UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DR DOMINGO LUCIANI
HOSPITAL MATERNO INFANTIL DR. JOSÉ GREGORIO HERNÁNDEZ

VALOR PREDICTIVO DEL ÁCIDO ÚRICO EN GESTANTES CON PREECLAMPSIA

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista de Obstetricia y Ginecología

Ana Carolina Mujica Bischof

Tutor: Dra. Clara Mayela Monroy Padilla

Caracas, marzo 2019.

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENZUELA VICERRECTORADO ACADÉMICO SISTEMA DE INFORMACIÓN CIENTÍFICA, HUMANÍSTICA Y TECONOLÓGICA (SICHT)

FECHA: _____

AUTORIZACIÓ PARA LA DIFUSIÓ ELECTROICA DE LOS TRABAJOS DE LICECIATURA, TRABAJO ESPECIAL DE GRADO, TRABAJO DE GRADO Y TESIS DOCTORAL DE LA UIVERSIDAD CETRAL DE VEEZUELA. Yo, Ana Carolina Mujica Bischof, autor del trabajo o tesis, Valor predictivo del ácido úrico en gestantes con preeclampsia Presentado para optar: Titulo obstetra ginecólogo. Autorizo a la Universidad Central de Venezuela, a difundir la versión electrónica de este trabajo, a través de los servicios de información que ofrece la Institución, sólo con fines de académicos y de investigación, de acuerdo a lo previsto en la Ley sobre Derecho de Autor, Artículo 18, 23 y 42 (Gaceta Oficial Nº 4.638 Extraordinaria, 01-10-1993).

✓ Si autorizo

Autorizo después de 1 año

Autorizo difundir sólo algunas partes del trabajo Indique:

Firma(s) autor (es) Ana Carolina Mujica Bischof C.I. º 15.690.310 e-mail: Carola2511@hotmail.com En Caracas, a los 18 días del mes de Marzo de 2019

Nota: En caso de no autorizarse la Escuela o Comisión de Estudios de Postgrado, publicará: la referencia bibliográfica, tabla de contenido (índice) y un resumen descriptivo, palabras clave y se indicará que el autor decidió no autorizar el acceso al documento a texto completo. La cesión de derechos de difusión electrónica, no es cesión de los derechos de autor, porque este es intransferible.

Dra. Clara Monroy

Tutor

Dr. Daniel Villalobos

Director del Programa de Especialización



Sandra Frasca

Coordinador del Programa de Especialización



INDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN	7
MÉTODOS	28
RESULTADOS	31
DISCUSIÓN	32
Conclusiones	33
Recomendaciones	34
REFERENCIAS	36
ANEXOS	40

VALOR PREDICTIVO DEL ÁCIDO ÚRICO EN GESTANTES CON PREECLAMPSIA

Ana Carolina Mujica Bischof. CI: 15.690.310, sexo: femenino. E-mail: carola2511@hotmail.com, Teléfono: 0416- 6060255. Dirección: Calle 2, vía la Rogeña. Parcela LAR-39. Parroquia Rio Acarigua, Edo. Portuguesa. Programa de Especialización Ginecología y Obstetricia
.
Tutor: **Clara Mayela Monroy Padilla**, CI: 14.917.775, sexo: femenino, E-mail: claramonroy@gmail.com, Teléfono.: 0414- 5778524, Dirección: Residencias Acarigua piso 2 apto 2-4 Acarigua. Especialista en Ginecología y Obstetricia.

RESUMEN

La preeclampsia es una enfermedad multisistémica de causa desconocida que se manifiesta en el embarazo, parto y/o el puerperio inmediato. La hiperuricemia es un componente del síndrome hipertensivo gestacional reconocido desde hace años. Se realizó un estudio analítico, prospectivo, cohorte, transversal cuyo objetivo fue determinar el valor predictivo del ácido úrico en preeclampsia, realizado en una población de 250 pacientes que acudieron a la emergencia obstétrica del Hospital Materno-Infantil “Dr. José G. Hernández” de Acarigua, estado Portuguesa, de enero – julio 2016.

Como resultado se obtuvo que niveles de ácido úrico por encima de 4,5 mg/dL se asociaron a preeclampsia. La importancia se justifica con el diagnóstico precoz de la hipertensión arterial en el embarazo, lo cual permitirá reducir el error diagnóstico y lograr una intervención temprana con mejor pronóstico materno y perinatal.

Palabras Claves: Preeclampsia, ácido úrico, hipertensión arterial.

SUMMARY

Preeclampsia is a multisystemic disease of unknown cause that manifests itself in pregnancy, childbirth and / or the immediate puerperium. Hyperuricemia is a component of this pathology that has been recognized for years. An analytical, prospective, cohort, cross-sectional study was carried out to determine the predictive value of uric acid in preeclampsia, performed in a population of 250 patients who

attended the obstetric emergency of the Hospital Materno-Infantil "Dr. José G. Hernández "of Acarigua, Portuguese State, from january - july 2016.

As a result, uric acid levels above 4.5 mg / dL were found to be associated with preeclampsia. The importance is justified by the early diagnosis of arterial hypertension in pregnancy, which will reduce the diagnostic error and achieve an early intervention with a better maternal and perinatal prognosis.

Keywords: Preeclampsia, uric acid, high blood pressure

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia (PE), es una enfermedad multisistémica de causa desconocida que puede manifestarse en la segunda mitad del embarazo, en el parto o en el puerperio inmediato. [(1)] La misma se caracteriza por una respuesta materna, inmunológica y vascular, que se manifiesta a través de una función endotelial alterada, representada por la activación de la cascada de la coagulación, y un aumento de la resistencia vascular periférica y de la agregación plaquetaria.

Según, la enfermedad tiene un periodo de evolución preclínico, antes de las 20 semanas de gestación, y un periodo clínico, el cual se presenta en la segunda mitad del embarazo con hipertensión, proteinuria y otras alteraciones sistémicas. [(2)]

Los trastornos hipertensivos complican alrededor del 10% de los embarazos. Sus formas severas, la preeclampsia y eclampsia, representan alrededor del 4,4% de todos los nacimientos. Para algunos países en vías de desarrollo en situaciones de desventaja (por ejemplo, África), puede alcanzar una incidencia cercana al 18%. [(3)]

En el año 2007 en Argentina fue la tercera causa de muerte materna, con el 13,7% de todas las muertes. Durante el año 2008, la Tasa de Mortalidad Materna (TMM) fue del 40%, de las cuales, el 16,2% fueron atribuibles a trastornos hipertensivos del embarazo y puerperio (DEIS, 2009). Los estados hipertensivos del embarazo constituyen una de las principales causas de morbimortalidad materno-fetal y son la principal causa de muerte materna en muchos países desarrollados. Si bien ha habido un notable avance en su comprensión y una mejora en los resultados aún quedan aspectos por dilucidar y la condición de gestantes impone desafíos metodológicos y bioéticos que dificultan la generación de evidencias de buena calidad.

