



Ácido úrico como marcador pronóstico en pacientes con glomerulonefritis crónica durante el embarazo

RESUMEN

Antecedentes: la asociación entre hiperuricemia y desenlace perinatal adverso se ha estudiado en diversas ocasiones, principalmente relacionada con hipertensión y preeclampsia, sin encontrarse aún utilidad clínica.

Objetivo: analizar el valor predictivo de las concentraciones séricas de ácido úrico durante el primer trimestre del embarazo en mujeres con glomerulonefritis crónica para conocer algún desenlace perinatal adverso.

Material y métodos: estudio de cohorte efectuado en mujeres con diagnóstico de glomerulonefritis pregestacional atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Se analizó la correlación de las variables con la prueba Rho de Spearman, y se consideraron significativos los valores de $p \leq 0.05$.

Resultados: se estudiaron las concentraciones del ácido úrico del primer trimestre de 25 mujeres, que se correlacionaron significativamente con la tensión arterial media del tercer trimestre ($\rho = 0.45, p = 0.04$), semanas de gestación ($\rho = -0.43, p = 0.05$) y peso neonatal al nacimiento ($\rho = -0.61, p = 0.003$).

Conclusiones: la determinación del ácido úrico durante el primer trimestre del embarazo es una prueba útil en pacientes con glomerulopatías e insuficiencia renal leve, para conocer algún resultado perinatal adverso. Se establece como punto de corte la concentración de 4.8 mg/dL para considerar a la paciente de alto riesgo para parto pretérmino, bajo peso al nacimiento y preeclampsia.

Palabras clave: ácido úrico, embarazo, glomerulonefritis, insuficiencia renal crónica.

Karina Arlén Sequeira-Alvarado¹
José Antonio Hernández-Pacheco¹
Salvador Espino y Sosa²

¹ Unidad de Cuidados Intensivos del Adulto, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, México DF.

² Dirección de Enseñanza, Instituto Nacional de Medicina Genómica, México DF

First trimester uric acid and adverse pregnancy outcomes in patients with chronic glomerulonephritis during pregnancy

ABSTRACT

Background: The association between hyperuricemia and adverse perinatal outcome has been studied on numerous occasions, particularly in relation to hypertension and preeclampsia.

Recibido: junio 2015

Aceptado: junio 2015

Correspondencia

Dr. Salvador Espino y Sosa
Dirección de Enseñanza y Divulgación
Instituto Nacional de Medicina Genómica
Periférico Sur 4809
14610 México DF
salvadorespino@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Sequeira-Alvarado KA, Hernández-Pacheco JA, Espino y Sosa S. Ácido úrico como marcador pronóstico en pacientes con glomerulonefritis crónica durante el embarazo. Ginecol Obstet Mex 2015;83:461-466.

Objectives: The objective of this study is to analyze the predictive value of serum concentrations of uric acid during the first trimester of pregnancy for adverse perinatal outcome in women with glomerulopathies.

Material and methods: Twenty-five women diagnosed with glomerulonephritis at the Instituto Nacional de Perinatología were included in this study. The determination of serum uric acid concentration was made between 7 and 12 weeks of gestation.

Results: We finding that Uric acid level in the first trimester showed a significant correlation with blood pressure in the third trimester (Spearman rho coefficient: 0.45, p=0.04,), with weeks of gestation at birth (Spearman rho coefficient: -0.42, p 0.05), and with weight at birth (Spearman rho coefficient: -0.61 p=0.003).

Conclusions: The findings of our study suggest the clinical utility of determining and interpreting uric acid in the first trimester in patients with glomerulopathias and mild renal insufficiency (creatinine less than 1.4 mg/dL), and a threshold of 4.8 mg/dL to consider at which a patient can be considered at high risk of premature birth, low birth weight, and preeclampsia.

Key words: Uric acid, pregnancy, glomerulonephritis, chronic renal fail.

