



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. ANTONIO FRAGA MOURET
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

TESIS

**"ASOCIACIÓN DE HIPERURICEMIA CON TRASTORNOS
HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO EN PACIENTES CON
ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL DEL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA DEL 2008
A 2013"**

PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA

PRESENTA

DR. CONRADO ALEJANDRO CHUCUAN CASTILLO

ASESORES

DRA. CAROLINA AGUILAR MARTÍNEZ
DR. ALVAREZ MARTÍNEZ LUIS ENRIQUE



MÉXICO D.F. 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE AUTORIZACIÓN

Dr. Jesús Arenas Osuna

Jefe de la División de Educación en Salud UMAE, Hospital de Especialidades
“Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional “La Raza”

Dra. Carolina Aguilar Martínez

Titular del Curso Universitario en Nefrología UMAE, Hospital de Especialidades
“Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional “La Raza”

Dr. Chucuan Castillo Conrado Alejandro

Residente de Tercer año de Nefrología UMAE, Hospital de Especialidades “Dr.
Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional “La Raza”

Número de registro de Protocolo R-2014-3501-119

ÍNDICE

HOJA DE AUTORIZACIÓN.....	2
ÍNDICE.....	3
TÍTULO.....	4
RESUMEN.....	5
ABSTRACT.....	6
ANTECEDENTES.....	7
MATERIAL Y MÉTODOS.....	12
RESULTADOS.....	15
DISCUSIÓN.....	21
CONCLUSIONES.....	23
BIBLIOGRAFÍA.....	24
ANEXOS.....	29

**“ASOCIACIÓN DE HIPERURICEMIA CON TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DEL
EMBARAZO EN PACIENTES CON ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL DEL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA DEL
2008 A 2013”**

RESUMEN

TITULO: “Asociación de hiperuricemia con trastornos hipertensivos del embarazo (THE) en pacientes con alteración de la función renal del HE CMN La Raza del 2008 a 2013”.

MATERIAL Y METODOS: Objetivo: Determinar la asociación entre hiperuricemia y el desarrollo de THE por trimestres. Estudio de cohorte retrospectiva y de casos – controles, de 6 años en pacientes embarazadas con ERC previo al embarazo. Se analizaron 189 mujeres, 95 casos (THE) y 94 controles (no THE) recolectando por trimestres Cr sérica, depuración de creatinina, proteinuria de 24 horas, albumina sérica y ácido úrico. Se emparejaron los grupos por edad, grado de ERC del embarazo e IMC. Se estableció la asociación entre las concentraciones de ácido úrico por trimestres entre casos y controles con el desenlace de THE, y eventos adversos materno-fetales. Se realizó estadística descriptiva, Chi-cuadrada, para establecer asociaciones OR con IC al 95%. Kruskal Wallis y Friedman para diferencias de medianas, se consideró $p \leq 0.05$ como significativo.

RESULTADOS: La hiperuricemia en el embarazo (≥ 5 mg/dl) se asoció a un riesgo incrementado de preeclampsia, parto pretermino y restricción del crecimiento intrauterino y desenlaces materno con mayor deterioro de la función renal (OR ≥ 2).

CONCLUSIONES: La hiperuricemia en el embarazo en pacientes con ERC del embarazo es un factor de riesgo independiente para THE y desenlace materno-fetal adverso.

PALABRAS CLAVE: Hiperuricemia, trastornos hipertensivos del embarazo, preeclampsia.

ABSTRACT

TITLE: “Association of hyperuricemia with hypertensive disorders of the pregnancy (HDP) in patients with chronic kidney disease (CKD) in HE CMN La Raza from 2008 to 2013.

MATERIAL AND METHODS: The objective was to determine the association between hyperuricemia and the pregnancy induced hypertension along the gestation. Retrospective cohort of cases and controls study over a period of 6 years in pregnant patients with CKD. There were analyzed 95 cases (HDP) and 94 controls (non-HDP) gathering for trimesters: serum creatinine, GFR, proteinuria over 24 hours, serum albumin and uric acid. The groups matched for age, CKD – pregnancy severity and BMI. The association was establish between the uric acid concentrations by trimesters and cases - controls panel with the HDP outcome, maternal – fetal abnormal adverse events.

STATISTICAL ANALYSIS: Descriptive statistics to estimate measurements of central tendency and dispersion for quantitative variables and frequencies, percentages and proportions for qualitative variables. Chi-squared to establish association between HDP and hyperuricemia, OR and 95% CI. Kruskal Wallis and Friedman to estimate median differences. Statistically significant value of $p \leq 0.05$.

RESULTS: The hyperuricemia in the pregnancy (≥ 5 mg/dl) is associated to an increased risk of preeclampsia, preterm birth, and intrauterine growth restriction and end stage CKD ($OR \geq 2$).

CONCLUSION: The hyperuricemia associated with CKD pregnant women is a risk factor for HDP and adverse maternal – fetal outcomes.

