Artículo original
Ginecol Obstet Mex. 2020 junio;88(6):357-362.

Combinación del ácido úrico y albúmina sérica como biomarcadores predictivos de preeclampsia severa

Combination of uric acid and serum albumin as predictive biomarkers of severe preeclampsia.

Jaime Antonio Hidalgo-Carrera, Carlos Linder-Efter, Miguel Chaya-Hajj, J. Werner Von der Meden-Alarcón, Rebeca Rodríguez-Lane, María Fernanda Ramírez-Valencia

Resumen

OBJETIVO: Establecer si la la combinación de las concentraciones séricas de ácido úrico y albúmina en las semanas 20 a 24 del embarazo es predictora de preeclampsia severa.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio de casos y controles, retrospectivo y observacional, en el que se analizaron las concentraciones de ácido úrico y de albúmina coexistentes en las semanas 20 a 24; posteriormente se compararon las diferencias con pacientes con preeclampsia severa. Se recabaron los datos en Microsoft Excel para Mac versión 2019 y el análisis estadístico se realizó en SPSS para Mac versión 25.

RESULTADOS: Se obtuvieron 122 casos y 199 controles. La elevación de las concentraciones de ácido úrico (≥ 4.9 mg/dL) y la hipoalbuminemia (menos de 3.5 mg/dL) tuvieron significación estadística para preeclampsia severa *versus* el grupo control ($p < 0.001$). El modelo de regresión logística obtuvo una razón de momios para predecir preeclampsia con datos de severidad de 6.736 (IC95%: 2.5-17.7) para la elevación del ácido úrico y razón de momios de 11.337 (IC95%: 4.5-28.3) para la hipoalbuminemia ($p < 0.001$).

CONCLUSIÓN: El aumento en las concentraciones de ácido úrico (medidas entre las semanas 20 a 24 de embarazo) en combinación con la albúmina sérica tiene utilidad predictora de preeclampsia severa. Sin embargo, deben efectuarse más estudios clínicos para comprobar su eficacia y poder reducir la prevalencia de esta enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Ácido úrico sérico; preeclampsia severa; ácido úrico; albúmina; hipoalbuminemia; biomarcadores.

Abstract

OBJECTIVE: To determine if the combination of serum uric acid and albumin levels from weeks 20 to 24 of gestation are predictors of severe preeclampsia.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective and observational case-control study was carried out, in which the levels of uric acid and albumin taken during the 20th to 24th week were analyzed and compared with patients who developed severe preeclampsia. The data was collected in Microsoft Excel for Mac version 2019 and the statistical analysis was performed in SPSS for Mac version 25.

RESULTS: 122 cases and 199 controls were obtained. Elevation of uric acid levels (≥4.9 mg/dL) and hypoalbuminemia (<3.5 mg/dL) obtained statistical significance for severe preeclampsia compared to the control group ($p < 0.001$). The logistic regression model obtained an OR to predict severe preeclampsia of 6.736 (CI95% 2.5-17.7) for uric acid elevation and OR of 11.337 (CI95% 4.5-28.3) for hypoalbuminemia ($p < 0.001$).

CONCLUSION: In this study the statistically significant relationship was observed between the increase in uric acid levels and serum hypoalbuminemia from weeks 20 to 24 as predictive biomarkers of severe preeclampsia. However, more studies should be carried out to verify its clinical utility.

KEYWORDS: Serum uric acid; Severe preeclampsia; Uric acid; Albumin; Hypoalbuminemia; Biomarkers.

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

Recibido: diciembre 2019

Aceptado: marzo 2020

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

Este artículo debe citarse como
Hidalgo-Carrera JA, Linder-Efter C, Chaya-Hajj M, Von der Meden-Alarcon W, Rodríguez-Lane R, Ramírez-Valencia MF. Combinación del ácido úrico y albúmina sérica como biomarcadores predictivos de preeclampsia severa. Ginecol Obstet Mex. 2020 junio;88(6):357-362.
https://doi.org/10.24245/gom.v88i6.3752

ANTECEDENTES

La preeclampsia es una alteración obstétrica con alta morbilidad y mortalidad, en la que resulta evidente la disfunción de los sistemas de coagulación y fibrinolítico, que varían según los datos clínicos de severidad. En un estudio se determinó la correlación entre el aumento de las concentraciones de ácido úrico en mujeres con preeclampsia en el segundo trimestre del embarazo (7.66 ± 0.99 mg/dL) *versus* quienes no tuvieron preeclampsia (5.62 ± 0.72 mg/dL); conforme a esto, las mediciones a partir de la semana 20 del embarazo se consideran un buen predictor.[1]

