

El ácido úrico como factor predictor de la preeclampsia

Uric acid as a predictor of preeclampsia

Vivian Asunción Álvarez Ponce, Maday Rodríguez Baquero, Julia Maritza Pardo Mederos, Ailyn Rodríguez Llobera

Hospital Docente Ginecobstétrico de Guanabacoa. La Habana. Cuba.

RESUMEN

Introducción: La hiperuricemia es un factor relacionado con mayor frecuencia de complicaciones maternas en pacientes con preeclampsia. Este metabolito disminuye la producción de óxido nítrico a nivel del trofoblasto e interfiere con la normal invasión trofoblástica y compromete así el transporte de oxígeno y nutrientes a la placenta. Esto justifica los pobres resultados perinatales que la acompañan.

Objetivo: Analizar la relación que existe entre la hiperuricemia y la preeclampsia.

Método: Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, de corte transversal en el Hospital Docente Ginecobstétrico de Guanabacoa en La Habana, Cuba en 140 puérperas, que constituyeron la muestra. Estas presentaron cifras elevadas de ácido úrico en sangre, con trastornos hipertensivos (preeclampsia) desde enero 2014 hasta enero 2016. Se tomó como valor sérico de ácido úrico, 5,8 mg/dL o 327 μ mol/L, realizado en el laboratorio clínico).

Resultado: La preeclampsia fue más frecuente en las puérperas con hiperuricemia con un total de 65 pacientes. Esto representó 76,4 %, la mayoría de las pacientes fueron obesas (63 %). El bajo peso al nacer resultó la morbilidad neonatal más frecuente con un 73 % y en la madre la sepsis puerperal (60 %) del total de casos estudiados.

Conclusión: La hiperuricemia constituyó un elemento predictor de complicaciones maternas y perinatales en las puérperas que presentaron preeclampsia.

Palabras clave: preeclampsia; hiperuricemia; obesidad; bajo peso; sepsis puerperal.

ABSTRACT

Introduction: Hyperuricemia is a factor related to higher frequency of maternal complications in patients with preeclampsia. This metabolite decreases the production of nitric oxide at trophoblast level and it interferes with the normal trophoblastic invasion, thus compromises the transport of oxygen and nutrients to the placenta, displaying the accompanying poor perinatal outcomes.

Objective: To analyze the relationship between hyperuricemia and preeclampsia.

Method: A descriptive, retrospective, cross-sectional study was carried out in 140 puerperal women at Guanabacoa Gynecobstetric Teaching Hospital, Havana, Cuba from January 2014 to January 2016. They showed high levels of uric acid in blood, with hypertensive disorders (preeclampsia). Serum values of uric acid (5.8 mg / dL or 327 μ mol /L), were measured and processed in the clinical laboratory.

Result: Preeclampsia was more frequent in postpartum women with hyperuricemia (65 patients, 76.4%), the majority of the patients were obese (63%). Low birth weight resulted in the most frequent neonatal morbidity (73%) and puerperal sepsis in mother (60%).

Conclusion: Hyperuricemia was a predictor of maternal and perinatal complications in the puerperal women who had preeclampsia.

Keywords: preeclampsia; hyperuricemia; obesity; underweight; puerperal sepsis.

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia - eclampsia es un trastorno hipertensivo de origen placentario de causa desconocida. Se han considerado diversas teorías porque ninguna, por sí misma, explica la variedad de eventos fisiopatológicos que la caracterizan. Los factores hereditarios, adquiridos, familiares, ambientales, inmunológicos e individuales que se le atribuyen parecen interactuar de diversas maneras para que aparezca. Se plantea, además, que el común denominador en ella es la isquemia útero-placentaria a partir de una incompleta sustitución de la capa muscular de la pared de las arteriolas espirales (ramas terminales de las arterias uterinas) por parte de las células trofoblásticas en las semanas 12 a 14 y 16 a 18 de la gestación.¹

También se ha señalado que, durante las primeras semanas del embarazo hasta la mitad, se observa un descenso en los niveles del ácido úrico; sin embargo, a medida que avanza el embarazo y comienzan a aparecer las alteraciones fisiopatológicas que acompañan la preeclampsia, se elevan los niveles de este compuesto azoado.¹

La preeclampsia complica entre 6 y 8 % de las gestaciones y es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materna - perinatal en el mundo, especialmente en países con bajo nivel socioeconómico. Según el anuario estadístico de Cuba en el año 2016, este trastorno ocupó el noveno lugar de las causas directas de mortalidad materna que representó 3,2 %.²

La asociación entre preeclampsia e hiperuricemia fue descrita por primera vez en 1917 y numerosos son los trabajos que lo demuestran, porque el ácido úrico es un marcador de estrés oxidativo, daño tisular y disfunción renal, así como también de función vascular alterada e inflamación.

