

NIVELES DE ÁCIDO ÚRICO SÉRICO Y RIESGO DE DESARROLLAR PREECLAMPSIA

ANA I. COROMINAS^{1,2}, SILVIA M. BALCONI¹, MARIO PALERMO¹, BERNARDO MASKIN¹, ALICIA E. DAMIANO^{2,3}¹Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, El Palomar, Buenos Aires, Argentina,²Laboratorio de Biología de la Reproducción, Cátedra de Biología Celular y Molecular, Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Argentina, ³Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Chile, Chile

Resumen Si bien se conoce que existe una asociación entre los niveles elevados de ácido úrico y la preeclampsia, el debate sobre su aplicación clínica aún está abierto. Nuestro objetivo fue estudiar la utilidad del dosaje periódico del ácido úrico sérico durante el embarazo para identificar gestantes con mayor riesgo de desarrollar preeclampsia. Realizamos un estudio retrospectivo en gestantes primíparas: 79 normotensas y 79 con preeclampsia atendidas en el Hospital Nacional Posadas durante el año 2010. Se analizaron los niveles séricos de ácido úrico, creatinina y urea, y los datos de proteinuria de las historias clínicas de las mujeres embarazadas. Los niveles de ácido úrico fueron similares en ambos grupos durante la primera mitad de la gestación. Sin embargo, a partir de la semana 20, el ácido úrico se incrementó 1.5 veces en gestantes preeclámpticas, sin cambios en la uremia y creatininemia, descartándose así el compromiso renal. Además, encontramos que niveles más altos de ácido úrico se correlacionaban con bajo peso del recién nacido. También vimos que las gestantes con antecedentes familiares de hipertensión eran más propensas a desarrollar esta condición. Por otro lado, no observamos una relación directa ni con el sexo fetal ni con el tiempo de aparición de los síntomas clínicos. Estos hallazgos sugieren que los cambios en las concentraciones de ácido úrico se deberían a alteraciones en los estadios iniciales de la preeclampsia. Por ello, la monitorización de los niveles del mismo durante el embarazo podría contribuir al abordaje precoz de este desorden gestacional.

Palabras clave: gestación, preeclampsia, ácido úrico

Abstract *Serum uric acid levels and risk of developing preeclampsia.* It is well known that preeclampsia is associated to high uric acid levels, but the clinical assessment of this relationship is still under consideration. Our research was to evaluate if periodic doses of uric acid during pregnancy might help to identify a high risk group prior to the onset of preeclampsia. We conducted a retrospective investigation in 79 primary gestates with normal blood pressure and 79 women with preeclampsia who were assisted at Hospital Nacional Posadas during 2010. Serum uric acid levels, creatininemia, uremia, and proteinuria data from the clinical records of the pregnant women were considered. Uric acid levels were similar in both groups during the first half of gestation. However, as of the 20th week, uric acid increased 1.5-times in preeclamptic women with no changes in creatinine and urea, confirming that these patients had no renal complications. Furthermore, we noted that higher levels of uric acid correlated with low birth weight. We also observed that pregnant women with a family history of hypertension were more likely to develop this condition. Moreover, we did not find a direct relationship with the fetal sex or the appearance of clinical symptoms. The analytical evidence suggests that changes in uric acid concentrations may be due to metabolic alterations at the initial stages of preeclampsia. Therefore, we propose that monitoring levels of uric acid during pregnancy might contribute to the early control of this condition.

Key words: gestation, preeclampsia, uric acid

La preeclampsia (PE) constituye un desorden multiorigénico específico de la gestación humana cuya etiología es aún desconocida. Se presenta en todas las poblaciones

con una incidencia general que varía entre un 5 y 7%^{1,2}. Según una estimación de la OMS, la PE es responsable de más de 200 000 muertes maternas por año en el mundo y se asocia con un aumento de 20 veces en la mortalidad perinatal³. Las complicaciones a nivel materno incluyen hipertensión grave, convulsiones (eclampsia), hemólisis, aumento de las enzimas hepáticas y disminución en el recuento de plaquetas (síndrome de HELLP). Con respecto a las complicaciones fetales, se puede presentar retraso en el crecimiento intrauterino (RCIU), bajo peso

Recibido: 8-VII-2014

Aceptado: 12-IX-2014

Dirección postal: Dra. Alicia E. Damiano, Cátedra de Biología Celular y Molecular, Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Junín 956 1er piso, 1113 Buenos Aires, Argentina

e-mail: adamiano@ffybu.uba.ar

al nacer asociado a la prematuridad (entre el 8 y el 10% de los partos pretérmino se deben a PE¹), sufrimiento fetal y muerte perinatal^{5, 6}.

A pesar de su importancia y de décadas de investigación, no se ha logrado predecir qué mujeres tendrán mayor riesgo para desarrollar PE. Su diagnóstico se basa en la detección de hipertensión y proteinuria en la segunda mitad de la gestación.

Dadas las graves consecuencias de estas complicaciones, la identificación de gestantes "en riesgo de desarrollar PE" es crucial para poder aplicar estrategias de prevención primaria en estas pacientes. A pesar de que se han propuesto numerosos estudios, las diferentes pruebas clínicas, biofísicas o bioquímicas han sido inconsistentes o contradictorias y la mayoría son consideradas poco confiables o no aplicables para su uso de rutina en la práctica clínica^{7, 8}.

La asociación entre los niveles elevados de ácido úrico y la PE se conoce desde el comienzo del siglo XX. Si bien muchos autores consideran este aumento marcador de gravedad una vez que los síntomas están presentes, su utilidad clínica está todavía en consideración⁹⁻¹⁵.

El ácido úrico es el producto final del metabolismo de las purinas, sintetizado por la enzima xantina-oxidasa¹⁶. Debido a su actividad como "depurador" o "scavenger" natural de radicales libres, se lo ha propuesto como marcador de estrés oxidativo, daño tisular y disfunción renal^{13, 17}.

En gestaciones normales, las concentraciones de ácido úrico séricas disminuyen en un 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 estrógeno¹⁸⁻²¹. 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 embarazadas²². 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.