La inflamación coexistente durante el embarazo provoca hipoalbuminemia, incremento de la permeabilidad capilar y expansión del espacio intersticial; esto, a su vez, da lugar a mayor volumen de distribución de la albúmina circulante.[2] La preeclampsia, que es un estado proinflamatorio, disminuye las concentraciones de albúmina sérica, que también se ve afectada por la nutrición de la paciente y la realización de ejercicio físico. Está descrita la relación entre la severidad de la preeclampsia y el grado de desnutrición medido por hipoalbuminemia.[3,4] El objetivo de este estudio fue: establecer si la combinación de las concentraciones séricas de ácido úrico y albúmina en las semanas 20 a 24 del embarazo es predictora de preeclampsia severa.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de casos y controles, retrospectivo y observacional efectuado en pacientes embarazadas. Se analizaron las concentraciones de ácido úrico y de albúmina entre las semanas 20 a 24 y se compararon con las de pacientes con preeclampsia severa y las del grupo control. Los casos se integraron con las pacientes que finalizaron el embarazo con diagnóstico de preeclampsia severa en el periodo de enero 2012 a marzo 2019. El grupo control se integró con pacientes sanas que finalizaron el embarazo con evolución normal entre las 37 y 41 semanas en el mismo periodo.

Criterios de inclusión: pacientes mexicanas sanas, con más de 20 semanas de embarazo, con diagnóstico de preeclampsia severa posterior a la semana 25, primigestas y multigestas, embarazo único o múltiple; cuantificaciones séricas de ácido úrico y albúmina en las semanas 20 a 24 por fecha de la última menstruación confiable o por ultrasonido del primer trimestre. Los controles fueron pacientes sanas, con embarazo de evolución normal y características similares a los casos, con terminación del embarazo a las 37 semanas.

Criterios de exclusión: pacientes con antecedente de ingesta de alcohol durante el embarazo, haber cursado con preeclampsia en el embarazo previo, diagnóstico de hipertensión arterial crónica o hipertensión gestacional, enfermedad renal, diabetes, lupus, síndrome antifosfolipídico o trombofilia.

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

Variables de estudio: edad, índice de masa corporal, paridad, antecedentes familiares de hipertensión arterial, ejercicio, tabaquismo, concentraciones de ácido úrico y albúmina sérica determinadas en las semanas 20 a 24 del embarazo.

Para las muestras del ácido úrico y albúmina se obtuvieron 5 mL de sangre venosa en un tubo dorado SST© y se procesaron en un equipo Cobas© 8000 analyzer series-4.

Para el análisis estadístico, las concentraciones de ácido úrico se dividieron en terciles para obtener 3 puntos de corte; así, se repartieron en

https://doi.org/10.24245/gom.v88i6.3752

grupos de 107 pacientes. El punto de corte para determinar bajas concentraciones de albúmina fue el menor a 3.5 mg/dL.

Todas las variables se recopilaron en una hoja de Microsoft 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. Se calcularon los intervalos de confianza del modelo de regresión multivariado al 95%. El valor de *p* menor o igual 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. Las características basales de la población se describen en el **Cuadro 1**.

Para comparar los terciles entre los casos y los controles se utilizó la prueba de χ^2; el grupo de preeclampsia severa fue estadísticamente significativo ($p < 0.001$) con 4.9 mg/dL para el ácido úrico y menor a 3.5 mg/dL para la albúmina sérica (**Cuadro 2**). El modelo de regresión logística ajustada obtuvo una razón de momios para predecir preeclampsia severa de 6.736 (IC95%: 2.5-17.7) para la elevación del ácido úrico y de 11.337 (IC95%: 4.5-28.3) para hipoalbuminemia ($p < 0.001$). Las otras variables que mostraron relevancia estadística para riesgo de preeclampsia severa fueron: primigravidez, embarazo múltiple y sedentarismo. **Cuadro 3**

DISCUSIÓN

De acuerdo con la bibliografía y lo encontrado en este estudio, la primiparidad (OR 3.308; IC95%: 1.795-6.098), el embarazo múltiple (OR 4.007; IC95%: 1.822-8.814) y el sedentarismo (OR 1.857; IC95%: 1.001-3.447) son factores de riesgo de padecer preeclampsia severa.