ANTEDECENTES

La prevalencia de enfermedades crónicas del riñón es de 3% en mujeres en edad reproductiva.¹ Los cambios fisiológicos y los estudios de laboratorio durante el embarazo incrementan su detección. La tasa de complicaciones perinatales se encuentra elevada en este grupo de pacientes debido a la disfunción renal.² El ácido úrico, un producto del metabolismo de las purinas, funciona como marcador de estrés oxidativo y daño endotelial asociado con disfunción renal, además de considerarse un factor independiente para enfermedad cardiovascular e inflamación.³

En mujeres embarazadas con hiperuricemia (insuficiencia renal crónica, preeclampsia), el ácido úrico se transfiere de forma libre a la circulación fetal. Su efecto antiangiogénico puede provocar bajo peso en el neonato, preeclampsia y parto pretérmino.⁴

La hiperuricemia disminuye los nitritos plasmáticos, inhibe la producción de óxido nítrico en las células de la vena umbilical *in vitro*,⁵ estimula la proliferación e inflamación en las células del músculo liso vascular,^{6,7} e inhibe el sistema placentario de captura de aminoácidos A.⁸

El objetivo de este trabajo fue analizar el valor predictivo de las concentraciones séricas de ácido úrico durante el primer trimestre del embarazo en mujeres con glomerulopatías para conocer algún desenlace perinatal adverso.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de cohorte de pacientes con diagnóstico de glomerulonefritis durante el embarazo, diagnosticadas mediante biopsia renal o estudios de laboratorio. Todas las pacientes resultaron con proteinuria ($\geq 3.5 \text{ g}/1.73 \text{ m}^2 \text{ SC}/24\text{h}$) antes de la semana 20 de gestación.



La vigilancia de la evolución de la insuficiencia renal durante el embarazo comprendió: tensión arterial, concentración de ácido úrico, creatinina y colesterol séricos, proteínas urinarias en recolección de 24 horas y hematuria. En el recién nacido se midió el peso, se estableció la edad gestacional al nacimiento, y valoró el Apgar al minuto y a los cinco minutos.

El deterioro de la función renal se definió por el incremento de 50% del valor de creatinina basal. El grado de deterioro se determinó con las concentraciones de creatinina sérica, y se clasificó a las pacientes en: a) insuficiencia renal leve a moderada (creatinina sérica ≤ 1.4 mg/dL), y b) insuficiencia severa (creatinina sérica ≥ 1.4 mg/dL).

Se consideraron prematuros los embarazos que terminaron antes de la semana 37 de gestación y recién nacidos pequeños para la edad gestacional con peso por debajo del percentil 10 para la referencia poblacional. El diagnóstico de preeclampsia se estableció con la manifestación de hipertensión (presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o diastólica ≥ 90 mmHg) y proteinuria significativa (≥ 300 mg en recolección de orina de 24 horas), y alteración en las pruebas de función hepática (concentración de enzimas hepáticas al doble del parámetro de referencia) o trombocitopenia ($<100,000/\mu\text{L}$) después de la semana 20, según las normas internacionales.

La determinación de la concentración sérica de ácido úrico se realizó con el equipo *Synchron CX9, Beckman Coulter*, mediante la técnica "uri-casa enzimático trinder".

Las variables sociodemográficas se estimaron con estadística descriptiva. La evaluación de distribución de las concentraciones de ácido úrico se realizó con la prueba de Kolmogorov Smirnoff y se utilizó coeficiente de Spearman para determinar el grado de correlación por la distribución de las variables. Se calcularon

puntos de corte para las variables predictoras mediante la curva ROC para desenlaces adversos. El grado de asociación entre las variables medidas y el desenlace perinatal se midió con la determinación de riesgos relativos e intervalos de confianza. Se consideraron significativos los valores de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se analizó el curso clínico de 25 mujeres embarazadas, con promedio de edad de 28.2 años (DE ± 5.9), que ingresaron entre la semana 7 y 12 de gestación. El diagnóstico se estableció mediante biopsia renal, previa al embarazo, en 13 de 20 pacientes, y en el resto (12 de 25) se detectó síndrome nefrótico antes de la semana 20. Previo a la concepción, 6 pacientes se diagnosticaron con insuficiencia renal severa. Se registraron 17 casos con diagnóstico de glomerulonefritis primaria, 6 de lupus eritematoso generalizado y 2 de hipertensión crónica. Entre las 17 pacientes con glomerulonefritis primaria, 4 correspondieron a membranas proliferativas, 6 a focal y segmentaria, 1 por IgA, y 6 a causas desconocidas. Nueve mujeres recibieron tratamiento con prednisona, 5 con prednisona y azatioprina, y 11 casos sin tratamiento.

