

Uricosuria neonatal. Su relación con la uricemia materna

MC Martha Medina-Escobedo,^{1,2} MC Gabriel Sánchez-Buenfil,¹ QFB Jorge Salha-Villanueva,²
MC Carolina Medina-Escobedo,³ QFB Efraín Gala-Trujano²

RESUMEN

Antecedentes: Observaciones periódicas han mostrado ácido úrico urinario elevado, en recién nacidos sanos de Yucatán; por ello se halló conveniente determinar el origen de este problema.

Objetivo: Conocer la relación entre la uricemia materna y los niveles séricos y urinarios de ácido úrico del recién nacido.

Material y Métodos: Previa aprobación por el Comité de Investigación de un Hospital General, se efectuó un estudio de correlación en 67 binomios madre-hijo aparentemente sanos. A las madres (M) y sus respectivos recién nacidos (RN) se les determinó ácido úrico en suero (AUs) y la uricosuria corregida por la filtración glomerular (AUuFG). Se utilizó la prueba de correlación de Spearman para determinar la intensidad de la relación entre las variables. El tamaño de la muestra se calculó considerando un valor de $r = 0.3$, $\alpha = 0.05$ y $\beta = 0.20$, con un valor significativo de $p < 0.05$.

Resultados: AUsM 4.84 ± 0.97 mg/dL, AUsRN 5.03 ± 1.06 mg/dL, AUuFGM 0.56 ± 0.18 mg/dL, AUuFGRN 2.56 ± 0.84 mg/dL. La prueba de correlación entre AUsM:AUsRN mostró una $r_s = 0.34$ ($p = 0.005$); AUsM:AuFGRN, el valor de $r_s = 0.12$ ($p = 0.33$) y para AUsRN: AUuFGRN $r_s = 0.15$ ($p = 0.22$).

Conclusiones: Sólo el 13% de la uricemia del RN está relacionada con la uricemia materna; la uricosuria en los neonatos es mayor a lo descrito por otros autores.

Palabras clave: Uricosuria, recién nacido, uricemia, embarazo.

ABSTRACT

Introduction: Some studies have shown hyperuricosuria in healthy newborns in the state of Yucatan, Mexico. For this reason it was found necessary to determine the origin of this problem.

Objective: To know the relationship between maternal uricemia and blood and urinary uric acid levels in newborns.

Methods: After approval by the Hospital Research Ethics Committee a correlation study was done in 67 apparently healthy mother-child binomials. Blood uric acid (bUA) and glomerular filtration corrected urinary uric acid (GFuUA) – uricosuria – were determined for mothers (M) and their newborns (NB). A Spearman correlation test was done to determine the relation between the variables. Sample size was calculated using values of $r = 0.3$, $\alpha = 0.05$ and $\beta = 0.20$, with a significance value of $p < 0.05$.

Results: MbUA = 4.84 ± 0.97 mg/dL; NBbUA = 5.03 ± 1.06 mg/dL; MGFuUA = 0.56 ± 0.18 mg/dL; NBGFuUA = 2.56 ± 0.84 mg/dL. The correlation tests showed $r_s = 0.34$ ($p = 0.005$) for MbUA:NBbUA; $r_s = 0.12$ ($p = 0.33$) for MbUA:NBGFuUA; and $r_s = 0.15$ ($p = 0.22$) for NBbUA:NBGFuUA.

Conclusions: Only 13% of uricemia in newborns was related to maternal uricemia and the latter had no relation to uricosuria in newborns. Uricosuria in neonates was higher than levels reported previously.

Key words: Newborn, uricosuria, uricemia, pregnant woman.

1 Departamentos de Pediatría y Ginecología, Hospital General "Dr. Agustín O'Horán", Servicios de Salud de Yucatán.

2 Laboratorio de Investigación, Hospital General "Dr. Agustín O'Horán", Servicios de Salud de Yucatán.

3 Coordinación Delegacional de Investigación en Salud, Delegación Yucatán, Instituto Mexicano del Seguro Social. Este proyecto fue financiado por la Fundación Mexicana para la Salud Capítulo Peninsular A.C.

