Artículo original
Ginecol Obstet Mex. 2021; 89 (6): 431-437.

Asociación entre el volumen plaquetario medio y las concentraciones de ácido úrico como biomarcadores predictivos de preeclampsia

Association of levels of mean platelet volume and uric acid as predictive biomarkers of preeclampsia.

Jaime Antonio Hidalgo-Carrera, Miguel Chaya-Hajj, Carlos Linder-Efter, Jahn Werner Von der Meden-Alarcón, Héctor Jesús Borboa-Olivares, Rodrigo Ayala-Yáñez, María Fernanda Ramírez-Valencia

Resumen

OBJETIVO: Determinar si la asociación entre la combinación de las concentraciones séricas del volumen plaquetario medio y las del ácido úrico determinadas en las semanas 20 a 24 del embarazo son predictoras de preeclampsia.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio de casos y controles, retrospectivo y observacional consistente en el análisis del volumen plaquetario medio y de ácido úrico practicado entre las 20 a 24 semanas de embarazo. Variables de estudio: edad, índice de masa corporal mayor de 25 kg/m^2 (sobrepeso y obesidad), paridad, antecedentes familiares de hipertensión arterial, realizar ejercicio (más de 150 minutos a la semana), valor plaquetario medio y concentraciones de ácido úrico tomados en las 20 a 24 semanas de embarazo, albúmina sérica y embarazo espontáneo o por técnicas de reproducción asistida. Los datos se analizaron en el paquete estadístico SPSS versión 25.

RESULTADOS: Se estudiaron 122 casos y 199 controles. Conforme al modelo de regresión logística ajustado se obtuvo una razón de momios (RM) para predecir preeclampsia de 4.383, con IC95%: 1.980-9.705 para la elevación del volumen plaquetario medio y una RM de 7.665 con IC95%: 3.415-17.204 para la elevación del ácido úrico ($p < 0.001$). Las otras variables con relevancia estadística para riesgo de preeclampsia fueron: edad, antecedentes familiares de hipertensión arterial, concepción mediante técnicas de reproducción asistida, embarazo múltiple, ser primíparas y el sedentarismo como estilo de vida.

CONCLUSIÓN: Conforme a los resultados de este estudio el aumento del volumen plaquetario medio (≤ 9.7fL) y del ácido úrico (más de 4.9 mg/dL) entre las semanas 20 a 24 es un biomarcador predictivo de preeclampsia. Hacen falta más estudios al respecto para confirmar la validez y utilidad de estos hallazgos.

PALABRAS CLAVE: Volumen plaquetario medio; ácido úrico; preeclampsia, biomarcadores.

Abstract

OBJECTIVE: To determine whether the association of the combination of serum concentrations of mean platelet volume and uric acid determined at 20 to 24 weeks of pregnancy are predictors of preeclampsia.

MATERIALS AND METHODS: Case-control, retrospective, observational study consisting of the analysis of mean platelet volume and uric acid between 20 and 24 weeks of

Departamento de Ginecología y Obstetricia, Centro Médico ABC, Ciudad de México.

Recibido: enero 2021

Aceptado: febrero 2021

Correspondencia
Jaime Antonio Hidalgo Carrera
dr.jaime.hidalgo@gmail.com

Este artículo debe citarse como:
Hidalgo-Carrera JA, Chaya-Hajj M, Linder-Efter C, Von der Meden-Alarcón JW, Borboa-Olivares HJ, Ayala-Yáñez R, Ramírez-Valencia MF. Asociación entre el volumen plaquetario medio y las concentraciones de ácido úrico como biomarcadores predictivos de preeclampsia. Ginecol Obstet Mex. 2021; 89 (6): 431-437.
https://doi.org/10.24245/gom.v89i6.5264

pregnancy. Study variables: age, body mass index greater than 25 kg/m2 (overweight and obesity), parity, family history of hypertension, exercise (more than 150 minutes per week), mean platelet and uric acid concentrations taken at 20 to 24 weeks of pregnancy, serum albumin, and spontaneous or assisted reproductive techniques pregnancy. The data were analyzed in the SPSS version 25 statistical package.

