



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**Instituto Nacional de Perinatología
Isidro Espinosa de los Reyes**

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

Tesis

**Que para obtener el título de especialista en:
Ginecología y Obstetricia**

PRESENTA

Dra. Karina Arlen Sequeira Alvarado

DR. RUBEN TLAPANCO BARBA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION

DR. SALVADOR ESPINO Y SOSA
DIRECTOR DE TESIS Y ASESOR METODOLÓGICO

DR. JOSÉ ANTONIO HERNANDEZ PACHECO
ASESOR DE TESIS



MEXICO, D. F.

2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

TÍTULO DE TESIS

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

DR. CARLOS RAMÍREZ ISARRARAZ
SUBDIRECTOR ACADÉMICO Y DE GESTION EDUCATIVA

DR. RUBEN TLAPANCO BARBA
DIRECTOR MÉDICO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD DE GINECOLÓGIA Y
OBSTETRICIA

DR. SALVADOR ESPINO Y SOSA
DIRECTOR DE TESIS

DR. JOSÉ ANTONIO HERNANDEZ PACHECO
ASESOR DE TESIS

Tabla de contenido	
ABSTRACT	5
SINTESIS DEL PROYECTO	6
MARCO TEORICO	8
BIOQUÍMICA DEL ÁCIDO ÚRICO	11
OBJETIVOS.	15
OBJETIVO GENERAL.	15
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
HIPOTESIS DE INVESTIGACIÓN	16
JUSTIFICACION	16
DISEÑO DEL ESTUDIO.	17
LUGAR Y DURACION	17
UNIVERSO DEL ESTUDIO.	17
CRITERIOS DE SELECCIÓN	17
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	17
CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN	18
CRITERIO DE ELIMINACIÓN	18
VARIABLES EN ESTUDIO.	18
ANALISIS ESTADISTICO PROPUESTO	22
ASPECTOS ETICOS	23
MÉTODOS	23
RESULTADOS	24
DISCUSION	28
CONCLUSIONES	30
ANEXOS.	31
BIBLIOGRAFIA	35
CURRICULO VITAE DEL TESISISTA	37

RESUMEN

El ácido úrico, un producto del metabolismo de las purinas, ha sido tradicionalmente considerado un marcador de estrés oxidativo y daño endotelial asociado a disfunción renal, se considera además un factor independiente para enfermedad cardiovascular y se propone que media la función alterada y la inflamación.

Es actualmente conocido que en las mujeres con algún factor asociado que produzca hiperuricemia (insuficiencia renal crónica, preeclampsia), el ácido úrico es transferido de forma libre de la circulación materna a la circulación fetal, por lo que tomando en cuenta el efecto antiangiogénico del ácido úrico (AU) se puede especular que estas elevaciones pueden contribuir al bajo peso del neonato, desarrollo de preeclampsia y necesidad de parto pretérmino.

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

ABSTRACT

Uric acid, a product of purine metabolism, has traditionally been considered a marker of oxidative stress, tissue ischemia and endothelial damage associated with renal dysfunction, is also considered an independent risk factor for cardiovascular disease.

It is now known that women with some factor associated with producing hyperuricemia (chronic renal failure, preeclampsia), uric acid is free-form transferred from the maternal circulation to the fetal circulation, thus taking into account the effect antiangiogenic of the AU. We can speculate that these elevations may contribute to low birth weight infant, development of preeclampsia and preterm delivery need.

The aim of this paper is to analyze the prognostic value of serum uric acid during the first trimester of pregnancy in women with glomerulopathies for perinatal outcomes.

SINTESIS DEL PROYECTO

Actualmente existe una gran cantidad de información en la literatura que muestra la importancia del ácido úrico como marcador de estrés oxidativo y daño endotelial, además se le atribuye un efecto antiangiogénico; por lo que cuantificar las concentraciones séricas de este durante el primer trimestre podría desempeñar una guía para el clínico sobre las posibles complicaciones que manifestará la paciente, sobre todo aquellas con mayor probabilidad de hiperuricemia como son las pacientes con glomerulopatías.

Se estudió una cohorte de pacientes que cursaron con diagnóstico de glomerulopatía durante el embarazo, las cuales fueron diagnosticadas mediante biopsia renal o a través de datos de laboratorio. Todas presentaban proteinuria ≥ 3.5 g/1.73 m² SC/24 h antes de la semana 20 de gestación. El periodo de estudio comprendió de Enero del 2004 a Septiembre del 2009. Se excluyeron pacientes con IMC mayor a 25 kg/m² SC, aquellas que cursaron con diabetes gestacional y aquellas que consumían bebidas alcohólicas.

La evolución de la insuficiencia renal, durante el embarazo fue seguida mediante los siguientes parámetros: presión arterial, concentración de ácido úrico, creatinina, y colesterol sérico, proteinuria de 24 horas y hematuria. En los recién nacidos se valoró: peso al nacimiento, edad gestacional al nacimiento, y valoración de Apgar al minuto y a los cinco minutos.

Se consideraron prematuros aquellos embarazos que se resolvieron antes de la semana 37 de gestación y recién nacidos pequeños para la edad gestacional a aquellos con un peso por debajo de la percentila 10 según las tablas de Jurado García.

Las variables sociodemográficas de la población fueron caracterizadas con estadística descriptiva. La correlación entre variables cuantitativas se determinó con coeficiente de Pearson y entre variables cualitativas con coeficiente de Spearman. Calculamos puntos de corte para variables predictoras analizando una curva ROC para desenlaces adversos. El grado de asociación entre las variables medidas y el desenlace perinatal se midió a través de la determinación de riesgos relativos con intervalos de confianza al 95%. Se consideraron significativos valores de p menores de 0.05.

MARCO TEORICO

Durante el embarazo los riñones sufren importantes cambios hemodinámicos, tubulares y de la función endócrina, la enfermedad renal puede dar lugar a un ambiente subóptimo para el desarrollo fetal e incrementar el riesgo de preeclampsia, parto pretérmino y restricción del crecimiento intrauterino.¹ El reto hemodinámico que supone el embarazo puede deteriorar la función renal: vasodilatación sistémica, hipotensión, incremento en el flujo plasmático renal, de la tasa de filtración glomerular y proteinuria.²

La presencia de proteinuria antes de la semana 20 de gestación usualmente indica nefropatía preexistente, se asocia a riesgo elevado de preeclampsia (30%) y dicho riesgo es mayor si existe hipertensión crónica, las mujeres con falla renal severa generalmente tienen poca probabilidad de concebir, alta tasa de abortos o pobres resultados fetales.³

La enfermedad renal durante el embarazo puede ser diagnosticada antes de la concepción, preexistente pero diagnosticada durante el embarazo o desarrollada por primera vez durante el embarazo. La función renal puede clasificarse en tres categorías: preservada o con daño leve (creatinina sérica menor o igual a 1.4 mg/dl), las que tienen daño moderado (creatinina entre 1.5 a 3 mg/dl) y aquellas con daño severo (creatinina mayor o igual a 3 mg/dl). Las mujeres con función renal adecuada sin hipertensión tendrán pocas complicaciones durante el embarazo y un buen resultado fetal.⁴

