



ORIGINAL

Ácido úrico herramienta de tamización para preeclampsia. Una revisión sistemática de la literatura



M.F. Toro Wills ^{a,b,*}, L.C. Sánchez Valencia ^{a,c}, V.S. Rangel Ramos ^{a,d},
A.M. Pedraza Flechas ^{b,e} y M.C. Martínez Ávila ^{b,f}

^a *Ginecología y Obstetricia, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia*

^b *Centro Hospitalario Serena del Mar, Cartagena, Colombia*

^c *Centro Policlínico del Olaya, Bogotá, Colombia*

^d *Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Mayor Mederi, Bogotá, Colombia*

^e *Epidemiología Clínica, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia*

^f *Epidemiología Clínica, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia*

Recibido el 5 de julio de 2021; aceptado el 11 de enero de 2022

Disponible en Internet el 17 de febrero de 2022

PALABRAS CLAVE

Preeclampsia;
Ácido úrico;
Tamización

Resumen

Introducción: El ácido úrico se ha descrito como un posible marcador de riesgo para la aparición de preeclampsia; sin embargo, hasta el momento no hay evidencia sólida que lo soporte. El objetivo de este estudio es sintetizar la literatura disponible que permita conocer la utilidad del ácido úrico como una herramienta de tamización para preeclampsia.

Metodología: Revisión sistemática de la literatura de estudios primarios que analicen los niveles séricos de ácido úrico en el primer y segundo trimestre de gestación con el desarrollo de preeclampsia. Búsqueda en Pubmed (n: 639).

Resultados: Se incluyeron 2 estudios de cohorte con un total de 9.746 gestantes y 398 casos de preeclampsia. En los estudios se encontraron mayores niveles séricos de ácido úrico en las gestantes que desarrollaron preeclampsia (OR 1,8 a 2,0).

Conclusiones: El ácido úrico se relaciona con la aparición de preeclampsia y su fisiopatología. Se invita a la comunidad científica a seguir investigando acerca de la utilidad del ácido úrico para su implementación como herramienta de tamización en el primer y el segundo trimestre de embarazo.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mariaf.toro@urosario.edu.co (M.F. Toro Wills).

KEYWORDS

Pre-eclampsia;
Uric acid;
Screening

Uric acid screening tool for preeclampsia a systematic review**Abstract**

Introduction: Uric acid has been described as a possible risk marker for the appearance of pre-eclampsia. However, so far there is no solid evidence to support it. The objective of this study is to synthesize the available literature to determine the usefulness of uric acid as a screening tool for pre-eclampsia.

Methodology: Systematic review of the literature of primary studies that analyse serum uric acid levels in the first and second trimesters of gestation with the development of pre-eclampsia. Search in PubMed (n: 639).

Results: Two studies (2 cohort studies) were included with a total of 9,746 pregnant women and 398 cases of pre-eclampsia. In the studies, higher serum uric acid levels were found in pregnant women who developed preeclampsia (OR 1.8 to 2.0).

Conclusions: Uric acid is related to the presence of preeclampsia and its pathophysiology. The scientific community is invited to continue investigating the applicability of uric acid for its implementation as a screening tool in the first and second trimester of pregnancy.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La preeclampsia es una enfermedad asociada al embarazo que engloba un compromiso multisistémico capaz de afectar hasta el 8% de las gestantes¹. Las herramientas actuales de tamización para preeclampsia se podrían catalogar en 2 grandes grupos: basadas en la historia materna (clásica) o en modelos bioquímicos, biofísicos o combinados.

Los estudios imagenológicos hacen referencia al uso del Doppler de arterias uterinas, cuyo objetivo es documentar de manera temprana una adaptación anómala a los cambios fisiológicos del embarazo y la invasión trofoblástica². Es considerada una herramienta de evaluación hemodinámica capaz de detectar de manera aislada al menos el 50% de las pacientes que desarrollarán preeclampsia².

