS. Experience of follow-up of children with urinary tract infection. En: F.O. Grady and W. Brumfit. *Urinary tract infection*. London: Oxford University Press; 1968. p. 123-125.
- ⁹⁸ Rolleston GL, Shannon FT, Utley WL. Relationship of infantile vesicoureteric reflux to renal damage. *Br Med J* 1970; 1: 460-3.

- ⁹⁹ Vigano A, Assael BM, Villa AD, Gagliardi L, Principi N, Ghezzi P, et al. N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) and NAG isoenzymes in children with upper and lower urinary tract infections. *Clin Chim Acta* 1983; 130: 297-304.
- ¹⁰⁰ Johnson CE, Vacca CV, Fattlar D, Fulton DJ, Hall PW. Urinary N-acetyl- β -glucosaminidase and the selection of children for radiologic evaluation after urinary tract infection. *Pediatrics* 1990; 86: 211-6.
- ¹⁰¹ Chan MK. N-acetyl- β -glucosaminidase in the localization of the site of urinary tract infections. *Singapore Med J* 1990; 31: 135-7.
- ¹⁰² Pfau A, Ashkenazi A, Sack TG. The value of urinary β -glucuronidase activity in the assessment of urinary tract infections. *Isr J Med Sci* 1968; 4: 1249-53.
- ¹⁰³ Horcajada JP, Velasco M, Filella X, Alvarez L, De Lazzari E, Marin JL, et al. Evaluation of inflammatory and renal-injury markers in women treated antibiotics for acute pyelonephritis caused for escherichia coli. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004; 11: 142-6.
- ¹⁰⁴ Gudder WG, Ross BD. Enzyme distribution along the nephron. *Kidney Int* 1998 ; 26: 101-11.
- ¹⁰⁵ Tucker SM, Pierce RJ, Pierce RC. Characterization of human N-acetyl- β -D-glucosaminidase isoenzymes as an indicators of tissue damage in disease. *Clin Chim Acta* 1980; 102: 29-40.
- ¹⁰⁶ Hofmeister R, Bhargana AS, Gunzel P. The use of urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) for the detection of contrastmedia- induced osmotic nephrosis in rats. *Toxicol Lett* 1990; 50: 9-15.
- ¹⁰⁷ Dance S, Price RG, Cattell WR, Lansdell J, Richards B. The excretion of N-acetyl- β -glucosaminidase and β -galactosidase by patients with renal disease. *Clin Chim Acta* 1970; 27: 87-92.
- ¹⁰⁸ Ziai SA, Mooraki A, Mahmoudian M. Gentamycin reduces serum ACE activity in patients with normal kidney function. *Am J Nephrol* 2002; 22: 487-90.

- ¹⁰⁹Shan J, Benishin CG, Le Wanczuck CR, Pang PK. Mechanism of the vascular action of parathyroid hypertensive factor. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 23 supl 2: 1-8.
- ¹¹⁰Ferranini E, Buzzigovi G, Bonadonna R, Giorico MA. Insulin resistance in essential hypertension. *N Eng Med J* 1987; 317: 350-7.
- ¹¹¹Campese VH. Salt sensitivity in hypertension: renal and cardiovascular implications. *Hypertension* 1994; 23: 531-50.
- ¹¹²Fujisaki K, Kubo M, Masuda K, Tokumoto M, Hirakawa M, Ikeda H, et al. Infusion of radiocontrast agents induces exaggerated release of urinary endothelin in patients with impaired renal function. *Clin Exp Nephrol* 2003; 7: 279-83.
- ¹¹³Garry F, Chew DJ, Hoffsis GF. Enzymuria as an index of renal damage in sheep with induced aminoglycoside nephrotoxicosis. *Am J Vet Res* 1990; 51: 428-32.
- ¹¹⁴Ziai SA, Salehian P, Mahmoudian M. Heart angiotensin-converting enzyme activity increased after intraperitoneal bleomycin administration in rats. *Exp Lung Res* 2004; 30: 97-104.
- ¹¹⁵Welwood JM. Early warning of rejection. *Br Med J* 1973; 2: 261-5.
- ¹¹⁶Gibey R, Dupond JL, Alber D, Leconte des Floris R, Henry JC. Predictive value of urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG), alanine-aminopeptidase (AAP) and β -2-microglobulin (β 2 M) in evaluating nephrotoxicity of gentamicin. *Clin Chim Acta* 1981; 116: 25-34.
- ¹¹⁷Fillastre JP, Godin M. Drugs in the uraemic patient. Causes of deterioration in renal function. En: Kùs R, Legrain M, editores. Séminaires d'Uronéphrologie. Pitié Salpétriére, París: Masson; 1980. p. 149-72.
- ¹¹⁸Zafirouska KG, Bogdanouska SV. Urinary excretion of three specific renal tubular enzymes in patients treated with non-steroidal antiinflammatory drugs. *Ren Fail* 1993; 15: 51-4.
- ¹¹⁹Pere AK, Lindgren L, Tuomainen P, Krogerus L, Rauhala P, Laakso J, et al. Dietary potassium and magnesium supplementation in cyclosporine-induced hypertension and nephrotoxicity. *Kidney Int* 2000; 58: 2462-72.

- ¹²⁰ Burdmann EA, Andoh TF, Rosen S, Lindsley J, Munar MY, Elzinga LW, et al. Experimental nephrotoxicity, hepatotoxicity and pharmacokinetics of cyclosporin G versus cyclosporin A. *Kidney Int* 1994; 45: 684-91.
- ¹²¹ Yagoob M, Bell GM, Stevenson A, Mason H, Percy DF. Renal impairment with chronic hydrocarbon exposure. *Q J Med* 1993; 86: 165-74.
- ¹²² Grueuer N. Early detection of changes in kidney function in workers exposed to solvents and heavy metals. *Isr J Med Sci* 1992; 28: 605-7.
- ¹²³ Kawada T, Tohyama C, Suzuki S. Significance of the excretion of urinary indicator proteins for a low level of occupational exposure to cadmium. *Int Arch Occup Environ Health* 1990; 62: 95-100.
- ¹²⁴ Mortada WI, Sobh MA, El-Defrawy MM. The exposure to cadmium, lead and mercury from smoking and its impact renal integrity. *Med Sci Monit* 2004; 1: 34-46.
- ¹²⁵ Hotz P, Pilliod J, Bernard A, Berode M, Rey F, Mazzocato C, et al. Hydrocarbon exposure, hypertension and kidney function tests. *Int Arch Occup Environ Health* 1990; 60: 501-8.
- ¹²⁶ Wrigge P, Malyusz M. Enzymurie nach Kontrastmittelgabe bei Hypertonen ratten. *Rontgenblätter* 1988; 41: 332-5.
- ¹²⁷ Chew SL, Lins RL, Daelemans R, Nuyts GD, De Broe ME. Urinary enzymes in acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 507-11.
- ¹²⁸ Solowicz W, Hanicki Z, Lisiewicz J. Acid phosphatase, b-glucuronidase and N-acetyl- β -D-glucosaminidase activity of peritoneal neutrophils in patients with terminal renal failure treated by intermittent peritoneal dialysis. *Nippon Ketsueki Gakkai: Zasshi* 1990; 53: 70-5.
- ¹²⁹ Price RG. Urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) as an indicator of renal damage. En: Dubach, UC Schmidt U eds. *Diagnostic significance of enzymes and proteins in urine*. Bern ; Hans Huber. 1979; 150-63.
- ¹³⁰ Sandman R, Margules RM, Kounts SL. Urinary lysosomal glycosidases after renal allotransplantation: Correlation of enzyme excretion with allograft rejection and ischemia. *Clin Chim Acta* 1973; 45: 349-52.

- ¹³¹ Corbett CRR. Urinary enzyme excretion after transplantation and other surgical operations [Tesis doctoral]. Cambridge: University M Chir.; 1980.
- ¹³² Ellis RB, Ikonne JU, Masson PK. DEAE-Cellulose microcolumn chromatography coupled with automated assay: application to the resolution N-acetyl-b-d-hexominidase components. *Anal Biochem* 1975; 63: 5-11.
- ¹³³ Viberti GC, Wiseman MJ. The kidney in diabetes: Significance of the early abnormalities. *Clin Endocrinol Metab* 1986; 15: 753-82.
- ¹³⁴ Wiseman MJ, Viberti GC, Keen H. Thershold effect of plasma glucosa in the glomerular hyperfiltration of diabetes. *Nephron* 1984; 38: 257-60.
- ¹³⁵ Lombardo A, Caimi L, Marchesini S, Goi GC, Tettamanti G. Enzymes of lysosomal origin in human plasma and serum: assay conditions and parameters affecting the assay. *Clin Chim Acta* 1980; 180: 337-46.
- ¹³⁶ Pennock CA. Lysosomal storage disorders. En: Holton, JB editor. *The inherited metabolic diseases*. London: Churchill Livingstone; 1987. p. 59-95.
- ¹³⁷ Gorog P, Pearson JD. Sialic acid moieties on surface glycoproteins protect endothelial cells from proteolytic damage. *J Pathol* 1985; 146: 205-12.
- ¹³⁸ Kelly L, Woodward SH. Alterations in the activities of lysosomal glycosidases in human diabetes. *Med Sci Res* 1988; 16: 491-6.
- ¹³⁹ Waters PJ, Flynn MD, Corrall RJ, Pennock CA. Increases in plasma lysosomal enzymes in Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus: Relationship to diabetic complications and glycaemic control. *Diabetologia* 1992; 35: 991-5.
- ¹⁴⁰ Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4400 patientes observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care* 1978; 1: 168-88.
- ¹⁴¹ O'Donnell MJ, Watson J, Martin P, et al. Transferrinuria in type 2 diabetes. The effect of glycaemic control. *Ann Clin Biochem* 1991; 28: 174-8.
- ¹⁴² Goi G, Fabi A, Lorenzi R, Lombardo A, Tettamanti G, Burlina AB, et al. Serum enzymes in lysosomal origin as indicators of the metabolic control in

- diabetes: comparison with glycated hemoglobin and albumin. *Acta Diabetol Lat* 1986; 23: 117-25.
- ¹⁴³ Mungan N, Yuksel B, Bakman N, Topaloglu AK, Ozer G. Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase activity in type-1 diabetes mellitus. *Indian Pediatr* 2003; 40: 410-4.
- ¹⁴⁴ Jung K, Pergande M, Schimke E, Ratzmann KP, Ilius A. Urinary enzymes and Low-molecular-mass proteins as indicators of diabetic Nephropathy *Clin Chem* 1988; 34: 544-7.
- ¹⁴⁵ Grotsch H, Hropot M, Kief H, Klaus E. Enzymuria in streptozotocin-diabetic rats. *J Clin Chem Clin Biochem* 1986; 24: 533-9.
- ¹⁴⁶ Stolarek I, Howey Jea, Fraser C. Biological variation of urinary N-acetyl- β -glucosaminidase. Practical and clinical implications. *Clin Chem* 1989; 35: 560-3.
- ¹⁴⁷ Koh KT, Chia KS, Tan C. Proteinuria and enzymuria in non-insulin-dependent diabetics. *Diabetes Res Clin Pract* 1993; 20: 215-21.
- ¹⁴⁸ Sanchez Hueso NC, Mateo Cañas J, Zamora Madaria E. Influencia del control glucémico y la nefropatía diabética incipiente sobre la excreción urinaria de N-acetil-glucosaminidasa (NAG) en la diabetes mellitus. *An Med Intern* 1995; 12: 216-20.
- ¹⁴⁹ Pérez Blanco FJ, Sabatel G, Rodríguez Cuartero A, Núñez Carril J. Actividad del N-acetil- β -glucosaminidasa en la nefropatía diabética. En: III Reunión Andaluza Hipertensión arterial. Granada 1993.
- ¹⁵⁰ Ratzmann KP, Schimke E, Jung K, Pergande M. Further evidence for tubular dysfunction in insulin dependent diabetes. *J Diabet Complications* 1989; 3: 167-71.
- ¹⁵¹ Wakisaka M, Nuno K, Iwase M, Kikuchi M, Maki Y, Yamamoto K, et al. Early development of nephropathy in a new model of spontaneously hypertensive rat with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetología* 1988; 31: 291-6.
- ¹⁵² Jungmann E, Kruger K, Semler B, Haak T, Scherberich J, Schumm-Draeger Pm, et al. Nephroprotective Wirkung von Ramipril. Einfluss von Blutdruck-

- und Stoffwechse-leinstellung bei Insulin-behandelten patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus. *Fortschr Med* 1994; 112: 39-42.
- ¹⁵³ Itoh Y, Imamura S, Yamamoto K, Ono Y, Nagata M, Kobayashi T, et al. Changes of endothelin in streptozotocin-induced diabetic rats: effect of angiotensin converting enzyme inhibitors, enalapril maleate. *J Endocrinol* 2002; 175: 233-9.
- ¹⁵⁴ Brazy PC, Stead WW, Fitzwilliam JF. Progression of renal insufficiency: role of blood pressure. *Kidney Int* 1989; 35: 670-4.
- ¹⁵⁵ Heptinstall RH. Hypertension I. Essential hypertension. En: Heptinstall RH, editor. *Pathology of the kidney*. Boston: Little Brown; 1992. p. 951-1028.
- ¹⁵⁶ Mansell MA, Ziroyannis PN, Jones NF. N-acetyl- β -D-lucosaminidase: a nex approach to the screening of hypertensive patients for renal disease. *Lancet* 1978; 2: 803-5.
- ¹⁵⁷ Persichetti S, Clemenzia G, Laterza G, Sagliaschi G, Spinelli C, Gallo G, et al. Confronto tra le attività urinaria e sierica del NAG in soggetti affetti da nefropatie croniche e da ipertensione arteriosa essenziale. *Minerva Medica* 1990; 81: 265-70.
- ¹⁵⁸ Harmankaya O, Ozturk Y, Basturk T, Obek A. Urynary excretion of N-acetyl-beta-glucosaminidase in newly diagnostic of essential hypertensive patients and its changes with effective antihypertensive therapy. *Int Urol Nephrol* 2001; 32: 583-4.
- ¹⁵⁹ Blythe WB, Maddux F. Hypertension as a causative diagnosis of patientes entering and stage renal disease programs in the United States from 1980 to 1986. *Am J Kid Dis* 1991; 1: 33-7.
- ¹⁶⁰ Sterner G, Weibull H, Hultberg B, Berqqvist D, Hulthen L, Isaksson A, et al. Determination of urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase in patientes with hypertension and renal artery stenosis. *J Intern Med* 1993; 234: 281-5.
- ¹⁶¹ Holmes RP, Craddock G, Espeland MA, Assimos DG, Dean RH. A lack of coordination in the release of urinary lysosomal and brush border enzymes following renovascular surgery. *Clin Chim Acta* 1989; 186: 1-9.

- ¹⁶²Tylicki L, Manitius J, Lysiak W, Rutkowski B. Tubular injury: the fifth symptom of hypertensive kidney involvement? *Med Sci Monit* 2003; 9: 135-41.
- ¹⁶³Tate SS, Toss E. Human Kidney gamma-glutamyl transpeptidase: catalytic properties, subunit structure, and localisation of the gamma-glutamyl binding site on the light subunit. *J Bio Chem* 1977; 252: 6042-5.
- ¹⁶⁴Braun JP, Rico AG, Benard P, Burgat-Sacaze V, Eghbali B, Godfrain JC. La gamma-glutamyl transferase urinaire en toxicologie renale chez le rat. Bases de son utilisation-intérêt lors de néphrite aiguë mercurielle. *Toxicology* 1978; 11:73-82.
- ¹⁶⁵Zoch-Zwierz W, Winięcka W, Tomaszewska B, Wiercinski R. Ocena aktywności N-acetylo-β-D-glukozaminidazy i jej izoenzymów w moczu dzieci z nadciśnieniem pierwotnym i wtórnym. *Wiad Lek* 1992; 45: 498-502.
- ¹⁶⁶Ishimitsu T, Uehara Y, Numabe A, Tsukada H, Ogawa Y, Iwai J, et al. Interferon gamma attenuates hypertensive renal injury in salt-sensitive Dahl rats. *Hypertension* 1992; 19: 804-8.
- ¹⁶⁷Schmieder RE, Ruddel H, Schlebush H, Rockstroh J, Schachinger H, Schulte W. Impact of antihypertensive therapy with isradipine and metoprolol on early markers of hypertensive nephropathy. *Am J Hypertens* 1992; 5: 318-21.
- ¹⁶⁸Narkiewicz K, Rynkiewicz A, Fumanski J, Bieniaszewski L, Bartłomiejczyk-Majchrowicz K, Andrzejewska S, et al. Increased urinary c-peptide and albumin excretion in juvenile borderline hypertension. *Blood Press* 1993; 2: 272-7.
- ¹⁶⁹Barak M, Ginesin Y, Hornstein L, Levin DR, Gruener N. Excretion of urinary protein induced by extracorporeal piezoelectric lithotripsy. *Br J Urol* 1990; 66: 575-80.
- ¹⁷⁰Guignard JP, Sulyok E, Györke Z. Urinary excretion of N-acetyl-β-D-glucosaminidase in children with NH₄Cl metabolic acidosis. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79: 1116-7.

- ¹⁷¹ Sinaniotis CA, Konkoutsakis P, Pyridis P. Estimation of urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase activity for monitoring therapy of distal renal tubular acidosis. *Acta Paediatr Scand* 1989; 78: 453-4.
- ¹⁷² Perez Blanco FJ, Ruiz Martin A, Moreno Terribas G, Cantero Hinojosa J. Urinary activity of N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) in arterial hypertension. *Clin Nephrol* 1996, 45: 65-6.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

El riñón es uno de los órganos que sufre mayor número de cambios morfológicos y funcionales durante el embarazo para adaptarse a la nueva situación. Se ha comprobado que existe un aumento de la filtración y del flujo plasmático renal, aunque los mecanismos por los que se producen no son aún bien conocidos.

La mayoría de los enzimas urinarios sufren modificaciones durante el embarazo, aunque han sido poco estudiados. La primera referencia se centra en la betaglucuronidasa. Fishman, 1947¹, demostró que existía un aumento de la misma después de la administración de estrógenos. Mac Donald², confirmó el ascenso de este enzima en el embarazo, motivado por la síntesis placentaria de este enzima.

Noble y cols³ han constatado un incremento de la gammaglutamil transferasa conforme avanza la gestación.

Son escasos los trabajos que estudian las variaciones enzimáticas urinarias en situaciones normales o patológicas del embarazo. En los trastornos hipertensivos se han descrito alteraciones de algunos enzimas lisosómicos, entre ellos el N-acetil-beta-glucosaminidasa (NAG). Este enzima es un marcador precoz de lesión renal en diferentes situaciones clínicas. Una de las complicaciones más temidas del embarazo es la preeclampsia. Su diagnóstico precoz es decisivo de cara a su evolución clínica⁴. Las alteraciones renales que ocurren en la preeclampsia son de enorme trascendencia, de ahí que la determinación de la actividad urinaria del NAG pueda ser de gran utilidad.