En PE, la hiperuricemia observada podría deberse a un aumento en la liberación de purinas relacionadas, con un aumento de fragmentos celulares en plasma o a una disminución en la excreción tubular renal²³⁻²⁶. Además, podrían contribuir a este aumento el incremento del estrés oxidativo y de especies reactivas del oxígeno¹⁴.

Sin embargo, la utilidad clínica de las variaciones en la concentración del ácido úrico para monitorear la hipertensión gestacional se ha subestimado, quizás debido a que las mediciones fueron realizadas o al comienzo o al final del embarazo, luego de la aparición de la sintomatología materna^{27, 28}.

Nuestro objetivo fue estudiar la dinámica del ácido úrico durante el curso del embarazo con el fin de determinar si el dosaje periódico de los niveles de ácido úrico sérico podría ser útil para definir un grupo que presente mayor

riesgo de desarrollar PE antes de que se evidencien las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo de las historias clínicas de las gestantes atendidas en el Hospital Nacional Dr. Prof. Alejandro Posadas, Buenos Aires, Argentina, durante el año 2010. El estudio fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación del Hospital. Solo se analizaron los registros clínicos de aquellas gestantes primíparas que tuvieron un seguimiento periódico durante el curso de la gestación. Se identificó un total de 79 mujeres con diagnóstico de PE a partir de la base de datos del hospital. Un número igual de mujeres con gestaciones sin complicaciones durante ese período se seleccionaron al azar como controles sanos.

A partir de la planilla de historia clínica perinatal CLAP-OPS/OMS²⁹, inserta en las historias clínicas de las pacientes, se relevaron los datos sociodemográficos de las pacientes, su situación de salud y el resultado del embarazo. También se analizaron los datos bioquímicos de seguimiento de la gestación a partir de los registros del laboratorio.

La PE se diagnosticó a partir de dos registros de tensión arterial mayor a 90/140 mm Hg luego de la semana 20 de gestación y proteinuria (una cruz en la tira reactiva de una orina tomada al acecho o 300 mg en orina de 24 horas).

Se analizaron los niveles séricos de ácido úrico, creatinemia, uremia, y los datos de proteinuria de las mujeres embarazadas obtenidos de las historias clínicas.

Se incluyeron en el estudio otros datos relevantes como el índice de masa corporal materna, paridad gestacional, edad materna, sexo fetal, peso al nacer, antecedentes de diabetes e hipertensión.

La edad gestacional se determinó a partir de la fecha de última menstruación.

El índice de masa corporal (IMC) se calculó en base a la altura medida en la consulta y la referencia de la paciente de su peso antes del embarazo.

Para el análisis estadístico de los resultados se emplearon pruebas de estadística inferencial acordes con la escala de medición de las variables estudiadas: χ^2 de Pearson y Test T de Student. Se consideró diferencia estadísticamente significativa al valor de $p < 0.05$. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el software SPSS versión 12.

Resultados

Las características demográficas y clínicas de las gestantes estudiadas se presentan en la Tabla 1. Todas las mujeres pertenecían al grupo étnico blanco hispano.

En la Tabla 2 se muestran los antecedentes relevantes de las gestantes estudiadas. Observamos que la hipertensión arterial preexistente o antecedentes de hipertensión familiar constituyeron datos importantes para identificar gestantes con mayor riesgo de desarrollar PE.

Dividimos el embarazo en cuatro estadios: El primer estadio comprendió desde la semana 4 a la semana 14.9 de gestación; el segundo desde la 15 a la 24.9; el tercero desde la semana 25 a la semana 34.9; y el último estadio desde la semana 35 hasta el término de la gestación.

En los embarazos normales, los niveles de ácido úrico fueron significativamente menores a los valores norma-

TABLA 1.— Características clínicas de las gestantes normotensas y con preeclampsia grave

	Gestantes normotensas	Gestantes con preeclampsia grave
Número de mujeres gestantes	79	79
Edad materna, años	24.6 ± 5.5	26.7 ± 6.6
Edad gestacional, (semanas desde FUM)	38.9 ± 1.3	35.1 ± 3.8
Índice de masa corporal (BM), kg/m ²	25 ± 4	24 ± 3
Proteinuria	negativa	+++
Presión sanguínea promedio, mmHg		
Sistólica	110.0 ± 4.0 *	160.0 ± 5.0 *
Diastólica	63.0 ± 2.5 **	112.0 ± 1.8 **
Sexo fetal		
Masculino	43	46
Femenino	36	33
Peso al nacer, g	3274 ± 429	2385 ± 1021

* $P < 0.01$ ** $P < 0.01$

FUM: fecha de última menstruación

les para mujeres no embarazadas, y hacia la mitad del embarazo siguieron una curva con una leve disminución, pero manteniéndose entre 2.5 y 3.5 mg/dl. Sin embargo, en gestaciones complicadas con PE encontramos que la concentración sérica de ácido úrico fue similar durante los dos primeros estadios presentando un aumento abrupto en el tercer estadio (Tabla 3).

A la luz de estos resultados, enfocamos nuestro interés en dos estadios críticos: antes de la semana 20 de gestación (entre semanas 4 y 19) y después de la semana 20 (entre semanas 20 y 25).

Antes de la semana 20 de gestación, las pacientes que desarrollaron PE no presentaban diferencias significativas en sus niveles de ácido úrico, comparadas con las mujeres embarazadas normotensas. [(2.60 ± 0.66 vs. 2.80 ± 0.51) mg/dl]. Sin embargo, después de la semana 20 de gestación, antes de la aparición de los síntomas y aun cuando los niveles de ácido úrico estaban en un rango normal, observamos que dichos niveles aumentaron significativamente en el grupo de las mujeres preeclámpticas [(2.80 ± 0.51 vs. 4.96 ± 1.52) mg/dl; $p < 0.001$] (Fig. 1).

Con estos datos, definimos una relación entre la concentración de ácido úrico después y antes de la semana 20 de gestación (rAU). En mujeres normotensas, rAU fue 1.1 mientras que en mujeres preeclámpticas rAU fue 1.6, documentándose así un aumento de 1.5 veces.