En una publicación del 2020, se evaluó el desempeño de un modelo de distribución gaussiana multivariable en primer trimestre que incluía: características maternas y parámetros biofísicos/bioquímicos (niveles de proteínas A plasmática del embarazo [PAPP-A], niveles de factor de crecimiento placentario [PIGF] medidos en primer trimestre y el valor de la presión arterial media con el índice de pulsatilidad de la arteria uterina)³. La tasa de detección de preeclampsia precoz pasó de ser del 59% a elevarse a un 94% de detección de pacientes con riesgo de desarrollar preeclampsia con una tasa de falsos positivos del 10%³.

Otros biomarcadores disponibles son los factores antiangiogénicos y angiogénicos⁴. Dentro de los factores antiangiogénicos se encuentra el factor soluble de tirosina cinasa (sFlt-1); en los angiogénicos, el factor de crecimiento placentario (PIGF)⁴. Se debe mencionar que el PIGF se incluye en el cribado combinado de primer trimestre. El sFlt-1 es capaz de generar una disfunción endotelial materna a nivel sistémico, llevando a una vasoconstricción capaz de desarrollar un estado hipertensivo durante la gestación⁴. Su implementación en la tamización consiste en establecer una ratio o relación entre ambos factores (sFlt-1/PIGF)⁴.

Los cortes diagnósticos están dados en 3 escenarios⁴. El primero es cuando la relación sFlt-1/PIGF ≤ 38 , lo cual descarta la aparición de preeclampsia^{4,5}. El segundo, cuando es > 85 , siendo indicativo de la aparición temprana de pre-eclampsia (antes de las 34 semanas) y el tercero, un valor por encima de 110, donde sugiere la manifestación tardía de preeclampsia (después de las 34 semanas)^{4,5}. Esta prueba tiene un valor predictivo negativo del 99% en una semana; convirtiéndose en una buena herramienta de tamización^{4,5}. Es decir que el cociente sFlt-1/PIGF no se utiliza en el primer trimestre para identificar a pacientes con riesgo de desarrollar preeclampsia y que se beneficiarán de administración de aspirina, sino que se utiliza en el segundo y el tercer trimestre con el objetivo de identificar a aquellas que se benefician de un seguimiento intensivo. No obstante, es una prueba de alto costo y no está disponible de forma global para su implementación generalizada.

La importancia de la tamización radica en poder implementar medidas de prevención primaria para minimizar la carga en morbilidad materna derivada de esta enfermedad. Una de estas medidas surgió del estudio ASPRE, acrónimo para sus siglas en inglés Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia, un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado, de casos y controles, a través del cual se estableció que el uso de aspirina en dosis de 100 a 150 mg en embarazos con alto riesgo de desarrollar preeclampsia disminuye la incidencia de la enfermedad⁶. El uso de este fármaco cuando se administra desde la semana 11 hasta la semana 36 de gestación disminuye el desarrollo de preeclampsia hasta en un 62%⁶.

El ácido úrico se obtiene como producto final de la degradación de las purinas, mediada por la enzima xantina deshidrogenasa/oxidasa^{7,9}. Esta enzima favorece la producción de ácido úrico en su estado de oxidasa, el cual es activado por diversos estímulos, específicamente por la isquemia^{7,9}. Una placenta isquémica tiene una mayor producción de la enzima xantina oxidasa y, por ende, una elevación en el ácido úrico^{7,9}. Esto crea un obstáculo para