Al comparar los niveles urinarios de NAG en estas situaciones patológicas con las mujeres que tenían un embarazo normal, comprobamos que la actividad enzimática no era la misma dependiendo de la semana de gestación. En la revisión bibliográfica son escasos los trabajos de seguimiento en mujeres con embarazo normal.

En este estudio nos hemos planteado los siguientes objetivos:

- Investigar la actividad urinaria del NAG durante el embarazo normal en diferentes momentos del mismo y en el parto.
- Estudiar los parámetros bioquímicos de función renal tales como urea sérica, creatinina sérica y urinaria en gestantes sanas.
- Relacionar la actividad urinaria de NAG en los diferentes grupos de estudio con los parámetros bioquímicos antes descritos (creatinina sérica y urinaria, urea sérica).

BIBLIOGRAFÍA:

1. Fishman WH. Beta glucuronidase. Its relations to the action of the estrogenic hormones. *J Biol Chem* 1947; 169: 7-15.
2. McDonald D, Odell DF. Serum betaglucuronidase levels during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1948; 56: 74-7.
3. Noble NCB, Landon MJ. The excretion of gammaglutamiltransferase in pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1977; 84: 522-7.
4. Pérez Blanco FJ, Sanabria MC, Huertas JM, Cantero J, Rodríguez Cuartero A. Urinary N-acetil-beta-glucosaminidase in the prediction of preeclampsia. *Clin Nephrol* 1998; 50: 168-71.

MATERIAL

1. SUJETOS ANALIZADOS

El siguiente estudio ha sido realizado en un total de 157 mujeres divididas en dos grupos: 64 mujeres sanas no embarazadas y 93 mujeres sanas con gestaciones simples y no complicadas que habían sido controladas a lo largo de su embarazo en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

1.1 DISTRIBUCIÓN DE LA CASUÍSTICA

Las 157 mujeres se distribuyeron en dos grupos de la siguiente manera:

- a) **Grupo control de mujeres sanas no embarazadas:** 64 casos.
- b) **Grupo de gestantes sanas:** objetivo de nuestro estudio, y constituido por 93 casos divididos en los siguientes grupos:
 - **Grupo I:** 93 casos en semana de gestación 20 ± 1 .
 - **Grupo II:** 93 casos en semana de gestación 30 ± 1 .
 - **Grupo III:** 93 casos en el momento del parto.

Para ello, en el contexto de las recomendaciones de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia para el control y seguimiento del embarazo, a cada una de las 93 gestantes se les practicaron tres determinaciones analíticas en sangre venosa y orina definidas en este estudio durante la semana de gestación 20, 30 y al parto; y se complementó la hoja de recogida de datos diseñada para este estudio en cada caso. ANEXO 1.

A todas las pacientes se les informaba en la consulta de Tocología sobre los objetivos del estudio, así mismo, se les explicaba la mecánica del seguimiento y de la inocuidad del estudio para la evolución de su embarazo, y se obtenía la autorización de las gestantes para la realización de las determinaciones analíticas adicionales a las propiamente estipuladas según los protocolos de seguimiento para el control del

embarazo normal por el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Clínico San Cecilio de Granada y siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología.

Todas las mujeres estaban sanas en el momento del estudio, careciendo por lo tanto de antecedentes médicos relevantes, tanto en las grávidas como en las no grávidas. Se descartaron del estudio aquellas gestantes con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus y enfermedad parenquimatosa renal o patología obstétrica con repercusión renal.

1.2 PROTOCOLO DE ESTUDIO

Este trabajo se diseñó con el objetivo de estudiar el comportamiento de la actividad de la enzima urinaria N-acetil-beta-glucosaminidasa durante la gestación normoevolutiva.

Para ello se diseñó un protocolo de recogida de datos, ANEXO 1, que se rellenó en cada uno de los casos tanto en el grupo control de mujeres sanas como a cada una de las gestantes en cada uno de los tres momentos del estudio: semana de gestación 20, 30 y parto.

Fueron criterios de exclusión el antecedente de hipertensión arterial inducida por el embarazo o el padecimiento de la misma en la gestación presente. Asimismo se excluyeron las pacientes con antecedentes de diabetes mellitus y aquellas con patología renal: pielonefritis, enfermedades parenquimatosas, síndromes nefróticos, etc, que pudieran interferir en el comportamiento de la actividad enzimática de la NAG.

Se hizo constatar de forma meticulosa la existencia o no de tratamientos farmacológicos por parte de las pacientes del estudio, haciendo hincapié en los que pudieran influir en la excreción urinaria de NAG.

Fueron excluidas del estudio las pacientes que recibían tratamiento con: furosemda, espironolactona, aminoglucósidos y antiinflamatorios no esteroideos.

Las determinaciones analíticas realizadas a cada una de las mujeres objeto de nuestro estudio fueron: urea sérica, creatinina sérica, y creatinina en orina, que se analizaron en el Servicio de Laboratorio del Hospital Clínico San Cecilio de Granada.

Las muestras de orina eran remitidas inmediatamente tras su recepción, al **Laboratorio de Investigaciones Médicas “Mora Lara”** para la determinación de la NAG (N-acetil-beta-glucosaminidasa), donde se procedía a su posterior análisis.

ANEXO 1**FICHA DE RECOGIDA DE DATOS****Nº de caso:****Fecha:****FILIACIÓN:****Nombre:****Edad:****Talla:****Gestante: SI ó No****ANTECEDENTES:****Médicos:****Obstétricos:****Tratamientos médicos:****DETERMINACIONES ANALÍTICAS:**

	PESO	Urea sérica	Creatinina sérica	Creatinina urinaria	NAG
No gestante	-	-	-	-	
SG: 20					
SG: 30					
Parto					

MÉTODOS

1. DETERMINACIONES GENERALES DE LABORATORIO

Una vez obtenido el consentimiento de la embarazada, se le indica la forma adecuada de recoger la orina de veinticuatro horas, rechazando la primera micción del día de inicio de la recogida y conservando en un frasco de dos litros todas las micciones realizadas hasta el día siguiente inclusive la primera de la mañana. La orina debía ser conservada en el frigorífico hasta su entrega en el hospital.

Durante ese día se le recomendaba realizar una actividad física normal y abstenerse de tomar algún fármaco.

En la misma mañana de terminar la recogida de la orina, se le realizaba la extracción de sangre para el control analítico indicado.

Las muestras de sangre y orina de veinticuatro horas, eran enviadas al laboratorio de nuestro hospital para su posterior análisis.

Existen diversas formas de evaluar la función renal, algunas de ellas sofisticadas como es el aclaramiento de radionucleótidos; pero en la práctica clínica están universalizadas la creatinina sérica y el aclaramiento de creatinina. Además se estudian la creatinina en orina, el ácido úrico séricos y la urea.

1.1 CREATININA SÉRICA

Es el marcador de función renal más extendido aunque la interpretación de éste parámetro a veces es compleja. La creatinina es un metabolito del catabolismo muscular y sus niveles plasmáticos dependen de la masa muscular normal y, en menor medida, de la ingesta protéica. Por este motivo pueden existir variaciones leves en relación al sexo, peso corporal y edad del sujeto.

2. DETERMINACIONES ESPECIALES

2.1 METÓDICA DE RECOGIDA Y MANEJO DE LAS MUESTRAS

A todas las mujeres estudiadas se les explicaba personalmente la metódica de recogida de la muestra de orina, que debía ser llevada a cabo de la siguiente forma: a las ocho de la mañana del día indicado evacuará la vejiga; a partir de entonces comenzará la recogida de las siguientes micciones durante las siguientes veinticuatro horas hasta las ocho de la mañana del día siguiente que orinará por última vez. Para ello se les proporcionaba un recipiente de dos litros de plástico.

Para solventar el problema de la actividad laboral habitual (trabajo, estudios, etc.) que puede interferir en la recogida de la orina, se indicó la recogida de la misma aprovechando los fines de semana o días festivos.

El análisis de muestras de veinticuatro horas pese a sus muchos inconvenientes, tiene indudables ventajas, tales como.

1. Evalúa la actividad enzimática en un ciclo biológico de un día, en el que intervienen factores derivados de la ingesta, cambios posturales, estrés...
2. Evita las posibles influencias que pueda ejercer el ritmo circadiano. En ninguna muestra se utilizaron sustancias estabilizantes o conservantes.

Una vez recogida la orina se mide en una copa graduada, anotando en el protocolo la diuresis total y las características macroscópicas (coluria, hematuria...). De dicha diuresis total, se toman tres muestras que se colocan en otras tantas bolsas de diálisis (bolsas de celofán), que son sometidas a diálisis frente a agua corriente durante veinticuatro horas, quedando ya la orina en condiciones de practicar la determinación enzimática.

Tras la práctica de la diálisis se mide la cantidad de orina (suele ser superior a la que colocamos previamente a la diálisis), y tomamos un mililitro con el que haremos la determinación enzimática. Para expresar la actividad enzimática habrá que multiplicar por el factor de dilución de orina (fácil de calcular según una regla de tres, por ejemplo: si pusimos diez ml de orina y tras la diálisis hay dos, el factor será 1.2).

2.2 DETERMINACIÓN DE N-ACETIL-BETA-GLUCOSAMINIDASA (NAG)

Para la determinación de la actividad de la N-acetil-beta-glucosaminidasa en orina de 24 horas, seguimos el método espectrofotométrico de Horak y cols.¹.

La NAG es separada de los inhibidores urinarios mediante filtración en columna cromatográfica de Sephadex G-25.

Posteriormente, se utiliza el sustrato p-nitrofenil- β -D-glucosaminidasa y el citrato sódico a pH de 4,4. Tras un período de incubación de 15 minutos a 37°C, se produce la hidrólisis enzimática y la liberación del ión p-nitrofelinato. Se detiene la reacción al añadir 2-amino-2-metil-1-propanol (pH 10,25), y el producto de la reacción es medido por espectrofotometría a 405 nm de longitud de onda.

La actividad urinaria de NAG es proporcional a la absorbancia del ión p-nitrofelinato liberado.

1. Equipo

Columna cromatográfica de 250 nm de longitud y 10 mm de diámetro. Contiene 5,6 ml de Sephadex 25G (20-80 μ m), suspendida en ClNa 0,15 M.

- Espectrofotómetro “Photometer aton-280 DATA” test.
- Semi-microcubetas de espectro visible de 1 cm de espesor.

- Centrífuga de mesa “Clino-Orto”.
- Baño de termostato, graduado a 37°C.
- Cronómetro.
- Tubos de ensayo.

2. Reactivos

- Solución de cloruro sódico al 0,15 M.
- Solución de ClNa 0,15 M + NaN₃ 3,1M.
- Ácido cítrico 0,2 M (8,4 gr de monohidrato) de peso molecular (p.m.), en agua destilada (200 ml), guardada a 4°C.
- Citrato sódico 0,2 M (10,3 gr de citrato trisódico anhidro de p.m. 258,1 en 200 ml de agua destilada, almacenada a 4°C.
- Citrato-buffer pH 4,4 a 0,1 M. Deben ponerse 56 ml de solución de ácido cítrico más 44 ml de solución de citrato. Se ajusta el pH a 4,4 añadiendo ácido cítrico o bien citrato. Deben completarse después con agua destilada a 200 ml y guardar a 4°C.
- Substrato NAG: disolver 342 mg de p-nitrophenil-N- acetil-β-D-glucosaminidasa (p-nitrophenil-2-acetimino-2-deoxy-β-D-glucosapyranoxide cat N° 9376, *Sigma Chemical Co.*), en 100 ml de buffer citrato. Distribuir en tubos de 5 ml y congelar a 20°C.
- AMP buffer, pH 10,25; 0,75 M: 18,84 gr de AMP buffer disueltos en 50 ml de agua destilada, ajustando después a pH 10,25 con NaOH 6 M (guardar a 4°C).

- p-Nitrofenol estandar: 1 ml de nitrofenol 10 M en 100 ml ClNa 0,15 M. Esta solución debe ser preparada antes de su uso.

3. Metódica

a) Muestra de orina

Deben centrifugarse 10 ml de orina reciente durante 10 minutos y decantar.

b) Cromatografía

Se deja salir la capa superior e inferior de la columna de Sephadex G-25. A continuación, lavar con ClNa y dejar escurrir completamente. Aplicar 1 ml de orina. Cuando se haya introducido totalmente, añadir 0,5 ml de ClNa como solución de lavado.

Debe permitirse que la columna discurra totalmente y decantar el eluato (1,5 ml). Colocar un tubo colector bajo la columna y añadir 2 ml de ClNa, permitiendo que eluato (2 ml), drene totalmente en ese tubo.

Se regenera la columna pasando 25 de ClNa-NaN₃ a su través. Posteriormente, se llena la columna de ClNa-NaN₃ reemplazando las capas superior e inferior. Se guardará a temperatura ambiente.

c) Reacción enzimática

Se utilizarán cuatro cubetas de espectrofotómetro que denominaremos:

- S.....tubo estándar.
- RB.....tubo blanco de reactivo.
- UB.....tubo blanco de orina.
- U.....tubo de orina diluida de proporción.

Se producen los siguientes pasos:

	S	RB	UB	U
CINa	–	0,5 ml	–	–
p-nitrofenol	0,5 ml	–	–	–
Eluatode orina	–	–	0,5 ml	0,5 ml
Debe incubarse a 37°C durante 3 minutos				
NAG	0,5 ml	0,5 ml	–	–
Incubar a 37°C durante 15 minutos				
AMP bitter	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml
NAG substrato	–	–	0,5 ml	–

A continuación se mide la absorbancia de cada cubeta (colorimetrar), a 405 nm de longitud de onda. Si la absorbancia de la cubeta U es mayor de 1,8, se diluirá la orina a 1/5.

4. Cálculos

La actividad de la NAG expresada en U/l ($\mu\text{mol}/\text{min}\cdot\text{l}$), se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\frac{A (U-UB) \times (100 \mu\text{mol/l}) \times \text{Factor de dilución}}{A (S-RB) \times (\text{tiempo de incubación})}$$

En resumen:

$$\text{Actividad de NAG} = \frac{A (U-UB)}{A (S- RB)} \times 13,13$$

Sin embargo, es más exacto expresar la actividad de NAG en unidades por gr de creatinina eliminado.

3. TRATAMIENTO ESTADÍSTICO

Se dispone de dos grupos de personas:

- Grupo A: MUJERES NO EMBARAZADAS constituido por 64 casos.
- Grupo B: MUJERES EMBARAZADAS CON EVOLUCIÓN NORMAL DE LA GESTACIÓN que consta de 93 casos. En las que se hicieron tres determinaciones:
 - I. A las 20 semanas de gestación: 93 casos.
 - II. A las 30 semanas de gestación: 93 casos.
 - III. En el parto: 93 casos.

En cada uno de estos grupos se han estudiado las siguientes variables:

- EDAD
- PESO
- TALLA
- ÍNDICE DE MASA CORPORAL

- CREATININA SÉRICA ($\mu\text{mol/l}$)
- UREA SÉRICA (mmol/l)
- CREATININA EN ORINA (mmol/dl)
- N-ACETIL-GLUCOSAMINIDASA (U/g creatinina)

Por lo tanto, por cada variable disponemos de cuatro muestras, correspondiente a los a los distintos grupos, y por la naturaleza de los mismos se tienen que las muestras son independientes.

Para realizar el estudio estadístico, una vez introducidos los datos en una hoja de cálculo, se ha procedido a su tratamiento estadístico mediante los paquetes: Microsoft Excel 2000 y SPSS v. 12.0, basado en textos de referencia ^{2,3}.

OBJETIVOS Y MÉTODOS

A. CÁLCULO DE LA MEDIA, DESVIACIÓN ESTÁNDAR Y ERROR ESTÁNDAR DE LA MEDIA EN CADA UNO DE LOS GRUPOS DE LAS MUJERES GESTANTES

1. Observaciones sobre la desviación estándar

- La desviación estándar se construye partiendo de la hipótesis de que los argumentos representan la muestra de una población.
- La desviación estándar se calcula utilizando el método “insesgado” o “N-1”.
- La fórmula es la siguiente:

$$s = \sqrt{\frac{n\sum x^2 - (\sum x)^2}{n(n-1)}}$$

Donde n es el tamaño muestral.

2. Observaciones sobre el error estándar de la media

Se define así a la cantidad $\frac{s}{\sqrt{n}}$, que es la desviación de la v.a. \bar{X} de una muestra de tamaño n.

B. COMPARACIÓN DE LAS MEDIAS DE CADA VARIABLE EN LAS MUJERES SANAS EMBARAZADAS EN LAS SEMANAS DE GESTACIÓN 20, 30 Y PARTO

Con esto se pretende ver si son significativas las diferencias de las muestras. Los casos posibles que se presentan son:

Variables	Muestras independientes	Varianzas
Normales	ANOVA 1	Iguales
	Transformación estabilizadoras de la varianza Métodos especiales	Distintos
Cualesquiera	Test de Kruskal-Wallis	

Así que el primer paso consistió en estudiar la Normalidad de las variables cuantitativas. Para ello se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov-Lilliefors, que consiste en una particularización de la prueba de Kolmogorov-Smirnov para el caso en que la distribución esperada sea la Normal, siendo más preciso que éste.

Para las variables que no sea aceptada su normalidad, se les aplicará el Test de Kruskal Wallis, que contrastará la igualdad de las distribuciones de los cuatros grupos.

Para las variables que se pueda aceptar la normalidad se hará la prueba de igualdad de varianzas, mediante el cálculo del estadístico de Levene. Si el contraste da significativo, es decir, no se acepta la igualdad de varianzas, se procederá a buscar un transformación estabilizadora de las mismas o a aplicar un método especial.

En aquellos casos en los que el Test de Kruskal-Wallis o el ANOVA1 de significativo (no sea aceptada la igualdad de las distribuciones de los cuatro grupos de personas o la igualdad de sus medias, respectivamente), se hará la comparación por parejas mediante el Método de Newman-Keuls.

C. ANÁLISIS DE CORRELACIÓN DE LAS DISTINTAS VARIABLES EN CADA UNO DE LOS GRUPOS DE LA MUESTRA DE MUJERES EMBARAZADAS

El coeficiente de correlación sirve para determinar si dos conjuntos de datos varían conjuntamente, es decir, si los valores altos de un conjunto están asociados con los valores altos del otro (correlación positiva), si los valores bajos de un conjunto están asociados con los valores bajos del otro (correlación negativa) o si los valores de ambos conjuntos no están relacionados (correlación con tendencia a cero). Consideraremos que son significativos para un valor absoluto de 0,35.

4. MÉTODO BIBLIOGRÁFICO

El método utilizado para la obtención del material bibliográfico se ha apoyado en los siguientes sistemas de búsqueda en base de datos:

A. INTERNACIONAL

Se realizó una búsqueda informática a través del Servicio Medline (Pub Med), utilizando las palabras claves: *Glucosaminidase*, cruzadas con *Normal Pregnancy*.