También evaluamos si el aumento en los niveles de ácido úrico en mujeres preeclámpticas estaba asociado con una alteración en la función renal. Como se muestra en la Tabla 4, los niveles de urea y creatinina en ambos grupos no presentaron diferencias significativas, ambos

con valores incluidos dentro de los rangos normales. Las proteínas en orina también fueron normales hasta la aparición de hipertensión en las gestantes con PE. Estos hallazgos descartarían un compromiso renal responsable del aumento de ácido úrico en el grupo de gestantes preeclámpticas.

La hipertensión familiar fue el antecedente relevante más frecuentemente hallado entre mujeres preeclámpticas (Tabla 2). Estas pacientes presentaron niveles basales de ácido úrico mayores comparados con mujeres que desarrollan PE pero sin antecedentes de hipertensión. En ambos grupos, luego de la semana 20, el ácido úrico llegó a niveles similares (Fig. 2A), presentando de esta manera una relación rAU mayor para mujeres sin antecedentes de hipertensión familiar (1.9 vs. 1.5).

Los niveles de creatinina y urea fueron similares en ambos grupos, descartando la presencia de patología renal (Fig. 2 B y C).

Definimos tres grupos de pacientes preeclámpticas: a) gestantes que desarrollaron PE temprana (< 34 semanas de gestación), b) gestantes que desarrollaron PE entre las semanas 34 y 37 de gestación, y c) gestantes que desarrollaron PE a término. Cuando analizamos los niveles de ácido úrico después de la semana 20 en cada grupo, no encontramos diferencias significativas [(4.92 ± 1.15 vs. 4.99 ± 1.45 vs. 4.31 ± 1.85) mg/dl], sugiriendo que el ácido úrico no estaría asociado con el momento de la aparición de las manifestaciones clínicas en estas pacientes (Fig. 3A).

Analizamos los niveles de ácido úrico y el peso de los recién nacidos, y observamos que los nacidos de madres preeclámpticas con mayores concentraciones de ácido

TABLA 2

A) Antecedentes relevantes de las gestantes normotensas y con preeclampsia grave

	Gestantes normotensas	Gestantes con preeclampsia grave
Hipertensión arterial propia preexistente	2	10
Diabetes preexistente	1	1
Hipertensión previa a la gestación	5	8
Hipertensión familiar	15	37
Diabetes familiar	18	15

B) Características clínicas de las gestantes con y sin antecedentes de hipertensión

	N	Edad materna, años	Edad gestacional, semanas	Bajo peso del recién nacido	Muerte fetal
Hipertensión arterial propia preexistente	10	27.4 ± 4.2	31.6 ± 3.7	7	1
Hipertensión previa a la gestación	8	34.4 ± 8.0	34.1 ± 3.8	4	1
Hipertensión familiar	37	28.2 ± 7.7	35.3 ± 3.6	15	3
Sin antecedentes de hipertensión	42	24.5 ± 7.0	35.4 ± 3.8	15	2

TABLA 3.- Comportamiento de los niveles de ácido úrico sérico con el avance de la gestación, en mujeres embarazadas normotensas y con preeclampsia grave

Edad gestacional	Ácido úrico sérico (mg/ml)	
	Gestaciones normotensas (n=79)	Preeclampsia grave (n=79)
4 a 14.9 semanas	2.6 ± 0.7	2.8 ± 0.5
15 a 24.9 semanas	2.8 ± 0.6	3.1 ± 0.6
25 a 34.9 semanas	3.2 ± 0.7	4.6 ± 1.5
35 semanas a término	3.3 ± 0.7	5.4 ± 1.5

TABLA 4.- Niveles de urea y creatinina séricas y concentración de proteínas urinarias en mujeres embarazadas normotensas y con preeclampsia grave

	Gestantes normotensas	Gestantes con preeclampsia grave	Valores de referencia
Uremia (mg/dl)	0.23 ± 0.08	0.19 ± 0.11	0.10-0.50
Creatinemia (mg/dl)	0.56 ± 0.15	0.55 ± 0.14	0.50-0.90
Proteínas urinarias (mg/dl)	0.13 ± 0.10	0.16 ± 0.30	<0.15

úrico presentaban bajo peso al nacer, definido como peso menor al percentilo 10 para su edad gestacional (Fig.3B). Este dato podría sugerir una relación entre el retraso de crecimiento intrauterino y el aumento de ácido úrico sérico.

Los niveles de ácido úrico fueron similares en gestantes normotensas con feto femenino y masculino (Fig. 4A). Asimismo, el aumento de niveles de ácido úrico en gestantes preeclámplicas tampoco presentó diferencias entre los sexos fetales.

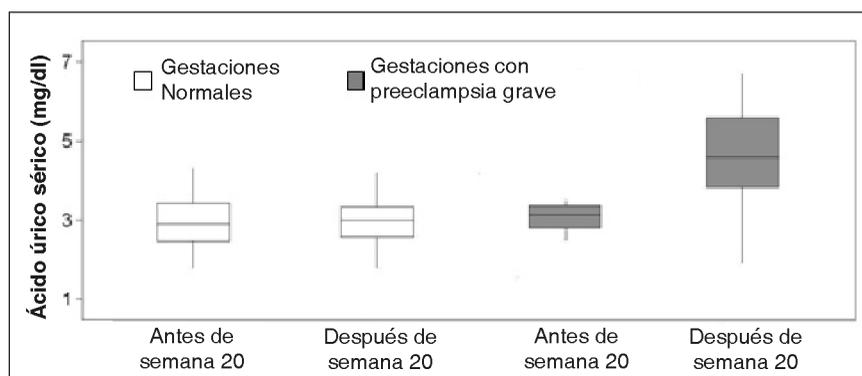


Fig. 1.- Concentración sérica de ácido úrico en las gestantes normotensas y con preeclampsia grave antes y después de la semana 20 de gestación. Evaluamos las dos etapas más críticas: antes de las 20 semanas de gestación (de la semana 4 a la 19) y después de la semana 20 de gestación (desde la semana 20 a la 25). Se observó que los niveles de ácido úrico en suero fueron similares en ambos grupos antes de la semana 20 de gestación. Sin embargo, después de la semana 20 de gestación, en las mujeres con preeclampsia grave los niveles de ácido úrico se incrementaron 1.5 veces, a pesar de que los mismos se encontraban dentro del rango de valores normales ($p < 0.001$)

Los niveles de creatinina sérica no presentaron diferencias entre sexos antes de la semana 20 de gestación en mujeres normotensas (Fig. 4B), pero sí en la segunda mitad de la gestación: las mujeres que tenían un feto masculino presentaron un nivel de creatinina menor [$(0.60 \pm 0.13$ vs. 0.49 ± 0.10) mg/dl, $p < 0.0227$].