La causa de la hiperuricemia en la preeclampsia se ha atribuido a la disminución en la excreción de ácido úrico, secundario a la reabsorción proximal de sodio y uratos inducido por la isquemia. Otros posibles mecanismos pueden ser un subyacente síndrome metabólico, daño tisular, estrés oxidativo e inflamación. Solo unos pocos autores consideran que este aumento es debido al aumento en la actividad de la xantina oxidasa.³

En gestaciones normales, las concentraciones de ácido úrico séricas disminuyen en 25 a un 35 % como consecuencia de la expansión de la volemia, del aumento en el flujo sanguíneo renal y en la velocidad de filtración glomerular, y por la acción uricosúrica del estrógeno. Sin embargo, hacia el final de la gestación, los niveles séricos de ácido úrico aumentan hasta alcanzar valores similares a los de las mujeres no embarazadas. Este incremento podría deberse al aumento de la producción fetal, a la disminución de la fracción unida a la albúmina y disminución de su excreción renal.⁴

La hiperuricemia es uno de los signos que se encuentra asociado con las complicaciones de la preeclampsia, pero considerarla como una herramienta de predicción es un tema en debate. El objetivo de esta investigación fue analizar la relación existente entre la hiperuricemia y la preeclampsia para lograr la disminución de la morbilidad y mortalidad en estas pacientes.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, de corte transversal a todas las puérperas atendidas en el Hospital Ginecobstétrico de Guanabacoa en La Habana, Cuba desde enero de los años 2014 hasta 2016.

El universo analizado estuvo constituido por 200 puérperas atendidas en el Hospital Ginecobstétrico de Guanabacoa en La Habana con cifras elevadas de ácido úrico en sangre y trastornos hipertensivos (preeclampsia). La muestra la formaron 140 pacientes con estas condiciones.

Fueron excluidas las puérperas atendidas en la misma institución hospitalaria que presentaron otras enfermedades asociadas a la gestación, a las que no se les tomó muestras de ácido úrico y las que no tuvieron adecuado seguimiento por historia clínica.

Como variable independiente se seleccionó a la hiperuricemia y como variable dependiente los trastornos hipertensivos del embarazo. Entre las variables ajenas estuvieron: el índice de masa corporal (IMC), el peso al nacer y la morbilidad materna. A las variables cuantitativas se les determinó las medias descriptivas: media aritmética y desviación estándar. A las variables cualitativas se les determinó la frecuencia absoluta y porcentaje. Para establecer asociación entre variables cualitativas se determinó el Chi cuadrado. En todos los casos se trabajó para un nivel de significación $\alpha = 0,05$. Las variables en estudio se procesaron en un paquete estadístico SPSS.

Técnicas y procedimientos

Se consideró como pre eclampsia a toda aquella paciente que presentó cifras de presión arterial de 140/90 o más, constatadas al menos en dos ocasiones en un período de 4-6 horas, después de las 20 semanas de embarazo con proteinuria: ≥ 300 mg en 24 horas. Se tomó muestra de sangre a estas pacientes en el laboratorio clínico del hospital con el objetivo de determinar los niveles séricos de ácido úrico; para lo cual se tomó como punto cohorte niveles de ácido úrico de 5,8 mg/dL o 327 μ mol/L.