El término “preeclampsia” fue introducido a principios del siglo XX cuando se reconoció que la hipertensión y la proteinuria podrían ser los precursores de un desorden convulsivo específico del embarazo, la eclampsia, la cual es reconocida desde hace más de 2000 años. Los desórdenes hipertensivos durante el embarazo

incrementan el riesgo materno y fetal, produciendo 50.000 muertes maternas al año alrededor del mundo. [4]

La presencia de excreción urinaria de proteínas en el embarazo hace que los efectos adversos maternos y fetales sean mucho mayores. Es importante establecer la presencia y cantidad de la proteinuria, ya que permite clasificar la preeclampsia en cualquiera de sus variedades clínicas y diferenciarla de la hipertensión crónica. [4-5] La combinación de hipertensión arterial (HTA) y proteinuria identifica a las embarazadas y recién nacidos de alto riesgo. Sin embargo, no se han establecido otros signos, síntomas o anomalías bioquímicas asociadas a la preeclampsia que permitan utilizarse como buenos indicadores bioquímicos de la proteinuria. [6]

Es de hacer notar, que la elevación del ácido úrico es otro componente del síndrome hipertensivo del embarazo que ha sido reconocido desde hace años. Es uno de los cambios más consistentes y tempranos detectables en las preeclámpticas y ha sido citado como un buen predictor de la presión arterial y el riesgo fetal [7-8]. La estimación de las concentraciones de ácido úrico puede ser una prueba de pesquisa más precoz que las diferentes pruebas para la estimación de la excreción de proteínas urinarias.

En todo el mundo, los trastornos hipertensivos constituyen una de las complicaciones más habituales del embarazo y son responsables de un importante porcentaje de morbimortalidad tanto materna como perinatal, especialmente en los lugares de escasos recursos. Un análisis sistemático de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre las causas de muerte materna ha mostrado que los trastornos hipertensivos constituyen una de las principales causas de muerte materna en los países en vías de desarrollo, especialmente en África, América Latina y El Caribe.

Los países en vías de desarrollo continúan registrando tasas comparativamente más elevadas de muertes maternas y perinatales por embarazos complicados debido a la hipertensión como resultado de la escasa utilización de los servicios de control prenatal y de asistencia obstétrica así como la presentación tardía a las unidades especializadas para la atención de emergencia. [8]

Planteamiento del problema

La tasa de preeclampsia varía entre un 5% y un 10% en los países desarrollados, pero esta cifra podría elevarse hasta alcanzar un 18% en algunos países en vías de desarrollo. La preeclampsia persiste como una causa principal de morbimortalidad materna y perinatal en todo el mundo. [9]

Aquellas madres con hipertensión asociada al embarazo tienen riesgo aumentado para desarrollar complicaciones potencialmente letales, tales como desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, coagulación intravascular diseminada, hemorragia cerebral, falla hepática e insuficiencia renal aguda. Es mucho más frecuente este tipo de complicaciones en la preeclampsia–eclampsia, aunque dos tercios de casos ocurren en embarazadas nulíparas sin otras complicaciones o factores de riesgo aparentes. Asimismo, también se asocia a situaciones de compromiso fetal crónico como insuficiencia placentaria y el retardo de crecimiento intrauterino, sufrimiento fetal agudo, óbito fetal, entre otros. La mayoría de estos eventos se presentan durante el tercer trimestre del embarazo, e incluso en el periodo puerperal. [10]

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha planteado la reducción de la morbimortalidad materna como uno de los ocho objetivos de desarrollo del milenio para el año 2015. [11] El descenso de la mortalidad por estados hipertensivos en el embarazo es alrededor de 98% -a lo largo de 50 años- en el Reino Unido y Suecia, lo que resulta auspicioso en cuanto a los logros posibles en ese sentido. Los estados hipertensivos del embarazo (EHE) son muy frecuentes y constituyen una de las principales causas de morbimortalidad materno- fetal y son la principal causa de muerte materna en muchos países desarrollados.

En nuestro país, en el período (2012-2013), es la tercera causa de mortalidad luego de las causas infecciosas y hemorrágicas. [12] Las referencias a las convulsiones de la mujer gestante pueden encontrarse en los escritos médicos de la antigua China, India, Egipto y Grecia. Desde entonces y hasta la actualidad, a pesar de los enormes

avances en los conocimientos biomédicos, la comprensión de la etiopatogenia de la preeclampsia-eclampsia continúa siendo limitada.

El embarazo, es una situación muy especial que además de ocasionar modificaciones fisiológicas e impactar sobre las características patológicas de diversas enfermedades, también origina cambios en el abordaje metodológico. Múltiples son las modificaciones fisiológicas durante el transcurso de la gestación. A nivel de la circulación vascular se destaca fundamentalmente un aumento del volumen sanguíneo circulante, que incrementa 50% durante el embarazo, aunque con importantes variaciones interindividuales (oscilando entre 20% y 100%) [(13)]. Esta expansión del volumen comienza en el primer trimestre y continúa hasta el tercer trimestre de la gestación y se acompaña de una retención acumulativa de sodio de 500-900 circulante, la presión arterial tiende a disminuir, principalmente durante el segundo trimestre de la gestación. El descenso en los niveles de presión arterial es de alrededor de 10-15 mmHg, con mayor descenso de la presión arterial diastólica. [(14)]

Este descenso de la presión arterial se debe principalmente a la disminución de las resistencias vasculares periféricas que se ha vinculado a la acción del óxido nítrico, la relaxina y la progesterona sobre la musculatura de la pared arterial, y cuyo efecto máximo se encuentra alrededor de las semanas 16-18 de edad gestacional. Desde el inicio del tercer trimestre la presión arterial media (PAM) se incrementa hasta alcanzar los valores previos a la gestación. [(15)]

La preeclampsia-eclampsia se distingue por la coexistencia de hipertensión arterial sistémica (tensión arterial ≥ 140/90 mmHg demostrada en al menos dos lecturas con un intervalo de 4 a 6 horas) casi siempre después de la vigésima semana de gestación, o antes, en las formas atípicas; o bien durante el puerperio y que puede acompañarse o no de edema en grado variable, que complica al embarazo humano, es la primera causa de muerte materna en nuestro país y la primera causa obstétrica de ingreso a unidades de cuidados intensivos. [(16)]

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) de Estados Unidos propuso, en 1992, una clasificación de los estados hipertensivos del embarazo, la misma que se revisó en el 2002 y fue aceptada por la OMS en la que la preeclampsia-eclampsia es la categoría que agrupa el mayor número de pacientes. [17] La preeclampsia-eclampsia es un trastorno hipertensivo de origen placentario de causa desconocida. Se han considerado diversas teorías porque ninguna, por sí misma, explica la variedad de eventos fisiopatológicos que la caracterizan. Los factores hereditarios y adquiridos, familiares, ambientales, inmunológicos e individuales parecen interactuar de diversas maneras para que aparezca la preeclampsia-eclampsia.