En contraste, los niveles de creatinina en mujeres preeclámpticas no presentaron cambios asociados con el sexo fetal (Fig. 4B).

En gestantes normotensas, los niveles de urea no mostraron cambios relacionados con el sexo fetal ni con el progreso de la gestación. Sin embargo, en gestantes preeclámpticas, la uremia fue mayor para mujeres con un feto femenino, luego de la semana 20 de gestación [$(0.19 \pm 0.04$ vs. 0.26 ± 0.11) mg/dl $p < 0.0453$] (Fig. 4C).

Hay evidencias en la literatura que muestran que gestantes de fetos masculinos presentaban mayor riesgo de desarrollar PE, mientras que la mayor gravedad de la patología estaría ligada a los fetos femeninos³⁰. Nosotros observamos que en las gestantes preeclámpticas con fetos femeninos había un aumento en la concentración de urea a partir de la semana 20 de gestación que estaría vinculado con el bajo peso del recién nacido (Fig. 5).

Discusión

El ácido úrico está presente constitutivamente en las células, y su concentración sérica aumenta cuando existe daño celular. Dado que la placenta es un órgano con un recambio celular altamente dinámico, constituye una fuente rica de purinas capaz de generar ácido úrico por acción de la enzima xantina deshidrogenasa/oxidasa¹⁶.

En embarazos normotensos, observamos que los niveles de ácido úrico eran menores comparados a los valores de referencia en mujeres no embarazadas. Esta disminución puede ser explicada por la hemodilución fisiológica sumada a la reacción del ácido úrico con el peroxinitrito¹⁷, ya que el ácido úrico es un captador natural de radicales libres, y a la acción uricosúrica del estrógeno¹⁸.

Durante la primera mitad del embarazo hasta la semana 20 de gestación, no encontramos diferencias significativas entre los niveles de ácido úrico de gestantes normotensas y preeclámpticas. Sin embargo, luego de la semana 20, las concentraciones de ácido úrico aumentaron significativamente, aunque aún dentro del rango normal.

A diferencia de los resultados informados por otros autores, nuestros hallazgos no mostraron cambios tempranos en el embarazo preeclámptico. Otra diferencia que encontramos es que las concentraciones de ácido úrico en estadios tardíos son menores a las comunicadas por Powers y col.²⁵ Una posible explicación para estas discrepancias podrían ser las diferencias entre las poblaciones estudiadas, y en particular, el estado nutricional de la madre y el origen étnico. Recientemente, se ha destacado la importancia de algunos nutrientes en la fisiopatología de la PE y se ha propuesto que las dietas de mala calidad aumentarían la gravedad de este síndrome³¹⁻³³. En este trabajo estudiamos mujeres embarazadas con un nivel socioeconómico bajo y que asisten a un hospital público, que se encuentra entre el primero y el segundo cordón de pobreza en la zona suburbana de Buenos Aires. En consecuencia, su condición con respecto a la dieta podría ser deficiente afectando los niveles de ácido úrico y, en consecuencia la gravedad del síndrome. Lamentablemente,