KEYWORDS: Hyperuricemia, hypertensive disorders of the pregnancy, preeclampsia.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

La muerte ocasionada por problemas relacionados con el embarazo, parto y puerperio es uno de los principales problemas de salud de las mujeres en edad reproductiva. En México está relacionado con factores de tipo económico, social, cultural y de la calidad con que se proveen los servicios de salud; por tal motivo, la razón de mortalidad materna (MM), que actualmente en México es de 43 casos por cada 100,000 nacidos vivos (NV) comparativamente con los 7 casos/100,000 NV que reportan los países de la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico (OCDE), está lejos de los objetivos establecidos en la asamblea de Desarrollo del Milenio, que es de 22 casos/100,000 NV. La MM es un fiel reflejo del desarrollo de un país y representa un indicador de profunda desigualdad social, al estar íntimamente relacionada con la pobreza y el acceso a servicios de salud.^{1,2,3}

Las principales complicaciones, causantes del 80% de las muertes maternas son las hemorragias graves, las infecciones (generalmente tras el parto), los trastornos hipertensivos del embarazo (preeclampsia y eclampsia) y abortos complicados.⁴

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) de Estados Unidos propuso en 1996 una clasificación de los estados hipertensivos del embarazo, misma que se revisó y actualizó en el 2013 aceptada por la OMS, y actualmente recomendada por el grupo de trabajo NHBPEP, en la que el síndrome de preeclampsia/eclampsia es la categoría que agrupa el mayor número de pacientes.^{5, 6}

El ácido úrico es un metabolito terminal de la degradación de las purinas (nucleótidos), que incrementa su concentración sanguínea en pacientes con preeclampsia-eclampsia, por aumento de su síntesis por lesión y muerte de las células trofoblásticas en proliferación y por la disminución de la excreción urinaria debida a menor tasa de la filtración glomerular e incremento de su absorción en el túbulo contorneado proximal.⁷

Dentro de las distintas adaptaciones fisiológicas que se producen en el embarazo, las concentraciones séricas de ácido úrico disminuyen entre un 25 a 35% durante el 1º trimestre, posteriormente inicia un ascenso progresivo de la concentración sérica durante el 2º trimestre, para finalmente alcanzar los valores de referencia normal hacia el final del embarazo.⁸

Hay evidencia de que la alteración en la invasión trofoblástica en las arteriolas espirales maternas desempeña un papel importante en la patogenia. Esta remodelación incompleta de la pared de las arterias espirales ocurre entre las 16 y 20 semanas del embarazo como resultado de una falla en la segunda ola de invasión trofoblástica.^{9, 10}

Debido a que el ácido úrico es un biomarcador de estrés oxidativo, y por tanto indirectamente de inflamación, daño tisular, y disfunción renal, es posible que el ácido úrico se asocie de manera temprana como predictor al desarrollo subsecuente de PE/EC. Sin embargo la hiperuricemia es también un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular, y se ha propuesto que desempeña un papel preponderante en la alteración de la función del endotelio vascular, así como de inflamación intravascular.^{11, 12}

En la preeclampsia-eclampsia la concentración sanguínea de ácido úrico se incrementa desde etapas más tempranas del horizonte clínico de la enfermedad. La hiperuricemia (ácido úrico > 4.5 mg/dL) constituye el *primer biomarcador de la química clínica que tempranamente evidencia la enfermedad (≤ 20 semanas gestacionales)* en las pacientes embarazadas con preeclampsia-eclampsia, no así en las mujeres con hipertensión arterial sistémica crónica ya conocida o la que se inicia durante el embarazo.⁷

Probablemente, su papel predictor pueda estar en relación con su elevación en situaciones de alteración del endotelial vascular. Por tanto, el ácido úrico puede fungir como un marcador de estrés oxidativo derivado de un estado proinflamatorio, ya que en respuesta a los fenómenos de hipoxia placentaria, existe un incremento de la actividad

de xantina-oxidasa, con consecuentemente incremento de ácido úrico y O^2 , daño tisular y disfunción renal. Ha quedado demostrado que las mujeres con PE e hiperuricemia desarrollan formas más severas de PE, en relación con esta mayor alteración de los tejidos endoteliales.^{13, 14}

Recientemente se ha observado in vitro la capacidad del ácido úrico de alterar la señalización redox de la apoptosis celular endotelial inducida por el trofoblasto, de manera que concentraciones elevadas de ácido úrico atenúan el remodelado vascular de las arterias espirales por el trofoblasto. Este hecho puede justificar las observaciones del estudio de Powers et al, según el cual ya en la semana 10 de gestación existe un incremento significativo entre las gestantes que van a desarrollar PE e hiperuricemia respecto al grupo control, si bien no es posible conocer por este estudio si dichas diferencias ya existían pregestacionalmente como consecuencia de un síndrome metabólico u otras causas.¹⁵

Existen diversos estudios realizados acerca del valor del ácido úrico como biomarcador predictor de los desenlaces materno-fetales que han mostrado resultados contradictorios. En el estudio de Bellomo G, et al, evaluaron el valor pronostico del ácido úrico (AU) y su relación con el desarrollo de estados hipertensivos del embarazo, específicamente preeclampsia, y desenlaces fetales como prematuridad y bajo peso para la edad gestacional, en 206 mujeres embarazadas primigestas, sin comorbilidades, con sospecha de hipertensión gestacional, en una cohorte prospectiva de 2008 a 2010. Después del análisis de regresión logística, el ácido úrico resulto un predictor significativo de preeclampsia, con un OR de 9.1 (95% IC: 4.8 a 17.4; $P < 0.001$), después de ajustarse para la edad, semana de gestación, nivel de hemoglobina y plaquetas, creatinina sérica, y valor promedio de presión arterial sistólica y diastólica, tanto en el consultorio como por monitoreo ambulatorio de 24 horas, se obtuvo un OR de 7.1 (95% IC: 3.2 a 15.7; $P < 0.001$). El análisis de curvas ROC mostro que un punto de corte de ácido úrico sérico de 5,1 mg/dl (309 μ mol/L) predijo el desarrollo de preeclampsia (área bajo la curva 0.955), con una sensibilidad de 87.7%, y especificidad de 93.3%. Sin embargo una de las limitaciones de este