B. ÍNDICE MÉDICO ESPAÑOL

Recoge toda la bibliografía publicada en español desde el año 1975.

Usamos las palabras claves: *Enzimas Urinarios* y *Glucosaminidasa*, cruzadas con *Embarazo Normal*.

Una vez conseguidos los resúmenes, procuramos acceder a las publicaciones más interesantes en la Biblioteca Biosanitaria de la Facultad de Medicina de Granada, así como en otros centros concertados con ésta.

Las citas bibliográficas se exponen por orden de aparición en el texto y de acuerdo con las normativas establecidas por el Comité Internacional de Revistas Médicas⁴.

5. MÉTODOS DE REDACCIÓN Y ESTILO

Para la terminología habitual se han seguido las normas de los Diccionarios de la Real Academia de la Lengua⁵, el de María Molier⁶ y el de Doyma Masson⁷, para el uso adecuado del español.

Para la terminología médica utilizamos el Diccionario Mosby de la Salud⁸, el Diccionario Terminológico Roche⁹ y el Diccionario de la Editorial Mason¹⁰.

En la estructuración del Trabajo de Investigación y Tesis Doctoral seguimos las normativas recomendadas por Sierra¹¹, Serna¹², Hernández Vaquero¹³ y García Román¹⁴, para lo que seguimos normas uniformes adoptadas por la Revistas Médicas¹⁵ y las actuales del Sistema Internacional (SI)¹⁶.

6. SISTEMA DE UNIDADES DE MEDIDA

Los avances en la Biología Electromecánica han determinado la introducción de nuevas unidades de medida.

En 1971 se crea el Sistema Internacional de Medidas o “SI”, cuyas unidades básicas son siete: metro, kilogramo, segundo, ampere, kelvin, candela y mol.

Este sistema es muy flexible a emplear prefijos para formar múltiplos o divisores de sus unidades.

Se estableció en las revistas internacionales de renombre¹⁷ a partir de 1980, y se recomendó a partir de entonces por el Comité Internacional de Editores de Revistas Biomédicas¹⁸.

Si tenemos en cuenta que aparatos de medida y los métodos habituales de laboratorio siguen dándonos los resultados en las antiguas unidades, aplicamos un factor de corrección en cada unidad, ya previamente establecido¹⁹.

A continuación y en el anexo 2, exponemos los factores de conversión en unidades SI de los parámetros que hemos utilizado:

ANEXO 2

Límites de referencia y conversión en unidades “SI”

Constituyente	Espécimen	Límites de referencia	Factor de conversión	Unidades del SI
Creatinina	Orina	1,0-1,9 g/l	8,8	mmol/dl
Creatinina	Suero	75-125 ml/min	88,4	μmol/l
Urea	Suero	8-18 mg/dl	0,357	mmol/l

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Horak E, Hopfer SM, Sunderman FW. Spectrophotometric assay for urinary N-acetyl- β -glucosaminidase activity. *Clin Chem* 1981; 27: 1180-5.
- ² Martín Andrés A, Luna del Castillo J de D. Bioestadística para las Ciencias de la Salud. Granada: Norma; 1990.
- ³ Ferránz Aranaz M. SPSS para Windows. Programación y análisis estadístico. México: McGraw Hill de Informática; 2000.
- ⁴ Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas. Requisitos de uniformidad para manuscritos presentados para publicación en revistas biomédicas. *Med Clin* 1997; 109: 756-63.
- ⁵ Diccionario de la Real Academia de la Lengua. Madrid: Espasa Calpe; 1990.
- ⁶ Moliner M. Diccionario del uso del Español. Madrid: Gredos; 1991.
- ⁷ Medicina Clínica. Manual de estilo. Barcelona: Doyma; 1993.
- ⁸ Diccionario Mosby de la Salud. Madrid: Mosby; 1996.
- ⁹ Diccionario Roche. Barcelona: Doyma; 1994.
- ¹⁰ Diccionario Terminológico de Ciencias Médicas. Barcelona: Masson; 1992.
- ¹¹ Sierra Bravo R. Tesis doctorales y trabajos de investigación científica. Madrid: Paraninfo; 1986.
- ¹² Serna A, Serna MP. La tesis doctoral de medicina. Madrid: Díaz Santos; 1995.
- ¹³ Hernández Vaquero D. El artículo científico en biomedicina. Normas para la publicación de trabajos. Barcelona: Ciba-Geigy; 1997.
- ¹⁴ Garcé Román JL. Cómo elaborar un proyecto de investigación. Murcia: Universidad de Alicante; 1995.
- ¹⁵ International Steering Committee Of Medical Editors. Uniform requeriments for manuscripts submitted to biomedical journals. *Br Med J* 1977; 1: 532-5.
- ¹⁶ Miralles EM, Bergón E, Pascual T. Tablas con límites de referencia en unidades tradicionales y del sistema internacional. *Rev Clin Esp* 1995; 196: 96-103.

- ¹⁷ Scully RE, Mcneely BH, Galdabini JJ. Clinicopathological exercises. N Engl J Med 1980; 302: 37-48.
- ¹⁸ International Committee Of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journal. Ann Intern Med 1982; 96: 766-71.
- ¹⁹ Laposata M. SI unit conversion guide. Boston: NEJM Books; 1997.

RESULTADOS

I. CASUÍSTICA

Los sujetos del estudio se han distribuido en mujeres sanas no embarazadas y mujeres sanas embarazadas, en tres grupos según la edad gestacional.

- **GRUPO I:** semana de gestación 20.
- **GRUPO II:** semana de gestación 30.
- **GRUPO III:** parto.

En las **Tablas XV a XVII** se recogen los datos obtenidos en las pacientes embarazadas con gestaciones normales en cada uno de los grupos y en la **Tabla XVIII** se exponen los datos referentes al grupo de mujeres sanas no embarazadas.

TABLA XV
GESTACIÓN NORMAL SEMANA 20
GRUPO I

Nº	EDAD	TALLA	PESO	UREA SÉRICA (mmol/l)	CREATININA SÉRICA (µmol/l)	NAG (U/g creatinina)	CREATININA ORINA (mmol/dl)
1	31	165,00	68,00	6,069	53,0400	18,300	6,688
2	31	168,00	61,80	7,854	61,8800	,530	15,752
3	42	169,00	78,50	6,426	53,0400	1,500	7,568
4	37	158,00	67,50	8,211	44,2000	11,100	5,456
5	27	154,00	70,00	8,568	53,0400	2,300	14,872
6	30	160,50	54,50	7,854	61,8800	1,200	9,768
7	32	157,50	52,90	8,211	61,8800	,580	11,000
8	35	169,00	61,10	7,854	44,2000	4,500	2,992
9	19	159,50	59,80	7,854	44,2000	2,200	7,480
10	19	162,50	70,00	7,497	53,0400	5,700	3,256
11	31	163,00	57,00	6,069	53,0400	7,000	10,208
12	36	149,50	55,50	8,925	44,2000	1,140	9,548

TABLA XV (Continuación)
GESTACIÓN NORMAL SEMANA 20
GRUPO I

Nº	EDAD	TALLA	PESO	UREA SÉRICA (mmol/l)	CREATININA SÉRICA (µmol/l)	NAG (U/g creatinina)	CREATININA ORINA (mmol/dl)
13	33	161,00	68,40	7,854	44,200	11,300	4,752
14	28	156,00	70,00	8,925	26,520	1,600	2,842
15	37	156,00	65,20	7,497	35,360	2,700	6,952
16	38	152,00	75,70	6,783	35,360	9,000	6,283
17	34	166,50	68,90	8,568	44,200	2,000	12,760
18	36	158,00	54,70	7,140	35,360	9,200	3,458
19	34	160,00	61,20	4,998	44,200	3,160	7,656
20	24	163,00	79,20	6,069	35,360	,820	49,280
21	34	155,00	60,00	6,069	44,200	19,100	6,970
22	26	158,00	60,50	3,927	35,360	29,000	7,902
23	28	163,50	75,50	5,355	44,200	17,800	6,336
24	31	163,00	58,50	8,211	53,040	8,800	6,072

TABLA XV (Continuación)
GESTACIÓN NORMAL SEMANA 20
GRUPO I

Nº	EDAD	TALLA	PESO	UREA SÉRICA (mmol/l)	CREATININA SÉRICA (µmol/l)	NAG (U/g creatinina)	CREATININA ORINA (mmol/dl)
25	23	165,00	76,00	4,998	44,200	8,800	11,176
26	32	167,00	72,00	5,712	61,880	8,400	4,576
27	33	168,00	87,30	5,712	35,360	38,600	3,872
28	40	162,00	83,00	11,067	61,880	28,600	11,352
29	29	159,00	57,00	7,140	35,360	11,900	1,936
30	27	168,00	72,00	6,069	44,200	22,400	4,928
31	28	160,00	60,00	6,426	44,200	8,400	19,008
32	42	150,00	55,50	8,568	44,200	18,000	10,648
33	36	161,50	75,00	6,426	44,200	15,800	3,520
34	26	168,00	60,00	6,069	53,040	3,900	10,912
35	28	167,50	71,00	5,712	53,040	7,300	7,973
36	30	163,50	77,30	6,069	44,200	3,500	6,521

TABLA XV (Continuación)
GESTACIÓN NORMAL SEMANA 20
GRUPO I

Nº	EDAD	TALLA	PESO	UREA SÉRICA (mmol/l)	CREATININA SÉRICA (µmol/l)	NAG (U/g creatinina)	CREATININA ORINA (mmol/dl)
37	35	162,00	70,20	7,497	44,200	,610	4,312
38	33	162,00	74,60	7,497	35,360	15,100	5,720
39	37	160,00	69,70	6,069	44,200	6,300	9,416
40	36	163,00	69,40	6,426	26,520	1,800	6,864
41	35	152,00	53,20	6,783	35,360	48,700	10,736
42	25	148,00	71,00	7,140	35,360	16,700	15,242
43	36	155,00	65,50	6,426	35,360	18,000	1,346
44	28	167,50	73,00	5,712	44,200	6,600	5,720
45	36	176,50	78,20	8,925	53,040	8,100	9,768
46	35	161,50	62,20	7,205	45,256	4,800	3,256
47	25	170,00	81,50	5,355	44,200	3,700	4,136
48	28	162,50	60,00	5,712	44,200	3,600	9,416

TABLA XV (Continuación)
GESTACIÓN NORMAL SEMANA 20
GRUPO I

Nº	EDAD	TALLA	PESO	UREA SÉRICA (mmol/l)	CREATININA SÉRICA (µmol/l)	NAG (U/g creatinina)	CREATININA ORINA (mmol/dl)
49	23	164,00	77,10	8,568	53,040	1,100	11,264
50	34	167,00	77,50	6,783	53,040	1,300	11,000
51	28	183,00	78,00	9,639	53,040	1,400	8,448
52	29	163,00	60,50	6,069	53,040	2,800	8,008
53	27	162,50	65,40	8,211	53,040	3,000	10,912
54	28	153,50	64,00	8,925	53,040	2,800	2,816
55	23	159,00	62,00	8,211	53,040	2,600	17,336
56	29	164,00	65,90	6,069	44,200	6,200	3,872
57	34	162,50	67,50	10,353	44,200	4,200	3,696
58	23	171,00	73,30	4,998	35,360	4,980	7,744
59	22	158,00	57,00	6,783	53,040	3,100	8,008
60	29	159,00	73,00	7,140	35,360	3,400	6,072

TABLA XV (Continuación)
GESTACIÓN NORMAL SEMANA 20
GRUPO I

Nº	EDAD	TALLA	PESO	UREA SÉRICA (mmol/l)	CREATININA SÉRICA (µmol/l)	NAG (U/g creatinina)	CREATININA ORINA (mmol/dl)
61	30	165,00	66,00	8,211	53,040	1,200	14,344
62	23	156,00	62,00	8,568	44,200	2,400	12,496
63	31	160,00	70,90	6,783	35,360	18,000	5,192
64	22	165,00	68,00	8,925	35,360	4,000	8,712
65	33	161,00	82,90	4,641	44,200	12,700	2,464
66	35	161,00	63,00	5,355	44,200	1,700	6,688
67	35	173,30	57,00	9,282	44,200	1,800	2,904
68	32	157,50	54,80	6,069	44,200	25,000	5,368
69	20	169,00	72,00	6,783	44,200	9,600	7,744
70	35	152,50	59,50	6,426	44,200	20,100	11,000
71	37	169,00	87,70	8,211	53,040	7,200	9,328
72	27	164,50	88,50	8,568	53,040	5,700	8,008

TABLA XV (Continuación)
GESTACIÓN NORMAL SEMANA 20
GRUPO I

Nº	EDAD	TALLA	PESO	UREA SÉRICA (mmol/l)	CREATININA SÉRICA (µmol/l)	NAG (U/g creatinina)	CREATININA ORINA (mmol/dl)
73	35	160,00	68,40	6,783	35,360	11,700	1,672
74	32	155,00	53,50	6,069	26,520	9,700	4,664
75	28	162,00	51,40	9,639	44,200	3,400	4,576
76	28	151,00	62,00	5,712	44,200	8,700	6,248
77	30	162,00	62,00	3,213	44,200	13,000	5,456
78	18	162,00	67,00	6,069	44,200	12,200	11,264
79	33	162,50	70,00	11,781	53,040	1,300	5,368
80	32	163,00	65,00	8,925	44,200	9,700	14,520
81	30	154,00	59,30	11,781	44,200	4,800	10,560
82	28	159,00	59,70	8,568	44,200	17,600	4,400
83	31	169,00	69,50	7,140	53,040	8,400	3,432
84	21	160,00	55,60	6,069	44,200	24,800	14,608

TABLA XV (Continuación)
GESTACIÓN NORMAL SEMANA 20
GRUPO I

Nº	EDAD	TALLA	PESO	UREA SÉRICA (mmol/l)	CREATININA SÉRICA (µmol/l)	NAG (U/g creatinina)	CREATININA ORINA (mmol/dl)
85	22	175,00	68,00	8,568	35,360	10,300	8,448
86	35	153,00	55,50	6,426	61,880	7,100	9,592
87	29	148,50	79,50	6,783	53,040	9,300	15,224
88	35	164,00	63,50	6,069	44,200	10,500	4,400
89	27	165,00	84,00	10,353	44,200	1,200	11,880
90	25	165,50	64,60	5,712	35,360	16,200	3,520
91	29	158,50	89,40	7,497	44,200	5,500	14,960
92	32	160,00	60,60	8,925	44,200	9,400	3,608
93	27	173,50	63,40	4,998	44,200	2,600	9,064

TABLA XVI
GESTACIÓN NORMAL SEMANA 30
GRUPO II

Nº	EDAD	TALLA	PESO	UREA SÉRICA (mmol/l)	CREATININA SÉRICA (µmol/l)	NAG (U/g creatinina)	CREATININA ORINA (mmol/dl)
1	31	165,00	72,00	7,854	61,880	12,300	3,344
2	31	168,00	64,50	6,069	53,040	2,200	4,400
3	42	169,00	72,50	6,783	45,391	9,000	19,360
4	37	158,00	73,40	6,783	35,360	15,200	3,080
5	27	154,00	78,50	8,925	44,200	2,100	8,712
6	30	160,50	58,70	7,854	61,880	1,800	13,904
7	32	157,50	61,00	7,140	44,200	,400	6,160
8	35	169,00	65,80	5,712	44,200	1,300	7,304
9	19	159,50	66,90	6,783	44,200	2,400	4,400
10	19	162,50	77,00	6,426	53,040	,480	9,592
11	31	163,00	57,50	5,355	44,200	1,930	7,832
12	36	149,50	62,90	11,067	44,200	1,910	7,128

TABLA XVI (Continuación)
GESTACIÓN NORMAL SEMANA 30
GRUPO II

Nº	EDAD	TALLA	PESO	UREA SÉRICA (mmol/l)	CREATININA SÉRICA (µmol/l)	NAG (U/g creatinina)	CREATININA ORINA (mmol/dl)
13	33	161,00	72,10	8,568	44,200	7,400	9,416
14	28	156,00	75,20	8,211	44,200	1,250	11,440
15	37	156,00	69,50	4,998	35,360	5,600	2,464
16	38	152,00	88,70	6,783	45,391	41,200	10,630
17	34	166,50	75,40	6,426	44,200	7,700	8,712
18	36	158,00	61,80	6,426	53,040	18,600	2,878
19	34	160,00	65,00	7,140	44,200	27,200	8,598
20	24	163,00	86,50	6,783	45,392	2,500	38,544
21	34	155,00	63,60	6,783	53,040	43,100	9,610
22	26	158,00	66,80	4,641	35,360	27,200	8,598
23	28	163,50	84,00	6,783	44,200	17,100	11,704
24	31	163,00	66,50	7,854	44,200	7,900	15,048

TABLA XVI (Continuación)
GESTACIÓN NORMAL SEMANA 30
GRUPO II

Nº	EDAD	TALLA	PESO	UREA SÉRICA (mmol/l)	CREATININA SÉRICA (µmol/l)	NAG (U/g creatinina)	CREATININA ORINA (mmol/dl)
25	23	165,00	84,10	6,783	44,200	7,500	5,456
26	32	167,00	76,30	5,712	53,040	37,500	,836
27	33	168,00	89,50	5,355	44,200	17,000	3,256
28	40	162,00	85,00	11,781	53,040	18,100	12,672
29	29	159,00	66,20	6,069	35,360	1,900	4,840
30	27	168,00	74,30	6,426	44,200	25,400	1,936
31	28	160,00	72,50	4,641	44,200	33,200	14,784
32	42	150,00	61,50	7,497	44,200	22,100	11,000
33	36	161,50	79,30	6,069	44,200	20,800	1,144
34	26	168,00	66,00	7,140	35,360	9,100	5,016
35	28	167,50	76,50	4,998	44,200	14,000	4,638
36	30	163,50	81,50	7,140	44,200	27,500	15,893

TABLA XVI (Continuación)
GESTACIÓN NORMAL SEMANA 30
GRUPO II

Nº	EDAD	TALLA	PESO	UREA SÉRICA (mmol/l)	CREATININA SÉRICA (µmol/l)	NAG (U/g creatinina)	CREATININA ORINA (mmol/dl)
37	35	162,00	74,40	8,211	44,200	,190	9,768
38	33	162,00	79,80	6,069	35,360	7,200	4,576
39	37	160,00	69,10	5,712	44,200	13,300	8,272
40	36	163,00	73,10	7,854	44,200	2,000	4,136
41	35	152,00	56,80	7,140	35,360	14,078	8,195
42	25	148,00	72,40	6,426	35,360	38,800	9,258
43	36	155,00	73,50	4,998	35,360	41,600	,827
44	28	167,50	79,50	7,140	53,040	18,300	7,216
45	36	176,50	77,50	8,211	53,040	6,400	10,560
46	35	161,50	66,90	6,783	44,200	20,700	2,904
47	25	170,00	89,50	8,211	44,200	23,800	6,248
48	28	162,50	62,00	5,712	53,040	13,600	7,304

