

Validación de la hiperuricemia para predicción de preeclampsia

Hyperuricemia validation for preeclampsia prediction

Adriana Catalina López Abril, Md¹, <https://orcid.org/0000-0001-9315-8955>, Cristian Cordero Jaramillo Dr², <https://orcid.org/0000-0003-0117-5948>, Zoila Katherine Salazar Torres Dra^{3*}, <https://orcid.org/0000-0002-7663-8049>, Andrea Catalina Ochoa Bravo Dra³ <https://orcid.org/0000-0002-3890-5097>, Lizette Espinosa Martín Dra³ <https://orcid.org/0000-0002-3455-4437>, Karla Alexandra Aspiazú Hinojosa, Md⁴ <https://orcid.org/0000-0002-6016-4109>, Carem Francelis Prieto Fuenmayor, Dra⁵ <https://orcid.org/0000-0002-7752-932X>, Hermel Medardo Espinosa, Md⁶ <https://orcid.org/0000-0003-4733-8722>, Diego Javier Flores Montesinos, Md⁷ <https://orcid.org/0000-0002-2794-9369>, Gustavo Mauricio Sánchez Salazar, Interno de medicina⁸ <https://orcid.org/0000-0001-9381-3083>

¹Ministerio de Salud Pública del Ecuador.

²Especialista en Ginecología y Obstetricia. Docente de la Universidad Católica de Cuenca.

³Especialista en Medicina Interna. Docente de la Universidad Católica de Cuenca.

⁴Master Universitario en Inmunología Avanzada Especialidad en Inmunología Médica. Master Universitario en Investigación Médica: Clínica y Experimental. Docente de la Universidad Católica de Cuenca.

⁵Licenciada en Bioanálisis. Magister Scientiarum en Metabolismo Humano. Docente Universidad Católica de Cuenca.

⁶Especialista en Medicina Interna. Magister en Investigación de la Salud. Docente de la Universidad Católica de Cuenca.

⁷Magister en Epidemiología. Docente de la Universidad Católica de Cuenca.

⁸Hospital Homero Castanier Crespo. Ministerio de Salud Pública del Ecuador.

*Autor de correspondencia: Dra. Zoila Katherine Salazar Torres, Universidad de Cuenca - Azuay - Ecuador. Pío Bravo y Manuel Vega. Teléfono: +593984047774.

Correo electrónico: zsalazart@ucacue.edu.ec

Resumen

Antecedentes: El ácido úrico es un marcador de daño renal y se ha demostrado como factor de riesgo materno-neonatal en la fisiopatología de la preeclampsia.

Objetivo: Determinar la validez diagnóstica de la hiperuricemia para predicción de preeclampsia en las gestantes usuarias de la fundación Pablo Jaramillo Crespo, Cuenca-Ecuador; período 2016.

Materiales y métodos: Estudio de validez de pruebas diagnósticas. La muestra estuvo conformada por 185 gestantes, usuarias de la fundación Pablo Jaramillo Crespo. En todos los casos se determinó el valor de ácido úrico mediante un analizador COBAS C 111 y se comparó con el diagnóstico de preeclampsia en base a recomendaciones internacionales. Los datos fueron analizados en SPSS v. 15. Se calcularon estadísticos descriptivos, sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, y coeficientes de probabilidad positivo y negativo para cada punto de corte del valor de ácido úrico.

Resultados: La media en relación a la edad fue 28,2 años, 19 gestantes tuvieron preeclampsia (10,3%). El promedio de ácido úrico fue de 4,16 mg/dl. La mejor eficiencia diagnóstica le corresponde a un puntaje de ácido úrico > 5 (IJ: 0,88), con una sensibilidad de 100%, especificidad de 88%, VPP de 48,7%, VPN de 100%, LR+ de 8,3 y LR- de 0,00.

Conclusiones: El ácido úrico es válido para el diagnóstico y predicción de preeclampsia, un valor de 5 mg/dl o más tiene la mejor eficiencia diagnóstica.

Palabras clave: Preeclampsia; ácido úrico; validez de las pruebas; sensibilidad y especificidad; valor predictivo de las pruebas; curva ROC.

Abstract

Background: Uric acid is a marker for kidney damage and has been shown as a maternal neonatal risk factor in the physiopathology of preeclampsia.

Objective: To determine the diagnostic validity of hyperuricemia for the prognosis of preeclampsia in pregnant women attending the Pablo Jaramillo Crespo Foundation in Cuenca-Ecuador, during 2016.