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

Variable	Preeclampsia (n = 122)	Sanas (n = 199)	p*
Edad (años)			
≤18 años	-	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
IMC (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
Sedentarias			
Sí	92 (75.4%)	118 (59.3%)	
No	30 (24.6%)	81 (40.7%)	0.003
Tabaquismo			
Sí	32 (26.2%)	49 (24.6%)	
No	90 (73.8%)	150 (75.4%)	0.748

p = * χ^2

En el estudio aquí comunicado, el ácido úrico y la albúmina, ajustados en el modelo de regresión, arrojan que la combinación de estos dos biomarcadores, cuantificados en las semanas 20 a 24 del embarazo, pueden ser predictivos de preeclampsia severa.[4,5]

Las concentraciones de albúmina son menores en las mujeres con preeclampsia por el aumento del volumen plasmático e intersticial y por el incremento de la permeabilidad capilar secundario al daño endotelial.[6] En el estudio aquí reportado hubo 61 pacientes con hipoalbuminemia, de las que 54 tenían preeclampsia

Cuadro 2. Concentraciones de ácido úrico y albúmina sérica de las semanas 20 a 24 de embarazo

Biomarcadores	Preeclampsia (n = 122)	Sanas (n = 199)	p*
Ácido úrico entre las 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**
Albúmina sérica entre las semanas 20-24			
≤ 3.4 g/dL	54 (44.3%)	7 (3.5%)	
> 3.5 g/dL	68 (55.7%)	192 (96.5%)	**< 0.001**

p = *χ^2

con criterios de severidad. Esto es un hallazgo de relevancia porque la mayoría de las pacientes son de estrato socioeconómico alto, por lo que suponemos que la desnutrición reflejada en el descenso de la albúmina pudiera deberse a las dietas rigurosas o con tendencias hipocalóricas que pueden estarse indicando a las pacientes embarazadas con el propósito de minimizar el aumento de peso propio de la gestación, lo que denota un importante factor de riesgo de preeclampsia severa.[5,6,7]

Está descrito que en el estado hipertensivo del embarazo las concentraciones de albúmina sérica son un determinante significativo de la gravedad de la enfermedad que puede considerarse un marcador útil para predecir la evolución del embarazo hasta su finalización.[8]

La relación de una dieta deficiente y una pobre actividad física, con la posibilidad de preeclampsia, puede explicarse por la disminución de oxígeno y nutrientes en el intercambio uteroplacentario.[9,10]

Según el análisis estadístico, la elevación de las concentraciones de ácido úrico después de la semana 25 de embarazo es un marcador de preeclampsia severa. Sin embargo, una limitación de nuestro estudio es que el ácido úrico

Cuadro 3. Modelo multivariado ajustado para validación del ácido úrico y albúmina sérica para la predicción de preeclampsia con datos de severidad

Variable	OR	IC95%	p*
Ácido úrico semanas 20-24			
1.9-4.0 mg/dL	1	-	-
4.1-4.8 mg/dL	1.403	(.512 - 3.847)	0.511
4.9-11.3 mg/dL	6.736	(2.550 - 17.790)	**< 0.001**
Albúmina sérica semanas 20-24	11.337	(4.538 - 28.321)	**< 0.001**
Edad (años)			
≤ 34 años	1	-	**-**
35-39 años	1.864	(.965 - 3.601)	0.064
≥ 40 años	2.019	(.871 - 4.681)	0.101
Paridad	3.308	(1.795 - 6.098)	**< 0.001**
Antecedentes familiares de hipertensión	1.053	(.499 - 2.223)	0.247
Fumadoras	0.855	(.443 - 1.648)	0.64
Sedentarias	1.857	(1.001 - 3.447)	**0.05**
Embarazo múltiple	4.007	(1.822 - 8.814)	< 0.001

Análisis de regresión logística, con intervalo de confianza ajustado al 95%
p = *χ^2

https://doi.org/10.24245/gom.v88i6.3752

tiene importantes variaciones dependientes del tipo de dieta consumida, la hora del día en la que sea tomado por el ciclo circadiano que tenga este biomarcador y si la paciente tiene embarazo gemelar.[11,12,13] En el primer caso no fue posible determinar la hora, o el tipo de dieta que las pacientes consumían, y si contenía una alta cantidad de proteínas o fructosa, por lo que pudo influir en las concentraciones séricas de ácido úrico de la madre.[14,15,16]

En el embarazo múltiple se elevan las concentraciones séricas de ácido úrico en comparación con el embarazo único; esto puede ser un factor que contribuyó a que los valores de ese biomarcador fueran más altos en nuestro estudio.[15,16]

El ácido úrico juega un papel decisivo en el pronóstico de preeclampsia. Además de provocar daño glomerular, la hiperuricemia predice la aparición de hipertensión en la embarazada y la evolución de enfermedades renales. Está demostrada la relación entre las concentraciones elevadas de ácido úrico y la preeclampsia severa; es un marcador de mal pronóstico materno y fetal.[17,18,19]

Con estos desenlaces se abre la posibilidad de utilizar la combinación de estos biomarcadores como predictores de preeclampsia severa porque son baratos y fáciles de obtener en cualquier hospital o clínica. Es posible anticiparse al riesgo de preeclampsia severa antes de que se manifieste.