De las 25 pacientes se registraron dos casos con aborto espontáneo, 1 parto y 22 cesáreas. La mediana de edad gestacional al nacimiento fue de 36 semanas con cinco días (29-41 semanas). La media de peso de los 23 recién nacidos fue de 2,293 g (DE ± 671 g); en 6 (24%) casos se estableció el diagnóstico de pequeño para la edad gestacional. No se registraron muertes neonatales; hubo 12 partos prematuros (52.2%) y la incidencia de preeclampsia fue de 43.5% (10 casos). Solo se registró un caso de calificación de Apgar menor a 5 al minuto y ninguno menor de 7 a los 5 minutos de vida extrauterina.

La concentración de ácido úrico durante el primer trimestre mostró correlación significativa

con las cifras de tensión arterial media del tercer trimestre (ρ : 0.45, p = 0.04, Figura 1), semanas de gestación al nacimiento (ρ : -0.42, p 0.05, Figura 2) y peso al nacimiento (ρ : -0.61 p =0.003, Figura 3).

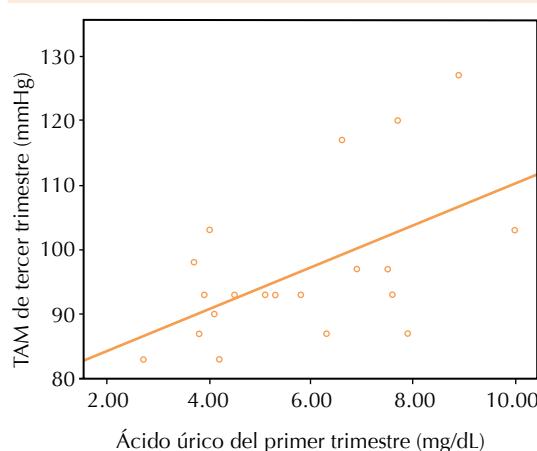


Figura 1. Correlación entre la concentración de ácido úrico durante el primer trimestre y la medición de la tensión arterial media del tercer trimestre (ρ de Spearman: 0.45, p =0.04).

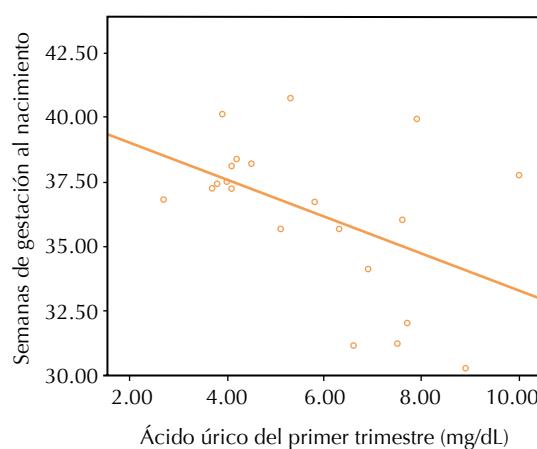


Figura 2. Correlación entre la concentración de ácido úrico y edad gestacional al nacimiento (ρ de Spearman -0.43 p < 0.5)

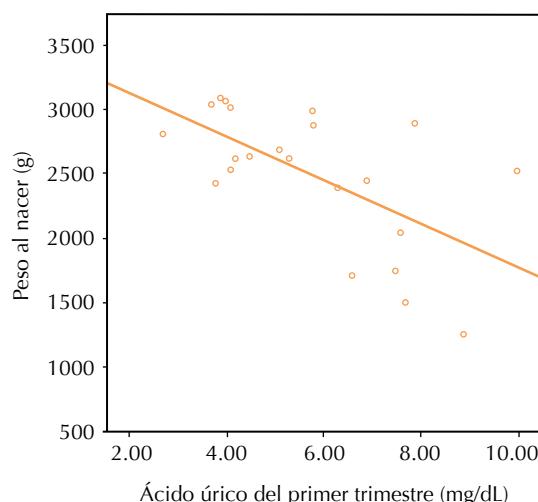


Figura 3. Correlación entre las concentraciones de ácido úrico en el primer trimestre del embarazo y el peso al nacimiento (ρ de Spearman -0.61 p =0.003)

Según el análisis de creatinina sérica se registraron 18 casos de insuficiencia renal leve y 7 de insuficiencia renal severa.