Procedimientos éticos

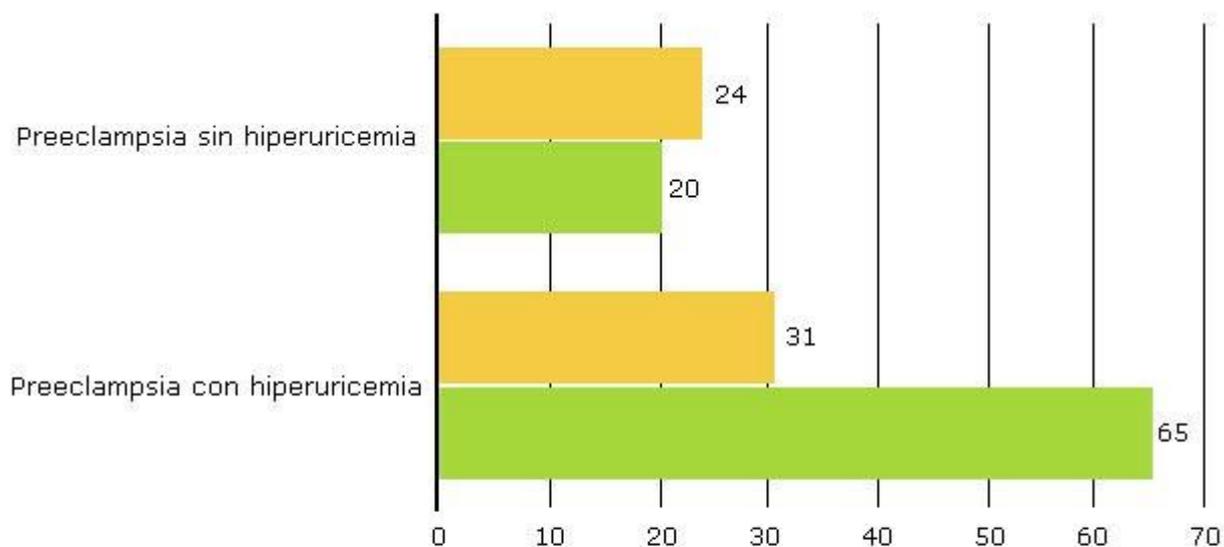
Se tuvo en cuenta el consentimiento del Consejo Científico de la Unidad donde se realizó la investigación, del Comité de Ética de la Investigación y del Consejo Científico de la Facultad además de lo establecido en los acuerdos de Helsinki y las normas de Ética Médica.

RESULTADOS

Fueron estudiadas 140 pacientes y de ellas 85 (60,7 %) presentaron preeclampsia con elementos de agravamiento y 55 (39,2 %) sin elementos de agravamiento.

Como muestra la figura 1, en las pacientes que tuvieron hiperuricemia el mayor porcentaje correspondió a las que presentaron elementos de agravamiento, 65 pacientes (76,4 %), con un chi cuadrado de 6,1024 y probabilidad de 0,0128 ($\alpha = 0,05$) con lo que se demostró que existía relación entre las variables en estudio.

Al analizar la relación existente entre la presencia de preeclampsia con la variable índice de masa corporal (figura 2) resultó el chi cuadrado 0,9061 ($\alpha = 0,05$), por lo que no existió dependencia entre las dos variables estudiadas. No obstante, se comprobó que de las 140 pacientes incluidas en la investigación, 21 de ellas eran obesas (IMC > 30) presentaron preeclampsia e hiperuricemia (63 %).



Fuente: libro de parto, historia clínica, carné obstétrico

Fig. 1. Relación entre la preeclampsia y la hiperuricemia.