Es de hacer notar, que el común denominador, es la isquemia útero-placentaria a partir de una incompleta sustitución de la capa muscular de la pared de las arteriolas espirales (ramas terminales de las arterias uterinas) por parte de las células trofoblásticas, lo que ocasiona la persistencia de vasos sanguíneos de alta resistencia que aportan un flujo placentario reducido y turbulento que se traduce en hipoperfusión e isquemia de los espacios sinusoidales. [18]

Las células que componen estos lechos sanguíneos sufren hipoxia, apoptosis y liberación secundaria de varias sustancias que se vierten al torrente circulatorio materno en donde ejercen su efecto citotóxico directo sobre las células del endotelio arteriolar y capilar, además de condicionar: vasoconstricción, fuga capilar, coagulación intravascular localizada y lesión o insuficiencia multiorgánica.

Las principales causas de muerte materna en pacientes complicadas con preeclampsia-eclampsia son: el evento vascular cerebral de tipo hemorrágico, la coagulación intravascular diseminada y la insuficiencia orgánica múltiple. [19]

En las pacientes con preeclampsia-eclampsia se han estudiado diversos biomarcadores con el propósito de elaborar un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno, establecer el diagnóstico diferencial con otros estados hipertensivos, el pronóstico de las complicaciones materno- fetales y determinar su papel etiológico y patogénico. Uno de los biomarcadores más estudiado es la concentración sanguínea

elevada de ácido úrico. El objetivo de esta investigación fue revisar la información disponible del papel del ácido úrico en la preeclampsia-eclampsia.

La hiperuricemia, de las pacientes preeclámpticas se debe al incremento de su síntesis secundaria a la degradación de las células nucleadas, esto es, del trofoblasto proliferativo, así como por la disminución de la tasa de filtración renal y por incremento de su reabsorción en el segundo segmento del túbulo contorneado proximal. [20]

La reducción en la tasa de filtración glomerular puede explicar parte, pero no todos los casos de hiperuricemia en pacientes con preeclampsia-eclampsia. Otros mecanismos, como el síndrome metabólico, el daño tisular, la exagerada actividad de la cadena bioquímica del estrés oxidativo y de la cascada de la inflamación pueden ser factores facilitadores.

La hiperuricemia severa se considera un firme criterio materno para interrumpir el embarazo e iniciar la atención del parto. Al respecto, en México, la Norma de Procedimientos en Ginecología y Obstetricia del 2002 del Instituto Nacional de Perinatología (INPER) establece como criterio mayor para la interrupción del embarazo: la elevación del ácido úrico en sangre mayor de 1 mg/dL en 24 h o de concentraciones sanguíneas superiores a 10 mg/dL en una sola determinación, independientemente del valor previo y de la edad gestacional. [21]

Por ello, la hiperuricemia materna es uno de los factores predictores de la gravedad de la preeclampsia-eclampsia y sus complicaciones perinatales; se asocia de manera directa proporcional con la severidad de la enfermedad y con el mecanismo, por el que la hiperuricemia se ha definido contribuir a la aparición de preeclampsia-eclampsia no con claridad. Su participación puede coexistir simultáneamente o no con varios procesos. Bainbridge SA, Roberts estudiaron el papel del ácido úrico como factor patogénico de la preeclampsia y consideraron que la hiperuricemia puede ser resultado del daño renal asociado con la hipertensión, lo que puede explicar la enfermedad renal permanente y los efectos adversos en los resultados fetales. [22]

De igual manera, estudiaron el papel patogénico del ácido úrico en el contexto del síndrome metabólico y la génesis de la preeclampsia-eclampsia, a partir del concepto de la resistencia periférica a la insulina como un mecanismo común de ambas enfermedades y como una posible explicación del bajo peso de los productos de madres que incluso cursaron su embarazo normotensas. [23-24] Los autores antes mencionados, han encontrado que la hiperuricemia en solitario o en acción conjunta con otros biomarcadores del síndrome metabólico que coexisten alrededor de la vigésima octava semana de gestación se relacionan con aumento del riesgo para preeclampsia-eclampsia.

De igual manera, se desconoce si la hiperuricemia puede causar directamente algún grado de retraso en el crecimiento fetal o si sólo se trata de un biomarcador para predecir el nacimiento de niños pequeños para la edad gestacional [25-26]. Si bien existe evidencia de que la hiperuricemia es un factor causal, el mecanismo por el que el control de la resistencia periférica a la insulina puede causar estos efectos no está definido.

Cada vez existen más pruebas de que el ácido úrico puede alterar directamente la función de las células endoteliales, reportándose que la infusión de ácido úrico (2 mg/dL) en el brazo bloquea la vasodilatación inducida por la acetilcolina.[27] El ácido úrico también estimula la proliferación de las células vasculares del músculo liso y la cascada de la inflamación directamente por un mecanismo que implica una vía de captación de transportadores de aniones orgánicos, la activación de proteínas-cinasas que promueven la actividad mitogénica, factores de transcripción nuclear (AP-1 y NF-KB), estimulación de la enzima COX-2 y la producción de factores de crecimiento (factor de crecimiento derivado de las plaquetas) y quimosinas (proteína-1 quimiotáctica de los monocitos). [28]

Además, estudios han demostrado que las altas concentraciones de ácido úrico claramente reducen la captura de los aminoácidos por la placenta, un mecanismo que puede contribuir a la aparición y aceleramiento de la lesión de los vasos placentarios y sistémicos. Permanecen vigentes muchos retos a cerca de la

predicción, prevención y tratamiento de pacientes con preeclampsia-eclampsia y sus complicaciones perinatales. [29]

En Venezuela, la tasa de mortalidad materna hasta julio 2015 era de 92 por cada 100.000 nacidos vivos registrados, ubicándose en el lugar número 81 a nivel mundial, con un incremento de aproximadamente el 40% con respecto a las estadísticas de 1990. La causa principal sigue siendo los trastornos hipertensivos del embarazo.