TABLA XVI (Continuación)
GESTACIÓN NORMAL SEMANA 30
GRUPO II

Nº	EDAD	TALLA	PESO	UREA SÉRICA (mmol/l)	CREATININA SÉRICA (µmol/l)	NAG (U/g creatinina)	CREATININA ORINA (mmol/dl)
49	23	164,00	81,00	7,854	53,040	2,500	8,976
50	34	167,00	81,00	5,712	44,200	,460	4,136
51	28	183,00	85,00	7,140	44,200	1,000	9,504
52	29	163,00	67,30	5,355	53,040	3,700	16,632
53	27	162,50	71,50	8,211	53,040	,120	8,195
54	28	153,50	65,40	7,140	44,200	2,000	8,360
55	23	159,00	69,00	6,783	44,200	8,600	10,648
56	29	164,00	71,50	5,355	44,200	14,700	6,688
57	34	162,50	72,50	8,568	53,040	5,400	9,240
58	23	171,00	78,00	4,641	35,360	39,060	10,296
59	22	158,00	62,20	5,712	44,200	13,000	9,680
60	29	159,00	77,50	5,355	44,200	15,600	11,000

TABLA XVI (Continuación)
GESTACIÓN NORMAL SEMANA 30
GRUPO II

Nº	EDAD	TALLA	PESO	UREA SÉRICA (mmol/l)	CREATININA SÉRICA (µmol/l)	NAG (U/g creatinina)	CREATININA ORINA (mmol/dl)
61	30	165,00	74,70	6,069	44,200	2,000	7,480
62	23	156,00	64,90	8,568	53,040	5,000	15,576
63	31	160,00	75,50	5,355	35,360	29,500	3,872
64	22	165,00	76,30	3,927	35,360	8,800	9,328
65	33	161,00	86,00	5,712	53,040	4,500	3,608
66	35	161,00	67,40	4,641	44,200	8,300	7,744
67	35	173,30	66,30	7,140	35,360	10,500	4,576
68	32	157,50	72,50	6,783	44,200	20,600	3,520
69	20	169,00	81,20	7,140	44,200	15,300	4,928
70	35	152,50	68,70	6,069	53,040	19,600	5,280
71	37	169,00	90,00	7,140	61,880	23,200	19,360
72	27	164,50	93,20	8,568	53,040	13,000	13,376

TABLA XVI (Continuación)
GESTACIÓN NORMAL SEMANA 30
GRUPO II

Nº	EDAD	TALLA	PESO	UREA SÉRICA (mmol/l)	CREATININA SÉRICA (µmol/l)	NAG (U/g creatinina)	CREATININA ORINA (mmol/dl)
73	35	160,00	69,40	7,140	35,360	19,400	6,688
74	32	155,00	58,40	6,426	53,040	5,700	9,680
75	28	162,00	56,00	8,925	61,880	16,200	8,184
76	28	151,00	67,60	5,355	44,200	27,300	7,128
77	30	162,00	67,10	2,856	26,520	24,100	3,608
78	18	162,00	76,00	5,712	44,200	30,200	11,968
79	33	162,50	79,00	8,211	53,040	6,300	3,168
80	32	163,00	70,20	7,497	35,360	12,000	4,136
81	30	154,00	65,10	7,140	53,040	30,000	5,280
82	28	159,00	64,90	8,568	44,200	13,500	2,552
83	31	169,00	73,50	7,854	44,200	16,500	2,288
84	21	160,00	61,00	6,426	53,040	13,000	10,472

TABLA XVI (Continuación)
GESTACIÓN NORMAL SEMANA 30
GRUPO II

Nº	EDAD	TALLA	PESO	UREA SÉRICA (mmol/l)	CREATININA SÉRICA (µmol/l)	NAG (U/g creatinina)	CREATININA ORINA (mmol/dl)
85	22	175,00	75,00	7,140	35,360	7,140	5,900
86	35	153,00	61,70	8,568	53,040	8,568	35,100
87	29	148,50	72,50	6,069	53,040	6,069	8,420
88	35	164,00	67,60	7,140	53,040	7,140	5,090
89	27	165,00	90,00	9,282	44,200	9,282	9,360
90	25	165,50	70,00	6,783	45,391	14,078	7,600
91	29	158,50	97,30	7,140	35,360	7,140	14,300
92	32	160,00	62,10	5,712	44,200	5,712	2,190
93	27	173,50	72,00	5,712	35,360	5,712	8,210

TABLA XVII
GESTACIÓN NORMAL PARTO
GRUPO III

Nº	EDAD	TALLA	PESO	UREA SÉRICA (mmol/l)	CREATININA SÉRICA (µmol/l)	NAG (U/g creatinina)	CREATININA ORINA (mmol/dl)
1	31	165,00	79,00	8,568	53,040	12,700	7,480
2	31	168,00	68,30	7,140	88,400	4,200	12,320
3	42	169,00	76,00	6,979	57,517	5,000	15,752
4	37	158,00	78,20	7,497	53,040	30,100	5,984
5	27	154,00	81,10	7,497	106,080	5,000	14,168
6	30	160,50	60,30	7,854	70,720	23,900	2,024
7	32	157,50	63,50	7,854	44,200	4,300	7,480
8	35	169,00	69,00	7,497	44,200	27,300	4,928
9	19	159,50	76,60	5,355	61,880	4,700	3,608
10	19	162,50	84,20	8,568	61,880	27,600	19,360
11	31	163,00	59,20	6,980	57,516	26,800	5,544
12	36	149,50	65,10	11,067	53,040	50,200	13,640

TABLA XVII (Continuación)
GESTACIÓN NORMAL PARTO
GRUPO III

Nº	EDAD	TALLA	PESO	UREA SÉRICA (mmol/l)	CREATININA SÉRICA (µmol/l)	NAG (U/g creatinina)	CREATININA ORINA (mmol/dl)
13	33	161,00	74,40	6,069	53,040	20,400	5,104
14	28	156,00	79,00	7,497	53,040	1,300	2,640
15	37	156,00	71,60	6,980	57,517	14,200	12,408
16	38	152,00	94,50	5,355	61,880	30,000	19,360
17	34	166,50	80,80	6,069	53,040	9,000	3,344
18	36	158,00	64,70	7,140	44,200	58,900	10,921
19	34	160,00	71,10	5,355	53,040	37,600	5,870
20	24	163,00	93,20	7,854	53,040	4,400	87,120
21	34	155,00	68,20	6,069	53,040	152,000	5,148
22	26	158,00	69,70	6,979	57,520	37,600	5,870
23	28	163,50	86,00	6,783	53,040	22,100	12,232
24	31	163,00	70,00	6,783	53,040	9,800	9,592

TABLA XVII (Continuación)
GESTACIÓN NORMAL PARTO
GRUPO III

Nº	EDAD	TALLA	PESO	UREA SÉRICA (mmol/l)	CREATININA SÉRICA (µmol/l)	NAG (U/g creatinina)	CREATININA ORINA (mmol/dl)
25	23	165,00	90,00	6,426	53,040	45,700	12,056
26	32	167,00	80,70	8,568	61,880	13,300	4,752
27	33	168,00	92,80	4,284	35,360	19,100	7,392
28	40	162,00	85,90	9,996	61,880	5,700	14,520
29	29	159,00	72,20	5,712	44,200	64,200	5,104
30	27	168,00	83,10	6,979	57,520	25,400	1,936
31	28	160,00	71,50	3,570	61,880	62,500	4,576
32	42	150,00	63,50	7,497	61,880	60,300	3,960
33	36	161,50	82,00	6,979	57,510	48,600	10,120
34	26	168,00	70,00	4,998	57,510	34,200	8,888
35	28	167,50	79,90	6,426	53,040	8,000	7,770
36	30	163,50	86,00	9,639	61,880	22,400	7,313

TABLA XVII (Continuación)
GESTACIÓN NORMAL PARTO
GRUPO III

Nº	EDAD	TALLA	PESO	UREA SÉRICA (mmol/l)	CREATININA SÉRICA (µmol/l)	NAG (U/g creatinina)	CREATININA ORINA (mmol/dl)
37	35	162,00	77,40	6,426	53,040	,280	9,416
38	33	162,00	84,00	6,980	57,517	76,600	6,248
39	37	160,00	69,90	5,355	44,200	107,200	6,864
40	36	163,00	76,70	9,996	61,880	3,800	7,480
41	35	152,00	61,40	8,568	53,040	48,700	10,736
42	25	148,00	76,70	12,138	44,200	16,700	16,597
43	36	155,00	75,00	6,783	44,200	30,000	6,442
44	28	167,50	85,00	8,211	61,880	29,700	8,272
45	36	176,50	83,90	6,783	53,040	15,500	9,592
46	35	161,50	71,60	6,797	57,520	13,600	5,984
47	25	170,00	93,70	8,925	44,200	53,200	5,456
48	28	162,50	71,00	5,712	70,720	19,500	13,288

TABLA XVII (Continuación)
GESTACIÓN NORMAL PARTO
GRUPO III

Nº	EDAD	TALLA	PESO	UREA SÉRICA (mmol/l)	CREATININA SÉRICA (µmol/l)	NAG (U/g creatinina)	CREATININA ORINA (mmol/dl)
49	23	164,00	87,00	7,497	70,720	6,600	8,800
50	34	167,00	85,90	5,355	53,040	53,200	5,456
51	28	183,00	88,50	8,211	53,040	10,200	10,472
52	29	163,00	73,40	6,783	70,720	19,200	7,480
53	27	162,50	75,30	8,925	70,720	13,600	12,496
54	28	153,50	74,40	6,979	57,517	15,000	8,272
55	23	159,00	75,00	5,355	53,040	39,000	8,360
56	29	164,00	75,50	6,783	70,720	41,000	10,296
57	34	162,50	77,00	6,783	35,360	52,700	6,776
58	23	171,00	84,20	8,925	53,040	46,600	10,120
59	22	158,00	76,50	4,998	70,720	61,200	4,928
60	29	159,00	80,00	6,783	70,720	33,800	2,640

TABLA XVII (Continuación)
GESTACIÓN NORMAL PARTO
GRUPO III

Nº	EDAD	TALLA	PESO	UREA SÉRICA (mmol/l)	CREATININA SÉRICA (µmol/l)	NAG (U/g creatinina)	CREATININA ORINA (mmol/dl)
61	30	165,00	73,00	6,783	61,880	24,000	7,832
62	23	156,00	65,90	6,783	88,400	18,900	2,640
63	31	160,00	78,20	6,069	53,040	66,200	7,304
64	22	165,00	63,20	7,140	53,040	25,200	15,312
65	33	161,00	86,00	7,140	53,040	12,200	7,920
66	35	161,00	65,00	6,979	57,517	22,200	12,936
67	35	173,30	70,30	6,069	35,360	9,300	6,864
68	32	157,50	70,00	4,284	53,040	35,100	,176
69	20	169,00	84,10	6,780	57,516	34,000	11,880
70	35	152,50	70,00	6,780	57,517	10,600	51,216
71	37	169,00	90,00	6,979	57,517	99,500	7,480
72	27	164,50	96,80	6,783	70,720	19,400	18,832

TABLA XVII (Continuación)
GESTACIÓN NORMAL PARTO
GRUPO III

Nº	EDAD	TALLA	PESO	UREA SÉRICA (mmol/l)	CREATININA SÉRICA (µmol/l)	NAG (U/g creatinina)	CREATININA ORINA (mmol/dl)
73	35	160,00	69,80	6,069	53,040	56,500	10,032
74	32	155,00	61,30	4,998	44,200	60,500	5,896
75	28	162,00	59,60	7,497	53,040	17,700	7,480
76	28	151,00	76,50	6,979	57,517	74,200	14,872
77	30	162,00	72,10	3,927	44,200	51,600	8,624
78	18	162,00	80,70	5,712	70,720	34,600	5,720
79	33	162,50	83,20	5,355	53,040	28,300	6,688
80	32	163,00	75,80	8,211	53,040	48,000	11,792
81	30	154,00	68,20	6,783	61,880	76,700	12,760
82	28	159,00	67,70	9,996	61,880	41,500	4,224
83	31	169,00	79,70	6,069	53,040	85,800	3,344
84	21	160,00	64,30	6,069	53,040	23,300	7,656

TABLA XVII (Continuación)
GESTACIÓN NORMAL PARTO
GRUPO III

Nº	EDAD	TALLA	PESO	UREA SÉRICA (mmol/l)	CREATININA SÉRICA (µmol/l)	NAG (U/g creatinina)	CREATININA ORINA (mmol/dl)
85	22	175,00	77,90	6,426	70,720	84,600	9,240
86	35	153,00	69,00	9,282	88,400	124,000	2,904
87	29	148,50	87,40	10,353	70,720	21,000	17,776
88	35	164,00	70,00	7,140	53,040	31,000	2,816
89	27	165,00	97,20	7,140	53,040	37,700	6,864
90	25	165,50	74,00	3,927	61,880	23,200	3,960
91	29	158,50	104,10	6,069	44,200	21,100	5,808
92	32	160,00	64,50	6,069	53,040	68,800	7,392
93	27	173,50	68,50	6,979	57,517	46,000	13,816

TABLA XVIII
DETERMINACIÓN DE N.A.G. EN MUJERES SANAS NO
EMBARAZADAS

Nº	NAG (U/g creatinina)	Nº	NAG (U/g creatinina)	Nº	NAG (U/g creatinina)	Nº	NAG (U/g creatinina)
1	15,000	9	2,500	17	8,800	25	20,000
2	1,200	10	29,600	18	7,000	26	14,200
3	2,200	11	9,700	19	21,000	27	4,200
4	21,000	12	16,400	20	16,400	28	7,100
5	8,700	13	6,200	21	8,300	29	18,300
6	23,000	14	9,000	22	2,100	30	15,000
7	13,200	15	11,300	23	9,300	31	1,280
8	4,500	16	4,900	24	6,800	32	2,900

Nº: Número caso mujer sana no gestante.

TABLA XVIII (Continuación)
DETERMINACIÓN DE N.A.G. EN MUJERES SANAS NO
EMBARAZADAS

Nº	NAG (U/g creatinina)	Nº	NAG (U/g creatinina)	Nº	NAG (U/g creatinina)	Nº	NAG (U/g creatinina)
33	8,700	41	2,190	49	2,120	57	13,500
34	1,130	42	16,500	50	9,010	58	7,800
35	4,500	43	2,600	51	6,300	59	28,200
36	25,500	44	2,890	52	14,200	60	7,000
37	18,300	45	9,260	53	7,000	61	9,700
38	1,980	46	2,800	54	12,700	62	9,000
39	2,010	47	30,200	55	8,500	63	12,300
40	1,920	48	2,140	56	10,200	64	11,200

Nº: Número caso mujer sana no gestante.

II. ESTUDIO ESTADÍSTICO

Con relación a la edad y talla, en la **Tabla XIX** se pueden observar la Media (M), Desviación Estándar (DE) y Error Estándar de la Media (EEM), de cada uno de los diferentes grupos.

La edad media de las gestantes incluidas en el estudio fue de $30,24 \pm 5,28$ años, siendo la edad mínima de 18 años y la máxima de 42. Con respecto a la talla la media fue de $161,82 \pm 0,65$ cm, con una talla mínima de 148 cm y máxima de 183 cm.

TABLA XIX
EDAD Y TALLA DE LAS MUJERES GESTANTES
INCLUIDAS EN EL ESTUDIO

	Edad (años)	Talla (cm)
Número de casos	93	93
Media	30.24	161.82
Desviación estándar	5.28	6.29
Error estándar de la media	0.54	0.65

Estudiando el peso en los distintos grupos, los resultados de la M, DE y EEM se exponen en la **Tabla XX** y su distribución en cada uno de los grupos en la **Figura 2**. Como era de esperar, se observó un incremento del peso según avanzaba la gestación con una media de 67,25 Kg en el grupo I, 72,56 Kg en el II y 76,46 Kg en el momento del parto.

Las variables utilizadas para el cálculo del Índice de Masa Corporal (IMC) fueron obtenidos de los datos antropométricos que habíamos incluido en la historia clínica de las gestantes: edad, peso y talla. La $M \pm DE$ en cada uno de los grupos y su distribución, reflejado en la **Tabla XXI** y **Figura 3**, fue de $26 \pm 3,11 \text{ Kg/m}^2$ en la semana de gestación 20, de $27,88 \pm 3,15 \text{ Kg/m}^2$ para la 30 y de $29,66 \pm 3,72 \text{ Kg/m}^2$ en el momento del parto. El EEM fue de 0,37, 0,37 y 0,45 respectivamente para las semanas de gestación 20, 30 y parto.

Por lo tanto al comparar el peso de las mujeres gestantes entre los distintos grupos, **Tabla XXII**, se observó diferencias estadísticamente significativas entre cada uno de ellos con un nivel de significación de **$p < 0,01$** .