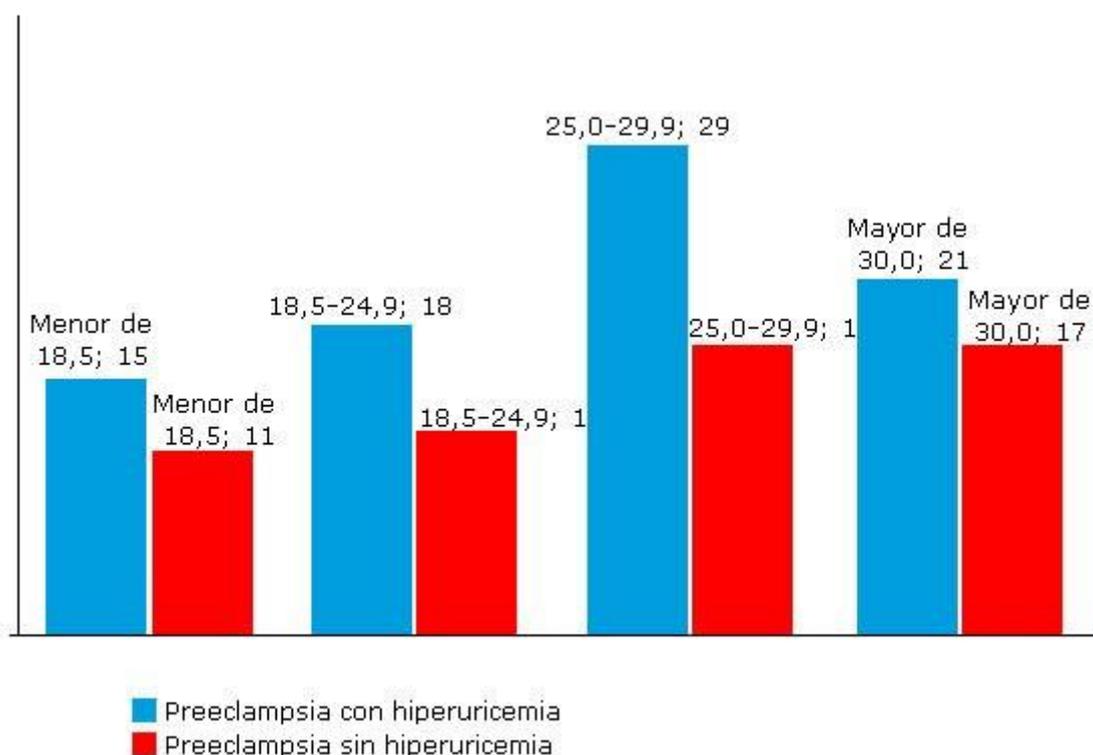


Fig. 2. Relación entre las pacientes preeclámpticas y su índice de masa corporal.

En la figura 3 se refleja el peso en gramos de los recién nacidos. Se halló que en 55 de las pacientes con preeclampsia e hiperuricemia este fue menor de 2500 gramos, lo que representó un 73 %.

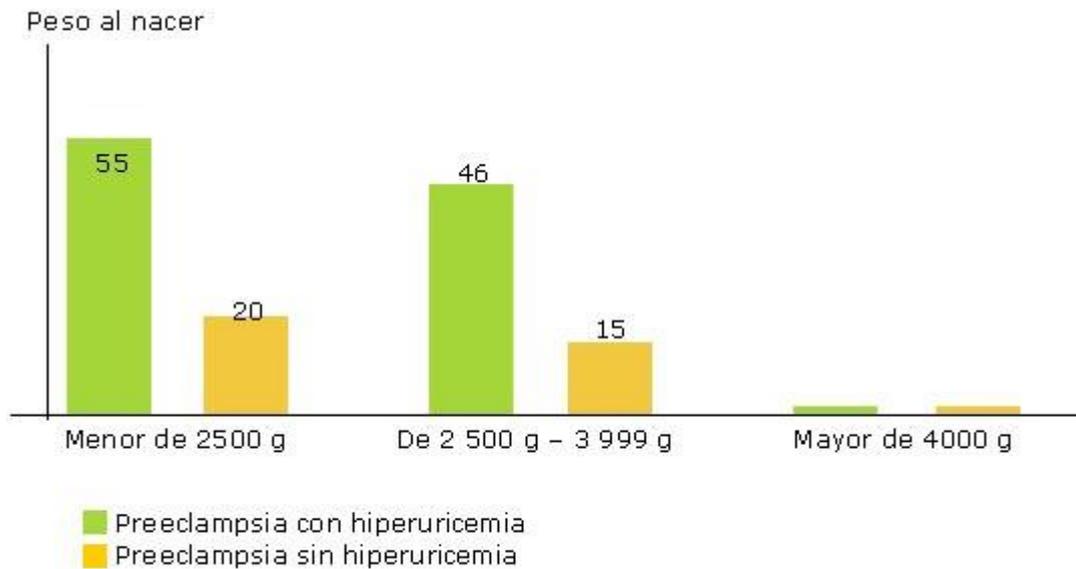


Fig. 3. Peso al nacer.

En esta figura 4 se observa que 27 de las pacientes del estudio presentaron la sepsis puerperal como complicación, o sea 60 % de la casuística investigada.