Al considerar realizar una biopsia renal se debe tomar en cuenta que en el embarazo los riñones se encuentran plétóricos y por lo tanto más propensos a presentar hemorragia. La biopsia renal usualmente se difiere hasta el término

del puerperio salvo que se presente un deterioro agudo de la función renal o se agregue un síndrome nefrótico mórbido⁵

Aparentemente las mujeres con daño renal moderado o severo deben de evitar embarazarse debido a que hasta 40% se complican con hipertensión o deterioro de la función renal que a menudo es irreversible. Cuando se presenta hipertensión, en especial si es severa, existe alta probabilidad de complicaciones tales como parto pretérmino, restricción del crecimiento intrauterino y deterioro de la función renal.⁶ De igual forma la excreción urinaria de proteínas puede aumentar importantemente. No obstante este incremento en la proteinuria no necesariamente refleja empeoramiento de la función renal pero si se asocia con peor pronóstico fetal.^{7,8}

Las mujeres en edad reproductiva pueden ser afectadas por cualquiera de las formas de glomerulopatía: nefropatía por IgA, gloméruloesclerosis focal y segmentaria, enfermedad de cambios mínimos y nefropatía membranosa. No existen datos suficientes que sugieran que un subtipo histológico confiera un pronóstico específico para el embarazo, sin embargo cuando la función renal está conservada y no existe hipertensión en general el pronóstico es bueno.⁹

Las pruebas de escrutinio implementadas en el embarazo y las alteraciones hemodinámicas incrementan la detección de nefropatías, en la mayoría de estos casos el diagnóstico etiológico se reserva para la interpretación de la biopsia realizada al término del puerperio y hasta este momento son catalogadas con glomerulopatías crónicas; esta es la etapa avanzada de un grupo de trastornos renales, que se caracterizan por inflamación y destrucción gradual y progresiva de los glomérulos generando proteinuria por trastornos en

la pared de los capilares glomerulares por incremento de su permeabilidad y filtración proteínas plasmáticas. Los extremos de enfermedad se caracterizan por el desarrollo de dos síndromes; el síndrome nefrítico agudo que consiste que en la aparición brusca de hematuria, proteinuria, oliguria, edema y deterioro de la función renal de grado variable. La hipertensión arterial es frecuente pero no constante. El síndrome nefrótico el cual es una de las presentaciones mejor conocidas de la enfermedad renal en adultos o en niños: El término describe la asociación de proteinuria, edema periférico, hipoalbuminemia, hipercolesterolemia, hipercoagulabilidad, lipiduria, dislipidemias, alteraciones en el metabolismo mineral, trastornos en metabolismo óseo: alteración del metabolismo de la vitamina D, anemia: hipocrómica y microcítica por déficit de hierro, pérdida de ferritina, toxicidad por fármacos: disminución de proteínas plasmáticas que se unen a ellos, desnutrición proteica.

Una de las más endurecidas controversias en la nefrología y la obstetricia concierne al impacto de la gestación en la historia natural de la enfermedad renal y aunque el deterioro durante el embarazo de la enfermedad renal usualmente es reversible esto es irreversible en algunas de ellas. El grado de insuficiencia renal y la presencia o no de hipertensión son los marcadores que más frecuentemente se han asociado.¹⁰

El ácido úrico (AU) es producto del metabolismo de las purinas, que es degradado en la mayoría de los mamíferos por la urato oxidasa (uricasa) a alantoína la cual es fácilmente excretada en la orina. Sin embargo durante la época del Mioceno ocurrieron dos mutaciones paralelas sin sentido (codones

33 y 187)¹¹ pero distintas en los homínidos que hicieron de la uricasa un gen no funcional.¹² Como consecuencia los humanos y los grandes monos tienen altas concentraciones de ácido úrico (> 2 mg/dL) comparados con el resto de los mamíferos (< 2 mg/dL).

Las concentraciones de AU varían también significativamente entre humanos como resultado de diversos factores como es el consumo excesivo de proteínas en la dieta, consumo de alcohol, condiciones con alto recambio celular, defectos enzimáticos en el metabolismo de las purinas y disminución en su excreción. Una reducción en la tasa de filtrado glomerular incrementa las concentraciones de AU, aunque existe una compensación significativa en la excreción gastrointestinal.¹³

BIOQUÍMICA DEL ÁCIDO ÚRICO

El AU es un ácido orgánico débil, inodoro, incoloro e insípido, es pobremente soluble al pH urinario fisiológico (pH de 5.0-6.0) y pH de 7.0 o en condiciones no ácidas la solubilidad se incrementa. La xantina se deriva de los nucleótidos de purinas, adenosina o inopina, mediante la acción de un complejo enzimático incluida la deaminasa de adenosina, fosforilasa de nucleótidos y nucleotidasa 5'.¹⁴

El desarrollo de un gran aparato de transporte en el riñón refleja la adaptación de la nefrona humana mediada por 4 pasos: filtración glomerular, reabsorción pre-secretoria, secreción tubular y una segunda reabsorción postsecretoria, como resultado el balance de excreción y formación endógena de 300-750 mg/día.

La hiperuricemia, usualmente definida en mujeres como > 6 mg/dL ($360 \mu\text{mol/L}$)¹⁵ también puede resultar del incremento de la absorción tubular neta. Después de la filtración, el AU sufre reabsorción y secreción en el túbulo proximal, mediado por canales intercambiadores de uratos/aniones y un canal de uratos sensible a voltaje.^{16 17}

El AU se encuentra aumentado en sujetos con enfermedad renal como resultado de una disminución en la tasa de filtración glomerular y en la excreción tubular de uratos. El incremento en las concentraciones de AU puede ser debido a disminución del flujo renal. La hipertensión genera daño microvascular ocasionando isquemia y esta genera síntesis de AU. Con la isquemia el ATP es degradado de adenina a xantina la cual es convertida a AU con la generación de oxidantes (anión superóxido)¹⁸ y esto genera la producción de xantina oxidasa (por aumento en el sustrato) además, la liberación de lactato bloquea la secreción de uratos en el túbulo proximal.

La frecuente asociación de la hiperuricemia con la hipertensión arterial, diabetes y nefropatías crónicas le ha atribuido al AU un papel en el daño microvascular, el cual puede ser usado como marcador. El AU tiene un efecto dual proinflamatorio en la forma de cristales insolubles a pH fisiológico y al mismo tiempo como citoprotector en algunos sistemas biológicos actúa como acarreador de radicales libres de O_2 .¹⁹

En un embarazo normal las concentraciones de AU decrecen como resultado de la expansión del volumen sanguíneo, un incremento en el flujo vascular renal y en la tasa de filtración,²⁰ así como en la acción uricosúrica de los estrógenos.²¹ En mujeres con preeclampsia las concentraciones de AU son

relativamente altas comparadas con las mujeres con embarazos sin preeclampsia. El mecanismo primario del incremento del AU en esta patología es la reducción en la excreción renal de uratos. Hay también evidencia para el incremento de la generación de AU producto de la isquemia placentaria.²² La hiperuricemia es un hallazgo común en mujeres con preeclampsia y se considera un marcador de severidad en la enfermedad atribuido a la función renal alterada.