Correspondencia: M en C. Martha Medina Escobedo. Departamento de Investigación, Hospital General O'Horán, SSY. Av. Itzáes por Jacinto Canek s/n, Col. Centro. C.P. 97000. Teléfono y Fax: (01) 999 9238673. E-mail: marthamedinaescobedo@hotmail.com
Recibido: junio, 2007. Aceptado: octubre, 2007.

En la mujer embarazada ocurren cambios hemodinámicos importantes en el sistema urinario; el flujo plasmático renal aumenta en el primer trimestre hasta 836 mL/min, y disminuye en forma lenta al final de la gestación, cuando los valores son semejantes a los de la mujer no gestante (600 mL/min); estos cambios se han atribuido al aumento en las concentraciones de lactógeno placentario así como del gasto cardíaco, aunque se desconocen las verdaderas causas.¹

El aumento del filtrado glomerular hacia la 16^a semana de embarazo es entre 150 y 180 mL/min. El

incremento en la filtración glomerular, superior al 50%, se mantiene hasta la semana 32 de la gestación, para luego alcanzar al término, cifras semejantes a las de la mujer no gestante.²

El aumento de la filtración glomerular en la mujer gestante causa variaciones en los niveles plasmáticos de ácido úrico, que disminuyen cuando aumenta la filtración glomerular en una fase temprana del embarazo. Durante el segundo trimestre oscilan entre 2.5 y 4 mg/dL en comparación con un nivel de 4 a 6 mg/dL en ausencia de embarazo. Esta reducción se debe al aumento del índice de filtración glomerular y a la disminución de la reabsorción fraccional del ácido úrico a nivel de los túbulos renales. Sin embargo, al disminuir la filtración glomerular en el tercer trimestre, la uricemia se eleva a niveles aún más altos que los de la mujer no gestante.¹ Todos los cambios que ocurren en el sistema urinario de la mujer embarazada causan modificaciones en las concentraciones séricas de electrolitos y solutos.³

Debido a que la mayor función excretora en el feto se realiza por la placenta, los niveles de creatinina y urea del recién nacido se relacionan con la urea y creatinina maternas. Puesto que toda la circulación materna pasa por la placenta, podría pensarse que modificaciones en los electrolitos y solutos séricos de la madre explicarían las variaciones en las concentraciones séricas y urinarias de los mismos en el feto.^{4,5}

La filtración glomerular en el feto tiene pequeñas modificaciones hasta la semana 34, momento en el que aumentan rápidamente, en forma no lineal: de 2 mL/h a las 20 semanas, a 26 mL/h al término del embarazo.⁴

La tasa de creatinina sérica (Crs) es un indicador confiable de la filtración glomerular en el neonato; se encuentra elevada al nacer y es el reflejo de la Crs materna; disminuye progresivamente hasta 0.4 ± 0.002 mg/dL, al quinto día de vida extrauterina en los recién nacidos de término.⁵

La filtración glomerular en el recién nacido (RN), se modifica cuando existen trastornos pulmonares y se refleja en la excreción de ácido úrico; inclusive la uricosuria se considera como marcador de asfixia neonatal.^{6,7}

En México algunas poblaciones de RN sanos, tienen uricosuria mayor a la que se considera normal. Algu-

nas publicaciones refieren diferente la frecuencia de cristales de ácido úrico en la orina de RN de grupos de características similares, de distintas zonas geográficas de México: 20 % en RN de Yucatán vs 0.33 en RN del Estado de México. El número de cristales de ácido úrico no está relacionado con la uricosuria.^{8,9}

Debido a que el aumento en la excreción de ácido úrico puede tener implicaciones clínicas graves a largo plazo, es necesario determinar los factores que modifican la uricosuria en el RN; hasta ahora se desconoce la relación entre la uricemia materna y la uricosuria neonatal.

MATERIAL Y MÉTODOS

El proyecto fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética del Hospital General O'Horán de los Servicios de Salud de Yucatán, con número de registro CIE-004-1-02. Se realizó en las áreas de tococirugía y neonatología, con un diseño observacional, transversal, prospectivo y descriptivo, con objeto de establecer la relación entre la uricemia materna y la uricemia y uricosuria neonatal, bajo los siguientes criterios de inclusión: mujeres embarazadas con edad gestacional de 37 a 42 semanas, atendidas de parto o cesárea en el hospital donde se efectuó el estudio y con recién nacidos sanos, de término corroborado por el criterio de Capurro, cuyas madres hayan sido incluidas en el estudio previo al parto.