Materials and Methods: Validity study of diagnostic test. The sample consisted of 185 pregnant women, users of the Pablo Jaramillo Crespo Foundation. In all cases, the uric acid value was determined using a COBAS C 111 analyzer and it was compared with the diagnosis of preeclampsia based on international recommendations. The data was analyzed on SPSS v. 15. Descriptive statistics, sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, and positive and negative probability coefficients were calculated for each cut-off point for the uric acid.

Results: The mean in relation to age was 28.2 years old; 19 pregnant women had preeclampsia (10.3%). The mean value for uric was 4.16mg/dl. The best diagnostic efficiency corresponds to a uric acid score > 5 (IJ: 0.88), with a sensitivity of 100%, specificity of 88%, PPV of 48.7%, NPV of 100%, LR+ of 8.3 and LR- of 0.0.

Conclusion: Uric acid is valid for the diagnosis of preeclampsia, a value of 5mg/dl or more has the best diagnostic efficiency.

Keywords: Preeclampsia, uric acid, validity of diagnostic test, sensitivity and specificity, predictive value of the test, ROC curve.

La prevalencia de la preeclampsia varía en los distintos países según: raza, factores externos (alimentación, nivel económico) e internos (genética)¹, definida como patología hipertensiva asociada al embarazo, acompañada de proteinuria en gestaciones mayores a las 20 semanas. Los factores de riesgo estadísticamente significativos para adquirir esta enfermedad son: los antecedentes familiares (RR 2,90; IC 95%: 1,70-4,93), mujeres con historia paterna y/o materna de diabetes mellitus o hipertensión ($p < 0,05$), edad mayor a 40 años (OR 1,49; IC 95%: 1,22 – 1,82), IMC ≥ 25 (riesgo atribuible del 65%), nuliparidad (OR 3,6; IC 95%: 2,6-5,0), preeclampsia previa (OR; 21,5; IC95%: 9,8- 47,2), infecciones del tracto urinario (OR 1,22; IC95%: 1,03-1,45), entre otros².

Durante la preeclampsia/eclampsia, el ácido úrico incrementa su concentración sanguínea por aumento de su síntesis (degradación de los nucleótidos) y muerte de las células trofoblásticas debido a una menor tasa de filtración glomerular y disminución de la excreción urinaria en el tubo contorneado proximal; como consecuencia de esto se observa hiperuricemia ($>4,5$ mg/dl) que puede ser incluso detectada por debajo de la semana 20 de la gestación, pero para ser utilizado el ácido úrico como un biomarcador predictivo de preeclampsia/eclampsia, se sugiere realizar estudios a gran escala que permitan utilizarlo con este fin³.

Varias investigaciones a nivel mundial han correlacionado este biomarcador como un elemento clave en la determinación futura de la preeclampsia. Pese a ser nuevos los estudios, el ácido úrico se erige como una clave diagnóstica importante en la patología hipertensiva tanto para los especialistas como para la salud pública³.

Existen estudios que han dado a conocer la importancia de la relación entre los niveles altos de ácido úrico con la gravedad de la preeclampsia y la morbilidad del neonato, resaltando que este biomarcador ha sido un predictor de bajo peso al nacer y de parto pretérmino⁴. Por consiguiente, la hiperuricemia en el primer trimestre es un biomarcador que permite reconocer mujeres y fetos con complicaciones posteriores perinatales.

La fisiopatología de esta enfermedad hipertensiva en el embarazo, además de la alteración en la angiogénesis, la disfunción endotelial y la microangiopatía, se sobre añade la disminución en la filtración glomerular por la disfunción renal. Apoyados en este evento, los investigadores consideran que el ácido úrico puede ser un marcador precoz de la preeclampsia⁵. En el proceso fisiopatológico de la enfermedad, el ácido úrico interviene en los sucesos inflamatorios y lesiones endoteliales y migra a la circulación fetal. Su efecto antiangiogénico puede provocar bajo peso en el neonato, preeclampsia y parto pretérmino⁶.

Pese a lo mencionado, no existen estudios que valoren la utilidad diagnóstica del ácido úrico para predicción de preeclampsia. Por lo descrito, el objetivo del presente estudio fue determinar la validez diagnóstica de la hiperuricemia para predicción de preeclampsia en las gestantes usuarias de la fundación Pablo Jaramillo Crespo de la ciudad de Cuenca – Ecuador.