Se ha demostrado que el desarrollo de hiperuricemia en ratas (inducida por ácido oxínico) causa una disminución en el sistema de nitritos plasmáticos que es prevenible con la administración de alopurinol,²³ el AU inhibe la producción de óxido nítrico en células de la vena umbilical in Vitro,²⁴ estimula la proliferación e inflamación en células de músculo liso vascular por un mecanismo que involucra la captación de transportadores de aniones orgánicos, la activación de proteínas cinasas activadoras de mitógenos (Erk y p38), factores de transcripción nuclear (NF-kB y AP-1), estimulación de COX-2 y producción de factores de crecimiento (factor de crecimiento derivado de las plaquetas) y quimiocinas (proteína 1 quimio-atrayente de monocitos)^{25 26}

Se ha demostrado que existe un fuerte componente genético para las variaciones en las concentraciones de ácido úrico, en un estudio realizado en población mexicana se encontró que el ácido úrico es un marcador de enfermedad cardiovascular hereditaria.²⁷

Las concentraciones de ácido úrico en el primer trimestre se han usado como marcador de desarrollo de diabetes gestacional independientemente del

índice de masa corporal,²⁸ también se ha asociado con resistencia a la insulina a mitad del embarazo.²⁹

Es actualmente conocido que en las mujeres con algún factor asociado que produzca hiperuricemia como la insuficiencia renal crónica o la preeclampsia misma, el AU es transferido de forma libre de la circulación materna a la circulación fetal lo que correlaciona con hijos con bajo peso o niños pequeños para la edad gestacional, por lo que tomando en cuenta el efecto antiangiogénicos del AU se puede especular que estas elevaciones pueden contribuir al bajo peso al nacimiento³⁰

Las concentraciones de AU no predicen la progresión en una enfermedad renal ya establecida, sugiriendo que en una enfermedad estructural microvascular y con lesiones glomerulares el daño ya se ha desarrollado y la enfermedad progresa independientemente de las concentraciones de AU.^{31 32}

Brainbridge reportó que el AU inhibe el sistema placentario de captura de aminoácidos A. Este sistema es un sistema de transporte de aminoácidos de cadena corta que se ha observado reducido en un 60% en las placentas de niños pequeños para la edad gestacional,³³ el AU inhibe el sistema A de transporte de aminoácidos en un 40% a concentraciones de 5.5-6.9 mg/dL.¹⁷

Los neonatos pequeños para la edad gestacional tienen además un incremento en la morbilidad perinatal y a largo plazo. Diversos estudios epidemiológicos han mostrado que los adultos que fueron pequeños para la edad gestacional tienen incrementado el riesgo de desarrollar enfermedad renal e hipertensión, además de haber demostrado que el bajo peso se relaciona con un menor número de nefronas al nacimiento³⁴

Se ha observado que las concentraciones de AU son significativamente más altas en el primer trimestre del embarazo en mujeres que desarrollarán preeclampsia comparadas con mujeres controles y que esto no correlaciona con las diferencias en la filtración glomerular observadas en estas.³⁵

OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL.

Analizar el valor predictivo de las concentraciones séricas de ácido úrico durante el primer trimestre del embarazo en mujeres con glomerulopatías para desenlace perinatal adverso.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar un punto de corte de ácido úrico en miligramos/decilitro que identifique a pacientes con mayor probabilidad de desenlace perinatal adverso.
- Determinar la correlación de las concentraciones séricas de ácido úrico en el primer trimestre con el peso al nacimiento
- Establecer la utilidad del AU como marcador pronóstico en pacientes con insuficiencia renal

HIPOTESIS DE INVESTIGACIÓN

- La media de la concentración sérica de ácido úrico en el primer trimestre de pacientes con glomerulopatías crónicas y desenlace perinatal adverso es mayor en comparación con la de las pacientes con glomerulopatías crónicas sin desenlace perinatal adverso.

JUSTIFICACION

El ácido úrico, un producto de degradación de las purinas ha sido tradicionalmente considerado un marcador de estrés oxidativo. El AU se encuentra aumentado en sujetos con enfermedad renal como resultado de una disminución en la tasa de filtración glomerular y en la excreción tubular de uratos.

El incremento en las concentraciones de AU en mujeres con glomerulopatías puede ser debido a disminución del flujo renal. La hipertensión que puede acompañar a esta patología genera daño microvascular ocasionando isquemia promoviendo la síntesis de AU, sin embargo se ha planteado que por el motivo que fuere, la presencia de hiperuricemia se asocia a bajo peso al nacimiento y en general a resultado perinatal adverso.

Por este motivo decidimos evaluar la presencia de hiperuricemia en el primer trimestre del embarazo en pacientes con glomerulopatías y el impacto de esta sobre el desarrollo del embarazo.

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Tipo de investigación: Observacional

Tipo de diseño: Cohorte simple

Características del estudio: Analítico, longitudinal, retrolectivo.

LUGAR Y DURACION

Se realizó seguimiento de los casos de glomerulopatías en pacientes embarazadas en un periodo comprendido de ingreso entre enero de 2004 y septiembre de 2009 que recibieron atención en el Instituto Nacional de Perinatología.

UNIVERSO DEL ESTUDIO.

Todas las pacientes con diagnóstico de glomerulopatías que ingresaron al Instituto Nacional de Perinatología entre enero de 2004 y septiembre de 2009. Se excluyeron a las pacientes que presentaban ingesta de alcohol, IMC en el primer trimestre mayor de 25, aquellas que presentaron diabetes gestacional o las que no contaran con determinaciones de ácido úrico durante el primer trimestre del embarazo.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología para la vigilancia de su embarazo.
2. Con diagnóstico de glomerulopatía por biopsia renal o por clínica de síndrome nefrótico o nefrítico.
3. Pacientes con determinación de ácido úrico sérico durante el primer

trimestre.

4. Pacientes con embarazo único.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

1. Pacientes embarazadas con IMC pregestacional mayor de 25.

CRITERIO DE ELIMINACIÓN

2. Pacientes que desarrollaron diabetes gestacional durante el embarazo.
3. Pacientes que consuman bebidas alcohólicas durante el embarazo.
4. Pacientes que no resuelvan su embarazo en el INPerIER

VARIABLES EN ESTUDIO.

Ácido Úrico:

Definición conceptual: Ácido orgánico débil, inodoro, incoloro e insípido, producto final del metabolismo de las purinas.

Definición operacional: Medición de la concentración en suero materna, determinada por el laboratorio central del INPerIER

Tipo de variable: Es una variable cuantitativa continua.

Nivel de medición: miligramos/decilitro.

Proteinuria

Definición conceptual: Excreción urinaria de proteínas.

Definición operacional: Determinación de la cantidad de proteínas excretadas por orina en 24 horas, cuantificada en miligramos

Tipo de variable: Variable cuantitativa continua

Nivel de medición: Miligramos en 24 horas.

Presión arterial

Definición conceptual: Presión que ejerce el flujo sanguíneo sobre la pared arterial. La presión arterial tiene 2 componentes: presión arterial sistólica, que corresponde al valor máximo de la tensión arterial en sístole (contracción cardiaca) y presión arterial diastólica (valor mínimo de la presión arterial cuando el corazón está en diástole, depende fundamentalmente de la resistencia vascular periférica).