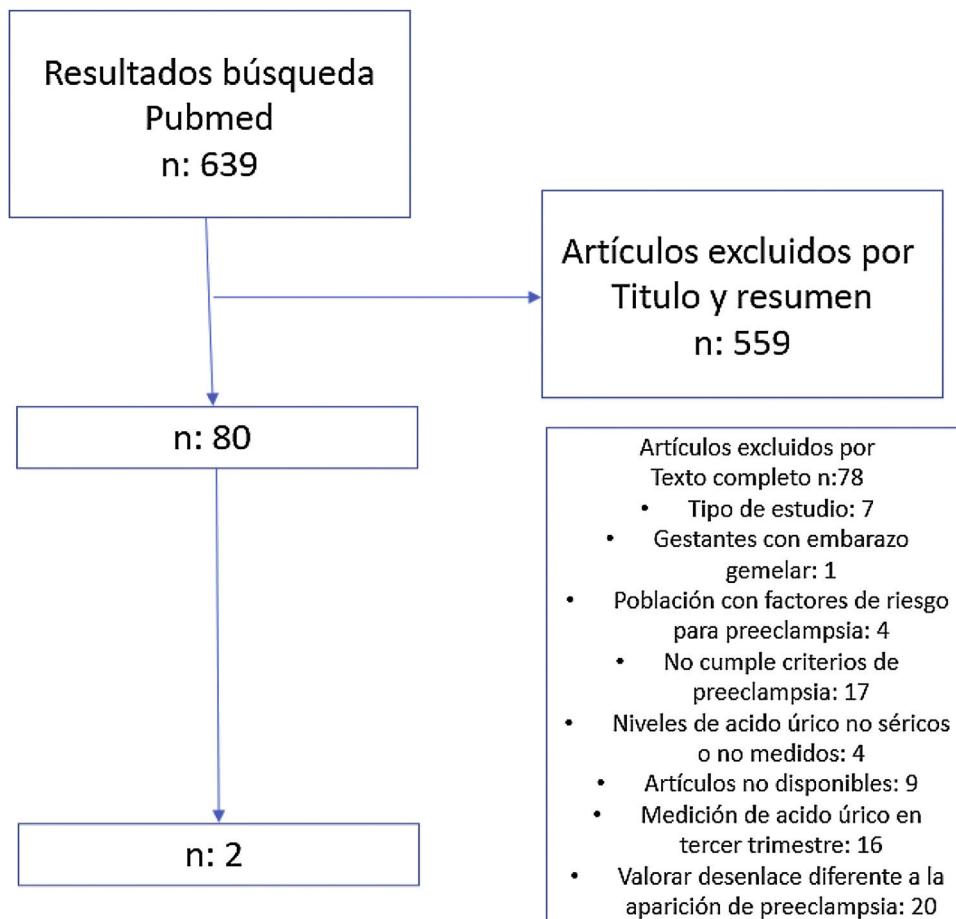


Figura 1 Flujograma selección de estudios.

la producción endotelial de óxido nítrico, interfiriendo con la remodelación vascular adaptativa necesaria para que la placenta sea funcional⁷⁻⁹. En las maternas que desarrollan preeclampsia, se ha visto que puede ocurrir una elevación del ácido úrico desde la semana 10 de gestación⁷⁻⁹.

Retomando el papel de las herramientas de tamización, el objetivo de esta revisión es determinar la utilidad de la medición del ácido úrico para la tamización de preeclampsia y plantear su posible implementación, al correlacionarse con la fisiopatología de este trastorno hipertensivo.

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura con el objetivo de identificar el papel del ácido úrico como herramienta de tamización para preeclampsia. La búsqueda de la literatura se llevó a cabo en una base de datos seleccionada (PUBMED) en noviembre del 2020. Se utilizaron los términos MeSH «preeclampsia» AND «Uric Acid». Se empleó la herramienta PRISMA¹⁰ como guía metodológica para el desarrollo de la búsqueda, el cribado y la evaluación de los artículos.

La hipótesis y la pregunta de investigación del estudio siguieron la estrategia PEO: Población: gestantes, Exposición: preeclampsia (+), Resultados: aparición de preeclampsia en gestantes con ácido úrico elevado.

Los criterios de inclusión en la revisión sistemática fueron: estudio primario, con medición de ácido úrico sérico durante el primer o segundo trimestre de gestación, que evalúen como desenlace el desarrollo de preeclampsia de acuerdo con los criterios de la Federación internacional de Ginecología y Obstetricia de 2019 (FIGO).

Se incluyeron estudios con pacientes sin factores de riesgo para trastornos hipertensivos. Se consideraron factores de riesgo: la existencia de preeclampsia en gestación previa, la hipertensión arterial crónica, el síndrome anti-fosfolípido, el embarazo múltiple, la obesidad (índice de masa corporal [IMC] > 30), la restricción intrauterina en gestaciones previas de etiología no cromosómica, edad materna mayor a 40 años y diabetes pregestacional¹¹. Se incluyeron todos los estudios que cumplieran los criterios de inclusión independiente del año. Se restringió la búsqueda en 2 idiomas: inglés y español.