Tipo de estudio

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, prospectivo de validez de test diagnóstico.

Universo de estudio

Estuvo constituido por el total de mujeres gestantes que acudieron a la fundación Pablo Jaramillo Crespo durante el período enero - junio de 2016.

Muestra

La muestra fue no aleatoria, se trabajó con todo el universo, representando un total de 185 gestantes, éstas fueron escogidas de manera consecutiva al orden de llegada al servicio.

Métodos y técnicas para la medición

Como prueba diagnóstica se tomó el valor de ácido úrico antes de las 32 semanas de gestación, para ello el personal de laboratorio tomó una muestra de sangre venosa con la paciente en ayunas y a primera hora de la mañana. Se obtuvo de las venas del pliegue del codo con aguja, una cantidad de 3 ml de sangre en un tubo sin anticoagulante el cual fue analizado máximo 30 minutos después de su obtención en un analizador COBAS C 111, el cual calculó de forma automática la concentración en cada muestra mediante un método de absorbancia. El equipo fue calibrado por regresión lineal con agua desionizada como calibrador cero en cada lote, y sometidos a control de calidad.

Se consideró como gold standard para diagnóstico de preeclampsia la presencia de al menos dos de los siguientes signos después de la semana 20 de gestación: presión sistólica mayor o igual a 140 mm/Hg o elevación mayor a 30 mm/Hg sobre la presión habitual; presión diastólica igual o mayor a 90 mm/Hg o elevación mayor a 15 mm/Hg sobre la presión habitual; proteinuria de 30 mg/dl o más en al menos dos determinaciones con tiras reactivas con un intervalo de al menos 6 horas o mayor a 300 mg en una orina de 24 horas y edema⁷. Este diagnóstico fue realizado por el gineco-obstetra de la institución.

La toma de la tensión arterial se realizó con la paciente sentada, luego de al menos 15 minutos de reposo, colocando un manguito de tamaño adecuado de un tensiómetro calibrado sobre el brazo de la paciente. Se colocó un estetoscopio sobre el sitio de mayor pulso arterial, y se registraron los valores de tensión sistólica y diastólica de acuerdo a los ruidos de Korotkoff. Los valores de tensión fueron registrados por el personal de enfermería y a continuación confirmados por el gineco-obstetra de la institución. Para garantizar el análisis ciego de la información, el ginecólogo del área de consulta externa que valoró durante los controles prenatales la presencia de preeclampsia, no conoció el resultado del valor de ácido úrico tomado previamente; el intervalo entre la toma de ácido úrico en sangre y el diagnóstico de preeclampsia se hizo con un espaciamiento de 2 meses en promedio.

Recolección de la información

El instrumento de recolección de datos fue elaborado por los autores, en el mismo constaron las variables de interés tales como: valor de ácido úrico, diagnóstico confirmado de pree-

clampsia y el tipo, junto con variables demográficas y clínicas como edad materna, etnia, semana gestacional y comorbilidad durante el embarazo.

Consideraciones éticas

Antes de iniciar el proceso de recolección se solicitó, mediante un oficio, la autorización respectiva para la realización de la investigación al director de la unidad de salud y a los líderes comunitarios. Este proyecto se realizó aplicando los principios de las leyes y reglamentos del país que sustentan la mayor protección al individuo y la Declaración de Helsinki, adoptada por la 6ta Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013. Por ello, este estudio para su ejecución recibió la aprobación del Comité de Bioética de la carrera de Medicina de la Universidad Católica de Cuenca; en este marco y previo a la recolección de los datos a los líderes comunitarios se les comunicó los fines del proyecto, la confidencialidad de los datos, el deseo de retirarse en cualquier momento, los efectos adversos a la toma de las muestras biológicas y las características del personal de salud. Luego de su aceptación las participantes firmaron el consentimiento informado.

Análisis estadísticos

Para propósito de este estudio se utilizaron los programas IBM SPSS 15, Epi Info 8 y Microsoft Excel 2010. En dependencia del tipo de variable y con el propósito de resumir la información, se trabajó en el caso de las variables cuantitativas con la media aritmética (\bar{x}) y desviación estándar, para las variables cualitativas se utilizó las medidas de frecuencias (N°) y porcentajes (%). Para el análisis de los datos del ácido úrico, se usaron los estimadores de validez interna de la prueba: sensibilidad, especificidad, curvas ROC valores predictivos positivo y negativo, y coeficientes de probabilidad positivo y negativo para cada punto de corte del valor de ácido úrico.