RESULTS: A total of 122 cases and 199 controls were studied. According to the adjusted logistic regression model, we obtained an odds ratio (OR) for predicting preeclampsia of 4.383, with 95%CI: 1.980-9.705 for the elevation of mean platelet volume and an OR of 7.665 with 95%CI: 3.415-17.204 for the elevation of uric acid ($p < 0.001$). The other variables with statistical significance for risk of preeclampsia were: age, family history of arterial hypertension, conception by assisted reproduction techniques, multiple pregnancy, being primiparous and sedentary lifestyle.

CONCLUSION: According to the results of this study, the increase in mean platelet volume (≤ 9.7fL) and uric acid (more than 4.9 mg/dL) between weeks 20 and 24 is a predictive biomarker of preeclampsia. Further studies are needed to confirm the validity and usefulness of these findings.

KEYWORDS: Mean platelet volume; Uric acid; Pre-Eclampsia; Biomarkers.

ANTECEDENTES

En virtud de que en México la preeclampsia es una de las primeras causas de muerte materna es imprescindible buscar formas tempranas de diagnóstico.[1] Los biomarcadores séricos son un medio de relativa facilidad que van en aumento para predicción de la preeclampsia; no obstante, su verdadera utilidad radica en su eficacia y accesibilidad que permiten que puedan utilizarse para identificar tempranamente a las pacientes con mayor riesgo de preeclampsia y, así, mantener una vigilancia estrecha de la madre y su feto hasta la finalización del embarazo. Se ha determinado una relación entre el aumento del volumen plaquetario medio y las concentraciones de ácido úrico en mujeres con diagnóstico de preeclampsia en el segundo trimestre del embarazo *versus* pacientes sanas.[2]

El objetivo de este estudio fue: determinar si la asociación de la combinación del volumen plaquetario medio y las concentraciones del ácido úrico determinadas en las semanas 20 a 24 del embarazo son predictoras de preeclampsia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de casos y controles, retrospectivo y observacional consistente en el análisis del volumen plaquetario medio y de ácido úrico practicado entre las 20 a 24 semanas de embarazo. Las pacientes con preeclampsia (tensión arterial mayor o igual a 140-90 mmHg y 300 mg/dL de proteinuria en recolección de orina de 24 horas) se compararon con el grupo control, sin preeclampsia. Los datos de ambos grupos se obtuvieron del expediente clínico del Centro Médico ABC de pacientes atendidas entre enero de 2012 y marzo de 2019. Criterios de inclusión: pacientes sanas con más de 20 semanas de embarazo, con diagnóstico de preeclampsia posterior a la semana 25, primigestas y multigestas, con o sin embarazo múltiple con mediciones séricas del volumen plaquetario medio y ácido úrico tomadas en

https://doi.org/10.24245/gom.v89i6.5264

las semanas 20 a 24 conforme a la fecha de la última menstruación confiable.

Los controles se seleccionaron en el mismo periodo que los casos, con la salvedad de tratarse de pacientes sanas con embarazo de evolución normal y características similares a los casos (edad, antecedentes heredofamiliares de hipertensión arterial, paridad, índice de masa corporal, ejercicio, embarazo espontáneo o por técnicas de reproducción asistida, embarazo único o múltiple), con finalización del embarazo después de las 37 semanas.

Criterios de exclusión: antecedente de preeclampsia en embarazo previo, diagnóstico concomitante de: hipertensión arterial crónica o hipertensión gestacional, enfermedad renal, diabetes, lupus, síndrome antifosfolipídico o trombofilia.

Criterios de eliminación: desprendimiento de placenta, placenta previa o acretismo placentario.