La preeclampsia-eclampsia es un trastorno hipertensivo de origen placentario, cuyo factor común es la isquemia útero-placentaria a partir de una incompleta sustitución de la capa muscular de la pared de las arteriolas espirales (ramas terminales de las arterias uterinas) por parte de las células trofoblásticas en las semanas 12 a 14 y 16 a 18 de la gestación; esto ocasiona la persistencia de vasos sanguíneos de alta resistencia que aportan un flujo placentario reducido y turbulento que se traduce en hipoperfusión e isquemia de los espacios sinusoidales.

En el Hospital Materno Infantil “Dr. José Gregorio Hernández” de la ciudad de Acarigua, Edo. Portuguesa, no se ha realizado estudios acerca del ácido úrico como factor predictor de preeclampsia, motivo por el que se decide realizar esta investigación.

En tal sentido, en el presente trabajo se formulan las siguientes interrogantes.

¿Cuáles son las características clínicas en las pacientes gestantes?

¿Cuáles son los niveles de ácido úrico en la muestra estudiada?

¿Cuál es la relación del ácido úrico encontrado con el desarrollo de preeclampsia?

Justificación e importancia

La enfermedad hipertensiva en el embarazo es una de las primeras causas de morbimortalidad. La preeclampsia se caracteriza por vasoconstricción extrema,

aumento de la reactividad vascular y disminución del volumen intravascular. La elevación del ácido úrico es otro componente del síndrome hipertensivo del embarazo que ha sido reconocido desde hace años [6]. Es uno de los cambios más consistentes y tempranos detectables en las preeclámpticas y ha sido citado como un buen predictor de la presión arterial y el riesgo fetal.

La estimación de las concentraciones de ácido úrico, puede ser una prueba de pesquisa más eficiente que las diferentes pruebas para la estimación de la excreción de proteínas urinarias. [9] Consideramos de suma importancia realizar estudios consecuentes a dicha patología y así de esta forma dar a conocer la realidad y evaluar la calidad del bienestar físico de la gestante y su producto.

Así mismo, el personal médico que labora en esta institución tendrá un recurso que le servirá de guía para la ejecución de acciones en el control adecuado de las gestantes con factores de riesgo, teniendo en cuenta el ácido úrico como predictor de preeclampsia, permitiendo la detección oportuna y el adecuado manejo para estas pacientes, lo que mejorará la calidad de atención médica, disminuyendo las posibles comorbilidades que se asocian a esta patología, y por otra parte, aumentando de esta manera las expectativas de la gestante.

Además, el trabajo servirá para contribuir a una mejor planificación del área de Obstetricia, aportar conocimientos estadísticos de la enfermedad en la región y mejorar el pronóstico materno-fetal. A su vez, será útil para generar otras líneas de investigación e incluso actualizar las pautas institucionales sobre el manejo de trastornos hipertensivos del embarazo.

Es por ello, que esta investigación tiene como finalidad establecer los niveles de ácido úrico como predictor de preeclampsia.

Desde el punto de vista científico, contribuirá a la búsqueda de información relacionada con la variable seleccionada para el estudio. En otros ámbitos, aporta material de referencia para contrastar las teorías y trabajos. Desde el punto de vista

práctico de la investigación en estudio, orientara de manera efectiva para que influya en el control del problema que padece cada gestante.

Con respecto a lo social es verdaderamente relevante, se le harán llegar los resultados de este estudio al personal de salud que tiene condición de ayudar a las personas que se encuentren en esta situación.

En relación a lo metodológico, el instrumento a aplicar podría ser utilizado en cualquier área que desee evaluar situaciones relacionadas con el tema en investigación. Por último, el estudio está enmarcado dentro de la línea de investigación de estudios de postgrado.

Antecedentes

Diversos investigadores se han dedicado al estudio de detallar el ácido úrico como predictor de preeclampsia.

A continuación, se presentan los trabajos que fundamentan esta investigación:

Sosa L, et al. (2013), Este estudio demuestra que los estados hipertensivos del embarazo constituyen una de las principales causas de morbimortalidad materno-fetal y son la principal causa de muerte materna en muchos países desarrollados. En este artículo se repasan algunas de las modificaciones fisiológicas y de acuerdo a la clasificación más aceptada se enfatiza la revisión en la hipertensión arterial crónica. Se analiza su posible sub-diagnóstico, la repercusión materna y obstétrica, y se discute el umbral a partir del cual se debe iniciar tratamiento farmacológico. Se hacen recomendaciones para su manejo diagnóstico y terapéutico tanto farmacológico como no farmacológico de acuerdo a la mejor evidencia disponible. Se analizan brevemente los fármacos de mayor uso y seguridad, así como aquellos que son controversiales o están formalmente contraindicados durante el embarazo y/o la lactancia. Finalmente se abordan sucintamente la hipertensión gestacional, la hipertensión posparto y la hipertensión severa, así como la preeclampsia sobre agregada, haciendo hincapié en la discusión y recomendaciones acerca de la posible prevención de esta última entidad. [22]

Villasmil, et al. (2011), realizaron un estudio donde las muestras de sangre se recolectaron en todas las pacientes antes del parto e inmediatamente después del diagnóstico. El valor promedio de excreción urinaria de proteínas fue de 4,1 ± 2,0 gramos en 24 horas y de ácido úrico de 7,2 ± 1,6 mg/dL. Los valores de excreción urinaria de proteínas y ácido úrico mostraron una correlación moderada, positiva y significativa ($r = 0,518$; $P < 0,001$). Utilizando un valor de 7 mg/dL para dividir a las pacientes en dos grupos, se observó una diferencia estadísticamente significativa en las concentraciones de excreción urinaria de proteínas en 24 horas ($P < 0,05$). [23]

También se observaron diferencias estadísticamente significativas en la edad gestacional al momento del parto, índice de masa corporal, presión arterial sistólica y diastólica ($P < 0,05$). Usándolo como valor de corte, la sensibilidad para detectar una excreción urinaria de proteínas de 3 gramos fue de 83,3 %, la especificidad fue de 75 %, el valor predictivo positivo de 62,5 % y el valor predictivo negativo de 90,0 % con una exactitud de 79,2 %. Conclusión: Las concentraciones de ácido úrico se correlacionan estadísticamente con la excreción urinaria de proteínas en 24 horas. Los datos se presentan como valores absolutos y relativos. Las comparaciones de las variables continuas entre los grupos se realizaron con la prueba t de estándares para muestras no relacionadas y para las variables categóricas se utilizó la prueba exacta de Fisher. Se utilizó la correlación de Pearson para establecer la relación entre los valores de ácido úrico y excreción urinaria de proteínas en 24 horas. Se consideró $P < 0,05$ como estadísticamente significativo. [23]