estudio es que solo evaluaron el impacto de la hiperuricemia a partir del momento de inclusión en el estudio que fue en promedio a las 34 semanas de gestación, en mujeres sanas, y con IMC normal. Por otra parte propone un nivel sérico de ácido úrico en el 1º trimestre del embarazo > 1.89 mg/dl (>113 μ mol/L) como probable predictor de estados hipertensivos del embarazo, específicamente preeclampsia.¹⁶

Por otra parte, Laughon et al, evaluaron la asociación del ácido úrico (AU) del 1º trimestre del embarazo con el desarrollo de hipertensión gestacional y preeclampsia, parto pretermino y bajo peso para edad gestacional. Fue un análisis retrospectivo de una cohorte llevada por el estudio “Pregnancy Exposures and Preeclampsia Prevention Study (PEPP)”, donde se evaluaron muestras de un banco de plasmas maternos de 1604 mujeres embarazadas, con un total de 1541 muestras séricas tomadas y almacenadas antes de las 15 semanas de gestación. Se dividieron los niveles séricos de AU en cuartiles, siendo el 1º (0.91-2.47 mg/dl), 2º (>2.47 -2.96), 3º (>2.96 -3.56), y 4º (>3.56 -8.30). Los autores concluyeron que la concentración sérica de AU durante el 1º trimestre del embarazo en el cuartil más alto (>3.6 mg/dl) comparado con los cuartiles más bajos se asoció con un incremento en el riesgo de desarrollar preeclampsia, con un OR 1.82 (IC 95%, 1.03-3.21). En mujeres con enfermedad hipertensiva complicada con hiperuricemia al momento del parto, la hiperuricemia del 1º trimestre se asoció a un incremento del riesgo de 3.2 veces de hipertensión gestacional hiperuricémica, y de 3.65 veces de preeclampsia hiperuricémica.¹⁷

Aún se encuentra en amplio debate si la hiperuricemia es un biomarcador simple de PE, o tiene un papel importante implícito en la fisiopatogenia de la PE y la restricción del crecimiento fetal.¹⁸ Aunque la causa de la hiperuricemia en la PE no se encuentra aún del todo esclarecida, pareciera que el descenso del aclaramiento renal es probablemente el mecanismo más importante. Sin embargo el incremento del AU es demasiado como para ser atribuido únicamente al descenso del filtrado glomerular. A este respecto se especula que existan alteraciones en la secreción o mayor reabsorción tubular. Este fenómeno parece ser análogo a la reducción del aclaramiento de uratos con la infusión de vasoconstrictores como la norepinefrina, y los fenómenos

que suceden en las glomerulonefritis de los modelos experimentales.¹⁹ Se ha demostrado también que existe un incremento de la producción de AU a nivel placentario secundario a la isquemia placentaria y al incremento de la apoptosis trofoblástica.^{19,20} Los fetos expuestos a la hipoxia (disminución de la perfusión placentaria) han demostrado un incremento en los niveles de metabolitos de purinas. En la PE, se piensa que estos metabolitos de purinas cruzan la barrera placentaria hacia la circulación materna, en quien se ha demostrado un incremento de la actividad de la xantina oxidasa. Este último mecanismo pudiera explicar la relación existente entre hiperuricemia y restricción del crecimiento fetal.²¹ Se ha demostrado igualmente la relación de hiperuricemia con lesión del endotelio vascular, a través del incremento en la síntesis trofoblástica de IL-1 β , por activación del receptor Nod-like Nalp 3, por tanto estimulando la formación de inflamosomas. De acuerdo a todas estas consideraciones, el ácido úrico podría considerarse como un biomarcador temprano de preeclampsia.^{22, 23.}

La falta de diagnóstico oportuno, y por tanto limitaciones en el manejo específico de los trastornos hipertensivos del embarazo continua siendo un problema de gran impacto, que conlleva desenlaces materno - fetales adversos.¹⁹ Dada la alta prevalencia de la enfermedad en las naciones en vías de desarrollo, un biomarcador como el ácido úrico podría ayudar a identificar aquellos casos asintomáticos, en estadios tempranos, para un seguimiento más estricto, tratamiento anticipado de las complicaciones, y mejorar los desenlaces maternos fetales.^{24,25}

La pregunta de investigación que condiciono la actual tesis fue la siguientes: ¿Qué asociación existe entre hiperuricemia con el desarrollo de trastornos hipertensivos del embarazo en los distintos periodos del embarazo en mujeres con algún grado de alteración de la función renal?

MATERIAL Y METODO

Diseño del estudio

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva y casos – controles anidados en una cohorte. Se incluyeron a toda las pacientes embarazadas detectadas durante el primer trimestre del embarazo (< 20 SDG) con algún grado de severidad de enfermedad renal crónica que fueron referidas al Servicio de Nefrología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La raza durante el periodo comprendido del 1° de Enero del 2008 a Diciembre del 2013.