No se incluyeron mujeres embarazadas con enfermedad crónica o metabólica previa o que cursaron con enfermedad hipertensiva debida al embarazo; productos con malformaciones congénitas aparentes o padecimientos graves; madres cuyos productos murieron, fueron prematuros o sufrieron asfixia neonatal. Se excluyeron también los casos en los que no se completaron las determinaciones de laboratorio por muestras hemolizadas o contaminadas, o con cifras de creatinina sérica mayor a 1.5 mg/dL ya fuera en la madre o en el producto.

Una vez determinada la inclusión de la madre al estudio y previa firma del consentimiento informado al ingreso, previo al parto, se le tomó una muestra sanguínea de 5 mL y una muestra de orina obtenida, previo aseo del área genital, mediante sonda Nellaton. Posterior al nacimiento del producto, se solicitó la

firma del consentimiento informado para incluir en el estudio al recién nacido; de éste, se obtuvo una muestra de orina, previo aseo, mediante una bolsa colectora, durante las primeras 24 horas de vida extrauterina; una vez obtenida la muestra de orina se le tomó una muestra de sangre. A la madre y al RN se les determinaron creatinina y ácido úrico en suero y orina. Todas las muestras se procesaron en las siguientes 2 horas posteriores a su colección en el Laboratorio de Investigación del Hospital sede del proyecto; este laboratorio lleva a cabo un estricto control de calidad interno y pertenece a un programa de evaluación de control de calidad externo.

El procedimiento empleado para la determinación de las variables de estudio fue:

a) Para muestras urinarias: se homogeneizó la muestra y se tomó una alícuota de 12 mL; se efectuó análisis químico con tira reactiva para descartar aquellas muestras sugestivas de problema urinario; se centrifugaron a 2000 rpm durante cinco minutos, con el sobrenadante de las muestras centrifugadas se efectuaron las pruebas para ácido úrico y creatinina en un equipo semiautomático Spec 310 (Abbot) utilizando reactivos marca Biosystem (Abbot), el informe se dio en mg/dL.

b) Para muestras séricas: se centrifugaron las muestras a 3500 rpm durante diez minutos; en el suero, se efectuaron las pruebas para ácido úrico y creatinina empleando mismo equipo y reactivos que para las muestras urinarias.

Las variables estudiadas fueron: creatinina sérica (Crs), ácido úrico sérico (AUs) y la excreción de ácido úrico corregido por la filtración glomerular (AUuFG), en la madre y en el recién nacido (M y RN respectivamente). La creatinina urinaria (Cru) y el ácido úrico urinario (AUu) se determinaron para poder obtener el índice AUuFG; este último se calculó empleando la fórmula: $AUuFG = (AUu \times Crs) / Cru$.

El tamaño de la muestra se calculó con base en una r esperada de 0.3, un valor α unilateral de 0.5 y un valor β de 0.20.¹⁰

Los resultados se capturaron en una base de datos SPSS versión 11.0 para Windows, con la cual se efectuó el análisis estadístico. Debido a que la distribución de los datos no fue la de una curva normal, se empleó la prueba de Correlación de Spearman para determinar

la intensidad de la relación entre la uricemia materna y la uricemia y uricosuria de los RN; se consideró como significativo un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se obtuvieron muestras séricas y urinarias de la población en estudio, 67 binomios madre-hijo. La edad promedio de las madres fue de 24.3 ± 6.2 años. El peso de los recién nacidos fue $3,132 \pm 311$ g con límites entre 2,500 y 3,920 g; la talla 51 ± 2 cm con límites entre 45 y 55 cm; la edad gestacional 39.1 ± 0.9 semanas con límites entre 37 y 41 semanas. Las estadísticas descriptivas de las variables estudiadas en el binomio madre-hijo se presentan en el cuadro 1.