Definición operacional: Medición de presión arterial con esfigmomanómetro de mercurio en cualquiera de los dos brazos con la paciente sentada tomando como presión sistólica la primera fase de Korotkoff y como presión diastólica la quinta fase de Korotkoff.

Variable cuantitativa discreta.

Nivel de medición: milímetros de mercurio.

Creatinina

Definición conceptual: Producto de degradación de la creatina que se excreta a través de la orina, se usa como marcador de la función renal.

Definición operacional: Medido en suero, con técnica estándar del laboratorio central del INPerIER.

Tipo de variable cuantitativa continua.

Nivel de medición: miligramos por decilitro.

Colesterol

Definición conceptual: Sustancia orgánica compleja formada de carbono, hidrogeno y oxígeno. Alcohol de elevado peso molecular.

Definición operacional: Cuantificación sérica medida en miligramos/decilitro.

Tipo de variable cuantitativa continua.

Nivel de medición: miligramos por decilitro.

Hematuria

Definición conceptual: Presencia de sangre (hematuria macroscópica) o eritrocitos en la orina (hematuria microscópica)

Definición operacional: Cuantificación de tres o más eritrocitos en el sedimento de una muestra de orina centrifugada, o la presencia de sangre macroscópica en la orina.

Tipo de variable: Variable cualitativa dicotómica,

Escala de medición presente o ausente.

Parto pretérmino

Definición conceptual: El parto prematuro es la causa única más importante de morbilidad y mortalidad perinatal cuya incidencia es de 8 a 10% del total de partos.

Definición operacional: Nacimiento del producto de la concepción después de la semana 22 de gestación pero antes de las 37 semanas.

Tipo de variable cualitativa dicotómica

Escala de medición presente o ausente.

Preeclampsia

Definición conceptual: Comprende una complicación frecuente durante el embarazo y es una de las causas principales de morbimortalidad materna, con una incidencia del 3 al 14 % de los embarazos en el mundo.

Definición operacional: Elevación de la tensión arterial igual o mayor a 140-90 mmHg, después de la semana 20 de gestación y que se acompaña de proteinuria mayor a 300 mg/24 h.

Tipo de variable: cualitativa dicotómica

Escala de medición presente o ausente.

Pequeño para la edad gestacional

Definición conceptual: Producto de la gestación que se encuentra por debajo del peso esperado para la edad gestacional.

Definición operacional: Peso del producto por debajo de la percentila 10 para la edad gestacional según las tablas de Jurado García.

Tipo de variable cualitativa dicotómica.

Escala de medición presente o ausente.

Peso al nacimiento:

Definición conceptual: Se refiere al peso del producto de la concepción inmediatamente después de su nacimiento Tiene correlación directa con la edad gestacional a la que el neonato nació y puede ser estimado durante el embarazo ya sea por clínica o por ultrasonido.

Definición operacional: Peso del producto de la gestación al nacimiento medido con báscula electrónica estándar.

Tipo de variable: cuantitativa continua.

Nivel de medición: Gramos

Edad gestacional al nacimiento:

Definición conceptual: La edad gestacional es el período de tiempo comprendido entre la concepción y el nacimiento, durante el cual el feto crece y se desarrolla dentro del útero.

Definición operacional: Edad gestacional medida en semanas y días de gestación tomada desde la fecha de última menstruación de la madre hasta el momento del nacimiento.

Tipo de variable cuantitativa continua.

Nivel de medición: semanas y días

Apgar

Definición conceptual: Examen clínico del neonato en el cual se evalúa el color de piel, frecuencia cardíaca, reflejos e irritabilidad, tono muscular y respiración y se le asigna una puntuación específica.

Definición operacional: Determinación de escala de Apgar reportada por el neonatólogo en turno que reanimó al recién nacido

Tipo de variable cualitativa ordinal

Nivel de medición: Puntos de Apgar.

ANALISIS ESTADISTICO PROPUESTO

Se realizó un análisis estadístico con el programa *PASW statistics 18*, con estadística descriptiva para evaluar las características demográficas de la población. La correlación entre variables cuantitativas se llevó a cabo con el coeficiente r de Pearson, y las variables cualitativas mediante la determinación del coeficiente ρ de Spearman. Calculamos puntos de corte para variables predictoras analizando una curva de operación del receptor (COR) para

desenlaces adversos. El grado de asociación entre las variables medidas y el desenlace perinatal se midió a través de la determinación de riesgos relativos con sus intervalos de confianza. Se consideramos significativos valores de p menores de 0.05.

ASPECTOS ETICOS

Esta investigación se ajusta a las normas éticas internacionales, a la ley general de salud en materia de investigación en seres humanos y a la declaración de Helsinki.

MÉTODOS

Se estudió una cohorte de pacientes con diagnóstico de glomerulopatías durante el embarazo, las cuales fueron diagnosticadas mediante biopsia renal o a través de datos de laboratorio. Todas presentaban proteinuria $>3.5 \text{ g}/1.73 \text{ m}^2\text{SC}/24\text{h}$ antes de la semana 20 de gestación. El periodo de estudio comprendió de Enero del 2004 a Septiembre del 2009.

Se encontraron 36 pacientes con diagnóstico de glomerulopatía durante el periodo de estudio, sin embargo se descartaron 12 por no contar con determinación de ácido úrico durante el primer trimestre.

La evolución de la insuficiencia renal, durante el embarazo fue seguida mediante los siguientes parámetros: presión arterial, concentración de ácido úrico sérico, creatinina, colesterol, proteinuria urinaria de 24 horas y hematuria. En los recién nacidos se midió: peso, edad gestacional al nacimiento, y valoración de Apgar al minuto y a los cinco minutos.

El deterioro de la función renal se definió por el incremento del 50% sobre los valores de creatinina basales. El grado de deterioro de la función renal

se determinó con las concentraciones de creatinina, sérica; mediante esta valoración se dividió a las pacientes en: a) aquellas con falla renal leve a moderada (creatinina sérica <1.4 mg/dL), y b) pacientes falla renal severa (creatinina sérica ≥ 1.4 mg/dL).

Se consideraron prematuros aquellos embarazos que se resolvieron antes de la semana 37 de gestación, y recién nacidos pequeños para la edad gestacional, a aquellos con un peso por debajo de la percentila 10 según las tablas de Jurado García.

En las pacientes de la cohorte se evaluaron diferentes variables bioquímicas, buscando identificar aquellas que correlacionaran con un resultado perinatal adverso.

RESULTADOS

Analizamos el curso clínico de 25 pacientes con una edad promedio de 28.2 años (DE 5.9) que ingresaron entre la semana 7 y 12 de gestación. El diagnóstico fue por biopsia renal previa al embarazo en trece pacientes, el resto debutó como síndrome nefrótico antes de la semana 20. Antes de la concepción, seis pacientes cursaban con falla renal severa. En 17 pacientes el diagnóstico fue glomerulonefritis (GMN) primaria, seis con lupus eritematoso generalizado y dos con hipertensión crónica. De las diecisiete GMN primarias, cuatro fueron membranoproliferativa, seis focal y segmentaria, dos por IgA, y cinco desconocidas. Se encontraban en tratamiento con prednisona nueve pacientes, cinco con prednisona más azatioprina y once sin tratamiento.