La base de datos fue obtenida a partir del expediente clínico, expediente electrónico y sistema electrónico del laboratorio tanto del paciente como del producto.

Se seleccionaron a las pacientes en base a los criterios de inclusión, estableciendo el *grupo de casos* como aquellas pacientes que desarrollaron trastornos hipertensivos del embarazo durante el seguimiento, y como *controles* aquellas pacientes que no hayan presentado trastornos hipertensivos del embarazo, registrando en cada paciente las concentraciones séricas de ácido úrico, proteinuria de 24 horas, albumina sérica, creatinina sérica y TFG por aclaramiento de creatinina en orina de 24 horas por trimestres. Se excluyeron todos aquellos casos que tuviesen alguna condición asociada a la aparición de hiperuricemia (obesidad, diabetes mellitus, neoplasias, anormalidades metabólicas de ácido úrico). Se estratifico cada paciente por grupos de severidad con la clasificación de enfermedad renal del embarazo de Davidson Lindheimer en: a) leve (CrS <1.5 mg/dl), b) moderada (CrS 1.5-2.5 mg/dl), y c) severa (>2.5 mg/dl). Se registraron igualmente variables involucradas como la edad, edad gestacional al momento del reconocimiento del embarazo, edad gestacional a la resolución del embarazo, paridad, IMC (kg/m²) antes del embarazo, antecedente familiar de THE, antecedente de THE en embarazos previos y la comorbilidad, incluyendo la presencia o ausencia de HAS previa al embarazo. El desenlace materno se evaluó en base al grado de deterioro de la función renal al momento de la resolución del embarazo (LRA, ERC agudizada, requerimiento de inicio de TSFR con HDi y sin deterioro de la función renal). Los desenlaces fetales se evaluaron para casos y controles en base a la asociación con la presencia o no de hiperuricemia por trimestres del embarazo (punto de corte ≥ 5 mg/dl),

estableciéndose como: a) Aborto, b) Parto pretermino con restricción del crecimiento intrauterino (RCI), c) Óbito o muerte fetal, d) Sin alteraciones en el producto.

Se emparejaron casos y controles en una relación 1:1 por edad, IMC, HAS crónica y severidad de ERC en base a la clasificación de Davidson. Se analizaron aquellos casos de toda la cohorte retrospectiva que hayan presentado hiperuricemia, y las que no lo hayan presentado, describiendo cual fue la evolución clínica en relación con la aparición de trastornos hipertensivos del embarazo (casos) y controles, definiendo un punto de cohorte para hiperuricemia en el embarazo ≥ 5.0 mg/dl. Se intentó establecer una asociación positiva entre la aparición de hiperuricemia con el desarrollo posterior de trastornos hipertensivos del embarazo.

Muestreo

Se realizó un muestreo de casos consecutivos de los expedientes de pacientes embarazadas con enfermedad renal crónica, en el periodo comprendido del 1° de Enero del 2008 al 31 de Diciembre del 2013, en base a la siguiente fórmula para población finita ($< 100,000$ habitantes), estableciéndose un número mínimo de casos de 80 y controles 80 para un nivel de confianza del 95%.

Análisis estadístico

La recopilación de la información se realizó en el formato diseñado para tal efecto. Los datos fueron analizados con el paquete estadístico SPSS versión 22.

Se realizó estadística descriptiva con frecuencias, porcentajes y proporciones para variables *cualitativas nominales*, medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y dispersión (varianza, desviación estándar, y cuartiles) de acuerdo a la distribución para variables *cuantitativas*. Análisis de varianza o su alternativa no paramétrica para comparar niveles de ácido úrico por trimestre y por grado de afección renal, con la presencia de trastornos hipertensivos del embarazo, y su prueba post hoc correspondiente. Se utilizó estadística inferencial no paramétrica con Chi-cuadrada (X^2) o prueba exacta de Fisher para establecer diferencias entre THE e hiperuricemia en

una tabla de 2x2, estableciendo Odds Ratio considerándose un valor de > 1 como significativo. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p \leq 0.05$.

RESULTADOS

Se recolectaron 189 pacientes embarazadas (95 casos y 94 controles) captadas antes de las 20 SDG, con algún grado de alteración de la función renal, en el periodo comprendido de Enero de 2008 a Diciembre de 2013, que llevaron seguimiento en el Servicio de Nefrología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza (HE CMNR).

La edad materna en la población general estudiada tuvo una mediana (Md) de 26 (Q1 23- Q2 29). Como factores de riesgo a los trastornos hipertensivos del embarazo (THE), específicamente preeclampsia (PE), la historia familiar de PE, el antecedente de PE en embarazos previos, paridad (nuliparidad y multiparidad) no se encontraron diferencias significativas. Se encontró diferencias para casos y controles el índice de masa corporal (IMC kg/m²) con sobrepeso el 21.1% vs 43.6%, y HAS crónica previa al embarazo el 49.5% vs 39.4%, respectivamente. La mediana de la SDG al momento del diagnóstico del embarazo fue de 9.8 SDG, y al momento de la resolución del embarazo o desenlace de 33.1 SDG. (Anexo, Tabla No. 1).

La etiología de la ERC más frecuente en la población estudiada fue para el grupo de casos la nefritis lúpica en un 27.4%, y para los controles las glomerulonefritis primarias en un 22.3%. Cabe señalar que el 40% de la población para casos y controles no tenía comorbilidad al momento del embarazo (Tabla 2).