Variables de estudio: edad, índice de masa corporal mayor de 25 kg/m^2 (sobrepeso y obesidad), paridad, antecedentes familiares de hipertensión arterial, realizar ejercicio (más de 150 minutos a la semana), valor plaquetario medio y concentraciones de ácido úrico tomados en las 20 a 24 semanas de embarazo, albúmina sérica y embarazo espontáneo o por técnicas de reproducción asistida. Los resultados del volumen plaquetario medio y del ácido úrico se dividieron en terciles para obtener 3 puntos de corte (**Cuadro 2**), que se repartieron en grupos de 107 pacientes.

Para el análisis de las muestras de la biometría hemática, en la que se incluyó el volumen plaquetario medio, se obtuvieron 4 mL de sangre venosa en un tubo color lila BD Vacutainer© con 7.2 mg de K2 EDTA (ácido etilendiaminotetraacético). Los estudios de biometría hemática se procesaron en un equipo Sysmex XN-1000©. Los valores de referencia reportados por el laboratorio del Centro Médico ABC para el volumen plaquetario medio fueron: 6.5-11.0 fL y para el ácido úrico 3.5-7 mg/dL. Para las muestras del ácido úrico se obtuvieron 5 mL de sangre venosa en un tubo dorado SST© y se procesaron en un equipo Cobas© 8000 analyzer series-4.

Todas las variables se recopilaron en una hoja de Excel para Mac 2019, con prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. La asociación entre variables categóricas se hizo con razón de momios y la prueba de hipótesis con χ^2. Los intervalos de confianza del modelo de regresión multivariado se calcularon al 95%. El valor $p \leq a\ 0.05$ se consideró significativo. Los datos se analizaron en el paquete estadístico SPSS versión 25.

RESULTADOS

Se estudiaron 122 casos y 199 controles (**Cuadro 1**). Para comparar los terciles entre los casos y controles se aplicó la prueba de χ^2; fue significativamente estadístico el grupo de preeclampsia a partir de los valores de 8.5 a 9.7 fL para el volumen plaquetario medio y de 4.1 a 4.9 mg/dL para el ácido úrico (**Cuadro 2**). Conforme al modelo de regresión logística ajustado (**Cuadro 3**) se obtuvo una razón de momios (RM) para predecir preeclampsia de 4.383, con IC95%: 1.980-9.705 para la elevación del volumen plaquetario medio y una RM de 7.665 con IC95%: 3.415-17.204 para la elevación del ácido úrico ($p < 0.001$). Las otras variables con relevancia estadística para riesgo de preeclampsia fueron: edad, antecedentes familiares de hipertensión arterial, concepción mediante técnicas de reproducción asistida, embarazo múltiple, ser primíparas y el sedentarismo como estilo de vida.

DISCUSIÓN

El modelo ajustado de análisis de regresión para predecir preeclampsia, según los resultados de

Cuadro 1. Datos demográficos de las madres y antecedentes de la población

Variable	Preeclampsia (n = 122)	Sanas (n = 199)	p*
Edad (años)			
≤ 18 años	0 (0.0%)	1 (0.5%)	
19-34 años	62 (50.8%)	151 (75.9%)	
35-39 años	35 (28.7%)	38 (19.1%)	
≥ 40 años	25 (20.5%)	9 (4.5%)	<0.001
Índice de masa corporal (kg/m^2)			
≤ 18.4	5 (4.1%)	19 (9.5%)	
18.5-24.9	87 (71.3%)	149 (74.9%)	
25-29.9	20 (16.4%)	26 (13.1%)	
≥ 30	10 (8.2%)	5 (2.5%)	0.04
Paridad			
Nulípara	88 (72.1%)	96 (48.2%)	
Multípara	34 (27.9%)	103 (51.8%)	<0.001
Antecedentes familiares de hipertensión arterial			
Sí	59 (48.4%)	58 (34.7%)	
No	63 (51.6%)	130 (65.3%)	0.021
Ejercicio			
Sí	30 (24.6%)	81 (40.7%)	
No	92 (75.4%)	118 (59.3%)	0.003

p = *Prueba de χ^2

Cuadro 2. Volumen plaquetario medio y concentraciones de ácido úrico de las 20 a 24 semanas de embarazo