Resultados

316

Se analizaron un total de 185 gestantes, todas se auto-identificaron como etnia mestiza. El promedio de edad fue de $28,2 \pm 6,89$ años, con un valor mínimo en el grupo de 14 años y un máximo de 40 años. El promedio de semanas de gestación (SG) fue de $24,7 \pm 3,61$ semanas con un mínimo de 12 SG y un máximo de 36,1 SG.

Un total de 5 pacientes (2,7%) presentaron alguna comorbilidad importante durante el embarazo; 11 pacientes (5,9%) tenían antecedentes de preeclampsia durante un embarazo previo y 19 pacientes (10,3%) tuvieron antecedentes familiares de preeclampsia. Se encontró un total de 19 mujeres preeclámplicas (10,3%), en la **Tabla 1** se muestra la gravedad de la preeclampsia. Existieron 19 pacientes preeclámplicas, correspondiendo el mayor porcentaje a grado leve (73,3%) y el resto a moderada, no existieron casos de preeclampsia grave.

Tabla 1. Distribución de pacientes con preeclampsia en la fundación Pablo Jaramillo, de acuerdo a gravedad. Cuenca – Ecuador, 2016.

Preeclampsia	n	%
Leve	14	73,7
Moderada	5	26,3
Total	19	100,0

Respecto a los valores de ácido úrico en sangre, el promedio fue de $4,16 \pm 1,28$ mg/dl con un valor mínimo reportado de 2,1 mg/dl y un máximo de 7,8 mg/dl. La mayoría de gestantes (37,8%) presentó valores de ácido úrico entre 3,1 mg/dl y 4 mg/dl, seguido por el intervalo de 4,1 mg/dl a 5 mg/dl (22,2%), 35 pacientes (18,9%) mostraron valores menores a 3 mg/dl y 7 pacientes (3,8%) obtuvieron valores superiores a 7 mg/dl, **Tabla 2**.

Tabla 2. Distribución de pacientes gestantes en la fundación Pablo Jaramillo, de acuerdo a valor de ácido úrico. Cuenca – Ecuador, 2016.

Ácido úrico (mg/dl)	n	%
≤ 3	35	18,9
3,1 – 4	70	37,8
4,1 – 5	41	22,2
5,1 – 6	17	9,2
6,1 – 7	15	8,1
≥ 7	7	3,8
Total	185	100,0

El área ROC global del valor de ácido úrico fue de 0,7513 (IC95% 0,68-0,8152) para la determinación de la preeclampsia, **Gráfico 1**. Con el punto de 5 mg/dl se obtuvo el punto más alto de la curva, mayor índice de Youden y la mejor relación de sensibilidad y especificidad. Como se evidencia en la **Tabla 3**, a medida que aumenta el valor de ácido úrico en sangre, disminuye la sensibilidad y aumenta la especificidad, correspondiéndole a un valor mayor de 3 mg/dl una sensibilidad de 100% con una especificidad de 21% y al valor mayor a 7 mg/dl una sensibilidad de 31,6% con una especificidad de 99,4%. La mejor eficiencia diagnóstica alcanzada le corresponde a un puntaje de ácido úrico mayor a 5 mg/dl con un índice de Youden de 0,88 lo que quiere decir que el valor de ácido úrico mayor a 5 mg/dl tiene una exactitud del 88% en la clasificación de las gestantes como preeclámplicas o no preeclámplicas; en este nivel, la sensibilidad es del 100% (clasificación de preeclámplicas) y la especificidad de 88% (clasificación de no preeclámplicas), el mejor VPP lo alcanza un puntaje mayor a 7 mg/dl con 85,7% (probabilidad de tener preeclampsia cuando el resultado del ácido úrico es positivo) y el mejor VPN (probabilidad de no tener preeclampsia cuando el resultado de ácido úrico es negativo) los puntajes de 3 a 5 mg/dl con 100%; los VPP y VPN para el puntaje de más de 5 mg/dl son de 48,7% y 100% respectivamente.

Gráfico 1. Curva ROC para los distintos puntajes de ácido úrico en el diagnóstico de preeclampsia en pacientes gestantes de la fundación Pablo Jaramillo. Cuenca – Ecuador, 2016.