TABLA NO. 2		Total			
		casos		controles	
		Casos	Proporción %	Casos	Proporción %
COMORBILIDADES	Sin comorbilidad	38	40.0%	38	40.4%
	Glomerulonefritis 1a	5	5.3%	21	22.3%
	Glomerulonefritis 2a por LES	26	27.4%	14	14.9%
	Glomerulonefritis 2a por otras etiologías	2	2.1%	0	0.0%
	ERC sin etiología determinada	9	9.5%	6	6.4%
	Enfermedad cardiovascular	2	2.1%	0	0.0%
	ERC/Trasplante renal	3	3.2%	3	3.2%
	Nefropatía diabética	5	5.3%	4	4.3%
	Uropatía obstructiva	3	3.2%	6	6.4%

El grado de enfermedad renal crónica del embarazo de acuerdo a la clasificación de Davison-Lindheimer fue diferente para el 1, 2 y 3º trimestre del embarazo (Tabla No 3).

TABLA NO. 3		Total			
		casos		controles	
		Casos	Proporción %	Casos	Proporción %
ER emb. 1er Tr	Leve	64	67.4%	73	77.7%
	Moderada	24	25.3%	10	10.6%
	Severa	7	7.4%	11	11.7%
ER emb. 2do Tr	Leve	55	58.5%	70	74.5%
	Moderada	28	29.8%	10	10.6%
	Severa	11	11.7%	14	14.9%
ER emb. 3er Tr	Leve	36	37.9%	69	73.4%
	Moderada	31	32.6%	10	10.6%
	Severa	28	29.5%	15	16.0%

Se realizó el análisis descriptivo para casos y controles de las variables cuantitativas de creatinina sérica, TFG por aclaramiento de creatinina en orina de 24 horas, proteinuria en orina de 24 horas, albumina cerca y ácido úrico por trimestres (Tabla No. 4).

		Tabla No. 4 t-test Comparación de medianas - Variables cuantitativas		
		Md	Q1-Q3	Valor de p
CR 1ER TRIM	Casos	.604	187	.547
	Controles	.604	186.977	.547
CR 2DO TRIM	Casos	1.179	187	.240
	Controles	1.180	186.372	.240
CR 3ER TRIM	Casos	3.105	187	.002
	Controles	3.107	186.344	.002
TFG 1o Tr (ml/min)	Casos	-2.575	187	.011
	Controles	-2.574	186.304	.011
TFG 2o Tr (ml/min)	Casos	-2.814	187	.005
	Controles	-2.814	186.999	.005
TFG 3o Tr (ml/min)	Casos	-4.981	187	.000
	Controles	-4.981	186.799	.000
PU 1o Tr (g/24 hr)	Casos	-.791	187	.430
	Controles	-.791	186.136	.430
PU 2o Tr (g/24 hr)	Casos	.561	187	.576
	Controles	.560	177.883	.576
PU 3o Tr (g/24 hr)	Casos	5.509	187	.000
	Controles	5.517	175.589	.000
AU 1ER TRIM	Casos	2.443	187	.015
	Controles	2.439	167.957	.016
AU 2DO TRIM	Casos	12.131	187	.000
	Controles	12.125	185.052	.000
AU 3ER TRIM	Casos	14.193	187	.000
	Controles	14.180	181.203	.000
ALB 1ER TRIM	Casos	-.039	187	.969
	Controles	-.039	185.967	.969
ALB 2DO TRIM	Casos	-2.941	187	.004
	Controles	-2.942	185.854	.004
ALB 3ER TRIM	Casos	-5.355	187	.000
	Controles	-5.353	185.710	.000

Se analizaron por separado las concentraciones de ácido úrico entre trimestres encontrando diferencias para casos y controles como lo muestra la sig. Tabla No. 5:

Tabla No. 5	t-test para comparación de medianas de niveles de AU por trimestres		
	Valor de p	Diferencia Medianas	Diferencias Std. Error
AU 1ER Casos	.015	.57862	.23682
TRIM Controles	.016	.57862	.23724
AU 2DO Casos	.000	3.36554	.27744
TRIM Controles	.000	3.36554	.27757
AU 3ER Casos	.000	4.33357	.30533
TRIM Controles	.000	4.33357	.30561

Se analizaron las concentraciones de ácido úrico entre trimestres del embarazo resultando significativos, con los siguientes resultados descriptivos (Tabla No. 6 casos, y Tabla No. 7 controles):

Casos	Tabla No. 6 Diferencias Pareadas por Trimestres			
	Media	Desviación Std.	Std. Error Mean	Valor de p
Pareado 1 AU1 vs AU2	-3.22947	1.65001	.16929	.000
Pareado 2 AU1 vs AU3	-4.53474	2.04017	.20932	.000
Pareado 3 AU2 vs AU3	-1.30526	1.47781	.15162	.000

Controles	Tabla No. 7 Diferencias Pareadas			
	Media	Desviación Std.	Std. Error Mean	Valor de p
Pareado 1 AU1 VS AU2	-.44255	.75910	.07830	.000
Pareado 2 AU1 VS AU3	-.77979	1.43276	.14778	.000
Pareado 3 AU2 VS AU3	-.33723	.97837	.10091	.001

Respecto a las variables dependientes, para los casos, se presentó: a) Hipertensión gestacional en 8.4%, b) Preeclampsia 42.1%, c) HAS con preeclampsia sobreañadida en 49.5%, representando un total de 91.6% de casos de preeclampsia (formas puras y sobreañadida). Respecto a la severidad de la preeclampsia el 52.6% representaron formas leves, y 47.4% formas severas. Eclampsia se presentó en el 6.3%, y síndrome de HELLP en 4.2% de los casos (Anexo Tabla No. 8)

Se encontró una asociación estadísticamente significativa de hiperuricemia por trimestres con el desarrollo de preeclampsia como se muestra en las siguientes tablas No. 9, 10 y 11.