De los 25 embarazos dos presentaron aborto espontáneo, uno se resolvió por parto y 22 por cesárea. La mediana de edad gestacional a la resolución fue de

36 semanas con cinco días (29-41 semanas). La media de peso de los 23 recién nacidos fue de 2293 (DE 671 g); en seis (24%) se hizo diagnóstico de pequeño para la edad gestacional. No hubo casos de muerte neonatal, hubo 12 prematuros (52.2%) y la incidencia de preeclampsia fue del 43.5% (10 casos). Hubo un solo caso de calificación de Apgar menor a 5 al minuto y no hubo casos de Apgar menor a 7 a los 5 minutos de vida extrauterina.

La edad no mostró una correlación significativa con el ácido úrico o la creatinina de primer trimestre ni con la presión arterial media a la resolución del embarazo, el peso del recién nacido o las semanas de gestación al nacimiento.

El principal marcador pronóstico de desenlace perinatal resultó ser la determinación de ácido úrico del primer trimestre, muestra correlación significativa con las cifras de tensión arterial del tercer trimestre (ρ : 0.45, p = 0.04, Figura 1), con las semanas de gestación al nacimiento (ρ : -0.43, p <0.05, figura 2), y con el peso al nacimiento (ρ : -0.61 p =0.003, Figura 3)

Concentraciones de ácido úrico

Para el análisis estratificamos a la población en pacientes con insuficiencia renal leve (n =18) y pacientes con insuficiencia renal severa (n =7).

Pacientes con insuficiencia renal leve

Analizamos el papel del ácido úrico como factor pronóstico de desenlace perinatal adverso, analizando una COR (área bajo la curva de 0.68, IC 95% 0.42 a 0.93) encontramos que el mejor punto de corte para establecer desenlace perinatal adverso es de 4.8 mg/dL (sensibilidad de 83% y especificidad de 70%) (Figura 4)

Los grupos no mostraron diferencias significativas en edad materna ($p = 0.75$), presión arterial del primer trimestre ($p= 0.69$) edades gestacionales al ingreso al estudio. ($p=0.59$)

Las pacientes con concentraciones iguales o mayores a 4.8 mg/dl de ácido úrico en el primer trimestre no mostraron diferencias estadísticas en la TA media de tercer trimestre o al parto aunque se observa una clara tendencia en ambas comparaciones (100 mmHg, DE 13 mmHg vs. 91 mmHg DE 7 mmHg, $p 0.06$ y 107 mmHg, DE 15 mmHg vs. 96 mmHg DE 11 mmHg, $p 0.07$)

La edad gestacional a la resolución del embarazo mostró diferencias significativas ($p=0.02$): los embarazos en el grupo de pacientes con concentraciones iguales o mayores a 4.8 mg/dL ($n=13$) fueron resueltos en la semana 34 (DE 3.8) en promedio mientras que los embarazos en el grupo de comparación ($n=9$) la edad gestacional promedio fue de 37 semanas (DE 1.1).

Mayor proporción de partos prematuros:

Diez de trece embarazos (76.9 %) de las pacientes con concentraciones mayores a 4.8 mg/dL de AU en el primer trimestre se resolvieron antes de la semana 37, mientras que solo uno de nueve (11%) de las pacientes con concentraciones menores a este punto de corte fueron pretérmino. ($p = 0.008$) lo que incrementa el riesgo de parto pretérmino tres veces (RR 3.8 IC 95% 1.4 a 10.6)

Menor peso al nacimiento:

Las pacientes con concentraciones mayores de 4.8 mg/dL tuvieron una incidencia de 30% de PEG en tanto que la incidencia en el grupo de pacientes por debajo de este punto de corte fue del 11% sin mostrar diferencias

significativas ($p= 0.36$) en la proporción de pequeños para la edad gestacional, pero con diferencia significativa de la media en el peso al nacer (2716 g, DE 318 g versus 2069 g, DE 710 g, $p = 0.02$) (Tabla 1).

Incidencia de preeclampsia:

Las pacientes que presentaron concentraciones mayores a 4.8 mg/dL en el primer trimestre tuvieron una incidencia de preeclampsia del 69% mientras que ninguna presentó preeclampsia por debajo del punto de cohorte ($p = 0.002$), lo que incrementa el riesgo del desenlace dos veces. (RR 3.2, IC 95% 1.4 a 7.3).

DISCUSION

El ácido úrico ha sido tradicionalmente considerado un marcador de estrés oxidativo y daño endotelial asociado a disfunción renal, se considera un factor independiente para enfermedad cardiovascular y se propone que media la función alterada y la inflamación, en este sentido identificamos que el ácido úrico de primer trimestre puede tener un peso clínico en la evaluación pronóstica de las pacientes con glomerulopatías en el embarazo: encontramos que identifica adecuadamente aquellos fetos con medias de peso más bajas, parto pretérmino, hipertensión en el tercer trimestre y preeclampsia. Esto ha sido reportado previamente, Powers y colaboradores reportaron que los hijos de mujeres con preeclampsia e hiperuricemia nacieron antes y con menor peso que los de mujeres con preeclampsia sin hiperuricemia.¹¹ Si bien pudimos evidenciar una correlación negativa entre la proteinuria de tercer trimestre y el peso al nacimiento, esta asociación no resulta clínicamente significativa.

Los hallazgos de nuestro estudio sugieren la utilidad clínica de la determinación e interpretación del ácido úrico en el primer trimestre, en pacientes con glomerulopatía e insuficiencia renal leve (creatinina de menos de 1.4 mg/dL) estableciendo como punto de corte una concentración de 4.8 mg/dL para considerar a la paciente como de alto riesgo para parto pretérmino, bajo peso al nacimiento y preeclampsia. Las pacientes con glomerulopatías durante el embarazo tienden a comportarse en un espectro muy amplio que va desde la terminación del embarazo sin complicación alguna hasta los peores desenlaces con elevada morbilidad materna y neonatal, se han intentado relacionar

múltiples marcadores esto es desde el tipo de glomerulopatía, cuantificación de proteinuria y hasta ahora el ácido úrico es identificado como un adecuado marcador.

En pacientes con insuficiencia renal severa no es útil la determinación de AU para predecir desenlace perinatal adverso ya que de por sí, la presencia de esta ya pronostica un mal desenlace perinatal.

CONCLUSIONES

- El ácido úrico, cuantificado en el primer trimestre del embarazo en mujeres con diagnóstico de glomerulopatía, identifica adecuadamente aquellos fetos con medias de peso más bajas, parto pretérmino, hipertensión en el tercer trimestre y preeclampsia.
- El mejor punto de corte para establecer desenlace perinatal adverso es de 4.8 mg/dL (sensibilidad de 83% y especificidad de 70%)
- Las pacientes con concentraciones mayores de 4.8 mg/dL tuvieron una incidencia de 30% de PEG con diferencia significativa de la media en el peso al nacer, por lo que la determinación de AU en suero durante el primer trimestre.
- El ácido úrico no es útil como marcador de mal pronóstico perinatal en pacientes con glomerulopatías e insuficiencia renal severa.
- Es un marcador adecuado, que ayuda al clínico en la toma de decisiones y en la asesoría de estas pacientes.