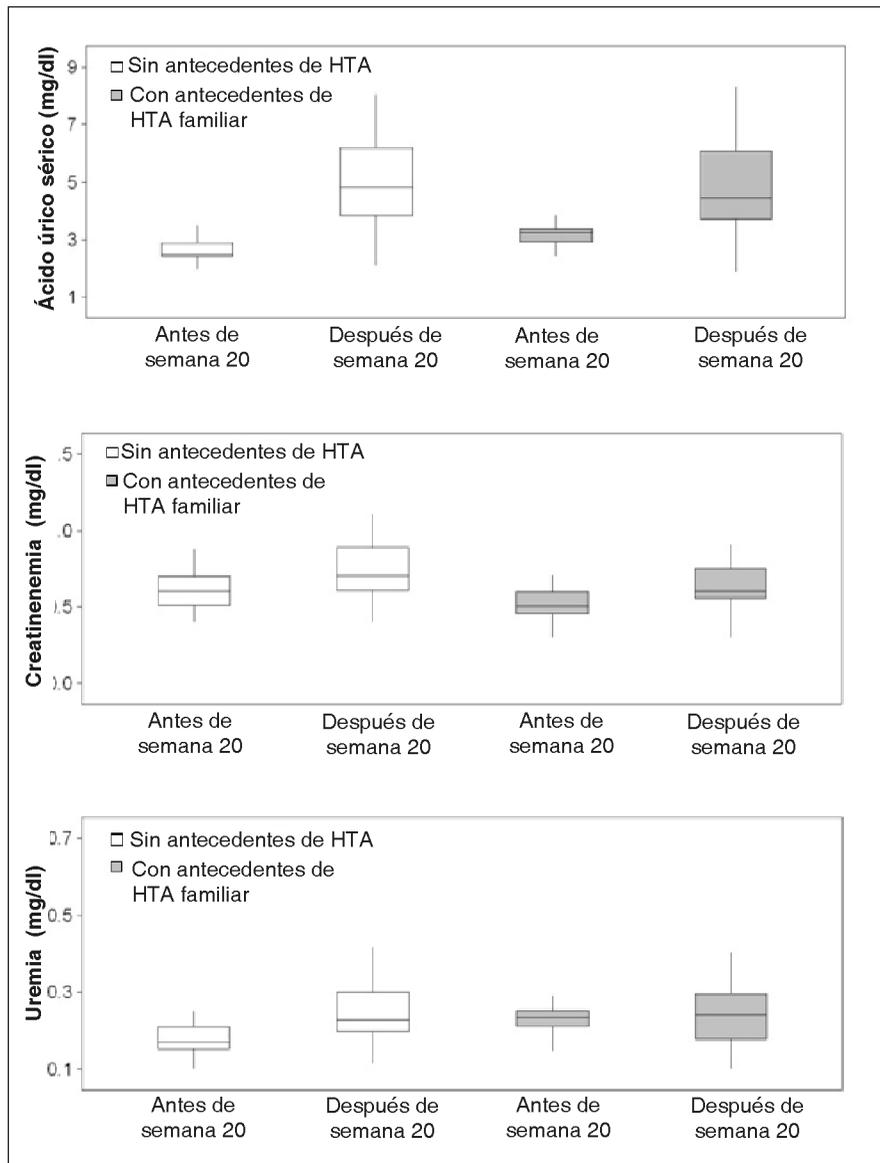


Fig. 2.- Asociación de los niveles de ácido úrico sérico, creatinemia y uremia con los antecedentes de hipertensión familiar en gestantes con preeclampsia grave. Se comparó la concentración de ácido úrico en el suero de las mujeres embarazadas con preeclampsia con (n = 37) y sin (n = 42) antecedentes de hipertensión familiar. Los valores basales de ácido úrico fueron mayores en gestantes preeclámpticas con antecedentes de hipertensión familiar comparadas con aquellas sin antecedentes de hipertensión, pero en los dos grupos el ácido úrico alcanzó los mismos niveles después la semana 20 de gestación

te, no tenemos datos de referencia que correlacionen el estado nutricional y las concentraciones de ácido úrico en la PE. Por otro lado, nuestro estudio se llevó a cabo en mujeres hispanas blancas. Se ha informado que las mujeres hispanas tenían un menor riesgo de desarrollar PE en comparación con las mujeres no hispanas³⁴⁻³⁷, lo que también explicaría las diferencias con los resultados de Powell y col.

Cuando analizamos el comportamiento del ácido úrico a lo largo de la gestación, encontramos que el aumento

abrupto en la semana 20 de gestación siempre precedió a los signos y síntomas de la enfermedad y no puede ser atribuido a la disfunción renal, ya que los niveles de uremia y creatinemia no reflejaban compromiso renal. Además, observamos que los recién nacidos de gestantes preeclámpticas que presentaban altos niveles de ácido úrico tuvieron bajo peso que se asociaría con restricción del crecimiento. Por lo tanto, estos resultados sugieren que el aumento de ácido úrico en los embarazos con PE podría estar vinculado a una implantación anómala, que

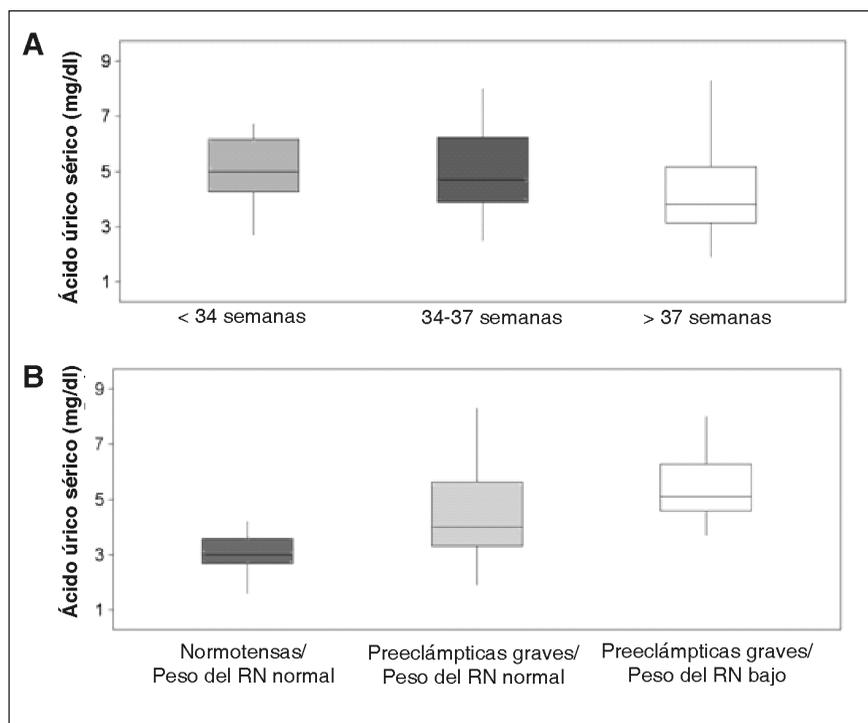


Fig. 3.– A) Asociación de la concentración sérica de ácido úrico y el establecimiento de la preeclampsia. Las gestantes preeclámpticas se dividieron en 3 subgrupos según el momento en que se instalaron los síntomas clínicos. a) antes de la semana 34 de gestación (n = 22), b) entre la semana 34 y 37 de gestación (n = 28) y c) a término (n = 29). En todos los casos, la concentración de ácido úrico en suero no cambió de manera significativa, lo que sugiere que no estaría asociado con la aparición de los síntomas clínicos de la preeclampsia

B) Concentración de ácido úrico y peso del recién nacido (RN). Se analizaron las concentraciones de ácido úrico en a) mujeres embarazadas normotensas que dieron a luz a un recién nacido con peso normal (n = 60), b) las mujeres con preeclampsia grave que dieron a luz a un recién nacido de peso normal (n = 46), y C) las mujeres con preeclampsia grave que dieron a luz a un recién nacido de bajo peso (n = 33). Se encontró que las concentraciones más altas de ácido úrico sérico se asociaban con el bajo peso del recién nacido (p < 0.01)

daría lugar a una interfaz materno-fetal relativamente hipóxica, que conduciría a una insuficiencia placentaria.

Está bien documentado que en la PE existen alteraciones en la angiogénesis, escaso desarrollo en la vasculatura feto-placentaria, así como también un aumento de la formación de especies reactivas del oxígeno^{38, 39}. Esta placenta isquémica podría llevar a cabo un aumento del recambio de tejido trofoblástico, lo que resultaría en un aumento de la degradación de ATP a monofosfato de adenina que, en ausencia de oxígeno, no podría ser reciclado a ATP y, finalmente, su exceso sería degradado a ácido úrico⁴⁰. Este postulado es consistente con el aumento de adenosina observado en la placenta de pacientes con PE⁴¹.