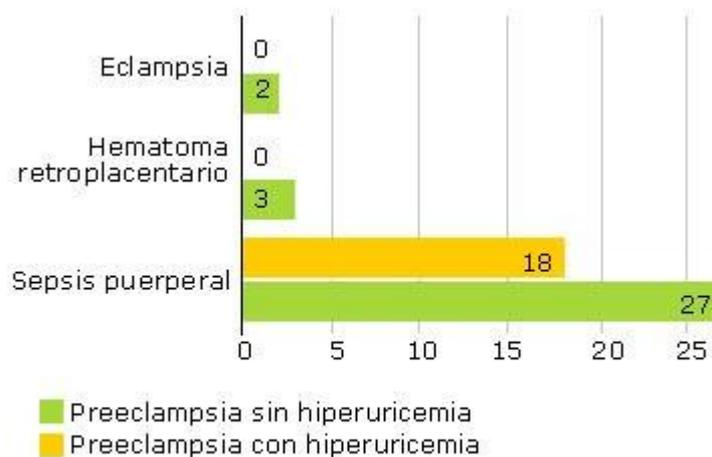


Fig. 4. Complicaciones maternas.

DISCUSIÓN

Kang y otros demostraron en preparaciones de tejidos "in vitro", que el ácido úrico puede lesionar las células endoteliales lo que en un organismo completo puede contribuir a la aparición o agravamiento de la preeclampsia o dañar estructuras de los vasos de la placenta e incluso al feto.⁵

Por otra parte, los resultados de la investigación realizada por *Manríquez* y un grupo de investigadores en una población de más de 250 pacientes arrojó que las mediciones electroquímicas de ácido úrico están altamente correlacionadas con las del método usado en los laboratorios clínicos. Demostraron que existen diferencias significativas entre los niveles de ácido úrico que se midieron en plasma de las pacientes con hipertensión gestacional y preeclampsia severa. Su estudio también arrojó que el monitoreo de los niveles de ácido úrico sanguíneo puede ayudar al diagnóstico oportuno de la preeclampsia.⁶

También *Thadani*⁷ señaló que varios estudios han correlacionado la elevación de ácido úrico con la severidad de la pre eclampsia y con el grado de daño glomerular.

En esta investigación los resultados coincidieron con los de estos autores,^{6,7} ya que 60,7 % de las pacientes presentó elementos de agravamiento y de ellas 76,4 % tenía asociada la hiperuricemia.

En relación con la valoración nutricional, predominó el grupo de obesas -63 % de la muestra en estudio-, resultado que guarda relación con lo planteado en la literatura, ya que está descrito que la obesidad puede ser consecuencia de una gran variedad de factores, entre los que se incluyen la inactividad, una dieta deficiente y ciertas complicaciones relacionadas con la salud.⁷ Este autor encontró que 72 % de las gestantes con hipertensión se clasificó como obesas o sobrepeso.

La figura 3 donde se muestra el peso de los recién nacidos recogió que 73 % fue bajo peso en las pacientes que presentaron hiperuricemia asociada a la preeclampsia. Este hecho que era de esperar debido a la vasoconstricción producida por el ácido úrico a nivel no solo endotelial sino placentario y por los propios cambios que produce dicha entidad disminuyendo el intercambio útero placentario y el paso de oxígeno y nutrientes a través de ella.

En revisión realizada por *Martell* en Hospital Clínico Madrid, España,⁸ halló relación entre niveles elevados de ácido úrico en embarazadas hipertensas y la existencia de partos prematuros y retraso del crecimiento. La presencia de hipertensión gestacional e hiperuricemia se asoció con complicaciones fetales y mayor frecuencia de parto prematuro y retraso del crecimiento intrauterino aun en ausencia de proteinuria.

Powers y otros⁹ realizaron un estudio diseñado para determinar el patrón que siguen las concentraciones de ácido úrico a lo largo del embarazo y sus efectos adversos en la función renal de mujeres pre eclámpticas con y sin hiperuricemia al momento del parto, en mujeres con hipertensión gestacional con hiperuricemia pero sin proteinuria y en pacientes con embarazo no complicado. Los resultados encontrados fueron: que las mujeres preeclámpticas hiperuricemias tuvieron un aumento importante de las cifras de presión sanguínea, comparado con el grupo control y con mujeres con hipertensión gestacional e hiperuricemia sin proteinuria. Además, en las pacientes preeclámpticas con hiperuricemia al momento del parto hubo mayor frecuencia de nacimientos prematuros y de hijos con bajo peso al nacimiento.¹⁰