ANEXOS.

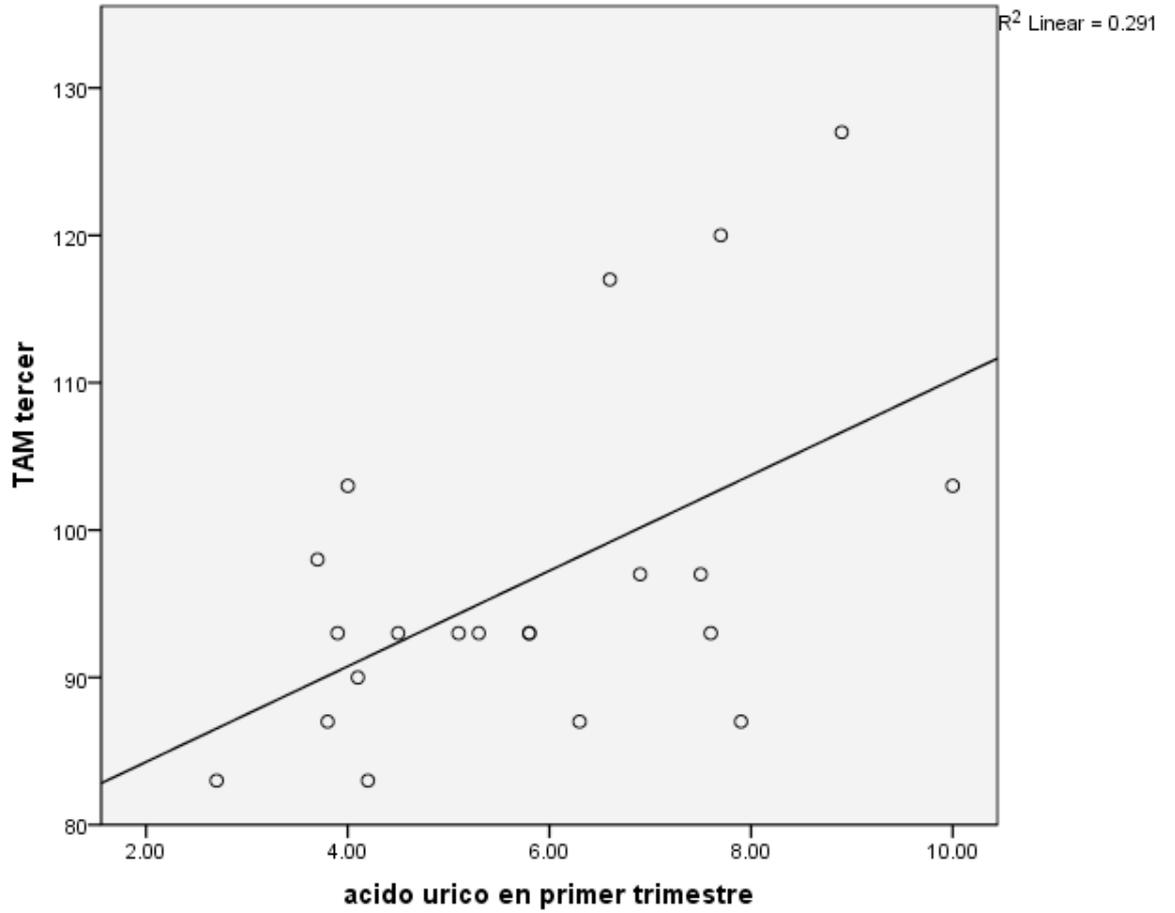


Figura 1: Correlación del ácido úrico de primer trimestre con TAM del tercer trimestre. Prueba rho de Spearman: 0.45, p=0.04, rho² = 0.29

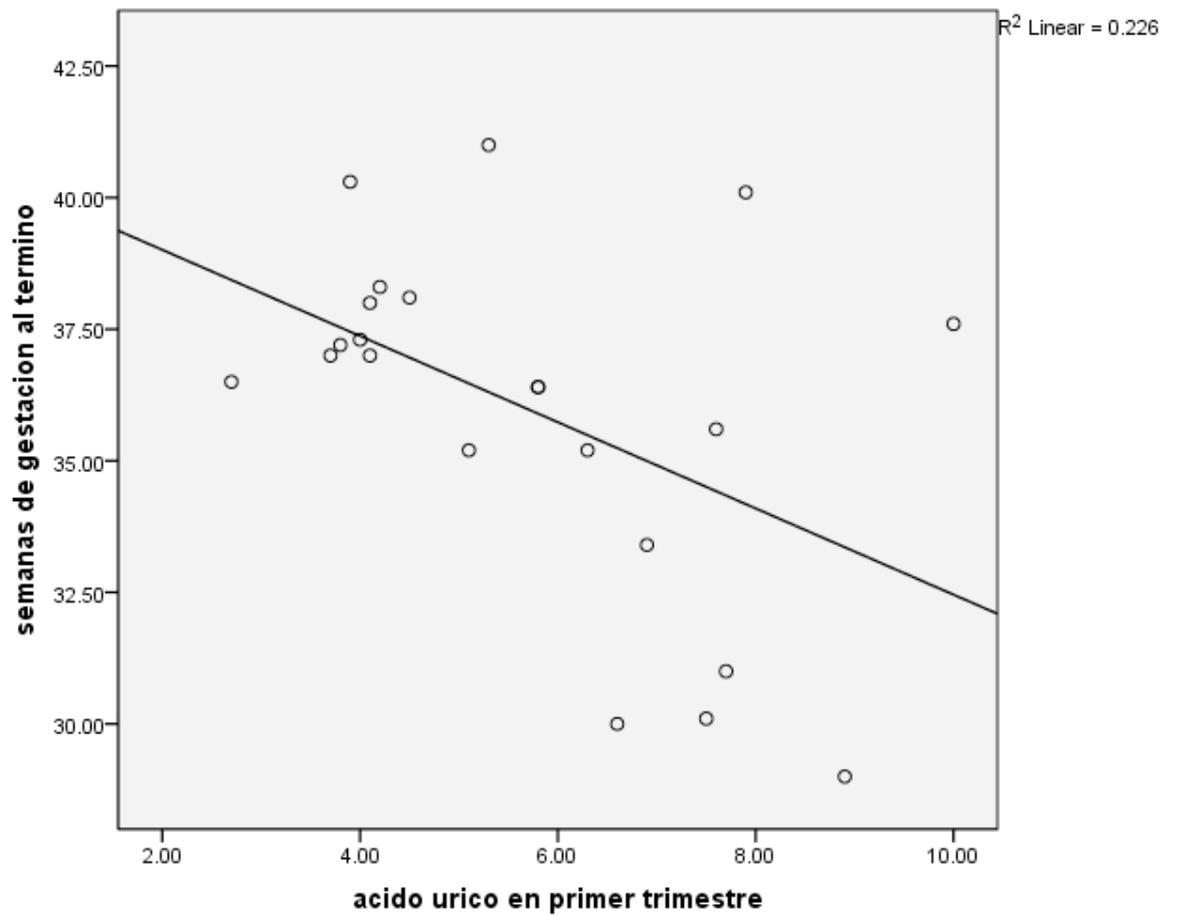


Figura 2: Correlación de la concentración de AU con la edad gestacional al nacimiento, rho de Spearman -0.43 $p < 0.05$, $\rho^2=0.22$