Biomarcadores	Preeclampsia (n = 122)	Sanas (n = 199)	p*
Volumen plaquetario medio semanas 20-24			
6.5-8.4 fL	27 (22.1%)	80 (40.2%)	
8.5-9.6 fL	38 (31.2%)	69 (34.7%)	
9.7-14.3 fL	57 (46.7%)	50 (25.1%)	<0.001
Ácido úrico semanas 20-24			
1.9-4.0 mg/dL	17 (13.9%)	90 (45.2%)	
4.1-4.8 mg/dL	34 (27.9%)	73 (36.7%)	
4.9-11.3 mg/dL	71 (58.2%)	36 (18.1%)	<0.001

p = *prueba de χ^2

este estudio, coincide con lo reportado en la bibliografía en lo referente a la edad avanzada de la madre, la paridad, los antecedentes familiares, el sedentarismo, la aplicación de técnicas de reproducción asistida y el embarazo múltiple como factores de riesgo de preeclampsia.[2]

https://doi.org/10.24245/gom.v89i6.5264

Cuadro 3. Modelo multivariado ajustado para validación del volumen plaquetario medio y ácido úrico para la predicción de preeclampsia

Variable	OR	CI (95%)	p*
Volumen plaquetario medio semanas 20-24			
6.0-8.4 fL	1.0		
8.5-9.6 fL	2.904	(1.300-6.490)	.009
9.7-14.3 fL	4.383	(1.980-9.705)	<0.001
Ácido úrico semanas 20-24			
1.9-4.0 mg/dL	1.0		
4.1-4.8 mg/dL	2.699	(1.226-5.943)	.014
4.9-11.3 mg/dL	7.665	(3.415-17.204)	<0.001
Edad			
≤ 34 años	1.0		
35-39 años	2.606	(1.388-4.892)	.003
≥ 40 años	5.365	(2.410-13.448)	<0.001
Paridad			
Nulíparas	3.175	(1.820-5.539)	<0.001
Antecedentes familiares de hipertensión arterial sistémica	2.04	(1.014-4.102)	.045
Sedentarias	2.214	(1.247-3.932)	.007
Embarazo múltiple	6.215	(2.559-15.094)	<0.001
Reproducción asistida	10.345	(4.793-22.327)	<0.001

Modelo ajustado de regresión logística, con IC95%
* Prueba de χ^2

De los reportes obtenidos, el volumen plaquetario medio y el ácido úrico mostraron una relación proporcional directa para predecir preeclampsia a partir de 9.7 fL para el volumen plaquetario medio y 4.9 mg/dL para el ácido úrico en las pacientes con riesgo de preeclampsia *versus* las embarazadas sanas.[2,3] En la bibliografía se reporta una variación en los valores del ácido úrico durante el ritmo diurno, con una tendencia a la disminución en los valores séricos a lo largo del día en comparación con los valores tomados durante las primeras horas de la mañana; es decir, los valores de ácido úrico varían conforme al ciclo circadiano.[4] En nuestro estudio no se consideró la hora de la toma de la muestra para obtener el ácido úrico por lo que puede haber una limitante por dicho efecto circadiano de este biomarcador. El embarazo gemelar, además de ser un factor de riesgo de preeclampsia también lo es de incremento del volumen plaquetario medio y fue otra limitante de este estudio.[5,6]