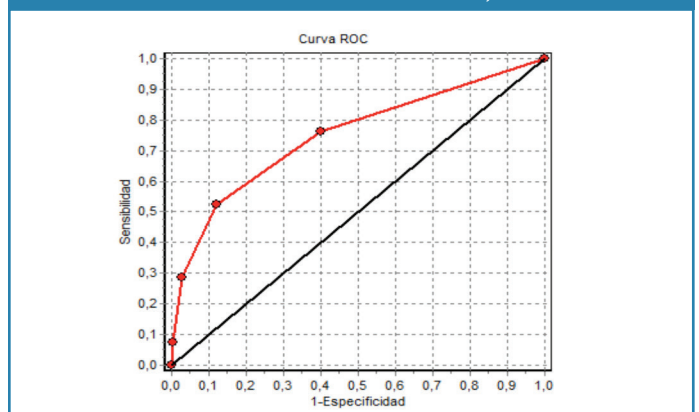


Tabla 3. Distribución de pacientes gestantes en la fundación Pablo Jaramillo, de acuerdo a valor de ácido úrico y estimador de validez diagnóstica. Cuenca – Ecuador, 2016.

Ácido úrico	Pre eclampsia		S (IC 95%)	E (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)	Lr+	Lr-	IJ
	Sí N=19	No N=166							
>3	19	131	100,0 (97,4-100,0)	21,1 (14,6-27,6)	12,7 (7,0-18,3)	100,0 (98,6-100)	1,27	0,00	0,21
>4	19	61	100,0 (97,4-100,0)	63,3 (55,6-70,9)	23,8 (13,8-33,7)	100,0 (99,5-100)	2,72	0,00	0,63
>5	19	20	100,0 (97,4-100,0)	88,0 (82,7-93,2)	48,7 (31,8-65,7)	100,0 (99,7-100)	8,30	0,00	0,88
>6	17	5	89,5 (73,0-100)	97,0 (94,1-99,9)	77,3 (57,5-97,1)	98,8 (96,8-100)	29,71	0,11	0,86
>7	6	1	31,6 (8,1-55,1)	99,4 (97,9-100)	85,7 (52,7-100)	92,7 (88,6-96,8)	52,42	0,69	0,31

S: sensibilidad, E: especificidad, IC95%: Intervalo de confianza al 95%, VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo, Lr+: coeficiente de probabilidad positivo, Lr-: coeficiente de probabilidad negativo, IJ: índice de Youden.

Discusión

Nuestro estudio incluyó un total de 185 gestantes auto-identificadas como mestizas, con un promedio de 28,2 años. La prevalencia encontrada de preeclampsia fue de 10,3%, porcentaje mucho menor al reportado en el estudio de Ariño en el Hospital Vicente Corral Moscoso de la Ciudad de Cuenca en el 2013, donde se encontró una prevalencia de trastornos hipertensivos del embarazo del 32%⁸, diferencia que puede deberse a que el Hospital Vicente Corral recibe pacientes de gran complejidad referidos de otros centros lo que puede reflejar una prevalencia mayor a la habitual. Todas las pacientes incluidas en nuestro estudio presentaron un grado de preeclampsia no severa, siendo la leve la más común, por lo que no fue posible establecer la validez diagnóstica en casos de preeclampsia grave.

Los valores de ácido úrico en nuestro estudio oscilaron entre 2,1 y 7,8 mg/dl con un valor promedio de $4,16 \pm 1,28$ mg/dl, de manera que no se encontraron casos con valores altamente críticos como los sugeridos por la Norma de Procedimientos en Ginecología y Obstetricia del 2002 de México que establece como criterio mayor para interrupción del embarazo la elevación del ácido úrico en sangre superior a 10 mg/dl en una sola determinación, independientemente del valor previo y de la edad gestacional⁹.

Como sucede con los estudios de validez de test diagnóstico que consideran como prueba diagnóstica una variable cuantitativa, se encontró que a medida que aumenta el valor de ácido úrico en sangre, disminuye la sensibilidad y aumenta la especificidad. La mejor eficiencia diagnóstica alcanzada le correspondió a un puntaje de ácido úrico mayor a 5 mg/dl con un índice de Youden de 0,88, una sensibilidad del 100%, una especificidad de 88%, un VPP de 48,7%, un VPN de 100%, cifras que al ser comparados con los estudios de Yuquan y cols., realizados en 249 gestantes con hipertensión gestacional, observó que las mujeres con valores séricos de ácido úrico ≥ 5 mg/dl tuvieron una mayor probabilidad de desarrollar preeclampsia (OR 1,49; IC 95%: 1,45-3,74; $p < 0,01$) y que el punto de corte más alto revelado por la curva fue 4,7 mg/dl, con una sensibilidad de 73%, especificidad 58%, valor predictivo positivo 75%, valor predictivo negativo 56%, concluyendo que la sensibilidad y especificidad relativamente bajas en este estudio, sugirieron una utilidad clínica limitada del