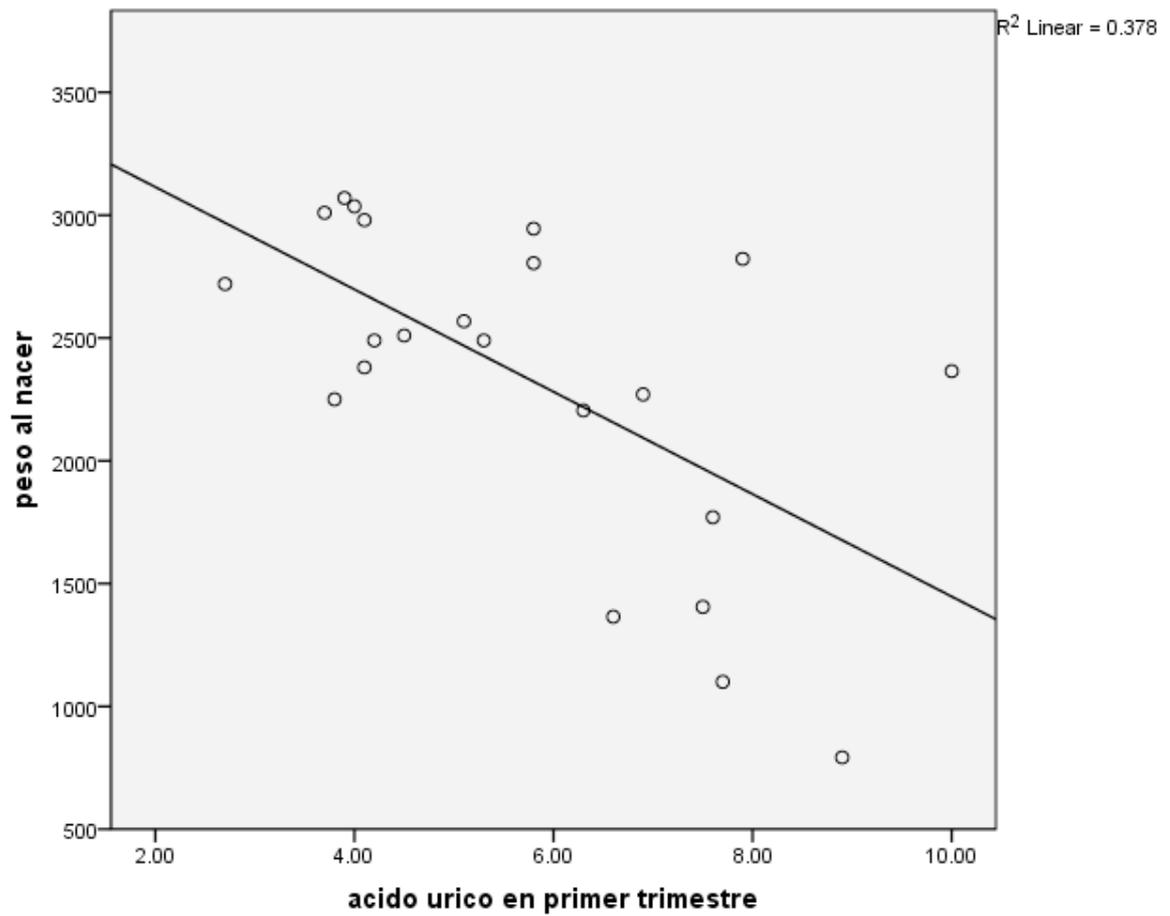


Figura 3: Correlación entre las concentraciones de AU y peso al nacimiento, rho de Spearman -0.61 p =0.003, rho² = 0.37

Análisis de la COR para las concentraciones de ácido úrico en el primer trimestre como predictor de desenlace perinatal adverso

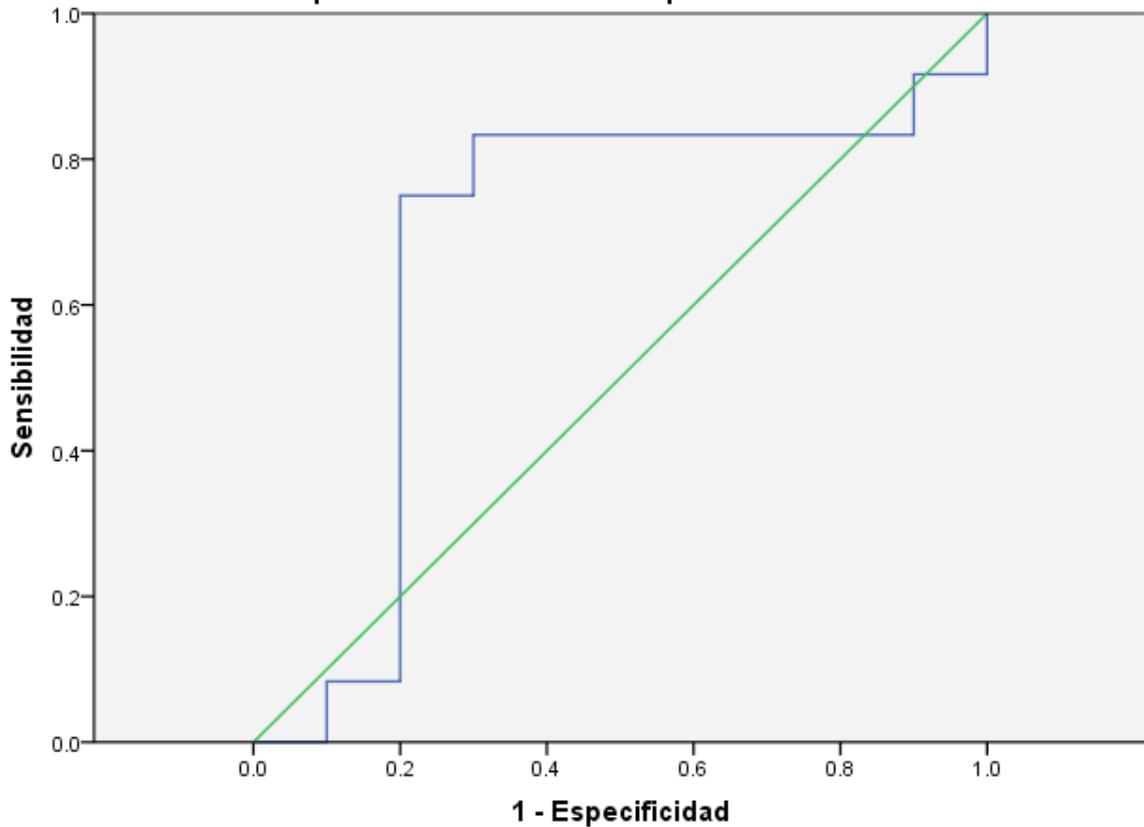


Figura 4: Curva ROC (área bajo la curva de 0.68, IC 95% 0.42 a 0.93)