En este estudio también se evaluó la asociación entre los niveles de ácido úrico y el sexo del feto. Se sabe que existe una relación entre los esteroides sexuales y los niveles de ácido úrico en plasma y orina⁴². Nicholls y

col. han informado una relación inversa entre los niveles séricos de ácido úrico y los estrógenos, lo que produce una disminución de la concentración de ácido úrico en plasma a través de un efecto uricosúrico¹⁸. Otros autores han demostrado que la testosterona provoca un aumento significativo en los niveles de ácido úrico plasmático lo que indicaría una relación entre el ácido úrico y las hormonas sexuales⁴³. Por el contrario, en este trabajo nuestros hallazgos evidenciaron que no existe una relación entre la concentración de ácido úrico y el sexo del feto. Sin embargo, observamos cambios en la urea y la creatinina asociados al sexo fetal, aunque los niveles estuvieron siempre dentro de los rangos normales. En embarazos normotensos con feto masculino encontramos que la creatininemia disminuyó después de la semana 20 de gestación, mientras que la uremia aumentó asociada al feto con sexo femenino después de la semana 20 en gestaciones preeclámpticas. También observamos que

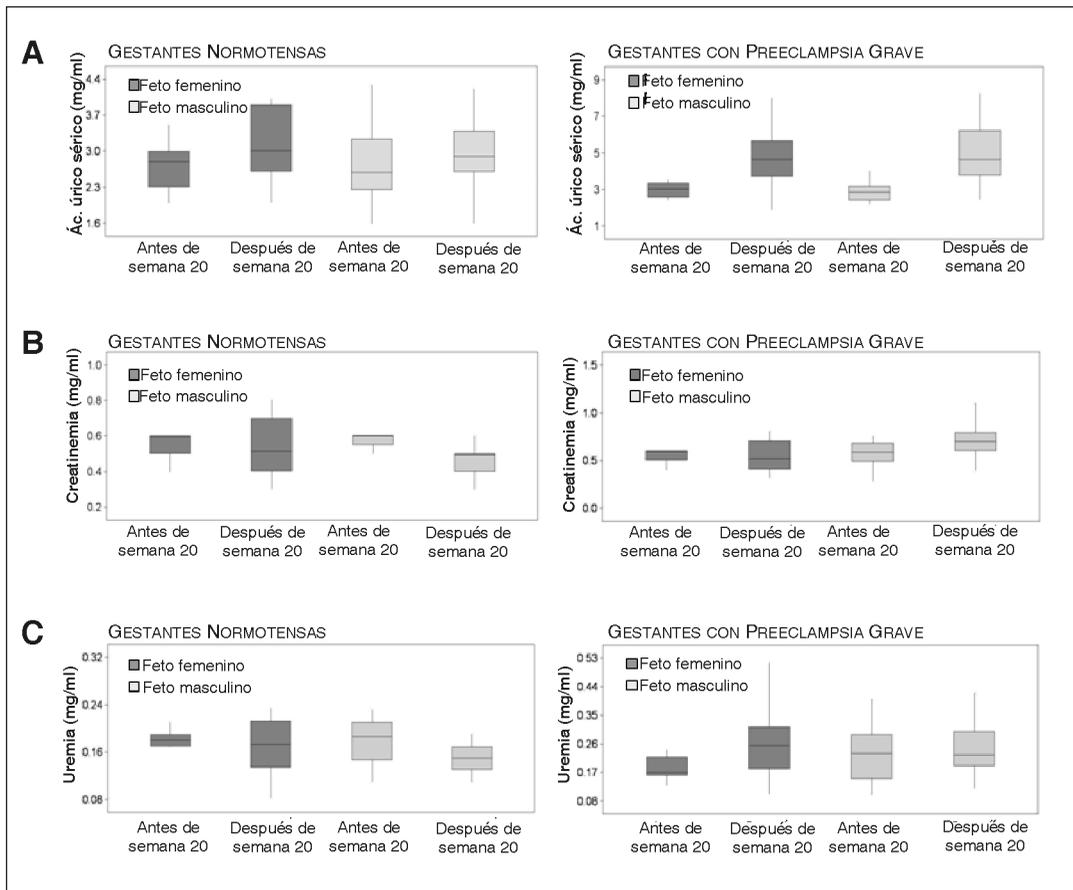


Fig. 4.– **A) Ácido úrico sérico y sexo fetal.** No encontramos cambios en los niveles de ácido úrico sérico entre fetos femeninos y masculinos tanto en gestantes normotensas como con preeclampsia grave. Note que las escalas de los ejes “y” son diferentes.
B) Creatinemia y sexo fetal. Antes de la semana 20 de gestación en mujeres normotensas la creatinina sérica fue similar entre las mujeres que gestaban un feto masculino de aquellas que gestaban uno femenino. Sin embargo, luego de la semana 20 de gestación la creatininemia disminuyó en mujeres que gestaban un feto masculino ($p < 0.0227$). En contraste los niveles de creatinina sérica no fueron diferentes en gestantes con preeclampsia grave en relación al sexo fetal.
C) Uremia y sexo fetal. No encontramos cambios en los niveles séricos de urea en gestantes normotensas en relación al sexo fetal a lo largo de la gestación. Sin embargo, en gestantes con preeclampsia grave, la uremia aumentó en mujeres que gestaban un feto femenino después de la semana 20 de gestación ($p < 0.0453$).

este aumento en la concentración de urea después de la semana 20 de gestación se relacionaba con fetos femeninos de bajo peso. Aunque algunos autores informaron que el sexo masculino del feto tendría mayor probabilidad de desarrollar PE, el sexo femenino sería el responsable de los cuadros más graves de esta patología³⁰. Sin embargo, se necesitarán más estudios para evaluar si las hormonas sexuales están involucradas en estos cambios.