ácido úrico para predecir la progresión a la preeclampsia¹⁰. Sin embargo, las investigaciones hechas por Bellomo y cols., describieron una sensibilidad (88%) y especificidad (93%)¹¹.

Koike y cols. evaluaron en 152 mujeres con embarazos gemelares los niveles del ácido úrico, el cual fue aumentando gradualmente con el avance de la gestación; el punto de corte óptimo del ácido úrico para predecir preeclampsia se ubicó entre las semanas 30 y 31 de gestación con un valor de 5,5 mg/dl, sensibilidad del 73% y una especificidad del 74%, concluyendo que el nivel sérico de ácido úrico entre las semanas 30 y 31 de gestación fue útil para detectar un mayor riesgo de preeclampsia de inicio tardío en gestaciones gemelares¹². Richard y cols., resumieron que la utilidad clínica del valor predictivo del ácido úrico sérico es relativamente pobre para el diagnóstico como para el pronóstico, especialmente para distinguir la preeclampsia de la hipertensión gestacional.

La relación entre hiperuricemia y preeclampsia ha sido ampliamente estudiada por otros autores que aunque han realizado estudios con metodologías diferentes, ya se ha encontrado una asociación entre ambas; Redman y Bonnar publicaron ya en 1978 en la British Medical Journal que la elevación de ácido úrico podría preceder a la elevación de la presión arterial; Hawkins y colaboradores demostraron mediante un estudio de cohortes con 1880 embarazadas que el nivel alto de ácido úrico en sangre se relacionaba con un incremento de riesgo de productos pequeños para la edad gestacional (OR 2,5), así como del riesgo materno (OR 2,0) en mujeres preeclámplicas¹⁴. Otros estudios demostraron la relación entre preeclampsia e hiperuricemia, señalando como causa la disminución de la filtración glomerular por la disfunción renal que aparece en la preeclampsia, así también se demostró la presencia de hiperuricemia en etapas precoces del embarazo apoyando la teoría de que el ácido úrico puede ser un marcador precoz de predicción de preeclampsia¹⁵⁻¹⁷.

Un valor de ácido úrico en sangre mayor a 5 mg/dl tiene, de acuerdo a nuestro estudio, una exactitud diagnóstica para preeclampsia del 88%, punto de corte muy similar al encontrado por Sequeria y cols., que determinaron mediante un estudio de cohorte en México un valor de 4,8 mg/dl como punto de corte para considerar a la paciente de alto riesgo para preeclampsia¹⁸. Se demostró además que el valor de proteinuria aumenta a medida que aumenta el ácido úrico

en sangre ($p = 0.00$), hecho que resulta lógico a la luz de los conocimientos científicos actuales considerando que ya se ha señalado el papel del ácido úrico en la fisiopatología del proceso inflamatorio y la lesión endotelial¹⁹.

Según el teorema de Bayes, la capacidad de una prueba para ser útil en el diagnóstico se relaciona con la frecuencia de la condición relativa a la tasa de falsos positivos. Por lo tanto, si una enfermedad es común para la población en particular y la tasa de falsos positivos es relativamente baja, la prueba tiene un alto valor predictivo; mientras que en un entorno donde la enfermedad es poco frecuente, una mayor tasa de falsos positivos conducirá a un bajo valor predictivo. Por consiguiente, un problema importante con la mayoría de los estudios negativos es que incluyen a todas las pacientes embarazadas, en las que sólo un pequeño porcentaje eventualmente desarrollará preeclampsia o, inversamente, sujetos de estudio a término o cerca del mismo cuando los niveles séricos de ácido úrico ya están aumentando en el embarazo normal, pudiendo producir una tasa de falsos positivos más alta¹³.