En el grupo de estudio se compararon los valores de los terciles del volumen plaquetario medio y ácido úrico *versus* embarazo gemelar; se obtuvieron valores significativos de $p < 0.05$ para cada uno de los grupos respectivos. Es probable que el aumento del volumen plaquetario medio en el grupo del embarazo múltiple *versus* único se deba a la corionicidad. Cada placenta contribuye a un desequilibrio en la angiogenia o ante mala implantación trofoblástica.[7,8,9] Si bien ya se había reportado la utilidad del volumen plaquetario medio y ácido úrico como predictores de preeclampsia, [10,11,12] este último biomarcador se había descartado como predictor en los últimos

años y su importancia se retomó hace poco por varios autores internacionales.[13,14]

El volumen plaquetario medio y el ácido úrico son biomarcadores relativamente económicos disponibles en casi todos los hospitales de segundo y tercer nivel. Suelen solicitarse obligadamente en el control prenatal de todas las embarazadas, independientemente de si hay o no riesgo.

La utilidad clínica de estos biomarcadores radica en la posibilidad de poder predecir la preeclampsia en pacientes de alto riesgo y con ello aumentar la periodicidad del control prenatal e iniciar la búsqueda de marcadores clínicos de preeclampsia: mediciones seriadas de la tensión arterial y cuantificación de proteínas en orina que permitan identificar oportunamente el riesgo.[15,16,17]

En una de las variables de importancia, el sedentarismo es una variable subjetiva. Para el estudio aquí reportado se tomó en cuenta que si la paciente realizaba ejercicio se consideraba como variable dicótomica positiva, si al menos lo practicaba dos veces por semana. En este estudio no fue posible determinar si la duración fue de al menos 150 minutos por semana tomando como referencia lo recomendado en la bibliografía.[18-21]

Este estudio abre la posibilidad de aplicar la combinación de otros biomarcadores que sean fáciles y baratos de obtener en cualquier hospital de segundo o de tercer nivel para poderse anticipar a la preeclampsia, antes de que se manifieste clínicamente en la paciente embarazada.

CONCLUSIONES

Conforme a los resultados de este estudio el aumento del volumen plaquetario medio (más de 9.7 fL) y del ácido úrico (más de 4.9 mg/dL) entre las semanas 20 a 24 es un biomarcador predictivo de preeclampsia. Hacen falta más estudios al respecto para confirmar la validez y utilidad de estos hallazgos.

REFERENCIAS

1. Informe Semanal de Notificación Inmediata de Muerte Materna. Semana Epidemiológica 53 de 2020. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/604103/MMAT_2020_SE53.pdf
2. Correa P, et al. Etiopathogenesis, prediction, and prevention of preeclampsia. Hypertens Pregnancy 2016; 35 (3): 280-94. https://doi.org/10.1080/10641955.2016.1181180.
3. Thalor N, Singh K, Pujani M, Chauhan V, et al. A correlation between platelet indices and preeclampsia. Hematol Transfus Cell Ther 2019; 41 (2): 129-33. https://doi.org/10.1016/j.htct.2018.08.008.
4. Devgun MS, Dhillon HS. Importance of diurnal variations on clinical value and interpretation of serum urate measurements. J Clin Pathol 1992; 45 (2): 110-13. http://dx.doi.org/10.1136/jcp.45.2.110.
5. Missfelder-Lobos H, Teran E, Lees C, et al. Platelet changes and subsequent development of pre-eclampsia and fetal growth restriction in women with abnormal uterine artery Doppler screening. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 2002; 19 (5): 443-48. https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.2002.00672.x.
6. Hassan HE, et al. Soluble E-selectin, platelet count and mean platelet volume as biomarkers for pre-eclampsia. Pregnancy Hypertens 2019; 17: 1-4. https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.04.008.
7. Khong T, et al. An immunohistologic study of endothelialization of uteroplacental vessels in human pregnancy. Evidence that endotelium is focally disrupted by trophoblast in pre-eclampsia. Am J Obstet Gynecol 1992; 167:751-6. doi:10.1016/s0002-9378(11)91583-x.
8. Buyukkaya R, et al. Relationship between placental grade and mean platelet volume. Informa Healthcare UK. 2013. doi:10.3109/09537104.2013.807911.
9. Lees C, Brown AS, Harrington KF, Beacon HJ, et al. A cross-sectional study of platelet volume in healthy normotensive women with bilateral uterine artery notches. Ultrasound Obstet. Gynecol 1997; 10: 277-281. https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.1997.10040277.x
10. Rezk M., et al. First versus second trimester mean platelet volume and uric acid for prediction of preeclampsia in women at moderate and low risk. Hypertension in pregnancy, Taylor & Francis 2018. doi:10.1080/10641955.2018.1483508.
11. Álvarez Ponce V., et al. El ácido úrico como factor predictor de la preeclampsia. Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología 2018:44 (2).http://scielo.sld.cu/pdf/gin/v44n2/gin07218.pdf