Guía para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión en el embarazo: los trastornos hipertensivos complican alrededor del 10% de los embarazos. Sus formas severas, la preeclampsia y eclampsia, representan alrededor del 4,4% de todos los nacimientos. Para algunos países en vías de desarrollo en situaciones de desventaja (África), puede alcanzar una Incidencia cercana al 18% (OMS 2002). En el año 2007 en Argentina, fue la tercera causa de muerte materna, con el 13,7% de todas las muertes. Durante el año 2008 la TMM fue del 40% de las cuales, el 16,2%, fueron atribuibles a trastornos hipertensivos del embarazo y puerperio (DEIS, 2009). La

preeclampsia (PE) complica el 3-14 % de todos los embarazos, el 30% de las gestaciones múltiples, el 30% de los embarazos en mujeres diabéticas, y el 20% de las gestaciones en las mujeres con hipertensión crónica. Sin embargo, dos tercios de todos los casos ocurren en embarazadas que, fuera de este desorden, son nulíparas y sin otras complicaciones aparentes. La preeclampsia y eclampsia es una de las principales causas de morbimortalidad materna y perinatal mundial; aún sigue siendo responsable de 200.000 muertes maternas por año en el mundo, y se asocia con un aumento de 20 veces en la mortalidad perinatal [(24)].

Briceño et al. (2009) expuso en un estudio los niveles elevados de ácido úrico con un mayor riesgo de desarrollar preeclampsia, independientemente de la edad, sexo, tabaquismo, índice de masa corporal (IMC), colesterol total, nivel de educación y diabetes. La prevalencia de hipertensión por cuartil de ácido úrico fue: cuartil 1 (≤ 3,8 mg/dL) 32,4 %; cuartil 2 (3,81- 4,8 mg/dL) 38,5 %; cuartil 3 (4,81-5,9 mg/dL) 49,4 % y cuartil 4 (>5,91 mg/dL) 57,2%, P< 0,0001. Después del ajuste por edad y sexo, el odds ratio (OR) multivariado [IC 95%] fue de 1,38 (1,03-1,17), P= 0,046, al comparar el cuartil 4 de ácido úrico (≥5,9 mg/dL) frente al cuartil 1(≤ 3,8 mg/dL). [(25)]

Marco Teórico

El ácido úrico es el producto final del metabolismo de las purinas y uno de los marcadores biológicos de reconocido papel patogénico desde la antigüedad. La relación entre niveles elevados de ácido úrico y gota es ampliamente conocida desde que en 1797 William Hyde Wollaston demostrase la presencia de urato en un tofo. [(1)]

Fenomenología del ácido úrico

El ácido úrico es el producto final del metabolismo de las purinas, el cual es degradado en otras especies a alantoina por la acción de la enzima uricasa, resultando en niveles séricos de ácido úrico entre 0,5 y 1,5 mg/dL (Figura 1). Por el contrario, en humanos, simios y algunas especies de monos del nuevo mundo se han producido diversas mutaciones en el gen de la uricasa hasta hacerlo no funcional, razón por la cual el ser humano es hiperuricémico [(9-10)]. Principalmente degradado en el hígado, intestino, riñón y, aparentemente, en el corazón, por acción

de la xantina oxidasa (XO) y sus niveles séricos son controlados por su tasa de producción y de eliminación (mayormente por vía renal) y cifras por encima de 7 mg/dL (>420 µmol/L) en el hombre y de 6 mg/dL en la mujer (>360 µmol/L), tradicionalmente se han considerado como representativos de hiperuricemia.

Ácido úrico en la sangre

El ácido úrico es un químico que se crea cuando el cuerpo descompone sustancias llamadas purinas. Las purinas se encuentran en algunos alimentos y bebidas. Estos incluyen el hígado, las anchoas, la caballa, las judías (frijoles) y arvejas (chícharos) secas y la cerveza.

La mayor parte del ácido úrico se diluye en la sangre y fluye a los riñones. Desde ahí sale a través de la orina. Si el organismo produce demasiado ácido úrico o no lo elimina en cantidades suficientes, incrementa su concentración sanguínea. Los niveles altos de ácido úrico en la sangre se denominan hiperuricemia.

El ácido úrico es un metabolito, una sustancia naturalmente fabricada por el organismo durante el metabolismo. Se encuentra también en ciertos elementos en gran cantidad; por lo que se hace difícil de eliminar [(26)]. Cuando la función renal funciona con normalidad, el ácido úrico es filtrado por los riñones y luego es eliminado mediante la orina. Cuando esto no se produce, el nivel de ácido úrico aumenta en la sangre, causando una hiperuricemia.

El médico prescribe un análisis sanguíneo del ácido úrico principalmente a:

- Personas que sufren de una anomalía en el funcionamiento de los riñones.
- Personas con antecedentes de cálculos renales.
- Personas que presentan hiperuricemia.
- Personas que cursan con hipouricemia.
- Mujeres embarazadas, a menudo con tendencia a hiperuricemia.
- Personas con exceso de sobrepeso o que adopta una dieta alimentaria que favorece la hiperuricemia (alimentos que contienen mucha purina).

- Personas que sufren de dolores articulares, especialmente a nivel de articulaciones de carpo o tarso.

Ácido úrico normal

- 4,0 a 6,0 mg/ dL ó 240 a 360 umol/L en el hombre.
- 3,0 a 5,0 mg/dL ó 180 à 300 umol/L en la mujer (no gestante, ya que por modificaciones fisiológicas en la gestación los valores de excreción urinaria se incrementan, disminuyendo así los niveles séricos.).
- 2,5 a 4,0 mg/dL ó 150 à 240 umol/L en el niño. La hipouricemia es considerada cuando el valor es inferior a 20mg/L y la hiperuricemia cuando el nivel es superior a 80mg/L.

Definición

Hipertensión Arterial Gestacional

Es la presencia de cifras tensionales elevadas en una mujer embarazada, después de la vigésima semana de gestación, frecuentemente acompañada de proteinuria y edema, aunque no son signos patognomónicos de ella.

Incidencia: Se presenta en aproximadamente el 7 % de todos los embarazos.

Importancia: Es la patología médica más frecuente en el embarazo. Se puede complicar con eclampsia (convulsiones en el embarazo), síndrome HELLP (alteración de las enzimas hepáticas, disminución de las plaquetas y destrucción de los glóbulos rojos), edema pulmonar, fallo renal, desprendimiento de placenta, además de serio compromiso de la vitalidad fetal, entre otros.

Signos – Síntomas

La preeclampsia es un síndrome clínico caracterizado por hipertensión con disfunción orgánica múltiple de severidad variable, proteinuria, y ocasionalmente edema. Se cree que es un trastorno endotelial que resulta de una perfusión deficiente de la placenta que libera factores que lesionan el endotelio por activación

de la cascada de coagulación o aumento en la sensibilidad del endotelio a agentes opresores.