La extracción de la información la realizaron de manera independiente 2 grupos de trabajo (grupo 1: MFTW, LCSV, VSRR; grupo 2: AMP, MCMA), con el fin de asegurar la adecuada extracción y selección de los estudios incluidos. Se procedió, a través del programa ENDNOTE (EndNote™ 20 versión para Windows), a importar los artículos directamente de la base de datos para iniciar su evaluación.

De manera inicial se realizó un cribado de la información en ENDNOTE a partir del título y el resumen de los artículos.

Posteriormente, se descargaron los artículos elegidos y con base al contenido de los mismos se determinó la pertinencia.

Se consiguió una muestra de 77 artículos, desglosados de la siguiente manera (fig. 1): la población o muestra del estudio contemplaba embarazos gemelares (n: 1) o era población de alto riesgo (n: 4), el tipo de estudio (n: 7), aquellos que no cumplen con la definición actual de preeclampsia según la FIGO (n: 16), publicaciones donde la medición de ácido úrico no fuera sérica (orina, saliva o líquido amniótico) (n: 2), artículos con contenido no disponible (n: 9), publicaciones sin medición de ácido úrico (n: 2), medición del ácido úrico en el tercer trimestre (n: 16), medición del ácido úrico para determinar otros desenlaces en paciente sanas sin factores de riesgo (n: 20).

Resultados

Los artículos elegidos corresponden a 2 artículos^{12,13}, estudios de cohortes. Los estudios pertenecen a los siguientes países: Irán y Egipto, e incluyen a un total de 9.746 gestantes y 398 casos de preeclampsia, con un rango de media de edad de las gestantes en los estudios de 31,2 a 31,8 años. La edad gestacional del momento de la toma del ácido úrico en los estudios fue previo a la semana 20. En la tabla 1 se resumen las características de los estudios incluidos, las características de las tomas de ácido úrico, la media de dicho marcador por grupo de mujeres y su medida de asociación con respecto al desarrollo de preeclampsia.

Tabla 1 Características de los estudios incluidos

Estudios de cohortes						
Autor, año, país	Población total	Definición y número de mujeres con PE	Momento de toma de AU	Proceso de la muestra de AU	Ajuste de modelo con cálculo de OR	OR AU mg/dl (IC del 95%)*
Shakarami et al., 2020 ¹² , Irán	n: 224 Criterios de inclusión: mujeres primigestantes con 20 a 40 semanas de gestación. La media de edad de las pacientes fue de 31,82 (DE 5,79)	n: 112 Se definió PE como HTA con presión sistólica > 140 mmHg y diastólica \geq 90 mmHg en el momento del diagnóstico con un intervalo de 6 h y proteinuria	La toma de la muestra para el ácido úrico fue previa a la semana de gestación 20 (sin especificación exacta del momento) La media de AU de todas las mujeres fue 5,61 (DE 1,79)	Prueba de color enzimática por enzimas uricasa y peroxidasa	Edad, edad gestacional, IMC	1,98 (1,2-63,42)
Rezk et al., 2018 ¹³ , Egipto	n: 9.522 Criterios de inclusión: mujeres que asisten al primer control prenatal durante el primer trimestre de gestación La media de edad de las pacientes que no desarrollaron PE fue de 31,2 (DE 9,8)	n: 286 Se definió PE como desarrollo de HTA (sistólica > 140 mmHg y diastólica \geq 90 mmHg) después de la semana 20 de gestación en 2 mediciones con un intervalo de 4 h y proteinuria La media de edad de las pacientes que desarrollaron PE fue de 30,9 (DE 9,0)	Las pruebas de laboratorio se realizaron 2 veces para todas las mujeres, al final del primer trimestre (a las 10-12 semanas gestación) y en el segundo trimestre (en 18-20 semanas)	Técnica calorimétrica con rango de referencia de 2-6 mg/dl	No ajustado	No se reporta OR

AU: ácido úrico; DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; OR: odds ratio; PE: preeclampsia.