Tabla No. 9		Población		Total	Chi Cuadrada	Valor de P	OR	95% IC
		casos	controles					
Ácido úrico 1o Trim. (PC ≥ 5 mg/dl)	Mayor a 5	34	19	53	5.681	0.017	2.2	1.14-4.23
	Menor a 5	61	75	136				
Total		95	94	189				

Tabla No. 10		Población		Total	Chi Cuadrada	Valor de P	OR	95% IC
		casos	controles					
Ácido úrico 2o Trim. (PC ≥ 5 mg/dl)	Mayor a 5	91	23	114	100.4	0.001	70.2	23.2-212
	Menor a 5	4	71	75				
Total		95	94	189				

Tabla No. 11		Población		Total	Chi Cuadrada	Valor de P	OR	95% IC
		casos	controles					
Ácido úrico 3o Trim. (PC ≥ 5 mg/dl)	Mayor a 5	95	23	118	114.9	0.001	2.19	2.13-2.2
	Menor a 5	0	71	71				
Total		95	94	189				

Se realizó análisis comparativo entre grupos de enfermedad renal crónica del embarazo (leve, moderada y severa) para conocer el comportamiento de la hiperuricemia en casos y controles, encontrándose que tanto en el 1º y 2º trimestres del embarazo resultando estadísticamente significativo el mayor número de pacientes se encontraron en grados leves para casos y controles, mientras que para el 3º trimestre se observa un emparejamiento de los porcentajes para sus tres grados de severidad (leve, moderado y severo), (Anexo Tabla No. 12).

Finalmente se presenta en el Anexo Tabla No. 13, las frecuencias de los desenlaces materno-fetales, siendo significativo para un deterioro mayor y permanente de la función renal para los casos comparado con los controles, así como el desenlace adverso de parto pretérmino combinado con restricción del crecimiento intrauterino (RCI). Igualmente se observa una mayor porcentaje de requerimiento de TSFR con hemodiálisis intermitente (HDi) entre casos y controles (23.3% vs 9.6%) respectivamente, aunque la proporción de casos que no requirió de TSFR en nuestra población fue mucho mayor para ambos grupos.

DISCUSIÓN

Los trastornos hipertensivos del embarazo (THE) constituyen una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad materna, fetal y neonatal, tanto en países desarrollados como en los subdesarrollados. La preeclampsia constituye la más grave y más frecuente de las complicaciones hipertensivas del embarazo con implicaciones pronósticas adversas materno-fetales.

El servicio de Nefrología del HE CMN La Raza recibe un gran número de pacientes embarazadas con Enfermedad Renal Crónica (ERC) enviados por la Unidad de Ginecología y Obstetricia número 3 del IMSS y los Hospitales Generales de Zona, generando la imperante necesidad de identificar herramientas clínicas que identifiquen a la población en estudio con alto riesgo de desarrollar THE.

El objetivo del presente estudio fue identificar la asociación entre la hiperuricemia del embarazo (valor de corte $\geq 5\text{mg/dl}$) con el desarrollo de trastornos hipertensivos del embarazo en los distintos periodos del embarazo en mujeres con algún grado de alteración de la función renal.

En el estudio de Bellomo G, et al, evaluaron el valor pronóstico del ácido úrico (AU) y su relación con el desarrollo de estados hipertensivos del embarazo, específicamente preeclampsia, y desenlaces fetales como prematuridad y bajo peso para la edad gestacional, en 206 mujeres embarazadas primigestas, sin comorbilidades, con sospecha de hipertensión gestacional, en una cohorte prospectiva de 2008 a 2010. Después del análisis de regresión logística, el ácido úrico resultó un predictor significativo de preeclampsia, con un OR de 9.1. El análisis de curvas ROC mostro que un punto de corte de ácido úrico sérico de 5,1 mg/dl (309 $\mu\text{mol/L}$) predijo el desarrollo de preeclampsia. Sin embargo una de las limitaciones de este estudio es que solo evaluaron el impacto de la hiperuricemia a partir del momento de inclusión en el estudio que fue en promedio a las 34 semanas de gestación, en mujeres sanas, y con IMC normal.

Por otra parte, Laughon et al, en un análisis retrospectivo evaluaron la asociación del ácido úrico (AU) del 1º trimestre del embarazo con el desarrollo de hipertensión gestacional y preeclampsia, parto pretérmino y bajo peso para edad gestacional. Concluyeron que en mujeres con enfermedad hipertensiva complicada con hiperuricemia al momento del parto, la hiperuricemia del 1º trimestre se asoció a un incremento del riesgo de 3.2 veces de hipertensión gestacional hiperuricémica, y de 3.65 veces de preeclampsia hiperuricémica.⁴⁰

Contrario a los anteriores estudios, el nuestro tiene la ventaja de haber analizado las concentraciones de ácido úrico (AU) de manera longitudinal (por trimestres del embarazo) en una población con algún grado de disfunción renal previo, analizando por subgrupos de enfermedad renal crónica del embarazo de acuerdo a la clasificación de Davidson, encontrando una asociación estadísticamente significativa de los niveles de ácido úrico ≥ 5 mg/dl con el desarrollo de THE, específicamente preeclampsia, en los 3 trimestres del embarazo.