Pacientes con insuficiencia renal leve

Al analizar la función del ácido úrico como factor pronóstico de desenlace perinatal adverso, con la curva ROC (Figura 4 [área bajo la curva: 0.68, IC 95% 0.42 a 0.93]), encontramos que el punto óptimo fue de 4.8 mg/dL (sensibilidad y especificidad de 83 vs 70%, respectivamente). Al dividir a la población en dos grupos, caracterizados por ese punto de corte, no se observaron diferencias significativas en edad materna (p =0.75), tensión arterial del primer trimestre (p =0.69) y edad gestacional al momento de ingresar al estudio (p =0.59).

Las pacientes con concentraciones ≥ 4.8 mg/dL de ácido úrico en el primer trimestre no mostraron diferencias estadísticas en la tensión arterial media del tercer trimestre o al momento

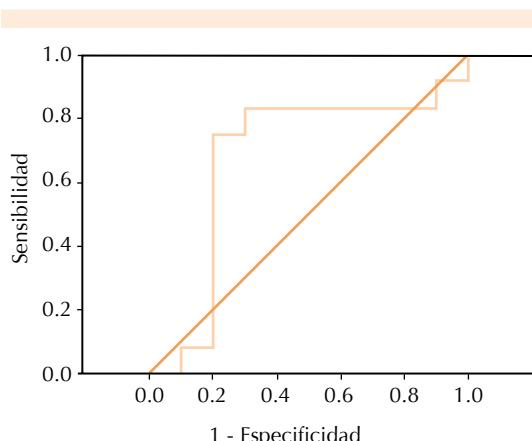


Figura 4. Concentración de ácido úrico y predicción de desenlace perinatal adverso. Área bajo la curva: 0.68, IC 95% 0.42 a 0.93. Punto óptimo: 4.8 mg/dL (sensibilidad de 83% y especificidad 70%).

del parto; sin embargo, se observó una clara tendencia en ambas comparaciones (100 mmHg, DE \pm 13 mmHg vs 91 mmHg DE \pm 7 mmHg, p 0.06 y 107 mmHg, DE \pm 15 mmHg vs 96 mmHg DE \pm 11 mmHg, p 0.07, respectivamente).

La edad gestacional al término del embarazo mostró diferencias significativas (p=0.02): las pacientes con concentraciones \geq 4.8 mg/dL (n=13) finalizaron su embarazo, en promedio, en la semana 34 (DE \pm 3.8) y en el resto (n=9), el promedio de edad gestacional fue de 37 semanas (DE \pm 1.1).

Mayor proporción de partos prematuros: 10 de 13 (76.9%) embarazos de las pacientes con concentraciones \geq 4.8 mg/dL de ácido úrico en el primer trimestre finalizaron antes de la semana 37, y solo 1 de 9 (11%) pacientes con concentraciones menores a este punto de corte correspondió a parto pretérmino (p = 0.008), lo que incrementa el riesgo de esa variable siete veces más (RR 6.92, IC 95% 1.07 a 45.0).

Menor peso al nacimiento: las pacientes con concentraciones \geq 4.8 mg/dL tuvieron incidencia

de 30% de recién nacidos pequeños para la edad gestacional, mientras que la incidencia en el grupo de pacientes por debajo de ese punto de corte fue de 11%, sin mostrar diferencias significativas (p= 0.36) en la proporción de pequeños para la edad gestacional, pero con diferencia significativa en la media de peso al nacimiento (2,716 g, DE \pm 318 g vs 2,069 g, DE \pm 710 g, p=0.02).