Ante estos hallazgos, la determinación de ácido úrico en la evaluación prenatal de la gestante, tiene potencial utilidad para detectar preeclampsia, por lo que puede ser utilizado para alertar al médico de atención primaria a un seguimiento más estrecho y con intervención más intensiva sobre los estilos de vida de las pacientes, no obstante se deben de realizar mayor cantidad de estudios a nivel regional, de carácter prospectivo longitudinal que permitan caracterizar mejor el efecto y aplicación de la hiperuricemia para evaluar el impacto de la preeclampsia y de otras patologías sobre la gestación.

Referencias

1. Navarro Echevarría L. Cribado precoz bioquímico y ecográfico de la preeclampsia y de otras complicaciones gestacionales (Tesis de Doctorado). Madrid: Universidad Complutense de Madrid, 2010.
2. Chimbo Oyaque CE, Mariño Tapia ME, Chimbo Oyaque TA, Caicedo Torres CE. Factores de riesgo y predictores de preeclampsia: una mirada al futuro. *Latinoam Hipertens*. 2018; 13(1): 6-12.
3. Vázquez JC, Rico EI. Papel del ácido úrico en la preeclampsia. *Ginecol Obstet Mex* 2011; 79 (05): 292-297.
4. Escudero C, Bertoglia P, Muñoz F, Roberts James M. Purinas y ácido úrico en preeclampsia: interacciones fisiopatológicas y proyecciones en investigación. *Rev. méd. Chile* 2013; 141(7): 895-902.
5. Gómez Sosa Elba. Trastornos hipertensivos durante el embarazo. *Rev Cubana Obstet Ginecol*. 2018; 26 (2): 99-114.
6. Carmona Pertuz V, y cols. Características maternas y resultado neonatal en pacientes con preeclampsia en el servicio de ginecología y obstetricia del hospital militar central, julio de 2011 y junio de 2013 [sitio en internet]. Ministerio de defensa Nacional de Colombia, Hospital Militar. Disponible en: <http://repository.unimilitar.edu.co/bitstream/10654/10769/1/HernandezMartinezSaydaGiovanna2013.pdf>
7. Ministerio de Salud Pública. Trastornos hipertensivos del embarazo: Guía de práctica clínica. Quito: El Telégrafo EP; 2016.
8. Ariño R. Prevalencia de trastornos hipertensivos del embarazo y estresores psicosociales asociados, en el Hospital Vicente Corral Moscoso (Tesis de Posgrado). Cuenca: Universidad de Cuenca, 2013.
9. Instituto Nacional de Perinatología. Norma y Procedimientos de Ginecología y Obstetricia [sitio en internet]. Disponible en: <http://www.inper.mx/descargas/pdf/MOrgDirMed.pdf>
10. Yuquan Wu, Xu Xiong, William D, Fraser Zhong-Cheng Luo. Asociación de ácido úrico con progresión a preeclampsia y desarrollo de condiciones adversas en embarazos hipertensivos gestacionales. *American Journal of Hypertension* 2015; 25(6):711-717.
11. Bellomo G. Serum uric acid and preeclampsia: an update. *Expert Rev. Cardiovasc* 2012; 10(6): 701-705.
12. Koike T, Minakami H, Takayama T, Ogawa S, Kuwata T, Sato I. Elevation of the serum uric acid level preceding the clinical manifestation of preeclampsia in twin pregnancies. *Gynecol Obstet Invest*. 1997; 44 (2): 97-101.
13. Richard J, Mehmet K, Duk-Hee K, Sánchez Lozada L, Feig D. Uric acid: A Clinically Useful Marker to Distinguish Preeclampsia from Gestational Hypertension. *Hypertension* 2011; 58(4): 548-549.
14. Hawkins TL, 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): 92-484.
15. Powers RW, Bodnar LM, Ness RB, y cols. Uric acid concentrations in early pregnancy among preeclamptic women with gestational hyperuricemia at delivery. *Am.J. Obst and Gynecol* 2006; 194(1): 60-160.
16. Kang DH, Finch J, Nakagawa T, y cols. Uric acid, endothelial dysfunction and preeclampsia: searching for a pathogenetic. *J Hypertension* 2004; 22 (2): 9-237.
17. Lam C, Lim KH, Kang DH, Karumanchi SA. Uric acid and preeclampsia. *Semin Nephrol* 2005; 25(1): 56-60.
18. Sequeira K, Hernández J, Espino y Sosa S. Ácido úrico como marcador pronóstico en pacientes con glomerulonefritis crónica durante el embarazo. *Ginecol Obstet Mex* 2015; 83:461-466.
19. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, y cols. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001; 38:1101- 1106.