Se encontró una relación significativa entre la hiperuricemia del 1º trimestre del embarazo con la indicación de inicio de tratamiento sustitutivo de la función renal (TSFR) con hemodiálisis.

La hiperuricemia del 3º trimestre del embarazo en nuestra población, fue la que mayor fuerza de asociación mostro con los desenlaces maternos adversos, asociándose a una mayor frecuencia de eventos de ERC agudizada AKIN 3, deterioro permanente de ERC KDIGO 5, y pacientes que quedaron en TSFR de manera permanente.

CONCLUSIONES

En base a los resultados en nuestro estudio se concluye lo siguiente:

- 1) La hiperuricemia (≥ 5 mg/dl) en los 3 trimestres del embarazo se asoció de manera significativa con la aparición de trastornos hipertensivos del embarazo (THE).
- 2) La hiperuricemia demostró tener asociación estadísticamente significativa con el desarrollo de THE cuando se analizaron los casos y controles emparejados de acuerdo al grado de severidad de ERC del embarazo.
- 3) La hiperuricemia asociada a los THE tiene una relación estadísticamente significativa con los desenlaces adversos maternos, en relación a un número mayor de casos que requieren tratamiento sustitutivo de la función renal, y deterioro permanente de la función renal en el seguimiento de los casos.
- 4) La hiperuricemia asociada a los THE se asocia de manera significativa a desenlaces adversos fetales, entre los más frecuentes parto pretérmino y restricción del crecimiento intrauterino.
- 5) Se requiere de un estudio clínico prospectivo para establecer relación de causalidad entre la hiperuricemia y el desarrollo de THE.

BIBLIOGRAFÍA

1. Secretaría de Salud. Programa Nacional de salud 2013–2018. Programa sectorial de salud. Gobierno de la Republica. (Consultado Junio de 2014). Disponible en: http://alianza.salud.gob.mx/descargas/pdf/PRONASA_version_completa.pdf.
2. Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-1993, Atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio y del recién nacido. Criterios y procedimientos para la prestación del servicio. (Consultado Junio de 2014). Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/007ssa23.html>.
3. Organización Mundial de la Salud. Objetivos de Desarrollo del Milenio informe 2013. (consultado Junio 2014). Disponible en: www.un.org/es/millenniumgoals/pdf/mdg-report-2013-spanish.pdf.
4. Say L et al. Global Causes of Maternal Death: A WHO Systematic Analysis. *Lancet Glob Health* 2014;2:323–33.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;122(5):1122-31.
6. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(1):S1-22.
7. Vázquez-Rodríguez J, Rico-Trejo E. Papel del ácido úrico en la preeclampsia-eclampsia. *Ginecol Obstet Mex* 2011;79(5):292-297.

8. 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.
9. Granger J, Alexander B, Llinas M, Bennett W, Khalil R. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Hypertension*. 2001;38:718-22.
10. Pober J, Sessa W. Evolving functions of endothelial cells in inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2007;7:803-15.
11. Glantzounis G, Tsimoyiannis E, Kappas A, Galaris D. Uric acid and oxidative stress. *Curr Pharm Des*. 2005;11:4145-51.
12. Reyna-Villasmil E, et al. Concentraciones de ácido úrico en pacientes con preeclampsia y eclampsia. *Clin Invest Gin Obst*. 2008;35(5):160-5.
13. Hawkins T-A, 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(4):484–92.
14. Roberts JM, Bodnar LM, Lain KY, Hubel CA, Markovic N, Ness RB, et al. Uric acid is as important as proteinuria in identifying fetal risk in women with gestational hypertension. *Hypertension* 2005;46(6):1263–9.
15. Powers Robert W. et al. Uric acid concentrations in early pregnancy among preeclamptic women with gestational hyperuricemia at delivery. *Am J Obst Gynecol* 2006;194:160.e1–160.e8
16. Bellomo G, Venanzi S, Saronio P, Verdura C, Nadurcci P. Prognostic Significance of Serum Uric Acid in Women With Gestational Hypertension. *Hypertension* 2011;58:704-708.

17. Laughon S, Catov J, Powers R, Roberts J, Gandley R. First trimester uric acid and adverse pregnancy outcomes. *Am J Hypertens* 2011;24(4):489–495.
18. Conde-Agudelo A, Lindheimer L. World Health Organization systematic review of screening tests for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2004;104(6):1367-91.
19. Polsani S, Phipps E, Jim B. Emerging New Biomarkers of Preeclampsia. *Adv Chron Kid Dis* 2013;20(3):271-279.
20. Rosser M, Katz N. Preeclampsia: An Obstetrician's Perspective. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013;20(3):287-96.
21. Makris, A. et al. Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFLT-1. *Kidney Int* 2007;71:977–984.
22. Sandrim, V. C. et al. Nitric oxide formation is inversely related to serum levels of antiangiogenic factors soluble fms-like tyrosine kinase-1 and soluble endogline in preeclampsia. *Hypertension* 2008;52:402–407.
23. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005;365:785-99.
24. Steegers, E. A., von Dadelszen, P., Duvekot, J. J. & Pijnenborg, R. Pre-eclampsia. *Lancet* 2010;376:631–644.
25. Zhang, J., Zeisler, J., Hatch, M. C. & Berkowitz, G. Epidemiology of pregnancy-induced hypertension. *Epidemiol Rev* 1997;19:218–232.