https://doi.org/10.24245/gom.v89i6.5264

12. Yescas-Osorio IN, et al. Correlación de la concentración sérica de ácido úrico en pacientes con preeclampsia severa en la unidad de cuidados intensivos. Ginecol Obstet Mex 2017; 85 (6): 347-54. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0300-90412017000600347.
13. Cnossen JS, et al. Accuracy of serum uric acid determination in predicting pre-eclampsia: A systematic review3-33. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica 2006; 85 (5): 519-25. 10.1080/00016340500342037.
14. Rezk M, et al. First versus second trimester mean platelet volume and uric acid for prediction of preeclampsia in women at moderate and low risk. Hypertension in Pregnancy 2018; 37: 111-17. https://doi.org/10.1080/10641955.2018.1483508.
15. Kanat-Pektas M, et al. Could mean platelet volume in late first trimester of pregnancy predicts intrauterine growth restriction and pre-eclampsia? J. Obstet. Gynaecol. Res 2014; 40: 1840-45. https://doi.org/10.1111/jog.12433.
16. Jakobsen C, et al. Platelet function in preeclampsia - a systematic review and meta-analysis. Platelets. 2019; 30 (5): 549-62. https://doi.org/10.1080/09537104.2019.1595561.
17. Piazze J, et al. Mean platelet and red blood cell volume measurements to estimate the severity of hypertension in pregnancy. J Perinat Med 2006; 34: 246-47. https://doi.org/10.1515/JPM.2006.044
18. Masoura S, et al. Biomarkers in pre-eclampsia: A novel approach to early detection of the disease. Journal of Obstetrics and Gynaecology 2012; 32 (7): 609-16. https://doi.org/10.3109/01443615.2012.709290.
19. Carputo R. Fisiopatología de la preeclampsia. ¿Es posible prevenirla? Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada. Mayo 2013; 40-51. https://nanopdf.com/download/fisiopatologia-de-la-preeclampsia-hospital-universitario-virgen-de_pdf
20. Bellos I, et al. Mean platelet volume values in preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. Pregnancy Hypertension 2018. https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.06.016.
21. Zhang H, Zhang Y, Zhenna W, Jiangying Y. Platelet count and mean platelet volume predict atypical pre-eclampsia. Pregnancy Hypertens 2019; 18: 29-34. https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.08.003.

CITACIÓN ACTUAL

De acuerdo con las principales bases de datos y repositorios internacionales, la nueva forma de citación para publicaciones periódicas, digitales (revistas en línea), libros o cualquier tipo de referencia que incluya número doi (por sus siglas en inglés: Digital Object Identifier) será de la siguiente forma:

REFERENCIAS

1. Yang M, Gou, ZW, Deng CJ, Liang X, et al.* A comparative study of three different forecasting methods for trial of labor after cesarean section. J Obstet Gynaecol Res. 2017;25(11):239-42. https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2015.04..0015.**

* Cuando la referencia contiene hasta tres autores, éstos se colocarán de forma completa. En caso de 5 autores o más, solo se colocan cuatro, seguidos de la palabra en latín "et al".

** El registro Doi deberá colocarse con el link completo (como se indica en el ejemplo).