En lo que respecta a los antecedentes maternos, encontramos que la hipertensión familiar sería el factor más frecuente que predispone al desarrollo de PE. A pesar de que los niveles de ácido úrico alcanzaron los mismos valores después de la semana 20 de gestación, en las gestantes preeclámpticas con antecedentes de hipertensión familiar los niveles basales fueron más

altos comparados con aquellas sin antecedentes de hipertensión. Sin embargo, no se encontraron pruebas que indiquen una relación directa entre la hipertensión familiar y la gravedad de la enfermedad.

En consecuencia, el aumento de ácido úrico observado en mujeres con PE podría ser considerado uno de los eventos más tempranos en el desarrollo de este síndrome, y por lo tanto, los cambios en sus concentraciones, incluso cuando su valor se encuentre dentro los rangos normales, podría ser útil para definir una población que presente mayor riesgo de desarrollar PE antes de la aparición de la enfermedad.

Recientemente, Thangaratnam y col.²⁸ concluyeron que el ácido úrico es un predictor pobre en el control de las complicaciones de la PE²⁷. En contraste, varios

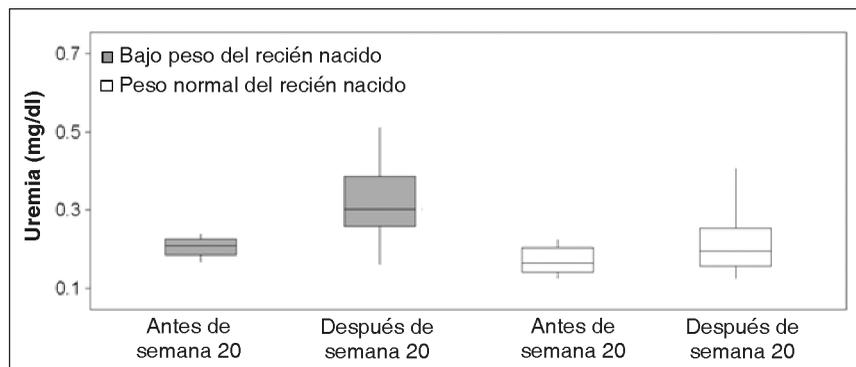


Fig. 5.- Asociación de la uremia al bajo peso del recién nacido de sexo femenino. Se comparó el aumento de la concentración de urea en mujeres con preeclampsia grave que dieron a luz a un recién nacido de sexo femenino. Se encontró que el aumento de la concentración de urea después de la semana 20 de gestación se relacionó con un recién nacido de bajo peso (< 2000 g)

autores han seguido haciendo hincapié en la importancia del ácido úrico como un indicador de pronóstico de la gravedad de la PE^{13,23}.

En la actualidad, muchas moléculas como s-endoglina o s-Flt-1/PlGF se proponen como biomarcadores de la preeclampsia⁴⁴, pero la determinación clínica de estos biomarcadores requiere tecnologías costosas y sofisticadas. La puesta en práctica de estas pruebas como práctica médica habitual en todas las mujeres embarazadas parece no ser viable, en particular en los países en desarrollo de América Latina, Asia o África, con un entorno socioeconómico de bajos recursos. Debido a esto, y en virtud de la necesidad de control de las enfermedades no transmisibles, en este trabajo sugerimos que un aumento en los niveles de ácido úrico, documentado por dos mediciones una antes y otra después de la semana 20 de gestación, podría ser útil para identificar a las gestantes con factores de riesgo de desarrollar PE, quienes requerirán un abordaje clínico diferencial. Cuanto antes se detecte y confirme la enfermedad mejor será el pronóstico materno y fetal. De esta manera, proponemos que la determinación de los niveles de ácido úrico podría ser un indicador alternativo de bajo costo para determinar gestantes que están en riesgo de desarrollar PE. Así, la monitorización de los niveles de ácido úrico podría ayudar en el tratamiento de la enfermedad.

También sugerimos que cambios en las concentraciones de ácido úrico podrían deberse a alteraciones en su metabolismo desde las etapas iniciales del establecimiento de la PE. De esta manera, nuestros resultados proponen re-evaluar el papel del ácido úrico en la etiología de esta enfermedad. Más estudios se necesitarán para aportar nuevos conocimientos sobre la patogenia de la PE y el rol del ácido úrico en la misma.

Agradecimientos: A la Sras. María A. Ortiz, Mirta H. Núñez y Liliانا Carballo, de la Unidad de Estadística del Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, por sus aportes fundamentales en este trabajo.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Villar J, Say L, Gülmezoglu M, et al. Eclampsia and preeclampsia: a worldwide health problem since 2000 years. In: Critchley HOD, Poston L, Walker JJ, editors, Hypertension in pregnancy, Proceedings of the Forty-fifth Study Group of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). London: RCOG Press, 2003, p 189-207
- World Health Organization. World Health Report: Make Every Mother, and Child Count. Geneva: http://www.who.int/whr/2005/whr2005_en.pdf. World Health Org, 2005.
- Hypertension in pregnancy: The management of hypertensive disorders during pregnancy. NICE clinical guideline 107. Developed by the National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Issue date: August 2010.
- Cudihy D, Lee RV. The pathophysiology of pre-eclampsia: current clinical concepts. *J Obstet Gynaecol* 2009; 29: 576-82.
- Young BC, Levine RJ, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. *Annu Rev Pathol* 2010; 5: 173-92.
- Goetzinger KR, Singla A, Gerkowicz S, Dicke JM, Gray DL, Odibo AO Predicting the risk of pre-eclampsia between 11 and 13 weeks' gestation by combining maternal characteristics and serum analytes, PAPP-A and free β -hCG. *Prenat Diagn* 2010; 30: 1138-42.
- Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, et al. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 58.e1-8.
- Kane SC, da Silva Costa F, Brennecke S. First Trimester Biomarkers in the Prediction of Later Pregnancy Complications. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 807196.
- Slemmons J, Bogert L. The uric acid content of maternal and fetal blood. *J Biol Chem* 1917; 32: 63-9.