Incidencia de preeclampsia: las pacientes con concentraciones \geq 4.8 mg/dL en el primer trimestre mostraron incidencia de preeclampsia de 69%; ninguna manifestó preeclampsia por debajo del punto de corte (p=0.002).

DISCUSIÓN

El ácido úrico se ha considerado, tradicionalmente, un marcador de estrés oxidativo y daño endotelial asociado con disfunción renal, además de un factor independiente para enfermedad cardiovascular (se propone que media la función alterada y la inflamación). En este estudio se identificó la repercusión clínica de la concentración de ácido úrico en el primer trimestre del embarazo como factor pronóstico en mujeres embarazadas con glomerulopatías y se encontró que identifica adecuadamente a los fetos con medias de peso más bajas, parto pretérmino, hipertensión en el tercer trimestre y preeclampsia. Un estudio señala que los hijos de pacientes con preeclampsia e hiperuricemia nacieron antes de término y con menor peso, en comparación con los de mujeres con preeclampsia sin hiperuricemia.⁹ Igualmente, las pacientes con hiperuricemia durante el embarazo se relacionan, de forma independiente, con parto pretérmino, neonatos pequeños para la edad gestacional, ingreso a terapia intensiva neonatal y hemorragia intraperitoneal.¹⁰

Aunque se demostró una correlación negativa entre la proteinuria del tercer trimestre y el peso al nacimiento, esta asociación no resulta

clínicamente significativa, lo que coincide con el estudio de Laughon y colaboradores.¹¹ En las pacientes con insuficiencia renal severa la determinación del ácido úrico tiene poca utilidad para predecir el desenlace perinatal adverso, pues la manifestación de esta alteración representa, por sí misma, un mal pronóstico de desenlace perinatal.

CONCLUSIONES

Los hallazgos de este estudio demuestran la utilidad clínica de la determinación e interpretación del ácido úrico en el primer trimestre del embarazo de pacientes con glomerulopatías e insuficiencia renal leve; se establece como punto de corte la concentración de ácido úrico de 4.8 mg/dL para considerarla de alto riesgo para parto pretérmino, feto con bajo peso al nacimiento y preeclampsia.

REFERENCIAS

1. Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, Vigotti F, Fassio F, Rolfo A, Giuffrida D, Pani A, Gaglioti P, Todros T. Pregnancy in CKD: Questions and answers in a changing panorama. 2015. [En línea]. Dirección URL: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.02.005>>.
2. Smyth A, Radovic M, Garovic VD. Women, kidney disease, and pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013;20:402-410.
3. Bainbridge SA, Roberts JM. Uric acid as a pathogenic factor in pre-eclampsia. *Placenta* 2008;22(Suppl A):S67-S72.
4. Roberts JM, Bodnar LM, Lain KY, Hubel CA, Markovic N, Ness RB, Powers RW. Uric acid is as important as proteinuria in identifying fetal risk in women with gestational hypertension. *Hypertension* 2005;46:1263-1269.
5. Kang DH, Park SK, Lee IK, Johnson RJ. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3553-35562.
6. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, Watanabe S, Han L, Mazzali M, Troug L, Harris R, Johnson RJ. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2888-2897.
7. Maples KR, Mason RP. Free radical metabolite of uric acid. *J Biol Chem* 1988;263:1709-1712.
8. Brainbridge SA, Versen-Höynck F, Roberts JM. Uric acid inhibits placental system a amino acid uptake. *Placenta* 2009;30:195-200.
9. Powers RW, Bodnar LM, Ness RB, Cooper KM, Gallaher MJ, Frank MP, Daftary AR, Roberts JM. Uric acid concentrations in early pregnancy among pre-eclamptic women with gestational hyperuricemia at delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:160.
10. Amini E, Sheikh M, Hantoushzadeh S, Shariat M, Abdollahi A, Kashanian M. Maternal hyperuricemia in normotensive singleton pregnancy, a prenatal finding with continuous perinatal and postnatal effects, a prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14:104.
11. Laughon SK, Catov J, Powers RW, Roberts JM, Gandy RE. First trimester uric and adverse pregnancy outcomes. *Am J Hypertens* 2011;24:489-495.