ANEXOS

Tabla No. 1 Estadística descriptiva de variables cualitativas

		casos		controles	
		Frecuencia	%	Frecuencia	%
Historia fam. Preeclampsia	Si	43	45.3%	43	45.7%
	No	52	54.7%	51	54.3%
Antecedente de preeclampsia	Si	54	56.8%	53	56.4%
	No	41	43.2%	41	43.6%
IMC (Kg/m2)	normal	75	78.9%	53	56.4%
	sobrepeso	20	21.1%	41	43.6%
HAS crónica	Si	47	49.5%	37	39.4%
	No	48	50.5%	57	60.6%

Tabla No. 8 Estadística descriptiva de variables dependientes

		casos		controles	
		Frecuencia	%	Frecuencia	%
H. GESTACIONAL	Si	8	8.4%	0	0.0%
	No	87	91.6%	94	100.0%
HAS + PE añadida	Si	47	49.5%	0	0.0%
	No	48	50.5%	94	100.0%
PREECLAMPSIA (PE)	Si	87	91.6%	0	0.0%
	No	8	8.4%	94	100.0%
Severidad PE	Leve	50	52.6%	0	0.0%
	Severa	45	47.4%	94	100.0%
Eclampsia	Si	6	6.3%	0	0.0%
	No	89	93.7%	94	100.0%
Síndrome de HELLP	Si	4	4.2%	0	0.0%
	No	91	95.8%	94	100.0%

Tabla No. 12 Estadística Descriptiva entre ERC del embarazo por trimestre en relación con el desenlace de Preeclampsia y valores de AU por trimestres

		PREECLAMPSIA				Hiperuricemia 1er Trimestre				Hiperuricemia 2do Trimestre				Hiperuricemia 3er Trimestre			
		si		no		MAYOR A 5		MENOR A 5		MAYOR A 5		MENOR A 5		MAYOR A 5		MENOR A 5	
		Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
ER emb. 1er Trim	LEVE	60	69.0%	77	75.5%	26	49.1%	111	81.6%	67	58.8%	70	93.3%	71	60.2%	66	93.0%
	MODERADA	21	24.1%	13	12.7%	13	24.5%	21	15.4%	30	26.3%	4	5.3%	30	25.4%	4	5.6%
	SEVERA	6	6.9%	12	11.8%	14	26.4%	4	2.9%	17	14.9%	1	1.3%	17	14.4%	1	1.4%
ER emb. 2do Trim	LEVE	51	59.3%	74	72.5%	18	34.6%	107	78.7%	56	49.6%	69	92.0%	60	51.3%	65	91.5%
	MODERADA	26	30.2%	12	11.8%	17	32.7%	21	15.4%	34	30.1%	4	5.3%	33	28.2%	5	7.0%
	SEVERA	9	10.5%	16	15.7%	17	32.7%	8	5.9%	23	20.4%	2	2.7%	24	20.5%	1	1.4%
ER emb. 3er Trim	LEVE	34	39.1%	71	69.6%	14	26.4%	91	66.9%	38	33.3%	67	89.3%	40	33.9%	65	91.5%
	MODERADA	28	32.2%	13	12.7%	18	34.0%	23	16.9%	35	30.7%	6	8.0%	36	30.5%	5	7.0%
	SEVERA	25	28.7%	18	17.6%	21	39.6%	22	16.2%	41	36.0%	2	2.7%	42	35.6%	1	1.4%

Tabla No. 13 Análisis descriptivo de variables cualitativas (Desenlaces secundarios)

		Casos		Controles	
		Frecuencia	%	Frecuencia	%
Requirio TSFR HDi	Si	22	23.2%	9	9.6%
	No	73	76.8%	85	90.4%
Desenlace materno al final del embarazo	LRA AKIN 1	3	3.2%	2	2.2%
	LRA AKIN 2	0	0.0%	0	0.0%
	LRA AKIN 3	12	12.6%	0	0.0%
	ERC AGUDIZADA AKIN 1	24	25.3%	10	10.8%
	ERC AGUDIZADA AKIN 2	3	3.2%	2	2.2%
	ERC AGUDIZADA AKIN 3	4	4.2%	5	5.4%
	DETERIORO PERMANENTE FR/ERCT	20	21.1%	4	4.3%
ERC al final del embarazo	AUSENCIA DE DETERIORO FR	29	30.5%	70	75.3%
	ERC KDIGO E1 y E2	26	27.4%	25	26.6%
	ERC KDIGO E3 y E4	40	42.1%	43	45.7%
	ERC KDIGO E5 o HDi permanente	0	0.0%	0	0.0%
	Sin alteración de FR	26	27.4%	23	24.5%
Desenlaces fetales	Aborto	0	0.0%	1	1.1%
	Parto pretérmino (PP)	12	12.6%	14	14.9%
	PP con restricción (RCI)	55	57.9%	34	36.2%
	RCI	0	0.0%	2	2.1%
	Sin alteración	4	4.2%	22	23.4%
	Muerte fetal	24	25.3%	21	22.3%