* OR de ácido úrico comparando el cuartil más alto con los 3 más bajos.

Tabla 2 Medidas de validez diagnóstica reportadas en los estudios

Estudio	Variables de ajuste	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo	Exactitud
Shakarami et al., 2020 ^{12,*}	AU edad, edad gestacional, IMC	73,2%	69,6%	70,7%	72,2%	71,4%
Rezk et al., 2018 ¹³	AU (punto de corte 7,35 mg/dl)	95,2%	55,6%	83,3%	83,3%	83,3%

AU: ácido úrico; IMC: índice de masa corporal.

* Los valores de las medidas de validez diagnóstica se calcularon con los datos predichos por el modelo reportado en el artículo.

Se encontró que en los artículos^{12,13}, la elevación del ácido úrico, en el análisis bivariado, se relaciona con la preeclampsia, presentándose diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$). Es importante aclarar que el estudio de Rezk et al.¹³ solo encontró diferencias al comparar los niveles en el segundo trimestre y no en el primero. El estudio de Rezk et al.¹³ no presentó análisis multivariantes ni medidas de asociación entre el desenlace y los niveles de ácido úrico¹² (tabla 2).

Las medidas de validez diagnóstica reportadas en los estudios se presentan en la tabla 2. En general, la sensibilidad diagnóstica del ácido úrico por sí sola o ajustada por otras variables fue mejor que la especificidad de la misma. Los resultados muestran que el ácido úrico se relaciona con la aparición de preeclampsia y su fisiopatología. Los artículos evaluados permiten determinar una asociación entre los niveles elevados de ácido úrico y el riesgo de desarrollar preeclampsia.

Discusión

Al observar los datos obtenidos y los estudios evaluados con sus respectivas medidas de asociación, se puede dilucidar el papel del ácido úrico y su comportamiento durante la gestación como un posible marcador en la tamización de la preeclampsia. Tener claro el comportamiento del ácido úrico durante el embarazo y su implicación directa en la fisiopatología permite rescatar y englobar los resultados aquí dispuestos.

La medición sérica de ácido úrico se podría considerar una herramienta de fácil acceso para la tamización de preeclampsia, a pesar de no contar con los parámetros estadísticos más altos para ello, dados en sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de este trastorno hipertensivo. La aplicación masiva se encuentra limitada por factores como la no disponibilidad de parámetros de normalidad en edades gestacionales tempranas (menor a las 10 semanas) y la baja especificidad, parámetro de importancia en una prueba implementada para la tamización de una enfermedad.

Se logra observar el papel del ácido úrico como biomarcador. Se establece con los resultados disponibles que el ácido úrico cuenta con un buen rango de sensibilidad mas no de especificidad para el diagnóstico de preeclampsia cuando su valor es normal^{12,13}. Por lo tanto, en caso, de contar con

niveles normales de ácido úrico de manera temprana en la gestación esto no permitiría descartar el desarrollo de preeclampsia. Su papel como herramienta de tamización sigue siendo objeto de estudio e investigación.

En cuanto a las limitaciones de este estudio, sería destacable poder contar con una parametrización y tablas que documenten niveles normales y alterados de ácido úrico en todas las edades gestacionales. Al ser un estudio no indicado ni solicitado de manera habitual en los controles prenatales, conocer su verdadera parametrización sigue siendo un reto.

Adicionalmente, los autores se limitaron a una única base de datos, lo cual representa un sesgo en cuanto a la cantidad de evidencia arrojada por el estudio. Sin embargo, la base de datos Pubmed engloba datos con alta aceptación y peso metodológico en la comunidad científica médica y la búsqueda de referencias cruzadas intentó mitigar esta limitación.

Así mismo, es importante discutir que existe una variable de confusión, los resultados del estudio no son extrapolables a todas las poblaciones. Lo anteriormente mencionado es debido a que no se cuentan con estudios donde se incluyan todas las razas, dejando así ciertos grupos poblacionales rezagados.