10. Lancet M, Fisher IL. The value of blood uric acid levels in toxemia of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1956; 63: 116-9.
11. Lind T, Godfrey KA, Otun H, Philips PR. Changes in serum uric acid concentrations during normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91:128-32.
12. Redman CW, Beilin LJ, Bonnar J, Wilkinson RH. Plasma-urate measurements in predicting fetal death in hypertensive pregnancy. *Lancet* 1976; 1: 1370-
13. Hawkins TL, Roberts JM, Mangos GJ, Davis GK, Roberts LM, Brown MA Plasma uric acid remains a marker of poor outcome in hypertensive pregnancy: a retrospective cohort study. *BJOG* 2012; 119: 484-92.
14. Laughon SK, Catov J, Powers RW, Roberts JM, Gandley RE. First trimester uric acid and adverse pregnancy outcomes. *Am J Hypertens* 2011; 24: 489-95.
15. Bainbridge SA, Roberts JM Uric acid as a pathogenic factor in preeclampsia. *Placenta* 2008; 29: S67-72.
16. Many A, Hubel CA, Roberts JM. Hyperuricemia and xanthine oxidase in preeclampsia, revisited. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 288-91.
17. Hooper DC, Spitsin S, Kean RB, et al. Uric acid, a natural scavenger of peroxynitrite, in experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 675-80.
18. Nicholls A, Snaith ML, Scott JT. Effect of estrogen therapy on plasma and urinary levels of uric acid. *BMJ* 1973; 1: 449-51.
19. Boyle JA, Campbell S, Duncan AM, Greig WR, Buchanan WW. Serum uric acid levels in normal pregnancy with observations on the renal excretion of urate in pregnancy. *J Clin Pathol* 1966; 19: 501-3.
20. Carter J, Child A. Serum uric acid levels in normal pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1989; 29: 313-4
21. Nwagha UI, Ejezie FE, Iyare EE. Evaluation of serum uric acid levels in normal pregnant Nigerian women. *Niger J Clin Pract* 2009; 12: 83-6.
22. Dunlop W, Davison JM. The effect of normal pregnancy upon the renal handling of uric acid. *Br J Obstet Gynaecol* 1977; 84:13-21.
23. Chesley L, Williams L. Renal glomerular and tubular function in relation to the hyperuricemia of preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1945; 50: 367-75.
24. Roberts JM, Bodnar LM, Lain KY, et al. Uric acid is as important as proteinuria in identifying fetal risk in women with gestational hypertension. *Hypertension* 2005; 46: 1263-9.
25. Powers RW, Bodnar LM, Ness RB, et al. Uric acid concentration in early pregnancy among preeclamptic women with gestational hyperuricemia at delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 160.
26. Escudero C, Bertoglia P, Muñoz F and Roberts JM. Purinas y ácido úrico en pre-eclampsia: interacciones fisiopatológicas y proyecciones en investigación. *Rev Méd Chile* 2013; 141, 895-902.
27. Williams KP, Galerneau F. The role of serum uric acid as a prognostic indicator of the severity of maternal and fetal complications in hypertensive pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can* 2002; 24: 628-32.
28. Thangaratnam S, Ismail KM, Sharp S, Coomarasamy A, Khan KS. Accuracy of serum uric acid in predicting complications of pre-eclampsia: a systematic review. *BJOG* 2006; 113: 369-78.
29. Guía para el diagnóstico y tratamiento de la Hipertensión en el embarazo. En: http://www.msal.gov.ar/promin/archivos/pdf/Guia_Hipertension.pdf. Ministerio de Salud de la Nación, año 2010.
30. Elsmén E, Källén K, Marsál K, Hellström-Westas L. Fetal gender and gestational-age-related incidence of preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85: 1285-91.
31. Cnattingius S, Bergstrom R, Lipworth L, Kramer MS. Prepregnancy weight and the risk of adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 1998; 338: 147-52.
32. Barger MK. Maternal nutrition and perinatal outcomes. *J Midwifery Womens Health* 2010; 55: 502-11.
33. Xu H, Shatenstein B, Luo ZC, Wei S, Fraser W. Role of nutrition in the risk of preeclampsia. *Nutr Rev* 2009; 67: 639-57.
34. Anastasiadis P, Tsikouras P, Galazios G, et al. Hypertensive disorders in pregnancy: risk factors and epidemiologic analysis. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2007; 34: 154-8.
35. Bodnar LM, Catov JM, Roberts JM. Racial/ethnic differences in the monthly variation of preeclampsia incidence. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 324.e1-5.
36. Caughey AB, Stotland NE, Washington AE, Escobar GJ. Maternal ethnicity, paternal ethnicity, and parental ethnic discordance: predictors of preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 156-61.
37. Yeo S, Wells PJ, Kieffer EC, Nolan GH. Preeclampsia among Hispanic women in a Detroit health system. *Ethn Dis* 2007; 17: 118-21.
38. Roberts JM, Taylor RN, Goldfien A. Endothelial cell activation as a pathologic factor in preeclampsia. *Semin Perinatol* 1991; 15: 86-93.
39. Myatt L, Webster RP. Vascular biology of preeclampsia. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 375-84.
40. Hassoun PM, Yu FS, Shedd AL, Zulueta JJ, Thannickal VJ, Lanzillo JJ, Fanburg BL. Regulation of endothelial cell xanthine dehydrogenase/xanthine oxidase gene expression by oxygen tension. *Am J Physiol* 1994; 266: 163-71.
41. Maguire MH, Westermeyer FA, King CR. Measurement of adenosine, inosine and hypoxanthine in human term placenta by reverse phase high performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1986; 380: 55-66.
42. Antón FM, García Puig J, Ramos T, González P, Ordás J. Sex differences in uric acid metabolism in adults: evidence for a lack of influence of estradiol-17 beta (E2) on the renal handling of urate. *Metabolism* 1986; 35: 343-8.
43. Marinello E, Leoncini R, Terzuoli L, Vannoni D, Porcelli B, Resconi G. Effect of testosterone on purine nucleotide metabolism in rat liver. *Horm Metab Res* 2004; 36: 614-9.
44. Anderson UD, Olsson MG, Kristensen KH, Åkerström B, Hansson SR. Review: Biochemical markers to predict preeclampsia. *Placenta* 2012; 33: S42-7.