Es definida como un incremento de al menos 140/90 mmHg después de la semana 20 de gestación, un incremento en la presión sanguínea diastólica de al menos 15 mmHg respecto a un nivel previo a la semana 20 combinado con proteinuria (> 300 mg en 24 horas). Las mediciones de la presión arterial citadas deben ser medidas al menos 2 ocasiones con un intervalo 4 horas. La proteinuria puede ser una toma simple de orina al azar que indique al menos 30 mg/dL^3 ó (++) en dos muestras de orina según el tipo de prueba. El criterio del incremento de 30 mmHg en la presión sistólica y/o 15 mmHg en la presión diastólica respecto a valores previos a la semana 20 de gestación ha sido eliminado por ser poco específico.

La Preeclampsia aparece después de la semana 20 del embarazo cuando se trata de hipertensión asociada al embarazo, o aparece como complicación sobreagregada de hipertensión crónica. Se caracteriza por:

- Tensión arterial elevada (PA ³ 140/ 90 mmHg)
- Edema de grado variable.
- Síntomas neurológicos: cefalea, visión borrosa, escotomas centellantes, epigastralgia, acufenos y reflejos osteotendinosos exaltados/hiperreflexia.

Etiopatogenia de la preeclampsia

Se ha propuesto el modelo de dos etapas: la primera dada por la alteración de la perfusión placentaria, y la segunda, caracterizada por disfunción endotelial o síndrome materno. La disfunción endotelial ha sido identificada como la vía final en la patogénesis de la preeclampsia, pero no parece ser causada por la hipertensión, sino por daño tóxico. La invasión deficiente del trofoblasto hacia las arterias espirales es responsable de la mal adaptada circulación útero/placentaria. La invasión del trofoblasto y la subsecuente remodelación de las arterias espirales resultan en diámetros de las arterias espirales de sólo 40% respecto a los hallados en embarazos normales. Fisiológicamente, las arterias espirales son remodeladas por el

trofoblasto mediante invasión de sus paredes causando pérdida de la capa muscular y la lámina elástica interna (estas y otras anormalidades de la placentación parecen ser características derivadas de genes paternos). Esto convierte al sistema vascular placentario normal (de alto flujo y baja resistencia) en un sistema de bajo flujo y alta resistencia que resulta en isquemia placentaria, que se cree es el desencadenante de este cuadro clínico, a través de sustancias liberadas por el útero o la placenta isquémica que afecta la función endotelial, ya sea por liberación de sustancias vasoconstrictoras o inhibición de las influencias vasodilatadoras. Las células endoteliales activadas o dañadas por radicales libres de oxígenos, peroxidación de lípidos, quimiotaxis de células inflamatorias y agentes vasopresores (desequilibrio prostaciclinas/tromboxano A_2) causa vasoconstricción y promueve la trombosis y fibrosis, la coagulación intravascular diseminada, la hipertensión y la lesión de múltiples órganos. El estrés oxidativo se ha propuesto como la liga entre las dos etapas del modelo de dos etapas de la preeclampsia. [27]

Clasificación

Recientemente, el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología, así como la Sociedad Europea de Hipertensión, han emitido algunos nuevos criterios para el diagnóstico y tratamiento de las pacientes con preeclampsia. [28]

De acuerdo a la gravedad de los síntomas y signos se clasifica en:

1.- Preeclampsia- eclampsia**:**

- Preeclampsia leve: La tensión arterial está entre 140/ 90 mmHg y 159/ 109 mmHg, y no hay síntomas neurológicos.
- Preeclampsia severa: La tensión arterial es mayor o igual a 160/ 110 mmHg, y hay síntomas neurológicos, tales como cefalea, acufenos o tinnitus, escotomas centellantes, epigastralgia, hiperreflexia osteotendinosa.

2.- Hipertensión Arterial Crónica:

Se le considera a la tensión arterial de 140/90 mm de Hg o mayor antes del embarazo o de la semana 20 de gestación. La HTA diagnosticada después de

la semana 20, pero que persiste a las 12 semanas tras el parto, se clasifica también como hipertensión arterial crónica.
En el primer y segundo trimestres del embarazo existe un descenso de la tensión arterial de 10 mmHg, aunque para algunos especialistas el decrecimiento de la TA en el primer trimestre puede ser de 10-15 mmHg para la TA sistólica y de 20 mmHg para la diastólica; por ello las pacientes con HTA crónica presentan en el tercer trimestre cifras iguales a las pregravídicas, que muchos interpretan como preeclampsia.

3.- Hipertensión Arterial Crónica con Preeclampsia sobreañadida:
Suele presentarse en pacientes con HTA en las primeras 20 semanas, pero sin proteinuria, en quienes posteriormente aparece proteinuria igual o mayor de 300 mg/dL.

También aparece en las primeras 20 semanas en pacientes con HTA y proteinuria, en las que posteriormente aparece:
a) Incremento brusco de las proteínas
b) Incremento brusco de la TA en mujeres con HTA controlada
c) Trombocitopenia y alteraciones de las enzimas hepáticas

4.- Hipertensión gestacional:
Es la elevación de la tensión arterial después de 20 semanas de gestación en ausencia de proteinuria o de otros síntomas de daño sistémico; se incluye un grupo heterogéneo de procesos cuyo diagnóstico se realiza de forma retrospectiva o retrospectiva según la entidad clínica que se presente. ([4)]

- Una preeclampsia precoz en la que aún no haya aparecido proteinuria y sin la aparición de los nuevos elementos para el diagnóstico.

- Una hipertensión crónica, cuando persista más allá de las 12 semanas del período posparto.

- Hipertensión transitoria: generalmente este será un término para emplearlo de forma retrospectiva si se descarta la preeclampsia y la HTA crónica, el cual se reafirma cuando desaparece ante de las 12 semanas después del parto. En estas pacientes la morbilidad y mortalidad materna y perinatal no se diferencia de las presentadas en la población general.