Concentración de AU del primer trimestre	≥4.8 mg/dL	< 4.8 mg/dL	P*
TAM tercer trimestre mmHg (DE)	100(13)	91 (7)	0.06
Semanas de gestación al nacimiento (DE)	34.5(3.8)	37.6 (1.1)	0.03
Peso al nacer gramos (DE)	2069(710)	2716 (318)	0.02

Tabla 1: Relación de la concentración de AU del primer trimestre con TAM tercer trimestre, SDG y peso al nacer. * t de Student

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Katz AI, Davison JM, Hayslett JP. Pregnancy in women with kidney disease. *Kidney Int* 1980; 18:192-206.
- ² Jeyabalan A, Conrad KP. Renal function during normal pregnancy and preeclampsia. *Front Biosci* 2007; 12: 2425.
- ³ Jungers P, Chauveau D, Choukronn G, et al. Pregnancy in women with impaired renal function *Clin Nephrol* 1997;47:281-
- ⁴ Hayslett JP. Pregnancy does not exacerbate primary glomerular disease. *Am J Kidney Dis* 1985;6: 273-277.
- ⁵ Pandya BK, Gibson SP, Robertson IG. Nephrotic syndrome in early pregnancy is renal biopsy always necessary?. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 672-674.
- ⁶ Jones DC, Hayslett JP: Outcomes of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996;335:226
- ⁷ Fisher MJ. Chronic kidney disease and pregnancy: Maternal and fetal outcomes. *Adv Chronic Kidney Dis* 2007; 14: 132-145.
- ⁸ Hayslett JP, Lynn R. Effect of pregnancy in patients with lupus nephropathy. *Kidney Int* 1980;18:207-220.
- ⁹ Barceló P, López-Lillo J, Cabero L et al. Successful pregnancy in primary glomerular disease. *Kidney Int* 1986; 30: 914-919.
- ¹⁰ Becker GJ, Farley KF, Whitworth JA. Pregnancy exacerbates glomerular disease. *Am J Kidney Dis* 1985; 6: 266-271.
- ¹¹ Rafey MA, Lipkowitz MS, Leal-Pinto E. Uric acid transport. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; 12:511–516.
- ¹² Wu X, Muzny DM, Lee CC, et al. Two independent mutational events in the loss of urate oxidase Turing hominoid evolution. *J Mol Evol.* 1992; 34:78-84.
- ¹³ Vaziri ND, Freel RK, Hatch M. Effect of chronic experimental renal insufficiency on urate metabolism. *J Am Soc Nephrol.* 1995; 6: 1313–1317.
- ¹⁴ Peronato G. Purine metabolism and hyperuricemic states. *Contrib Nephrol* 1995; 147:1–21.
- ¹⁵ Feig DI, Kang DH, Johnson R. Uric Acid and Cardiovascular Risk. *N Engl J Med* 2008; 359:1811-1821.
- ¹⁶ Leal-Pinto E, Cohen BE, Abramson RG. Functional analysis and molecular modeling of a cloned urate transporter/channel. *J Membr Biol.* 1999; 169:13–27.
- ¹⁷ Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, et al. Molecular identification of a renal urate-anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature.* 2002;417:447–452.
- ¹⁸ Many A, Hubel CA, Roberts JM. Hyperuricemia and xanthine oxidase in preeclampsia, revisited. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174: 288 –291.
- ¹⁹ Johnson RJ, Segal MS, Srinivas T, et al. Essential hypertension, progressive renal disease, and uric acid: a pathogenetic link? *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1909–1919.
- ²⁰ Carter J, Child A. Serum uric acid levels in normal pregnancy. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1989; 29: 313 – 314.
- ²¹ Nicholls A, Snaith ML, Scott JT. Effect of estrogen therapy on plasma and urinary levels of uric acid.

BMJ 1973;1: 449 – 451.

- ²² Suzuki S, Yoneyama Y, Sawa R, Otsubo Y, Tekeuchi T, Araki T. Relation between serum uric acid and plasma adenosine in women with pre-eclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 2001;51:169 –172
- ²³ Finch JL, Mu W, Parra G, Feig DI, Price K, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction in rats. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:143A.
- ²⁴ Kang DH, Yoo ES, Kim MY, Park JE, Yoon KI, Kim MG, et al. Uric acid induces C-reactive protein expression via upregulation of angiotensin type I receptor in vascular endothelial and smooth muscle cells [abstract]. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:136A.
- ²⁵ Kang DH, Nakagawa T, Feng L, et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13: 2888 – 2897.
- ²⁶ Maples KR, Mason RP. Free radical metabolite of uric acid. *J Biol Chem.* 1988; 263: 1709–1712.
- ²⁷ Voruganti VS, Nath SD, Cole SA, et al. Genetics of variation in serum uric acid and cardiovascular risk factors in Mexican americans. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:632-638
- ²⁸ Laughon SK, Catov J, Provins T. Elevated first-trimester uric acid concentrations are associated with the development of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201: 402. E1-5.
- ²⁹ Laughon SK, Catov J, Roberts JM. Uric acid concentrations are associated with insulin resistance and birthweight in normotensive pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201: 582 e1-6.
- ³⁰ Feig DI, Nakagawa T, Karumanchi SA, et al. Uric acid, nephron number, and the pathogenesis of essential hypertension. *Kidney Int* 2004;66:281-7
- ³¹ 71. Sánchez-Lozada LG, Tapia E, López- Molina R, et al. Effects of acute and chronic L-arginine treatment in experimental hyperuricemia. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;292: F1238-F1244.
- ³² Watanabe S, Kang DH, Feng L, et al. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension* 2002;40: 355-60.
- ³³ Brainbridge SA, Versen-Höyneck F, Roberts JM. Uric Acid Inhibits Placental System A amino Acid Uptake. *Placenta* 2009;30: 195-200.
- ³⁴ Basioti M, Giapros V, Kostoula A. . Growth Restriction at Birth and Kidney Function During Childhood. *Am J Kidney Dis* 2009;54: 850-858.
- ³⁵ Powers RW, Bodnar LM, Ness R. Uric Acid concentrations in early pregnancy among preeclamptic women with gestational hiperuricemia at delivery *am J Obstet Gynecol* 2006;194:160e1-160e8e

CURRICULO VITAE DEL TESISISTA

DATOS PERSONALES

Nombre:	Karina Arlen Sequeira Alvarado
Lugar de nacimiento:	México D.F.
Fecha de nacimiento:	8 de diciembre de 1982
Nacionalidad:	Mexicana
Edo. Civil:	Soltera
Dirección permanente y actual:	Baja California 318 Número 4 Hipodromo Condesa. Miguel Hidalgo CP 06100 México D.F.
email:	arlenke@gmail.com
Número de cédula profesional:	5154097
RFC:	SEAK821208P49
CURP:	SEAK821208MDFQLR06

FORMACION

1. **Medico Cirujano:** Universidad Nacional Autónoma de México
2. **Trabajo Institucional**
 - a. Servicio Social en Investigación: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Tema Hiperprolactinemia en la deficiencia de 21-hidroxilasa
 - b. Internado Rotatorio: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.
 - c. Medico de posgrado: Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes (actualmente cursando el cuarto año de la Especialidad de Ginecología y Obstetricia).