*Bainbridge y Laughon*¹¹ estudiaron el papel del ácido úrico como factor patogénico de la preeclampsia, los cuales consideraron que la hiperuricemia puede ser resultado del daño renal asociado con la hipertensión. Todo esto logra explicar la enfermedad renal permanente y los efectos adversos en los resultados fetales. Además, estudiaron el papel patogénico del ácido úrico en el contexto del síndrome metabólico y la génesis de la preeclampsia - eclampsia a partir del concepto de la resistencia periférica a la insulina como un mecanismo común de ambas enfermedades y como una posible explicación del bajo peso de los productos de madres que incluso cursaron su embarazo normotensas.¹¹

Al analizar la morbilidad materna, se encontró un predominio de la sepsis puerperal. De ella, la endometritis representó 60 % del total de la muestra estudiada. Los autores justifican estos resultados por el efecto pro inflamatorio que produce el ácido úrico.

En el estudio realizado por *Martin* y otros,¹² se midieron los parámetros de laboratorio al ingreso de pacientes con preeclampsia, con el fin de buscar un predictor de morbilidad materna, encontrándose entre los principales: la elevación de LDH, transaminasas y el ácido úrico.

*Mogollón Saber*¹³ halló como complicación materna más frecuente el desprendimiento prematuro de la placenta normo inserta. En otra revisión sobre las complicaciones más frecuentes en la unidad de terapia. *Vázquez*¹⁴ describe en orden decreciente el síndrome HELLP, la lesión renal aguda, abrupto placentario, hemorragia obstétrica por atonía uterina y edema agudo pulmonar cardiogénico. Estos hallazgos no guardan relación con los resultados de la investigación ya que la más frecuente fue la infección puerperal independientemente de que no existe literatura que describa como factor de riesgo de las mismas la hiperuricemia. Esto pudiera deberse a la influencia que tiene el ácido úrico sobre la producción de mediadores bioquímicos y/o inflamatorios.

Abou-Mourad y otros¹⁵ describieron la disminución en las concentraciones de ácido úrico en pacientes con sepsis intra abdominal e identificaron a la hiperuricemia como un factor de mal pronóstico. Estos hallazgos sugieren que las concentraciones de ácido úrico sérico reflejan la gravedad clínica de la sepsis.

La hiperuricemia fue frecuente en esta investigación, fundamentalmente en las gestantes con pre eclampsia y elementos de agravamiento, con tendencia a la obesidad materna y predominio del bajo al nacer como morbilidad neonatal y sepsis puerperal como morbilidad en las pacientes que integraron el estudio.

La hiperuricemia constituyó un elemento predictor de complicaciones maternas y perinatales en las púerperas que presentaron preeclampsia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Burton GJ, Woods AW, Jauniaux E, Kingdom JC. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. *Placentajournal.org* [Internet]. 2009[citado 10 mayo 2017];30(6):[aprox 9 p.]. Disponible en: [https://www.placentajournal.org/article/S0143-4004\(09\)00066-6/fulltext](https://www.placentajournal.org/article/S0143-4004(09)00066-6/fulltext)
2. Ministerio de Salud Pública. Anuario estadístico de Cuba [Internet] 2016 [citado 12 abril 2017]: [aprox 6 p.]. Disponible en:

http://files.sld.cu/dne/files/2017/05/Anuario_Estad%C3%ADstico_de_Salud_e_2016_e_dici%C3%B3n_2017.pdf