TABLA XX
ESTUDIO DEL PESO EN LOS DISTINTOS GRUPOS

	Grupo I	Grupo II	Grupo III
Número de casos	93	93	93
Media	67.25	72.56	76.46
Desviación estándar	9.07	9.14	9.65
Error estándar de la media	0.94	0.97	1.02

** Expresado en kilogramos*

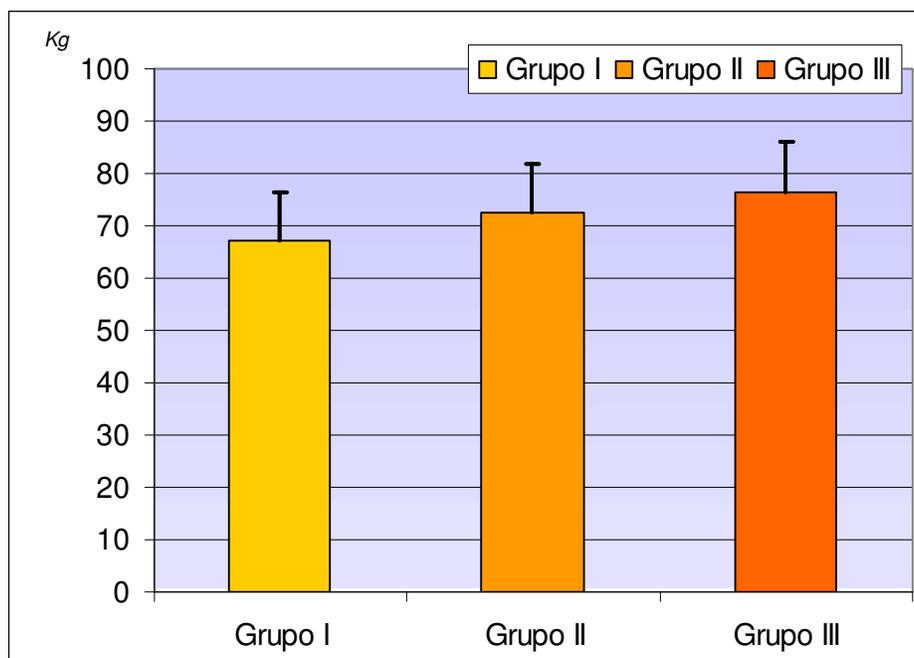


FIGURA 2: *Distribución del peso corporal en los distintos grupos.*

TABLA XXI
ESTUDIO DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL EN LOS
DISTINTOS GRUPOS

	Grupo I	Grupo II	Grupo III
Número de casos	93	93	93
Media	26,00	27,88	29,66
Desviación estándar	3,11	3,15	3,72
Error estándar de la media	0,37	0,37	0,45

** Expresado en Kg/m²*

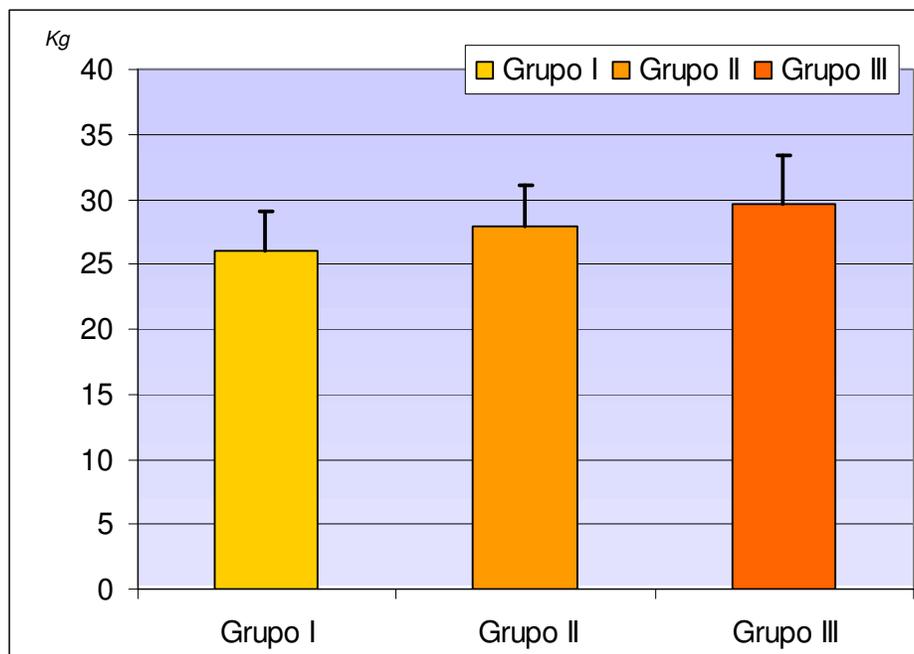


FIGURA 3: *Distribución del índice de masa corporal en cada uno de los grupos.*

TABLA XXII
COMPARACIÓN DEL PESO DE LAS GESTANTES ENTRE LOS
DISTINTOS GRUPOS

Grupos	t Student	Nivel de significación
I y II	0.421	p<0.01
I y III	0.639	P<0.01
II y III	0.398	p<0.01

1. COMPARACIÓN DE MEDIAS VARIABLE A VARIABLE

Los parámetros bioquímicos que se determinaron para este estudio fueron:

- Urea sérica.
- Creatinina sérica.
- Creatinina urinaria.
- N-acetil-beta-glucosaminidasa.

Al realizar el estudio descriptivo de la muestra y su comparación en cada uno de los grupos para los parámetros anteriormente mencionados, obtuvimos los siguientes resultados:

a) *Urea sérica.*

Los datos obtenidos al realizar la M, DE, EEM son los que se expresan en la **Tabla XXIII** y **Figura 4**. La media y desviación estándar para la urea sérica fue de $7,20 \pm 1,62$ mmol/l en la semana 20, de $6,78 \pm 1,42$ mmol/l en la 30 y $6,97 \pm 1,66$ mmol/l al parto. Con un error estándar de la media de 0.16, 0.15 y 0.18 respectivamente en cada uno de los grupos.

Se pudieron constatar, por lo tanto, diferencias estadísticamente significativas del nivel de urea sérica al comparar los datos entre la semana de gestación 20 y 30 así como la semana 30 respecto al parto, con un nivel de significación de **$p < 0,01$** . Sin embargo no fue significativo el resultado obtenido al comparar las diferencias de las medias entre el grupo I y III del estudio. (**Tabla XXIV**)

b) *Creatinina sérica.*

En la **Tabla XXV** y **Figura 5** se recogen las medias \pm la desviación estándar y el error estándar de la media para la creatinina sérica en cada uno de los grupos, resultando los valores medios de: $45,25 \pm 8,06$ $\mu\text{mol/ml}$, $45,39 \pm 7,32$ $\mu\text{mol/ml}$ y $57,51 \pm 12,38$ $\mu\text{mol/ml}$ respectivamente.

Como se puede observar existe un incremento de los niveles de creatinina sérica a lo largo del embarazo. Dicho ascenso es estadísticamente significativo, con una $p<0,01$, al comparar las medias entre el grupo de las gestantes en la semana 20 de gestación y el parto, así como, la semana gestación 30 respecto a los datos obtenidos en el momento del parto. (**Tabla XXVI**)

c) Creatinina urinaria.

Los resultados de la M, DE y EEM de los grupos I, II y III para la creatinina urinaria se exponen en la **Tabla XXVII** y su distribución en cada grupo en la **Figura 6**. Los valores obtenidos fueron: en el grupo I $8,26\pm 5,82$ mmol/ml con un EEM de 0,60, para el grupo II $8,19\pm 5,28$ mmol/ml con un EEM de 0,55 y de $9,70\pm 10,14$ mmol/ml con un EEM de 1,05 en el momento del parto.

Existe por lo tanto, un discreto descenso de los niveles de creatinina urinaria entre las embarazadas en la semana 20 y 30 de gestación. Sin embargo, dicha diferencia no resultó ser estadísticamente significativa. En cambio el incremento de los niveles de creatinina urinaria al final del embarazo si resultó estadísticamente significativo respecto a las cifras obtenidas en la semana de gestación 20 y 30, con un nivel de significación de $p<0,05$. (**Tabla XXVIII**)

d) N-acetil-beta-glucosaminidasa (NAG).

La M, DE y EEM de este parámetro, objeto principal de este estudio, están representados en la **Tabla XXIX**. Del seguimiento realizado a lo largo de la gestación a las 93 embarazadas sanas, la media±desviación estándar de los niveles de NAG obtenidos en las tres determinaciones para cada paciente fueron: $8,42\pm 7,53$ U/g creatinina en la semana 20 de gestación con un EEM de 0,78, $14,07\pm 11,31$ U/g creatinina en la 30 con un EEM de 1,17 y en el parto de $35,14\pm 28,19$ U/g creatinina con un EEM de 2,93.

Al realizar el estudio de la actividad del N-acetil-beta-glucosaminidasa entre grupos, comparamos los resultados obtenidos de NAG urinarios entre las gestantes del grupo I y grupo II (**Tabla XXX** y **Figura 7**), grupo I y grupo III (**Tabla XXXI** y **Figura 8**) y el grupo II y grupo III (**Tabla XXXII** y **Figura 9**), se observó un incremento importante de las cifras de NAG a lo largo de la gestación en embarazadas sanas. Dicho incremento resultó ser estadísticamente significativo para las tres comparaciones, grupo I y II, grupo I y III y grupo II y III. Con un nivel de significación de **p<0,01**.

Se procede también a realizar la comparación de la M, DE y EEM de la actividad del N-acetil-beta-glucosaminidasa urinaria entre los distintos grupos con mujeres sanas no embarazadas. Los datos obtenidos muestran que:

- No existe significación estadística entre las gestantes en la semana 20 y las mujeres sanas no embarazadas (**Tabla XXXIII** y **Figura 10**)
- Sí se observa diferencias estadísticamente significativas, con un nivel de significación **p<0,05**, entre las mujeres sanas no embarazadas y a las 30 semanas de gestación. (**Tabla XXXIV** y **Figura 11**)
- Asimismo comparando el grupo de las mujeres no gestantes con el grupo en el momento del parto, sí se establecieron diferencias significativas con **p<0,01**. (**Tabla XXXV** y **Figura 12**)

TABLA XXIII
ESTUDIO DE LA UREA SÉRICA EN LOS DISTINTOS GRUPOS

	Grupo I	Grupo II	Grupo III
Número de casos	93	93	93
Media	7.20	6.78	6.97
Desviación estándar	1.62	1.42	1.66
Error estándar de la media	0.16	0.15	0.18

**Expresado en mmol/l*

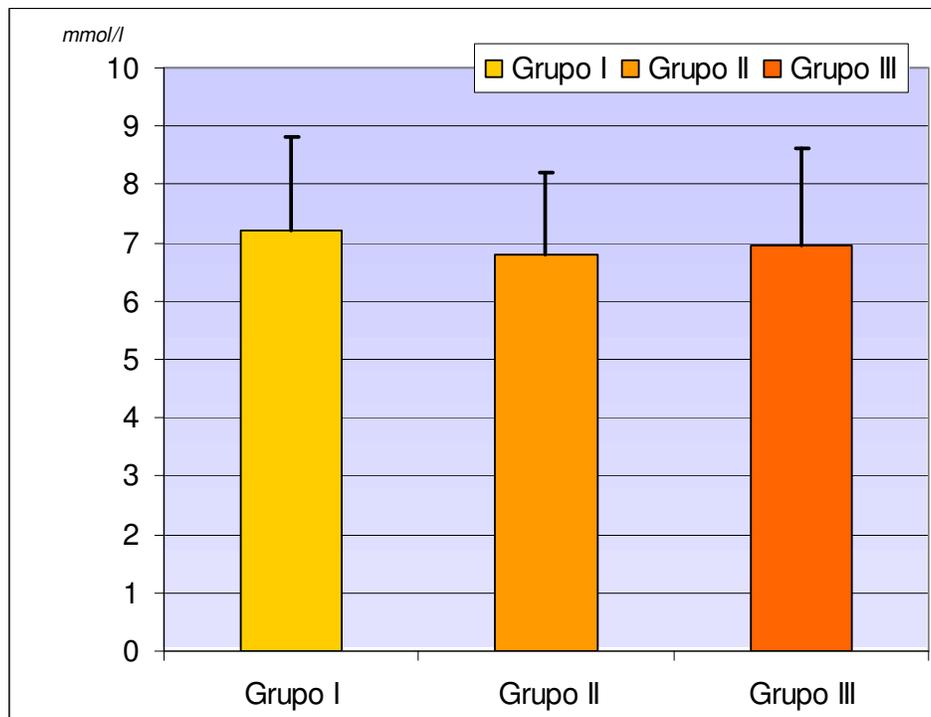


FIGURA 4: *Distribución de la urea sérica en cada uno de los grupos.*

TABLA XXIV
COMPARACIÓN DE LA UREA SÉRICA ENTRE LOS DISTINTOS
GRUPOS

Grupos	t Student	Nivel de significación
I y II	0.590	p<0.01
I y III	0.194	NS
II y III	0.420	p<0.01

NS: no significativo

TABLA XXV
ESTUDIO DE LA CREATININA SÉRICA EN LOS DISTINTOS
GRUPOS

	Grupo I	Grupo II	Grupo III
Número de casos	93	93	93
Media	45.25	45.39	57.51
Desviación estándar	8.06	7.32	12.38
Error estándar de la media	0.84	0.77	1.41

**Expresado en $\mu\text{mol/ml}$*

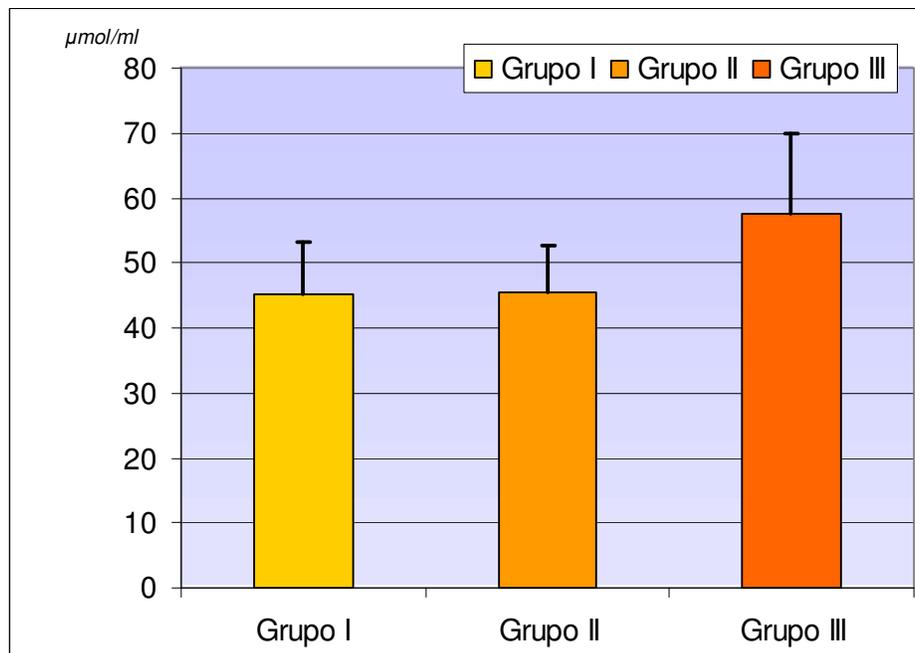


FIGURA 5: *Distribución de la creatinina sérica en cada uno de los grupos.*

TABLA XXVI
COMPARACIÓN DE LA CREATININA SÉRICA ENTRE LOS
DISTINTOS GRUPOS

Grupos	t Student	Nivel de significación
I y II	0.061	NS
I y III	0.372	p<0.01
II y III	0.327	p<0.01

NS: no significativo.

TABLA XXVII
ESTUDIO DE LA CREATININA URINARIA EN LOS DISTINTOS
GRUPOS

	Grupo I	Grupo II	Grupo III
Número de casos	93	93	93
Media	8.26	8.19	9.70
Desviación estándar	5.82	5.28	10.14
Error estándar de la media	0.60	0.55	1.05

**Expresado en mmol/dl*

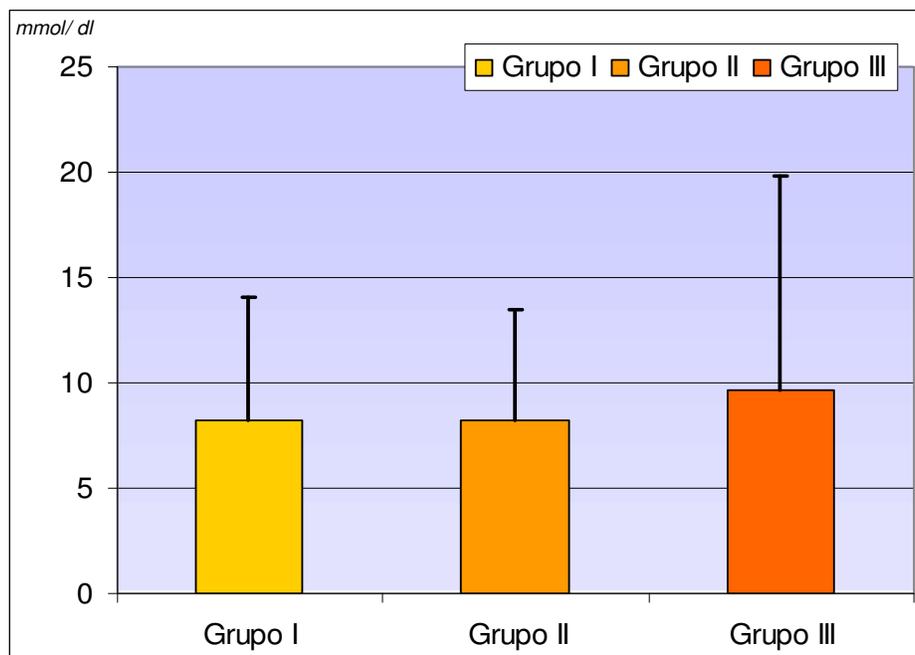


FIGURA 6: *Distribución de la creatinina urinaria en cada uno de los grupos.*

TABLA XXVIII
COMPARACIÓN DE LA CREATININA URINARIA ENTRE LOS
DISTINTOS GRUPOS

Grupos	t Student	Nivel de significación
I y II	0.051	NS
I y III	0.272	p<0.05
II y III	0.297	p<0.05

NS: no significativo

TABLA XXIX
ESTUDIO DEL N-ACETIL-BETA-GLUCOSAMINIDASA EN LOS
DISTINTOS GRUPOS

	Grupo I	Grupo II	Grupo III
Número de casos	93	93	93
Media	8.42	14.07	35.14
Desviación estándar	7.53	11.31	28.19
Error estándar de la media	0.78	1.17	2.93

**Expresado en U/g creatinina.*

TABLA XXX
ACTIVIDAD DEL NAG URINARIO ENTRE GRUPOS

	GRUPO I	GRUPO II
Número de casos	93	93
Media	8.42	14.07
Desviación estándar	7.53	11.31
Error estándar de la media	0.78	1.17
	$t = 0.449$	$p < 0.01$

**Expresado en U/g creatinina*

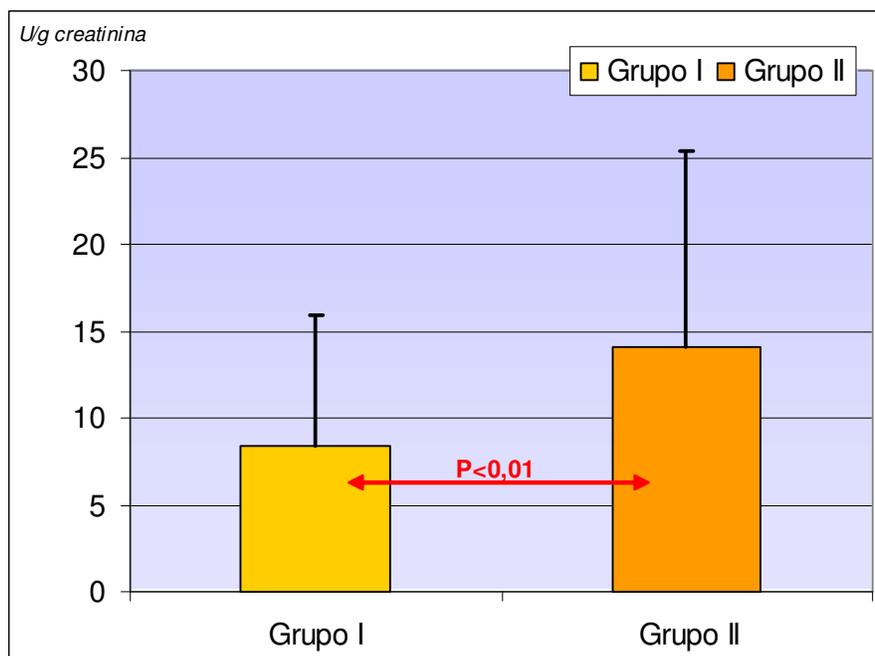


FIGURA 7: Actividad del NAG urinario entre los grupos I y II.