Cuadro 1. Estadística descriptiva de las variables estudiadas en el binomio madre-hijo

Parámetro	Madre n= 67 $x \pm ds$	Recién Nacido n= 67 $x \pm ds$
Creatinina sérica (mg/dL)	0.89 \pm 0.15	1.08 \pm 0.24
Ácido úrico sérico (mg/dL)	4.84 \pm 0.97	5.03 \pm 1.06
AUCrFG* (mg/dLFG)	0.56 \pm 0.18	2.56 \pm 0.84

*Excreción urinaria de ácido úrico por dL de filtración glomerular.

El 47.8% (32) de los nacimientos fueron partos eutócicos y el 52.2% (35) fueron obtenidos por cesárea; el 58.2% (39) de los RN fueron del sexo masculino y el 41.8% (28) del femenino. Los resultados de la prueba de correlación de Spearman para establecer la relación entre las variables séricas de las madres, con las séricas y urinarias de los RN se muestra en el cuadro 2.

Cuadro 2. Resultados del análisis estadístico para determinar la relación entre las variables séricas y urinarias del binomio madre-hijo

Variables relacionadas	Valor de r_s	p^*
AUsM:AUsRN	0.34	0.005
AUsM:AuFGM	0.12	0.33
AUsRN:AuFGRN	0.15	0.22

AUsM = ácido úrico sérico materno, AUsRN = ácido úrico sérico del recién nacido, AuFGM = ácido úrico urinario de la madre, AuFGRN = ácido úrico urinario del recién nacido.

*Coeficiente de correlación de Spearman, valor de p significativo < 0.05 .

DISCUSIÓN

En las diferentes etapas del embarazo ocurren variaciones en el flujo plasmático renal y la velocidad de filtración glomerular que modifican las concentraciones de diversos componentes séricos y urinarios.¹

El cuadro 1 muestra las cifras de creatinina sérica en los binomios madre-hijo estudiados. Los niveles séricos de ácido úrico observados en las embarazadas (4.84 ± 0.97 mg/dL) y los RN (5.03 ± 1.06 mg/dL) del estudio fueron similares a lo descrito en la literatura.^{1,11}

No existen informes de los valores normales de AUuFG en embarazadas. En adultos se refiere como valor normal, 0.40 ± 0.09 mg/dLFG;^{12,13} si se considera que en el tercer trimestre del embarazo disminuyen la filtración glomerular y la depuración de algunas sustancias, se esperaría encontrar cifras de uricosuria más bajas que las de la población no gestante. Los hallazgos (0.56 ± 0.18 mg/dLFG) muestran que la uricosuria materna en la población de estudio es ligeramente superior a lo referido en la literatura; sin embargo, deben efectuarse más estudios para determinar la excreción normal en mujeres embarazadas.

En el caso de los RN, un estudio de características similares a los incluidos en este artículo, evaluó la uricosuria mediante el índice AU:Cr y halló que es mayor en los RN de Yucatán (1.52 ± 0.71 mg/mg) comparada con lo publicado a nivel internacional (0.72 ± 0.39 mg/mg).^{7,8} En este trabajo la excreción de ácido úrico se determinó en función de la filtración glomerular y más confiable que el índice AU:Cr. Los resultados muestran que los valores obtenidos en la población de estudio son mayores a lo referido en la literatura (2.56 ± 0.84 mg/dLFG contra 1.69 ± 0.84 mg/dLFG),¹² lo que concuerda con otros estudios.

Considerando que la uricemia materna es un factor relacionado con la uricemia y uricosuria de los RN, se aplicó la prueba de correlación de Spearman para establecer la intensidad de la relación entre éstas; se obtuvieron valores de $r_s = 0.34$ y 0.12 respectivamente; esto indica que el 13% de la uricemia del RN se relaciona con la uricemia materna y que no hay relación entre ésta y la uricosuria neonatal. Al relacionar la uricemia con la uricosuria del RN (AU:RN:AuFG:RN), no se observó relación entre las variables ($r_s = 0.15$, $p = 0.22$), ver cuadro 2.

Las observaciones en los binomios estudiados sugieren que las embarazadas tienen mayor excreción de ácido úrico que la esperada, situación que debe ser estudiada más a fondo. Se confirma la diferencia en la excreción de ácido úrico en la orina de los neonatos comparados con lo referido en la literatura. Además, la uricosuria de los neonatos no está relacionada con la uricemia materna, con la del propio RN o con ambas.