3. Koopmans CM, Van Pampus MG, Groen H, Aarnoudse JG, Van den Berg PP, Mol BW. Accuracy of serum uric acid as a predictive test for maternal complications in preeclampsia: bivariate meta-analysis and decision analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2009[citado 10 mayo 2017];146(1):[aprox 6 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19540647>
4. Hawkins TL, Roberts JM, Mangos GJ, Davis GK, Roberts LM, Brown MA. Plasma uric acid remains a marker of poor outcome in hypertensive pregnancy: a retrospective cohort study. *BJOG* [Internet]. 2012[citado 10 mayo 2017];119:[aprox. 4p.]. Disponible en : <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1471-0528.2011.03232.x>
5. LLanes S, Parra M, Serra R, Pino K, Figueroa DH, Romero C, et al. Increased free fetal DNA levels in early pregnancy plasma of women who subsequently develop preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Prenat Diagn* [Internet]. 2009[citado 10 mayo 2017];29(12):[aprox 3 p.] Disponible en: http://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/124272/llanes_S.pdf?sequence=1&isAllowed=y
6. Sifakis S, Zaravinos A, Maiz N, Spandidos DA, Nicolaidis KH. First-trimester maternal plasma cell-free fetal DNA and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* [Internet] 2009[citado 10 mayo 2017]; 19 (5):472-7. Disponible en : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19631923>
7. Torres SY, Lardoeyt FR, Lardoeyt FM. Caracterización de los factores de riesgo en gestantes con hipertensión gestacional crónica en un área de salud. *Rev Cubana Med Gen Integr* [Internet]. 2009 [citado 10 mayo 2017]; 25(2): [aprox. 9 p]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol25_2_09/mgi04209.htm
8. Reyes BES, Vilallonga RP, Reyes BN, Viñas SL. Enfermedad vascular Hipertensiva en Nuevititas durante un quinquenio. *Rev. Arch Médic Camagüey* [Internet]. 2006[citado 10 mayo 2017];10(1):[aprox. 6 p]. Disponible en: https://www.scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552006000100009
9. Perac MTS, Bannwart CF, Cristofalo R, Vera T, Medeiros BRA, Arau JC, et al. Increased Reactive Oxygen Species and Tumour Necrosis Factor-Alpha Production by Monocytes are Associated with Elevated Levels of Uric Acid in Pre-Eclamptic Women. [Internet] 2012[Citado 3 Mayo 2017];[aprox. 6 p]. Disponible en: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=ed37d28f-1583-4a26b94b-134e83a92c55%40sessionmgr4006&vid=0&hid=4206>
10. Martin AC, Brown MA. Could uric acid have a pathogenic role in pre-eclampsia? *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2010[Citado 3 Mayo 2017];6(12):[aprox. 4 p]. Disponible en: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/resultsadvanced?sid=e338926e-5978-4341-80507a724fc11a7a%40sessionmgr4009&vid=4&hid=4206&bquery=Uric+Acid+AND+PreEclampsia&bdata=JmRiPW1kYyZsYW5nPWVzJnR5cGU9MSZzaXRIPWVob3N0LWxpdmU%3d>
11. Watanabe K, Mori T, Iwasaki A, Kimura C, Matsushita H, Shinohara K, et al. Increased oxidant generation in the metabolism of hypoxanthine to uric acid and endothelial dysfunction in early-onset and late-onset preeclamptic women. *J Matern Fetal Neonatal Med.* [Internet] 2012 [Citado 3 Mayo 2017];25(12):[aprox. 4 p]. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/14767058.2012.705396>

12. Pramanik T, Khatiwada B, Pradhan P. Serum uric acid level in normal pregnant and preeclamptic ladies: a comparative study. Nepal Med Coll J [Internet]. 2014[Citado 7 Mayo 2017];16(1):[aprox 6 p.] Disponible en:
http://www.nmcth.edu/images/gallery/Original%20Article/3oFPepramanik_t.pdf
13. Gown V, Al-Zakwani I. Prevalence of cesarean delivery in preeclamptic patients with elevated uric acid. Hypertension in pregnancy[Internet]. 2011[Citado 7 Mayo 2017];29:2[aprox 4 p.] Disponible en:
https://www.researchgate.net/profile/Ibrahim_Al-Zakwani/publication/43022491_Prevalence_of_Cesarean_Delivery_in_Preeclamptic_Patients_with_Elevated_Uric_Acid/links/00b4951f9b8ba57eb2000000/Prevalence-of-Cesarean-Delivery-in-Preeclamptic-Patients-with-Elevated-Uric-Acid.pdf
14. Observatorio de mortalidad materna en México. Mortalidad materna en México [Internet]. 2010[Citado 7 Mayo 2017]:[aprox. 2 p]. Disponible en:
<http://www.mmm.org.mx/index.php/numeralia.html>
15. Urato A, Monahan A, Craigo S. Uric acid defines two preeclampsia phenotypes [Internet]. 2011[Citado 7 Mayo 2017];204(1):[aprox. 2 p]. Disponible en:
https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0S0002937810020211.pdf?locale=es_ES

Recibido: 20/12/2017.

Aprobado: 20/1/2018.

Vivian Asunción Álvarez Ponce. Hospital Docente Ginecobstétrico de Guanabacoa. La Habana. Cuba. Correo electrónico: vivian251950@gmail.com