TABLA XXXI
ACTIVIDAD DEL NAG URINARIO ENTRE GRUPOS

	GRUPO I	GRUPO III
Número de casos	93	93
Media	8.42	35.14
Desviación estándar	7.53	28.19
Error estándar de la media	0.78	2.93
	$t = 0.934$	$p < 0.01$

* Expresado en U/g creatinina

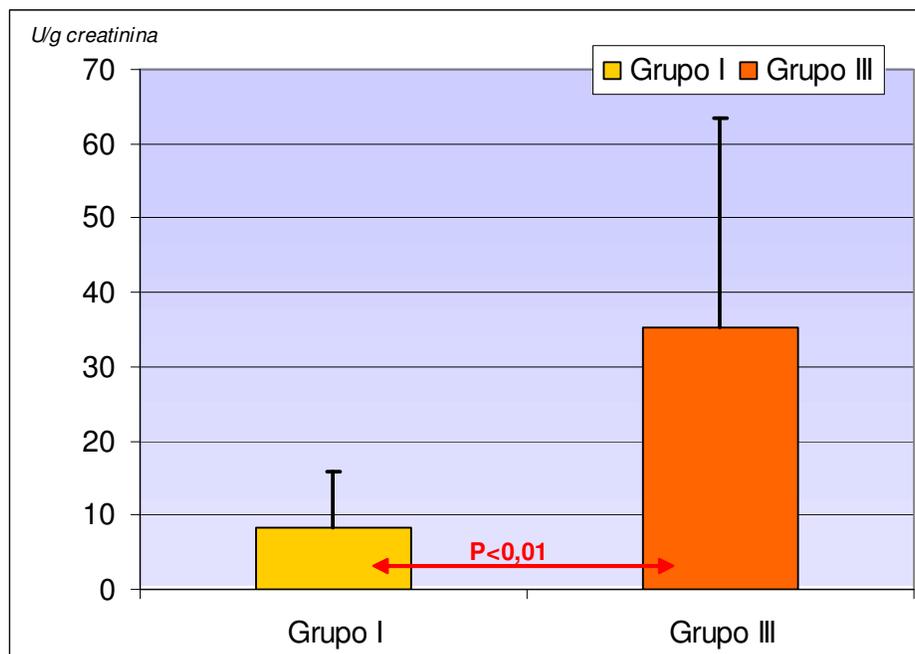


FIGURA 8: Actividad del NAG urinario entre los grupos I y III.

TABLA XXXII
ACTIVIDAD DEL NAG URINARIO ENTRE GRUPOS

	GRUPO II	GRUPO III
Número de casos	93	93
Media	14.07	35.14
Desviación estándar	11.31	28.19
Error estándar de la media	1.17	2.93
	$t = 0.836$	$p < 0.01$

**Expresado en U/g creatinina*

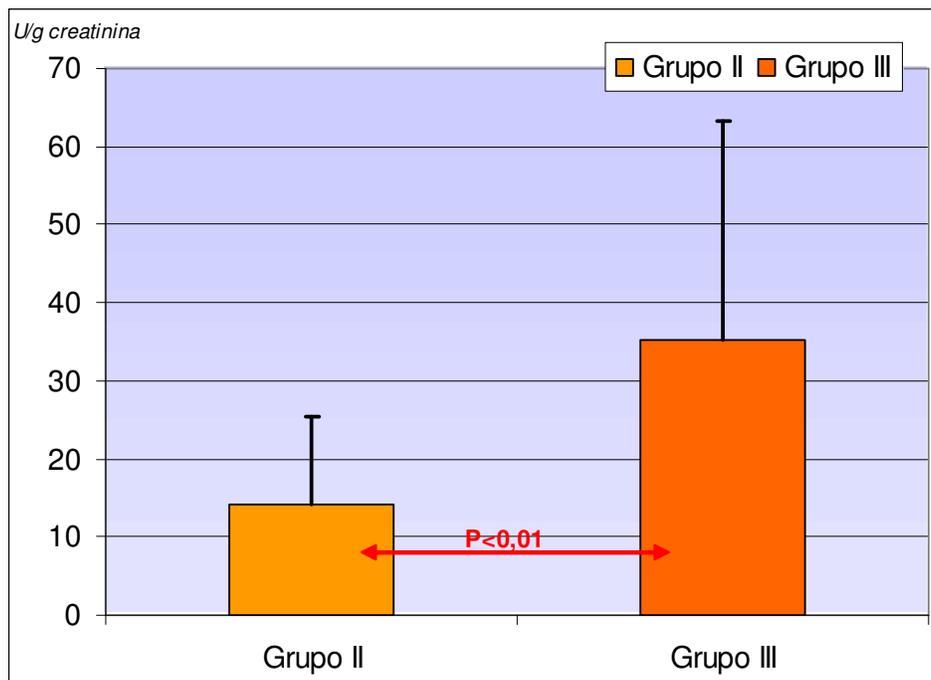


FIGURA 9: *Actividad del NAG urinario entre los grupos II y III.*

TABLA XXXIII
ACTIVIDAD URINARIA DE NAG ENTRE NO EMBARAZADAS Y
GESTANTES DEL GRUPO I

	GRUPO 0	GRUPO I
Número de casos	64	93
Media	8.17	8.42
Desviación estándar	7.33	7.53
Error estándar de la media	1.03	0.78
$t = 0.037$		$p: NS$

NS: No Significativo.

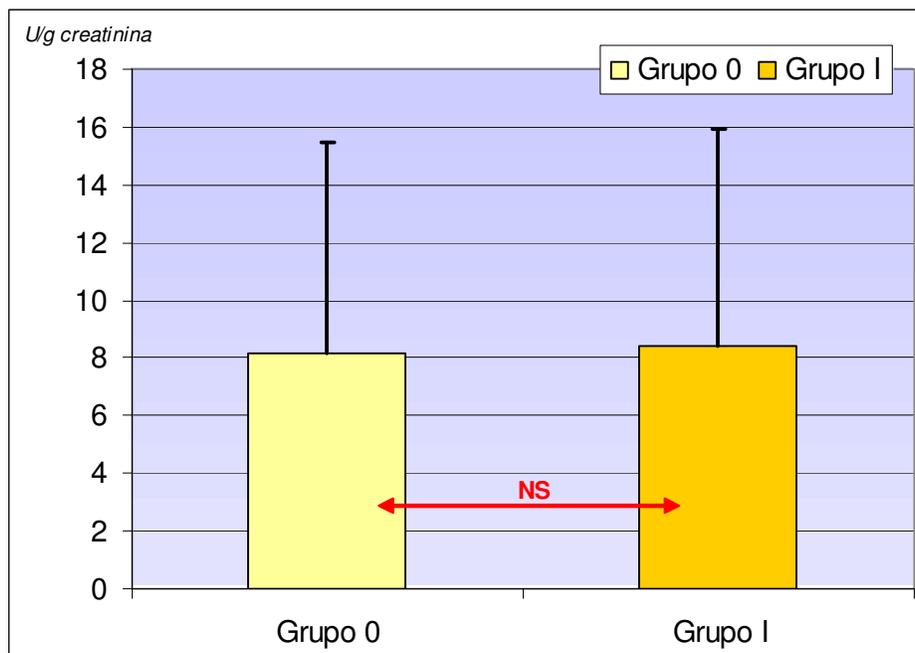


FIGURA 10: *Actividad del NAG urinario entre mujeres sanas no embarazadas y gestantes del grupo I.*

TABLA XXXIV
ACTIVIDAD URINARIA DE NAG ENTRE NO EMBARAZADAS Y
GESTANTES DEL GRUPO II

	GRUPO 0	GRUPO II
Número de casos	64	93
Media	8.17	14.07
Desviación estándar	7.33	11.31
Error estándar de la media	1.03	1.17
$t = 0.329$		$p < 0.05$

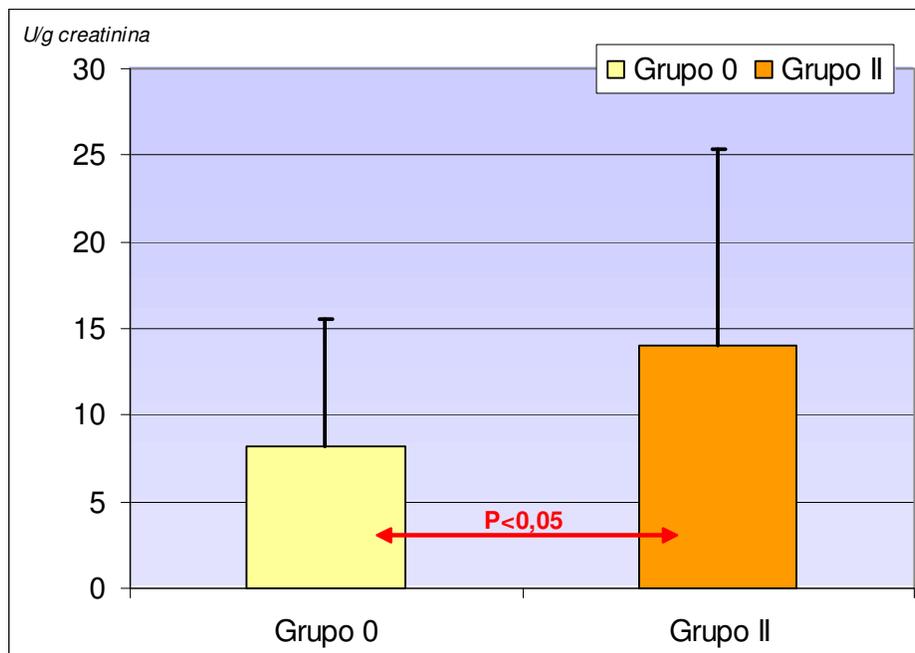


FIGURA 11: *Actividad del NAG urinario entre mujeres sanas no embarazadas y gestantes del grupo II.*

TABLA XXXV
ACTIVIDAD URINARIA DE NAG ENTRE NO EMBARAZADAS Y
GESTANTES DEL GRUPO III

	GRUPO 0	GRUPO III
Número de casos	64	93
Media	8.17	35.14
Desviación estándar	7.33	2819
Error estándar de la media	1.03	2.93
t = 0.937		p < 0.01

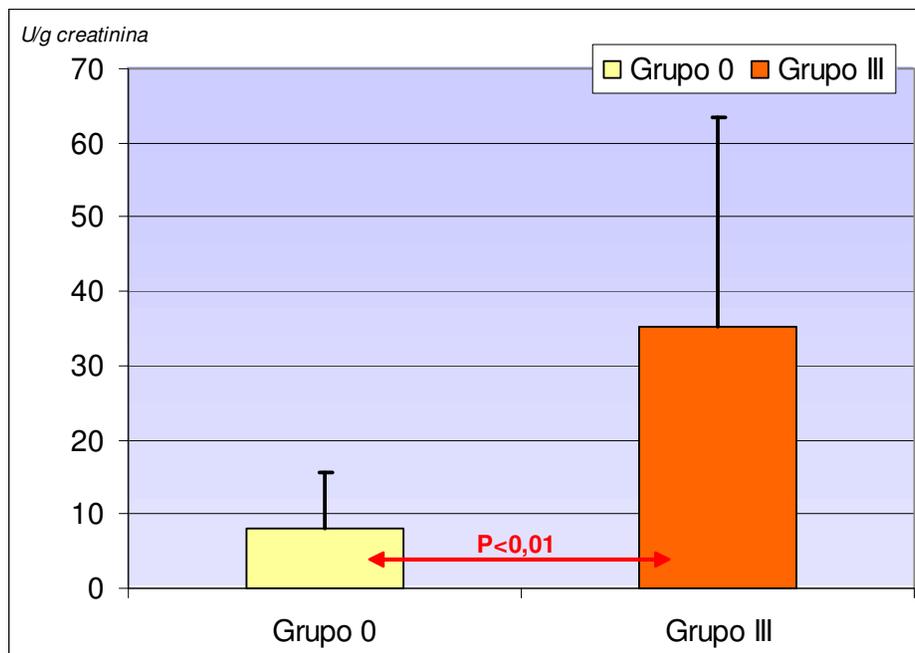


FIGURA 12: Actividad de NAG urinario entre mujeres sanas no embarazadas y gestantes del grupo III.

2. CORRELACIÓN ENTRE VARIABLES

Se correlacionan diversas variables del estudio: edad, peso, urea sérica, creatinina sérica y creatinina en orina con los NAG urinarios en cada uno de los grupos, objetivo de este trabajo.

En el grupo I (semana de gestación 20) los NAG urinarios tuvieron correlación con la urea sérica y la creatinina sérica con un nivel de significación de **$p < 0.05$** . (**Tabla XXXVI**)

Igualmente el grupo II (semana 30 de gestación) también presentó una correlación estadísticamente significativo entre los NAG y la urea sérica y la creatinina sérica, **$p < 0.05$** . (**Tabla XXXVII**)

En ambos grupos I y II no se estableció correlación de los NAG con el resto de los parámetros estudiados.

Sin embargo en la **Tabla XXXVIII** la correlación de la actividad de NAG urinario con la edad, peso, urea sérica, creatinina sérica y creatinina en orina en el momento del parto no fue significativa en ninguno de ellos.

TABLA XXXVI
CORRELACIÓN DE LA ACTIVIDAD URINARIA DE NAG CON
EL RESTO DE LOS PARÁMETROS ESTUDIADOS
EN EL GRUPO I

	Número de casos	Coefficiente de correlación	Nivel de significación
Edad	93	0.197	NS
Peso	93	0.170	NS
Urea sérica	93	0.259	p < 0.05
Creatinina sérica	93	0.287	p < 0.05
Creatinina urinaria	93	0.136	NS

NS: no significativo

TABLA XXXVII
CORRELACIÓN DE LA ACTIVIDAD URINARIA DE NAG CON
EL RESTO DE LOS PARÁMETROS ESTUDIADOS
EN EL GRUPO II

	Número de casos	Coefficiente de correlación	Nivel de significación
Edad	93	0.199	NS
Peso	93	0.175	NS
Urea sérica	93	0.292	p < 0.01
Creatinina sérica	93	0.267	p < 0.05
Creatinina urinaria	93	0.140	NS

NS: no significativo

TABLA XXXVIII
CORRELACIÓN DE LA ACTIVIDAD URINARIA DE NAG CON
EL RESTO DE LOS PARÁMETROS ESTUDIADOS
EN EL GRUPO III

	Número de casos	Coefficiente de correlación	Nivel de significación
Edad	93	0.197	NS
Peso	93	0.170	NS
Urea sérica	93	0.186	NS
Creatinina sérica	93	0.071	NS
Creatinina urinaria	93	0.201	NS

NS: no significativo

DISCUSIÓN

1. DISCUSIÓN

A pesar de los avances en el conocimiento de la fisiología normal y anormal del riñón durante la gestación, aún se desconocen muchos de los mecanismos que ocasionan la adaptación a los cambios anatómicos y funcionales que ocurren en el riñón de la mujer embarazada.

Además de las modificaciones en las vías urinarias extrarrenales, el riñón aumenta de tamaño en gran medida por el incremento del volumen vascular renal. Estos cambios vasculares renales son consecuencia de la acción de determinadas sustancias vasoactivas que se segregan en el riñón en función de las necesidades de adaptación a los cambios hemodinámicos que se producen.

En condiciones normales, durante el embarazo se produce un incremento de la volemia en un 40 a 50%, la cual es máxima alrededor de las 32 semanas de gestación y especialmente en multigrávidas. Ese aumento de la volemia se debe al incremento del plasma, de ahí la aparición de una anemia dilucional.

A su vez, existe una disminución de las resistencias vasculares paralelo al incremento de la volemia debido a la vasodilatación sistémica y a la placentación. Esto determina la creación de una enorme fístula arteriovenosa de baja resistencia.

El volumen minuto se incrementa fundamentalmente entre las 20 y 24 semanas de gestación (disminuirá en decúbito supino y en las ocho últimas semanas del embarazo por compresión aorto-cava). La mayoría de ese volumen minuto va destinado al útero grávido de tal manera que, el flujo uterino pasará de 50 ml/min. al inicio del embarazo a 500 ml/min. al término del mismo. Dicho incremento se produce para suplir las demandas existentes generándose una circulación hiperdinámica en el lecho uteroplacentario^{1,2}.

También tiene lugar un incremento del flujo plasmático renal en un 30%, así como del flujo sanguíneo que va destinado a piel, extremidades y tórax, sin que se altere el flujo de hígado y cerebro.

A nivel renal, se observa un incremento del índice de filtración glomerular y del flujo plasmático renal efectivo desde los primeros meses³, y que perdura hasta después del parto.

Sobre las alteraciones hemodinámicas en el embarazo pueden influir las modificaciones cardiovasculares y las secreciones endocrinas.

En el riñón, durante el embarazo normal, aparece una dilatación del sistema colector del lado derecho por dextrorrotación uterina y por acción de la progesterona. Existe un incremento del flujo plasmático renal (FPR) y de la tasa de filtración glomerular (TFG) de un 30 a un 50% mayor que en condiciones normales, alcanzando valores máximos en el segundo trimestre^{4,5}.

El aumento del flujo sanguíneo renal se debe a la caída de la resistencia vascular renal. La fracción de filtración disminuye al comienzo del embarazo, reflejando el descenso de la resistencia arteriolar eferente.

Tanto el aumento del FPR como del flujo uterino, se deben entre otros al incremento en la producción local de prostaglandinas en ambos territorios. Tanto la PgE₂ como PgI₂ son vasodilatadores y se sintetizan en útero y riñón. La primera tiene una acción local y es desactivada rápidamente en los capilares pulmonares. La PgI₂ es de acción sistémica y se sintetiza en las paredes vasculares. Gracias a las prostaglandinas es posible mantener el FPR de forma constante⁶.

En la Unidad Fetoplacentaria también existe autorregulación intrínseca del flujo sanguíneo por un sistema que secreta renina y angiotensina. Los estrógenos que se producen durante la gestación, producen un incremento del sustrato de renina⁷.

Así mismo, se ha descrito una caída de la presión oncótica del plasma por disminución de las proteínas séricas⁸.

El incremento de la filtración glomerular va a ocasionar elevación de la creatinina y urea séricas⁹, así como la presencia anormal en orina de glucosa, aminoácidos y albúmina⁸.

Los cambios hemodinámicas renales van a repercutir sobre la función tubular, con aumento de la depuración de uratos¹⁰, disminución de la reabsorción de glucosa¹¹ y aumento de la excreción de aminoácidos¹².

Desde hace más de diez años, se viene hablando con relativa frecuencia de la importancia de los sistemas vasoactivos renales en la regulación del flujo renal durante la gestación. El sistema vasoconstrictor por excelencia es el de la renina-angiotensina-aldosterona. La concentración de renina plasmática aumenta durante el embarazo¹³, pero no solamente por su producción renal, sino también por la procedente del útero y de la placenta¹⁴. De esta forma, aumenta la angiotensina II y, secundariamente, la aldosterona, produciéndose vasoconstricción arteriolar y retención de sodio y agua¹⁵.