Estos hechos son importantes ya que la litiasis urinaria (LU) es frecuente en algunas áreas de México, como Yucatán, área endémica de LU donde el 57% de los lactantes tiene hiperuricosuria. Por otro lado, la hiperuricosuria es un trastorno metabólico frecuente en diversas enfermedades que se acompañan de litiasis.^{13,14}

En consecuencia, es relevante el estudio de la excreción de ácido úrico en etapas tempranas de la vida. Cillo y cols. evaluaron los elementos litogénicos en orina de RN sanos y hallaron que la media del índice AU:Cr fue 1.10 ± 0.10 mg/mg, valores inferiores a los obtenidos en este trabajo, empleando el mismo índice (2.38 ± 0.7 mg/mg).¹⁵

Conviene continuar haciendo estudios para identificar las causas del incremento en la excreción de ácido úrico en los RN de Yucatán y efectuar investigaciones en mujeres embarazadas para determinar los valores de referencia de la excreción de ácido úrico y las implicaciones clínicas de los hallazgos.

REFERENCIAS

1. Adams M, Keeganth K. Cambios fisiológicos durante el embarazo normal. En: Gleicher, editor. Tratamiento de las Complicaciones Clínicas del Embarazo. 3a ed. Panamericana. México 2000;pp28-45.
2. Rojas L, Jiménez L. Exámenes de laboratorio frecuentemente utilizados en el estudio clínico de las pacientes obstétricas. En: Ahued J, Fernández C, editores. Ginecología y Obstetricia Aplicadas. 2ª ed. Manual Moderno. México 2003;pp205-32.
3. Gonzalo A. La placenta como órgano de intercambio. En: Schwartz R. Obstetricia. 5ª ed. Ateneo. Argentina 2001;pp17-23.
4. Jenik A, Ramírez J, Ferraris J. Función renal en el recién nacido. En: Ceriani, Cernadas, editores. Neonatología Práctica. 3ª ed. Panamericana. México 1999;pp423-33.
5. Rodríguez J, Vallo A. Función renal y su estudio y maduración del riñón neonatal. En: Gordillo-Paniagua G, editores. Nefrología Pediátrica. 2ª ed. Mosby. España 1995;pp27-66.
6. Chen HJ, Yau KI, Tsai KS. Urinary uric acid/creatinine ratio as an additional marker of perinatal asphyxia. J Formos Med Assoc 2000;99:771-4.

7. Akisu M, Kultursay N. Value of the urinary uric acid to creatinine ratio in term infants with perinatal asphyxia. *Acta Paediatr Jpn* 1998;40:78-81.
8. Medina EM, Villanueva JS, Cisneros ME, Medina EC, Gala TE. Cristaluria por ácido úrico en recién nacidos, su relación con la uricosuria y el pH. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2003;60:591-6.
9. Medina EM, Villanueva JS, Sánchez VR, Borges RM, Pardío MJ, Tello J et al. Examen general de orina en recién nacidos sanos. *Bioquímica* 2001;5:90-4.
10. Hulley S, Cumming S. *Diseño de la investigación clínica*. Doyma. España 1993;p234.
11. Yared A, Ichikawa I. Glomerular circulation and function. En: Barrat T, Avner E, Harmon W, editors. *Pediatric Nephrology*. 4th ed. Lippincott Williams and Wilkins USA 1999;pp39-58.
12. Baldree LA, Stapleton B. Metabolismo del ácido úrico en niños. *Clin Ped North Am* 1990;2:409-39.
13. Medina EM, Zaidi M, Real de León E, Orozco RS. Prevalencia y factores de riesgo para litiasis urinaria en Yucatán, México. *Salud Pública Mex* 2002;44:541-5.
14. Moe O, Abate N, Sakhaee K. Pathophysiology of uric acid nephrolithiasis. *Endocrinology and Metabolism Clinics* 2002;31:895-914.
15. Cillo AC, Cattini H, Boim MA, Schor N. Evaluation of lithogenic elements in urine of healthy newborns. *Pediatr Nephrol* 2001;16:1080-3.