CONCLUSIONES

El aumento en las concentraciones de ácido úrico (medidas entre las semanas 20 a 24 de embarazo) en combinación con la albúmina sérica tiene utilidad predictora para preeclampsia severa. Sin embargo, deben efectuarse más estudios clínicos para comprobar su eficacia y poder reducir la prevalencia de esta enfermedad.

REFERENCIAS

1. 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 (3). https://doi.org/10.1080/10641955.2018.1483508
2. Soeters P, et al. Hypoalbuminemia: Pathogenesis and Clinical Significance. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2019; 43 (2): 181-93. https://doi.org/10.1002/jpen.1451
3. Chen H, et al. Association of hypoproteinemia in preeclampsia with maternal and perinatal outcomes: A retrospective analysis of high-risk women. J Res Med Sci 2016; 21: 98. 10.4103/1735-1995.193170
4. Gojnic M, et al. Plasma albumin level as an indicator of severity of preeclampsia. Clin Exp Obstet Gynecol. 2004; 31 (3): 209-10. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15491066
5. Pasyar S, et al. Investigating the diagnostic capacity of uric acid in the occurrence of preeclampsia. Pregnancy Hypertension. 2020; 19: 106-11. https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.12.010
6. Gómez LM. Actualización en la fisiopatología de la preeclampsia. Rev Peru Ginecol Obstet 2014; 60 (4): 321-31. http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322014000400008
7. Benoit J, et al. Preeclampsia: should plasma albumin level be a criterion for severity? J Obstet Gynaecol Can. 2011; 33 (9) (21923989):922-6. https://doi.org/10.1016/S1701-2163(16)35017-4
8. Yescas-Osorio I, 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): 347-354. http://www.scielo.org.mx/pdf/gom/v85n6/0300-9041-gom-85-06-347.pdf
9. Ghazali B, et al. Study of the clinical significance of serum albumin level in preeclampsia and in the detection of its severity. American Journal of BioMedicine. 2014;2 (8): 899-902. https://ajbm.net/significance-of-serum-albumin-level-in-preeclampsia/
10. Seong W, et al. Clinical significance of serum albumin level in pregnancy-related hypertension. J Obstet Gynaecol Res. 2010; 36 (6). https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2010.01296.x
11. Bainbridge S, et al. Uric acid as a pathogenic factor in pre-eclampsia. Placenta 2008; 29 (Suppl A): S67-72. doi: 10.1016/j.placenta.2007.11.001
12. Álvarez 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
13. Devgun M, et al. Importance of diurnal variations on clinical value and interpretation of serum urate measurements. J Clin Pathol. 1992; 45 (2): 110-13. doi: 10.1136/jcp.45.2.110

14. Zhao X, et al. Uric acid levels in gestational hypertensive women predict preeclampsia and outcome of small-for-gestational-age infants. J Matern Fetal Neonatal Med. 2019: 1-7. doi: 10.1080/14767058.2019.1671339
15. Chescheir N. Serum uric acid measurement in women with hypertensive disorders of pregnancy. Obstetrics & Gynecology. 2019; 134 (3): 636-38. doi: 10.1097/AOG.0000000000003408.
16. Ryu A, et al. Predictive value of serum uric acid levels for adverse perinatal outcomes in preeclampsia. Medicine. 2019; 98 (18): e15462. doi: 10.1097/MD.0000000000015462.
17. Cohen S, et al. Effect of fetal number on maternal serum uric acid concentration. Am J Perinatol 2002; 19: 291-6. https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-2002-34470
18. Le T, et al. Maternal serum uric acid concentration and pregnancy outcomes in women with pre-eclampsia/eclampsia. Int J Gynaecol Obstet. 2018; 144 (1): 21-26. doi: 10.1002/ijgo.12697.
19. Duan Z, et al. Alterations of several serum parameters are associated with preeclampsia and may be potential markers for the assessment of PE severity. Disease Markers. 2020; 2020: 1-7. doi: 10.1155/2020/7815214

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. Katarina V, Gordana T. Oxidative stress and neuroinflammation should be both considered in the occurrence of fatigue and depression in multiple sclerosis. Acta Neurol Belg. 2018;34(7):663-9. doi: 10.1007/s13760-018-1015-8.
2. Yang M, 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. doi: https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2015.04.015.

https://doi.org/10.24245/gom.v88i6.3752