De otro lado, las prostaglandinas favorecen la natriuresis que contrarrestará la hiponatremia relativa y estimulará al Sistema renina-angiotensina incrementado durante la gestación. Paradójicamente, a pesar del incremento de la volemia y del FPR, no se produce un incremento de la tensión arterial en respuesta al incremento de dicho sistema, sino todo lo contrario, existirá una disminución de la tensión arterial diastólica¹⁶.

La explicación a este hecho viene dada por la existencia de una disminución de la sensibilidad del árbol vascular (órgano blanco) a sustancias presoras como la Angiotensina II (A-II) y las catecolaminas, siendo responsable de este fenómeno el incremento de la síntesis de prostaglandinas por la Unidad Fetoplacentaria.

Además existe una mayor sensibilidad a estímulos neurológicos, que viene respaldada por el hecho de que para conseguir un bloqueo regional del tono vasomotor mediante anestesia epidural, es necesario una menor dosis de anestésicos con respecto a los usados fuera del embarazo.

La disminución de la tensión arterial se pone de manifiesto desde las 4-6 semanas de gestación hasta las 28 semanas de forma progresiva, sobre todo a expensas de la tensión arterial diastólica^{17, 18}.

Todo ello, como hemos ido analizando, es debido a la aparición de un sistema vascular de baja resistencia: el lecho útero-placentario; al incremento de la sensibilidad a estímulos vasodilatadores (prostaglandinas, cininas, óxido nítrico, etc.) con predominio sobre los estímulos vasoconstrictores (TxA₂, endotelinas, angiotensina II, etc.).

Durante el embarazo normal, a nivel del lecho vascular útero-placentario van a producirse dos oleadas de invasión trofoblástica:

- En el primer trimestre, tendrá lugar a nivel del segmento decidual de las arterias espirales.
- En el segundo trimestre, esta invasión trofoblástica culminará, interesando en este momento al segmento miometrial de dichas arterias¹⁹.

En estos territorios vasculares tiene lugar el depósito de abundante material fibrinoide, convirtiéndose estas arterias espirales en amplios sinusoides esponjosos. La consecuencia final es el cambio de un sistema de alta presión y bajo flujo a otro de baja presión y alto flujo⁶.

Cuando no se produce equilibrio entre el haloinjerto (huevo) y la mujer que lo porta, ocurrirán una serie de reacciones que dañarán en última instancia el endotelio vascular del trofoblasto (que en condiciones normales es el mediador de las respuestas inmune e inflamatoria, así como, del mantenimiento de la integridad del compartimento vascular y de la modulación del tono vascular).

También se producen en el riñón otros enzimas de efectos contrapuestos, como los del sistema calicreína-cinina.

La principal fuente de enzimas urinarios es el riñón. Por técnicas de disección microscópica y ultramicroanálisis^{20, 21, 22}, se han podido localizar los diferentes enzimas en las estructuras de la nefrona. El aparato yuxtglomerular es el responsable de la secreción de renina, prorenina, angiotensinógeno y angiotensina I y II²³ y las células peripolares de calicreína y cininas²⁴.

Las células tubulares son ricas en enzimas y su recambio fisiológico ocasiona su presencia en orina (permeabilidad de la membrana tubular). Este es el principal origen de la actividad normal en orina de los enzimas fosfatasa alcalina, leucin-amino-peptidasa, beta-glucoronidasa o NAG²⁵.

El papel de los enzimas urinarios durante la gestación es importante, aunque aún hay lagunas en el conocimiento de sus mecanismos de acción. Fishman²⁶ fue el primero que demostró un incremento de la beta-glucoronidasa urinaria tras la administración de estrógenos. Posteriormente, se comprobó aumento de su actividad en la mujer embarazada, en relación con la secreción placentaria de dicho enzima²⁷. Conforme avanza el embarazo, se incrementa la excreción urinaria de gammaglutamiltranspeptidasa²⁸ y de otros enzimas lisosómicos²⁹.

La importancia del enzima NAG durante el embarazo se conoce desde los trabajos iniciales de Walker³⁰ en 1960. En la mujer embarazada, las concentraciones de NAG varían a lo largo de la gestación. Conforme avanza la gestación, se ha observado ascenso del NAG en suero y en otros tejidos orgánicos³¹. Trabajos experimentales han demostrado el aumento de la actividad del NAG en la placenta y membranas fetales³². En ellos, se ha comprobado la existencia de actividad de esta enzima en la placenta y membranas fetales en animales de experimentación, observando una moderada actividad del enzima en la placenta similar a la existente en el hígado y en el bazo, mientras que la actividad del enzima en el cordón umbilical es mucho mayor, similar a la que existe en el epidídimo.

Se ha estudiado la localización tisular del N-acetil-β-glucosaminidasa en los tejidos mediante métodos inmunohistoquímicos, hallándose gran cantidad de esta enzima en las células de la decidua basal y en la lámina coriónica de la placenta, y en menor proporción en el tejido conectivo coriónico, en el amnios y en las vellosidades placentarias³².

Sin embargo no se han encontrado diferencias en los niveles séricos de NAG en adultos de ambos sexos. Tampoco se han objetivado variaciones de este enzima a lo largo del ciclo menstrual de la mujer³³.

El NAG se encuentra en gran proporción en los lisosomas de los túbulos renales. Su excreción por la orina es un fiel reflejo de su actividad tubular, estando incrementada en diferentes enfermedades renales agudas³⁴ y crónicas³⁵.

Durante el embarazo, con cierta frecuencia, pueden desarrollarse enfermedades renales que no presentan una sintomatología muy evidente y que pueden pasar desapercibidas, aunque sí pueden presentar alteraciones en los niveles urinarios de NAG.

En el embarazo normal, al igual que ocurre en sangre y en otros tejidos, existe un incremento de la actividad de NAG en la orina que acontece de forma gradual, alcanzando su concentración máxima entre las 32 y las 36 semanas de gestación³⁶.

En un principio se utilizó la determinación urinaria de NAG en la detección precoz de mucopolisacaridosis en el recién nacido. Posteriormente, se demostró la existencia de un aumento en las concentraciones de este enzima en las vellosidades coriónicas de abortos, confirmado posteriormente mediante cultivo de fibroblastos³⁷. Se determinó esta enzima en el líquido amniótico en la undécima semana de gestación, y se observó un incremento de su actividad en la mucopolisidosis tipo II³⁸. Otros autores han determinado el NAG en el líquido procedente de la amniocentesis precoz para el diagnóstico de enfermedades renales sin buenos resultados³⁹, aunque la elevación de los niveles de esta enzima solo indica que existe daño renal. Algunos, no han encontrado correlación entre los valores de NAG en el líquido amniótico y el de la orina, existiendo en esta última concentraciones superiores del isoenzima fetal, que perdura en los primeros meses de vida⁴⁰.

En los fetos con crecimiento intrauterino retardado se ha observado daño en las células tubulares renales, encontrándose un incremento del NAG en el líquido amniótico⁴¹.

Pero la utilidad principal del estudio del NAG urinario durante el embarazo viene corroborada por los trabajos que determinan este enzima en diferentes enfermedades sistémicas con afectación renal que se ven agravadas por la gestación.

En la diabetes mellitus, las alteraciones en la actividad urinaria de NAG se han relacionado con la presencia de nefropatía diabética⁴² o bien con mal control de los niveles de glucemia⁴³. Sin embargo, algunos autores no han observado variaciones en los niveles urinarios de este enzima entre mujeres sanas y diabéticas. No obstante encontraron una correlación entre la presencia de albuminuria y la actividad de la NAG⁴⁴.

En los recién nacidos de madres diabéticas, el NAG urinario es similar al que presentan los hijos de gestantes no diabéticas⁴⁵.

El estudio del NAG urinario durante el embarazo reporta mayor interés en los Estados Hipertensivos del Embarazo (EHE), constituyendo un marcador de daño renal. En la preeclampsia, la actividad urinaria de este enzima es superior a la elevación del NAG fisiológico de la gestación^{46, 47}, siendo esta diferencia significativa desde el punto de vista estadístico⁴⁸. Tiene lugar como consecuencia de la isquemia tisular que se presenta en la endoteliosis glomerular, que es la lesión renal característica de este cuadro⁴⁹.

Se ha encontrado una correlación entre los niveles urinarios de NAG y las concentraciones séricas de ácido úrico en la preeclampsia, de ahí que la determinación de este enzima pudiera tener utilidad en el diagnóstico temprano de esta entidad⁵⁰.

El estudio de este enzima urinario durante la gestación nos puede poner de manifiesto los cambios ocurridos en los túbulos renales a lo largo de los diferentes periodos del embarazo.

Nuestro estudio comprende un total de 157 mujeres, 64 de ellas no embarazadas tomadas como control y 93 seguidas desde la semana 20 de la gestación hasta el parto. En relación a la edad y talla ambos grupos eran similares.

El estudio de las embarazadas se realizó siguiendo una serie de criterios, seleccionando aquellas que no habían presentado alteraciones renales previas, ni antecedentes de diabetes o hipertensión, como se especifica en el protocolo de estudio.

Iniciamos las determinaciones analíticas para la realización de este trabajo a las 20 semanas de gestación. Se volvió a realizar control a las 30 semanas y en el momento del parto.

La edad del grupo de estas pacientes tenían una media de $30,24 \pm 5,28$ años y la talla fue de $161,82 \pm 6,29$ cm, como se especifica en la tabla XIX.

A los distintos periodos del estudio se identificaron como Grupo I (20 semanas), Grupo II (30 semanas) y Grupo III (en el parto). El índice de masa corporal fue ascendiendo desde $26,0 \pm 3,11$ Kg/m² en el grupo I, $27,8 \pm 3,15$ Kg/m² en el Grupo II y $29,6 \pm 3,7$ Kg/m² en el Grupo III (Tabla XXI y Figura 3). En el comienzo del estudio las mujeres a las 20 semanas de embarazo, tenían un peso medio de $67,25 \pm 9,07$ Kg, a las 30 semanas era de $72,56 \pm 9,14$ Kg y en el momento de parto de $76,46 \pm 9,65$ Kg (Tabla XX y Figura 2). Comparando el peso de las distintas mujeres en los distintos grupos durante la gestación, observamos como el ascenso fue progresivo con diferencias significativas entre los grupos (Tabla XXII).

Un hecho que tenemos que señalar, y que es reflejo de los cambios de la sociedad occidental en los últimos lustros es el aumento de la edad en las mujeres embarazadas, (fundamentalmente en primíparas). Si comparamos con los trabajos de Yoshida³⁶ ó Goren⁵¹ la edad media de nuestras mujeres es mayor en dos ó tres años.

En relación al peso todos los estudios comparten un ascenso similar conforme avanza el embarazo y está establecido dentro de los límites normales.

La urea sérica sufre alteraciones a lo largo de la gestación, observamos niveles bajos en el primer y segundo trimestre, para elevarse en el tercer trimestre como ocurre con otros parámetros de función renal, como la creatinina y el ácido úrico séricos^{52, 53}. Sin embargo algunos autores describen descenso de la urea al final de la gestación⁵⁴, hecho que también hemos comprobado nosotros. La media de urea sérica a las 20 semanas de gestación fue de $7,20 \pm 1,62$ mmol/l, y a las 30 semanas de gestación y en el parto bajaron a $6,78 \pm 1,42$ mmol/l y $6,97 \pm 1,66$ mmol/l respectivamente (Tabla XXIII y Figura 4), con diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (Tabla XXIV).

En lo que respecta a la creatinina sérica y también la urinaria observamos, que aunque asciende durante el embarazo, sus cifras se encuentran estabilizadas entre la semana 20 y 30 y asciende en el parto, hecho atribuible a los cambios que se producen de forma aguda en el momento de la expulsión fetal.

La creatinina sérica era de $45,25 \pm 8,06$ $\mu\text{mol/ml}$ en la semana 20 de gestación, $45,39 \pm 7,32$ $\mu\text{mol/ml}$ en las 30 semanas y de $57,51 \pm 12,38$ $\mu\text{mol/ml}$ en el parto (Tabla XXV y Figura 5) y sus diferencias se establecen solamente con el grupo de estudio en el parto (Tabla XXVI). Igual ocurre con la creatinina urinaria que es de $8,26 \pm 5,82$ mmol/dl en la semana de gestación 20, $8,19 \pm 5,28$ mmol/dl en la semana 30 y de $9,70 \pm 10,14$ mmol/dl en el parto (Tabla XXVII y Figura 6) y sus diferencias significativas entre los grupos I y III y grupos II y III (Tabla XXVIII).

Son muchos los cambios que se producen en el momento del parto, que justifican la elevación de la creatinina, y que ahora no es motivo del estudio.

Mucho más interés aporta la determinación urinaria de enzimas durante los diferentes periodos de la gestación, como consecuencia de los cambios estructurales y funcionales que ocurren en el riñón ya mencionados anteriormente. Nos haremos una idea de las modificaciones tubulares renales estudiando la actividad del NAG.

A las 20 semanas de gestación (grupo I) la actividad urinaria de NAG es de $8,42 \pm 7,53$ U/g de creatinina y a las 30 semanas (grupo II) de $14,07 \pm 11,31$ U/g de creatinina, con diferencias significativas entre ambos grupos (Figura 5). En el momento del parto (Grupo III) la excreción de NAG urinario ascendió a la cifra de $35,14 \pm 28,19$ U/g de creatinina (Tabla XXXI) con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$) entre los grupos I y III (Figura 8) y grupos II y III (Figura 9).

En el grupo de las mujeres sanas no embarazadas la actividad de NAG en orina fue de $8,17 \pm 7,33$ U/g de creatinina, muy similar a la de las mujeres gestantes en la semana 20, sin diferencias significativas entre ambos grupos (Figura 10). Sí existen diferencias entre las mujeres no embarazadas y las gestantes de los grupos II y III (Figura 11 y 12).

A la vista de estos resultados, podemos decir que al comienzo del embarazo la actividad urinaria de NAG es igual que en las mujeres no embarazadas y que solamente al final de la gestación (semana 30) es cuando la actividad del enzima se dispara.

Las concentraciones séricas de NAG han sido estudiadas durante la gestación³⁰,³¹. Conforme avanza el embarazo aumentan los niveles séricos. En estudios realizados se ha demostrado que dicho ascenso se produce de forma logarítmica, siendo aproximadamente el doble en cada trimestre³¹. En otros tejidos orgánicos, también se ha comprobado el aumento en la actividad de NAG (placenta, amnios, cordón umbilical)³².

Los estudios en orina son escasos. En enfermedades renales agudas y crónicas los resultados son muy significativos^{34, 35}. En embarazos normales se han descrito que los niveles máximos se alcanzan entre la semana 32 y 36³⁶.

El ascenso de la actividad urinaria de NAG en la última fase de la gestación nos indica que es en este momento cuando se producen los mayores cambios de la función tubular condicionados por el aumento del volumen circulante, cambios en la presión oncótica y alteraciones en la reabsorción de glucosa, ácido úrico y aminoácidos⁸. No obstante, la mayor utilidad del estudio del NAG urinario viene corroborada por los trabajos que determinan este enzima en diferentes enfermedades sistémicas con afectación renal, como son la hipertensión arterial y la diabetes mellitas^{44, 49, 55}.

Finalmente estudiamos la correlación del NAG urinario con los otros parámetros. En el grupo I (mujeres embarazadas a las 20 semanas), no encontramos correlación entre la actividad en orina de NAG y la edad, peso ó creatinina urinaria, pero si con la urea sérica y creatinina sérica (Tabla XXXVI). En el grupo II (mujeres a las 30 semanas de gestación) la comparación entre estos parámetros fue similar a los del grupo I (Tabla XXXVII). Sin embargo en el grupo de mujeres en el momento del parto no encontramos correlación del NAG urinario con ninguno de los otros datos motivos del estudio (Tabla XXXVIII), lo que nos indica que en ese momento los cambios producidos siguen una serie de mecanismos muy diferentes¹⁰.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Edman CD, Toofanian A, McDonald PC, Grant NP. Placental clearance rate of maternal plasma androstendione through placental estradiol formation: an indirect method of assessing uteroplacental blood flow. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 145: 1029-36.
2. Kauppila A, Koskinen M, Puolakka J, Tuimala R, Kuikka J. Decreased intervillous and unchanged myometrial blood flow in supine recumbency. *Obstet Gynecol* 1980; 55: 203-5.
3. Davison JM, Noble MCB. Serial changes in 24 hour creatinine clearance during normal menstrual cycles and the first trimestre of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1980; 88: 10-15.
4. Dunlop W. Serial changes in renal haemodynamics during normal human pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88: 465-71.
5. Conrad KP. Mechanisms of renal vasodilatacion and hyperfiltration during pregnancy. *J Soc Gynecol Invest* 2004; 11: 438-48.
6. Lyall F, Bulmer JN, Kelly H, Duffie E, Robson SC. Human trophoblast invasion and spiral artery transformation. *Am J Pathol* 1999; 154: 1105-14.
7. Bellart J. Fisiopatología de los estados hipertensivos del embarazo. En: Cabero LL, Cararach V, Fortuna A, Martínez de la Riva y de la Gándara A, editores. *Medicina materno-fetal. VI Curso Intensivo de Formación Continuada*. Madrid: Ergón, SA; 1996. p. 61-6.
8. Lindheimer MD, Katz AI. *Renal function and disease in pregnancy*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1977.
9. Lindheimer MD, Katz AI. The renal response to pregnancy. En: Brenner BM, Rector FC, editores. *The Kidney*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Co; 1981. p. 1762-1815.
10. Davison JM, Dunlop W. Renal hemodynamics and tubular function in normal human pregnancy. *Kidney Int* 1980; 18: 152-58.
11. Davison JM, Hytten FE. The effect of pregnancy on the renal handling of glucose. *J Obstet Gynaecol Br Commonwlth* 1975; 82: 374-78.
12. Hytten FE, Cheyne CA. The aminoaciduria of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonwlth* 1972; 79: 424-8.