Por último, no se logra obtener todas las referencias bibliográficas arrojadas por la búsqueda debido a la antigüedad o el idioma de las mismas. La invitación a la comunidad científica es a realizar estudios clínicos que permitan dilucidar el papel del ácido úrico como herramienta de tamización.

En el mercado se cuenta con herramientas de tamización para preeclampsia de difícil acceso como lo son el Doppler de las arterias uterinas y los factores angiogénicos como el sFlt-1. La disponibilidad de una herramienta de tamización de bajo costo y fácil medición se convierte en el escenario idóneo para investigaciones futuras.

Conclusiones

Tras realizar la revisión de la literatura se determinó que existe una relación entre la elevación de los niveles de ácido úrico y el desarrollo de preeclampsia. Existen medidas de asociación que nos permiten sustentar epidemiológicamente y basado en la evidencia el papel que podría desempeñar el ácido úrico como una de las herramientas de tamización para preeclampsia, adicional a las ya existentes, para el

primer y segundo trimestre de embarazo. Los diversos estudios dan razón de la elevación y el subsecuente estado hipertensivo en las gestantes explicado por la fisiopatología de la enfermedad. Dada la relación entre la elevación de la concentración del ácido úrico en sangre y la preeclampsia, se requieren estudios adicionales que sustenten el uso de esta herramienta clínica y observar su comportamiento para implementarlo dentro de los paraclínicos que hagan parte de los controles prenatales.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Consideraciones éticas

En el desarrollo de este estudio se mantuvo la imparcialidad. Dada la naturaleza del estudio, el cual analizó datos que no incluyó individuos particulares ni conllevo ningún tipo de intervención, no se requirió la aprobación de un comité de ética para su ejecución.

Financiación

Este trabajo no ha recibido financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010;376:631–44.

2. Pedroso MA, Palmer KR, Hodges RJ, Costa FDS, Rolnik DL. Uterine Artery Doppler in Screening for Preeclampsia and Fetal Growth Restriction. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2018;40:287-93, <https://doi.org/10.1055/s-0038-1660777>.
3. Serra B, Mendoza M, Scazzocchio E, Meler E, Nolla M, Sabrià E, et al. A new model for screening for early-onset preeclampsia. *Am J Obs Gynecol*. 2020;222:608–18.
4. Herranz I, Llurba E, Verloren S, Galindo A, Bartha JL, de la Calle M, et al. Update on the diagnosis and prognosis of preeclampsia with the aid of the sFlt-1/PIGF ratio in singleton pregnancies. *Fetal Diagn Ther*. 2018;43:81–9.
5. Staff AC. Why do circulating biomarkers predict early-onset preeclampsia, and can they also predict future maternal cardiovascular health? *Hypertension*. 2019;74:1084–6.
6. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, Syngelaki A, O’Gorman N, de Paco Matallana C, et al. ASPRE trial: Performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50:492–5, <http://dx.doi.org/10.1002/uog.18816>. Epub 2017 Aug 24. Erratum in: *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(6):807. PMID: 28741785.
7. Bainbridge SA, Robert JM. Uric acid as a pathogenic factor in preeclampsia. *Placenta*. 2008;29 Suppl A:67–72.
8. Zur RL, Kingdom JC, Parks WT, Hobson SR. The placental basis of fetal growth restriction. *Obs Gynecol Clin North Am*. 2020;47:81–98.
9. Escudero C, Bertoglia P, Muñoz F, Roberts JM. Uric acid and purine plasma levels as plausible markers for placental dysfunction in pre-eclampsia. *Rev Med Chil*. 2013;141:895–902.
10. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009;6:e1000100, <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100>.
11. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: Systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016;353:i1753, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i1753>.
12. Shakarami A, Ghafarzadeh M, Yari F, Fathi L. Association between maternal serum uric acid and preeclampsia. *Arch Physiol Biochem*. 2020;10:1–4.
13. Rezk M, Gaber W, Shaheen A, Nofal A, Emara M, Gamal A. First versus second trimester mean platelet volume and uric acid for prediction of preeclampsia in women at moderate and low risk. *Hypertens Pregnanc*. 2018;37:111–7.