Recientemente, el Committee Opinion del ACOG, en febrero de 2015, definió que la hipertensión de inicio agudo que es valorada y confirmada y persiste 15 minutos o más, deberá ser categorizada como hipertensión de emergencia, la cual requiere terapia emergente, a saber: [29]

- Inicio agudo de TA sistólica ≥ 160 mm de Hg
- Inicio agudo de TA diastólica ≥ 110 mm de Hg

Factores de Riesgo

Hay factores que hacen que una mujer embarazada tenga más riesgos que otra de desarrollar preeclampsia. Estos son: Primiparidad, embarazo precoz (menos de 16 años) o gestante añosa (más de 35 años), obesidad, raza negra, patologías médicas previas al embarazo como hipertensión arterial, diabetes, obesidad, enfermedades renales, múltiples parejas sexuales, relacionadas con mayor probabilidad de exposición a diferentes antígenos paternos, antecedentes familiares de hipertensión arterial o incluso ser producto de una madre con preeclampsia. [27]

Diagnóstico

El diagnóstico se hace por los síntomas y signos y por los exámenes de laboratorio:

- Examen de orina: Proteínas en la orina > 300 mg/dL en 24 horas
- Ácido úrico elevado, por encima de 4,5 mg/ dL
- Función renal alterada: elevación de creatinina 1.1 mg/dL
- Función hepática alterada: elevación de las transaminasas. [27]

Prevención

En toda patología que pueda presentarse, lo más importante es la prevención, por lo cual toda mujer embarazada debe controlarse con un obstetra desde el inicio de su embarazo, realizarse los exámenes que le pida su médico y estar pendiente de los signos y síntomas de alarma (cefalea, escotomas, acúfenos, edema en cara, miembros inferiores). Si una paciente tiene factores de riesgo, es importante que su médico le recomiende mejorar el estilo de vida, asociar ejercicios acordes a su condición y si no hay contraindicación médica, seguimiento prenatal adecuado, y de ser necesario, le indique medicamentos que son útiles para prevenir esta enfermedad, como el calcio, omega 3, ácido acetilsalicílico y otros. Asimismo es importante una dieta balanceada, con evaluación integral de la paciente que incluya la valoración del nutricionista. [27]

Tratamiento

Es importante que el diagnóstico sea hecho por un médico y asesorado por exámenes de laboratorio. La conducta depende del tipo de preeclampsia: Si se trata de preeclampsia leve el tratamiento es en la casa lo más importante es el reposo y se indican dieta y antihipertensivos, con evaluación continua hasta alcanzar madurez fetal. En cambio, si se trata de preeclampsia severa, la paciente debe ser hospitalizada y se le deben indicar antihipertensivos y medicamentos neuroprotectores, que eviten que ella convulsione (eclampsia). Hay que realizar estudios de laboratorio seriados para evaluar la gravedad de la enfermedad y poder tratar a tiempo las complicaciones o si es posible prevenirlas. [27]

Por supuesto, hay que evaluar al feto a través del ecosonograma y de pruebas de bienestar fetal. Si el feto está maduro hay que interrumpir el embarazo, ya sea por parto normal o por cesárea, individualizando cada caso. Si no está maduro hay que ayudarlo a madurar sus pulmones a través de medicamentos y luego realizar la interrupción del embarazo. Si no hay mejoría, se plantea interrupción de la gestación en un lapso variable entre 12 a 24 horas, y si se presenta severas complicaciones como el desprendimiento prematuro de placenta normoinserta o la eclampsia, se

plantea la evacuación inmediata independientemente de la edad gestacional y el pronóstico fetal. [27]

Lo más importante es la prevención: realizar un adecuado control prenatal, indicar medicamentos para prevenirla si hay factores de riesgo, tratarla si ya existe para evitar que progrese y se complique y estar atento a los signos y síntomas de alarma, descritos con anterioridad. [27]

Objetivos de la Investigación

Objetivo General

Describir el valor predictivo para preeclampsia del ácido úrico en gestantes de 15 a 30 años en el tercer trimestre que acude a la emergencia obstétrica del hospital materno infantil "Dr. José Gregorio Hernández" de Acarigua - estado Portuguesa. Enero 2016 – julio 2016.

Objetivos Específicos

1. Establecer las características clínicas de las pacientes gestantes.
2. Cuantificar los niveles de ácido úrico en la muestra estudiada.
3. Relacionar el ácido úrico encontrado con el desarrollo de preeclampsia.

Aspectos éticos

El presente estudio se realizará siguiendo las normas y códigos éticos que rigen la elaboración de un trabajo de investigación científica, así como los referentes a la práctica médica en nuestro país.

Al solicitar la autorización previa de las pacientes que serán objeto de estudio, se respeta el principio de Autonomía que enmarca el derecho que tienen todos los pacientes de aceptar o negarse a ser sometidos a tratamiento médico o procedimiento alguno. Por otra parte, los principios de beneficencia y no maleficencia

se hacen presentes en el estudio, cuando se persigue determinar la relación de las variables esta investigación tiene como finalidad detallar el ácido úrico como predictor de preeclampsia.

Así mismo, el Código de Deontología Médica en su primer capítulo, señala el respeto a la persona como un deber fundamental del médico. En el segundo capítulo, enuncia el juramento del médico a tener respeto y compromiso moral con todo paciente y la sociedad, ya que toda paciente incluida en el estudio lo hará por voluntad propia y se respetara tal y como lo establece la ley. Ya en el capítulo 2 se plasman los deberes del médico como lo son: el respeto a la vida y a la integridad humana, procurar estar informado de los avances tecnológicos, preocuparse por los pacientes respetando sus derechos humanos y guardando el secreto médico, sin exponer a los pacientes a riesgos injustificados y respetar la decisión del paciente sobre lo expuesto en el consentimiento informado. [21]

Finalmente, en la declaración de Helsinki, promulgada en el año 2008, señala en su artículo 7 que el propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos).

MÉTODOS

Tipo de estudio

Se realizó un estudio analítico, prospectivo, cohorte, transversal, que tuvo como finalidad determinar los niveles de ácido úrico y la relación existente entre dichos niveles y el desarrollo de preeclampsia en pacientes gestantes que acudieron a la emergencia del Hospital Materno Infantil “José Gregorio Hernández” de Acarigua, estado Portuguesa enero 2016- julio 2016. Se consideró las siguientes variables: ácido úrico como predictor de preeclampsia

Población y muestra

La población estuvo constituida por 250 gestantes con criterios de inclusión, que acudieron a la emergencia obstétrica del Hospital Materno Infantil “José Gregorio Hernández” con una muestra constituida por un grupo de casos sin preeclampsia, y otro con preeclampsia es estimada de 100 pacientes, a razón 1:1, con criterios clínicos de ácido úrico como predictor de preeclampsia; la muestra se seleccionó de manera no probabilística.

Criterio de inclusión

El criterio de inclusión estuvo representado por las pacientes que, al realizarles las pruebas, resultaron alteradas en relación a la variable a estudiar ácido úrico como predictor de preeclampsia, como pacientes que no presentan preeclampsia, que acudieron a la emergencia de ginecología del Hospital Materno Infantil “José Gregorio Hernández” durante un lapso da seis (6), meses seleccionadas para el estudio y aquellas pacientes quienes aceptaron ser parte del estudio.