13. Geelhoed GW, Vander AJ. Plasma renin activities during pregnancy and parturition. *J Clin Endocrinol Metab* 1969; 28: 412-21.
14. Gordon RD. Plasma renin activity, plasma angiotensin and plasma and urinary electrolytes normal and toxæmic pregnancy including a prospective study. *Clin Sci* 1973; 45: 115-24.
15. Kaplan MN, Silan JG. The effect of angiotensin II on the blood pressure in humans with hypertensive disease. *J Clin Invest* 1964; 43: 659-70.
16. Bellart J, Cabero LL. Estados Hipertensivos del embarazo. En: Cabero LL editor. *Riesgo elevado obstétrico*. Barcelona: Editorial Masson s.a.; 1996. p. 131-67.
17. Cabero LL, Santamaría R. Estados hipertensivos del embarazo I. *Clin Invest Gin Obstet* 1984; 11: 161-182.
18. Cabero LL, Santamaría R. Estados hipertensivos del embarazo II. *Clin Invest Gin Obstet* 1984; 11: 206-25.
19. Brossens IA. Morphological changes in the uteroplacental bed in pregnancy hypertension. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 4: 5-13.
20. Carretero O, Scicli AG. Renal kallikrein: its localization and possible role in renal function. *Fed Proc* 1976; 35: 194-8.
21. Dubach UC, Schmidt U. Enzymology of human kidney. A review with special consideration of the quantitative histochemistry. *Enzym Biol Clin* 1970; 11: 32-7.
22. Mattenheimer H. *Enzymes in urine and kidney*. Stuttgart: Verlag Hans Huber Bern; 1998.
23. Lindop GB, Lever AF. Anatomy of the Renin-Angiotensin system in the normal and pathological kidney. *Hystopatology* 1986; 10: 335-62.
24. Gardiner DS, Lindop GB. The granular peripolar cell of the human glomerulus: a new component of the yuxtglomerular apparatus. *Hystopatology* 1985; 9: 675-85.
25. Pugh D, Leabach DH, Walker PG. Studies on glucosaminidase: N-acetyl-beta-glucosaminidase in rat kidney. *Biochem J* 1987; 65: 464-9.
26. Fishman WH. Beta-glucuronidase. Its relation to the action of the estrogenic hormones. *J Bio Chem* 1947; 169: 7-15.
27. Mac Donald D, Odell DF. Serum beta-glucuronidase levels during toxemia of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1948; 56: 74-7.

28. Noble MCB, Landon MJ. The excretion of gamma-glutamyl-transferase in pregnancy. *Brit J Obst Gyn* 1977; 84: 522-7.
29. Paigen K, Peterson J. Coordinacy of lisosomal enzyme excretion in human urine. *J Clin Invest* 1978; 61: 751-62.
30. Walker PG, Woollen ME, Pugh D. N-actyl-beta-glucosaminidase activity in serum pregnancy. *J Clin Path* 1960; 13: 353-7.
31. Strigini F, Melis GB, Gasperini M, Ronca G, Palmieri L, Fioretti P. Urinary excretion of N-acetyl-beta-D-glucosaminidase and alanine-aminopeptidase during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1989; 28: 9-12.
32. Goi G, Burlina AB, Bairati C, Bordugo A, Zanardo V, Zacchello F, et al. Enzymes of lysosomal origin in plasma of twin neonates. *Clin Chim Acta* 1993; 214: 61-71.
33. Wellwood JM, Price RG, Ellis BG, Thompson AE. A note on the practical aspects of the assay on N-acetyl- β -glucosaminidase in human urine. *Clin Chim Acta* 1976; 69: 85-91.
34. Jung K, Schulze BD, Sydow K. Diagnostic significance of different urinary enzymes in patient suffering from chronic renal diseases. *Clin Chim Acta* 1987; 168: 287-95.
35. Hultberg B, Ravinskov T. The excretion of N-acetyl- β -glucosaminidase in glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1981; 15: 33-8.
36. Yoshida M, Furiya K, Takakuma H. Urinary excretion of N-acetyl-beta-glucosaminidase during normal pregnancy. *Clin Chim Acta* 1995; 235: 113-5.
37. Minelli A, Danesino C, Lo Curto F, Tenti P, Zampatti C, Simoni G, et al. First trimester prenatal diagnosis of Sanfilippo disease (MPSIII) type. *Prenat Diagn* 1988; 8: 47-52.
38. Poenaru L, Mezard C, Akli S, Oury JF, Dumez Y, Boue J. Prenatal diagnosis of mucopolidosis type II on first trimester amniotic fluid. *Prenat Diagn* 1990; 10: 231-5.
39. Ring E, Hofmann H, Erwa W, Riccabona M, Zobel G, Hausler M. Amniotic fluid N-acetyl- β -glucosaminidase activity and renal abnormalities. *Arch Dis Child* 1991; 66: 1147-9.

40. Agosti S, Assael BM, Masturzo P, Santarone MR, Salmona M. N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG) levels in amniotic fluid or urine in prenatal and postnatal life. *Early Hum Dev* 1986; 14: 229-30.
41. Pachi A, Lubrano R, Maggi E, Giancotti A, Giampa G, Elli M, et al. Renal tubular damage in fetuses with intrauterine growth retardation. *Fetal Diagn Ther* 1993; 8: 109-13.
42. Perez Blanco FJ, Rodriguez Cuartero A, Sabatel G, Nuñez J. Urinary activity of N-acetyl- β -glucosaminidase in diabetic nephropathy. En: 12 th Congress European Association Internal Medicine. Alicante. 1994.
43. Waters PJ, Flynn MD, Corrall JM, Pennock CA. Increased in plasma lysosomal enzymes in Type I diabetes mellitus: relationship to diabetic complications and glycaemic control. *Diabetología* 1992; 35: 991-5.
44. Skrha J, Perusicova J, Sperl M, Bendl J, Stolba P. N-acetyl- β -glucosaminidase and albuminuria in normal and diabetic pregnancies. *Clin Chim Acta* 1989; 182: 281-7.
45. Goi G, Burlina AB, Moreschi C, Motta G, Bairati C, Lombardo A, et al. Enzymes of lysosomal origin in the serum of infants of diabetic mothers behavior in the first days after birth. *Acta Diabetol Lat* 1988; 25: 351-60.
46. Paternoster DM, Stella A, Babbo GL, Pignataro R, Mussap M, Plebani M. Markers of tubular damage in pre-eclampsia. *Minerva Ginecol* 1999; 51: 373-7.
47. Fabrizii V, Nowotny C, Dadak C, Swoboda K, Endler N, Derfler K, et al. Tubulare Alterationenn bei normaler Gravidadit und EPH-Gestose; Diagnose durch NAG. *Gynakol Rundsch* 1991; 31 Supl 2: 178-80.
48. Jacob M, Willfred G, Kanagasabapathy AS, Bbalasubramanian N. Urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase in the prediction of preeclampsia and pregnancy induced-hypertension. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 1993; 33: 395-7.
49. Hultberg B, Isaksson A, Krtzen E, Nilson Ehle P. Urinary excretion of N-acetyl- β -glucosaminidase in normal and complicated pregnancy. *J Clin Chem Biochem* 1989; 27: 487-9.
50. Pérez-Blanco FJ, Huertas JM, Moreno Terribas G, Rodríguez Cuartero A. Urinary excretion of N-acetyl- β -glucosaminidase in slight arterial hypertension during pregnancy. *Clin Investig* 1994; 74: 799.

51. Goren MP, Sibai BM, Naza A. Increased tubular enzyme excretion in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 906-8.
52. Dunlop W, Davison JM. The effect of normal pregnancy upon the renal handling of uric acid. *Br J Obstet Gynaecol* 1977; 84: 13-7.
53. Lind T, Gosfrey KA, Otun H, Phillips PR. Changes in serum uric acid concentrations during normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91: 128-33.
54. Hayashi M, Tomobe K, Hirabayashi H, Hoshimoto K, Ohkura T. Increased excretion of N-acetyl- β -glucosaminidase and beta-2-microglobulin in gestational week 30. *Am J Med Sci* 2001; 321: 168-72.
55. Pérez Blanco FJ, Sanabria MC, Huertas JM, Cantero J, Rodríguez Cuartero A. Urinary N-acetyl- β -glucosaminidase in the prediction of preeclampsia. *Clin Nephrol* 1998; 50: 169-71.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES:

- 1. Durante el embarazo normal se producen en el riñón una serie de cambios anatómicos y funcionales que van a modificar la actividad de algunos enzimas urinarios.**
- 2. Hasta la semana 20 de gestación la excreción urinaria de N-acetil-beta-glucosaminidasa (NAG) se comporta como en las mujeres sanas no embarazadas.**
- 3. En el último trimestre de embarazo la actividad urinaria de NAG va en aumento de forma paulatina porque se producen las mayores alteraciones en la función tubular, condicionadas por el incremento del volumen circulante.**
- 4. En el momento del parto es cuando se encuentra máxima actividad del NAG urinario y no se correlaciona con los otros parámetros.**

ÍNDICES

ÍNDICE DE LA TESIS DOCTORAL**pág.****• INTRODUCCIÓN****I. MODIFICACIONES FISIOLÓGICAS EN EL EMBARAZO**

1. MODIFICACIONES GENITALES	23
1.1 Útero	23
1.2 Ovarios	28
1.3 Vagina	28
1.4 Glándula mamaria	29
2. MODIFICACIONES DEL SISTEMA URINARIO	
2.1 Cambios anatómicos	29
2.2 Cambios funcionales	31
3. SISTEMA CARDIO-CIRCULATORIO	33
3.1 Modificaciones cardíacas	34
3.2 Factores hemodinámicas	35
4. CAMBIOS RESPIRATORIOS	
4.1 Modificaciones anatómicas	36
4.2 Función respiratoria	37
5. CAMBIOS HEMATOLÓGICOS	
5.1 Volumen sanguíneo	37
5.2 Función inmunológica y leucocitaria	38
5.3 Cambios hemostáticos	39
6. MODIFICACIONES METABÓLICAS	
6.1 Ganancia ponderal	41
6.2 Metabolismo de los hidratos de carbono	43

6.3	Metabolismo proteico	45
6.4	Metabolismo lipídico	46
6.5	Metabolismo hídrico	47
6.6	Metabolismo mineral	48
7.	SISTEMA DIGESTIVO	
7.1	Cavidad oral	49
7.2	Motilidad gastrointestinal	49
7.3	Estómago y esófago	50
7.4	Intestino delgado, grueso y apéndice	50
7.5	Vesícula biliar	50
7.6	Hígado	51
8.	SISTEMA ENDOCRINO	
8.1	Hipotálamo e hipófisis	51
8.2	Tiroides y paratiroides	52
8.3	Glándula suprarrenal	53
9.	OTROS SISTEMAS	
9.1	Sistema músculo-esquelético	54
9.2	Cambios oftalmológicos	54
9.3	Cambios dermatológicos	54
	BIBLIOGRAFÍA	56
II. ENZIMAS URINARIOS Y NAG		
1. ENZIMAS URINARIOS: N-ACETIL-BETA GLUCOSAMINIDASA		
1.1	Introducción	71
1.2	Clasificación	73
1.3	Fuentes de los enzimas urinarios en condiciones normales	76

1.4 Fuentes de los enzimas urinarios en condiciones patológicas	79
1.5 Factores que influyen en la actividad enzimática urinaria	82
1.6 Variaciones de la actividad enzimática según edad y sexo	86
2. ESTUDIO DE LA N-ACETIL-BETA-GLUCOSAMINIDASA	
2.1 Introducción	90
2.2 NAG en el embarazo	93
2.3 Alteraciones del N.A.G. en diferentes situaciones renales patológicas	96
BIBLIOGRAFÍA	107
• HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	125
BIBLIOGRAFÍA	129
• MATERIAL	131
1. SUJETOS ANALIZADOS	
1.1 Distribución de la casuística	133
1.2 Protocolo de estudio	134
• MÉTODOS	137
1. DETERMINACIONES GENERALES DE LABORATORIO	139
1.1 Creatinina sérica	139
2. DETERMINACIONES ESPECIALES	
2.1 Metodica de recogida y manejo de las muestras	140
2.2 Determinación de N-acetil-beta-glucosaminidasa (NAG)	141
3. TRATAMIENTO ESTADÍSTICO	145
4. MÉTODO BIBLIOGRÁFICO	148
5. MÉTODO DE REDACCIÓN Y ESTILO	149
6. SISTEMA DE UNIDADES DE MEDIDA	149

BIBLIOGRAFÍA	151
• RESULTADOS	153
I. CASUÍSTICA	155
II. ESTUDIO ESTADÍSTICO	183
1. Comparación de medias variable a variable	191
2. Correlación entre variables	221
• DISCUSIÓN	229
BIBLIOGRAFÍA	242
• CONCLUSIONES	247
• ÍNDICES	
ÍNDICE DE LA TESIS	253
ÍNDICE DE TABLAS	257
ÍNDICE DE FIGURAS	260
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	261

ÍNDICE DE TABLAS

TABLAS	Pág.	
Tabla I.	Análisis del aumento de peso según los acontecimientos fisiológicos durante el embarazo. Hytten F. 1991.	42
Tabla II.	Localización de algunos enzimas en fracciones subcelulares.	72
Tabla III.	Oxidorreductasas.	74
Tabla IV.	Transferasas.	74
Tabla V.	Hidrolasas.	75
Tabla VI.	Liasas.	75
Tabla VII.	Estabilidad de los enzimas urinarios a diferentes Ph tras incubación a 37° durante 2 horas.	83
Tabla VIII.	Gamma G.T. urinaria en niños con riñones sanos.	87
Tabla IX.	Gamma G.T. en pacientes con glomerulopatías.	88
Tabla X.	Gamma G.T. urinaria en enfermedades renales.	88
Tabla XI.	Valores de A.A.P., F.A., Gamma G.T. y N.A.G. según edad y sexo.	89
Tabla XII.	Diferencias en la excreción urinaria de enzimas según sexo.	89
Tabla XIII.	Actividad de los isoenzimas del N.A.G. en tejidos ⁴⁰ .	90
Tabla XIV.	Actividad del N.A.G. en sujetos sanos. N.A.G. (U/g creatinina).	92

Tabla XV.	Gestación normal semana 20. Grupo I.	157
Tabla XVI.	Gestación normal semana 30. Grupo II.	165
Tabla XVII.	Gestación normal parto. Grupo III.	173
Tabla XVIII.	Determinación de N.A.G. en mujeres sanas no embarazadas.	181
Tabla XIX.	Edad y Talla de las mujeres gestantes incluidas en el estudio.	183
Tabla XX.	Estudio del peso en los distintos grupos.	185
Tabla XXI.	Estudio del índice de masa corporal en los distintos grupos.	187
Tabla XXII.	Comparación del peso de las gestantes entre los distintos grupos.	189
Tabla XXIII.	Estudio de la urea sérica en los distintos grupos.	195
Tabla XXIV.	Comparación de la urea sérica entre los distintos grupos.	197
Tabla XXV.	Estudio de la creatinina sérica en los distintos grupos.	199
Tabla XXVI.	Comparación de la creatinina sérica entre los distintos grupos.	201
Tabla XXVII.	Estudio de la creatinina urinaria en los distintos grupos.	203
Tabla XXVIII.	Comparación de la creatinina urinaria entre los distintos grupos.	205
Tabla XXIX.	Estudio del N-acetil-beta-glucosaminidasa en los distintos grupos.	207
Tabla XXX.	Actividad del NAG urinario entre grupos.	209
Tabla XXXI.	Actividad del NAG urinario entre grupos.	211

Tabla XXXII.	Actividad del NAG urinario entre grupos.	213
Tabla XXXIII.	Actividad urinaria de NAG entre no embarazadas y gestantes del grupo I.	215
Tabla XXXIV.	Actividad urinaria de NAG entre no embarazadas y gestantes del grupo II.	217
Tabla XXXV.	Actividad urinaria de NAG entre no embarazadas y gestantes del grupo III.	219
Tabla XXXVI.	Correlación de la actividad urinaria del NAG con el resto de los parámetros estudiados en el grupo I.	223
Tabla XXXVII.	Correlación de la actividad urinaria de NAG con el resto de los parámetros estudiados en el grupo II.	225
Tabla XXXVIII.	Correlación de la actividad urinaria de NAG con el resto de los parámetros estudiados en el grupo III.	227

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURAS	Pág.
Figura 1. Modificaciones fisiológicas del funcionamiento renal durante la gestación.	32
Figura 2. Distribución del peso corporal en los distintos grupos.	185
Figura 3. Distribución del índice de masa corporal en cada uno de los grupos.	187
Figura 4. Distribución de la urea sérica en cada uno de los grupos.	195
Figura 5. Distribución de la creatinina sérica en cada uno de los grupos.	199
Figura 6. Distribución de la creatinina urinaria en cada uno de los grupos.	203
Figura 7. Actividad del NAG urinario entre los grupos I y II.	209
Figura 8. Actividad del NAG urinario entre los grupos I y III.	211
Figura 9. Actividad del NAG urinario entre los grupos II y III.	213
Figura 10. Actividad del NAG urinario entre mujeres sanas no embarazadas y gestantes del grupo I.	215
Figura 11. Actividad del NAG urinario entre mujeres sanas no embarazadas y gestantes del grupo II.	217
Figura 12. Actividad del NAG urinario entre mujeres sanas no embarazadas y gestantes del grupo III.	219

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- **AAP** Alanino-amino-peptidasa
- **ACTH** Corticotrofina
- **AGS** Alfa-glucosaminidasa
- **Alfa-GLU** Alfa-glucosidasa
- **Alfa-HBD** Alfa-hidroxibutirato deshidrogenasa
- **ALP** Fosfatasa alcalina
- **AP** Amino-peptidasa
- **ATP** Adenosín trifosfato
- **Beta-GLU** Beta-glucuronidasa
- **Beta-GC** Beta-glutamil-cisteína
- **CBG** Hormona transportadora de cortisol o transcortina
- **CRH** Hormona liberadora de corticotrofina
- **ECA** Enzima conversor de angiotensinógeno
- **EDCF** Endotelium derived contráctil factor
- **EDRF** Endotelium derived relaxing factor
- **FA** Fosfatasa alcalina
- **FG** Filtrado glomerular
- **FPR** Flujo plasmático renal
- **FSH** Hormona foliculoestimulante
- **GammaGT** Gamma glutamil transpeptidasa
- **GC** Gasto cardiaco
- **GnRH** Hormona liberadora de gonadotrofina
- **GOT** Transaminasa glutámico-oxalacética
- **GPT** Transaminasa glutámico-pirúvica
- **HCG** Gonadotropina coriónica humana
- **HDL** Lipoproteína de alta densidad
- **HPL** Lactógeno placentario humano
- **Ig** Inmunoglobulina
- **LAP** Leucin-amino-peptidasa

- **LCR**..... Líquido cefalorraquídeo
- **LDH** Láctico deshidrogenasa
- **LDL**.....Lipoproteínas de baja densidad
- **LH** Hormona luteinizante
- **α -MSH**..... Hormona melanocito-estimulante
- **NAG** N-acetil- β -glucosaminidasa
- **NK**..... Natural killer
- **PAI**.....Inhibidor activador del plasminógeno
- **Pg** Prostaglandina
- **RVR**Resistencia vascular renal
- **PTH**.....Hormona paratiroidea
- **T₃**..... Triyodotironina
- **T₄**.....Tiroxina
- **TBG**..... Globulina transportadora de tiroxina
- **TFG**.....Tasa de filtrado glomerular
- **TNF- α** Factor de necrosis tisular alfa
- **TRE**.....Trehalasa
- **TSH**.....Hormona estimulante del tiroides o tirotrófina
- **TxA₂** Tromboxano A₂
- **VLDL**..... Lipoproteína de muy baja densidad

La mayoría de las ideas fundamentales de la ciencia son esencialmente sencillas y, por regla general pueden ser expresadas en un lenguaje comprensible para todos.

Albert Einstein