Criterio de exclusión

Estos estuvieron representados por pacientes que asistieron a la emergencia de obstetricia y al realizarles la anamnesis y el examen físico, se corroboró otras patologías asociadas a hiperuricemia.

Pacientes que no tuvieron características similares con la variable a estudiar.

Procedimientos

Se realizó en dos fases. La primera fase consistió en una revisión de los paraclínicos, específicamente de ácido úrico sérico que durante el control prenatal se realizaron las pacientes, así como la relación del control tensional en sus controles prenatales previos, a fin de comparar los valores previos con los actuales.

La segunda fase consistió en la toma de muestra con jeringa y extracción de sangre para análisis de niveles de ácido úrico, así como la medición de la tensión arterial a fin de comparar y establecer la relación entre el parámetro bioquímico estudiado y su relación con el desarrollo de preeclampsia. Esto se realizó previo consentimiento informado y autorizado, en las gestantes que acudieron a la emergencia.

Registro de datos

La fuente de datos fue primaria, la técnica de recolección de datos fue mediante la observación y posterior revisión de los resultados y vigilancia constante. Se elaboró el instrumento de recolección de datos fue una ficha que contendrá las variables de estudio. El instrumento consta de 2 partes, la primera parte correspondió a los datos de características clínicas y epidemiológicas de la paciente, la segunda parte incluyo los antecedentes signos y síntomas de alarma. Posteriormente mediante la aplicación de técnicas estadísticas se estimará la correlación entre las variables.

Talento humano

- Estuvo representado por el equipo multidisciplinario de salud que labora en la emergencia obstétrica del Hospital José Gregorio Hernández. Especialistas, médicos adjuntos, residentes de postgrado, entre otros.

Recursos Materiales

- Instrumento de recolección de datos (Ficha)
- Gineco Obstetras del Hospital Materno “Dr. José Gregorio Hernández”.
- Personal de historias médicas.

- Asesor Estadístico.
- Asesor Metodológico.
- Residentes de Post grado de Gineco- Obstetricia
- Tutor de la investigación
- Pacientes incluidas en el estudio
- Personal de enfermería del Hospital Materno “Dr. José Gregorio Hernández”
- Tensiómetro
- Estetoscopio
- Recolectores de muestra (Tubos)
- Inyectadoras de 5cc
- Guantes
- Gasas
- Hojas de papel
- Lapiceros

Tratamiento estadístico adecuado

Se calculó la media y desviación estándar de la edad, en el caso de la edad gestacional y el ácido úrico, se calculó la mediana e identificó valores mínimos y máximos; a las variables nominales, se les calculó sus frecuencias y porcentajes. Se comprobó la Normalidad de las variables continuas mediante la prueba Shapiro-Wilk.

El contraste de edad entre grupos se basó en la prueba T de Student para muestras independientes. Las diferencias entre mediana de edad gestacional y ácido úrico entre grupos, se basó en la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. Se consideró un valor estadístico significativo si $p < 0,05$. Los datos fueron analizados con SPSS.

RESULTADOS

Se comprueba la diferencia en aumento de ácido úrico en pacientes con preeclampsia al ser comparadas con el grupo control, primeramente se comprobó que la distribución de datos del ácido úrico no sigue una distribución Normal (p = 0,001), por lo que se reporta el valor de este indicador como mediana; así, en pacientes con preeclampsia la mediana de ácido úrico fue 4,9 mg/dl (rango: 3,1 – 6,7 mg/dl) mientras que en el grupo control, la mediana de ácido úrico fue 2,2 mg/dl (rango: 1,6 – 2,5 mg/dl) y fue una diferencia estadísticamente significativa (p = 0,001).

En la tabla 1 se muestra el valor de punto de corte diagnóstico del ácido úrico para preeclampsia, la estimación determinó que el mejor punto de corte fue > 4,5 mg/dl, que al ser contrastado con punto de corte para pacientes controles fue una diferencia estadística significativa (p = 0,001).
Hubo una sensibilidad (ácido úrico > 4,5 mg/dl) de 64% que detectó 100% de enfermas (pacientes con preeclampsia); mientras que, hubo una especificidad (ácido úrico ≤ 4,5 mg/dl) de 100% que detectó 73,5% de sanas (pacientes sin preeclampsia).

A su vez, la tabla 2 muestra los valores diagnósticos propiamente dichos, así, para un valor de ácido úrico > 4,5 mg/dl hay una sensibilidad de 100% que detectó 100% de pacientes con preeclampsia (valor predictivo positivo). Para valores de punto de corte de ácido úrico ≤ 4,5 mg/dl, resultó el 100% de las pacientes, que detectó 100% de pacientes sin preeclampsia (valor predictivo negativo).

La tasa de falsos positivos (aquellas pacientes que tenían ácido úrico elevado, pero no tenían preeclampsia) fue 0%; mientras que la tasa de falsos negativos (aquellas pacientes que tenían ácido úrico por debajo del valor de corte, pero tenían preeclampsia) fue 36%.

En los gráficos 1 y 2 se demuestra que no hay diferencia estadísticamente significativa con respecto a la edad de la paciente, y la edad gestacional respectivamente.
El gráfico 3 demuestra que tampoco existe una diferencia significativa con respecto a la paridad de la paciente, ya que en ambas situaciones se evidenció la hiperuricemia asociada a preeclampsia.

La validez global de la prueba fue de 100%, siendo que expresa la alta capacidad de ácido úrico como predictor de preeclampsia, dado que el desarrollo de preeclampsia se evidenció en aquellas pacientes con valores de ácido úrico iguales o por encima de 4,5 mg/d/L, por lo que es un biomarcador con alto valor predictivo tanto para clasificar pacientes patológicas como sanas.

DISCUSIÓN

Los marcadores constituyen una nueva aproximación para la detección precoz de esta patología, aunque existen muchos datos contradictorios en la bibliografía actual. Como se ha comentado, la determinación de los marcadores bioquímicos de forma aislada presenta un bajo valor predictivo. Combinándolos con las características maternas y el estudio. En relación a la edad Perlstein TS, et al lo han especificado como factores de riesgo, que hacen que una mujer embarazada tenga más riesgos que otra de desarrollar preeclampsia. Coincide con los resultados del estudio de la muestra seleccionada donde el 34% eran añosas y que según este autor tienden a padecer cualquier tipo de padecimiento cardiovascular.

Queda demostrado que la elevación de los valores de ácido úrico por encima de 4,5 mg/dL se asocia a preeclampsia, y que se convierte en un biomarcador fidedigno con alto valor predictivo para el diagnóstico precoz y tratamiento oportuno de los trastornos hipertensivos.

CONCLUSIONES.

La preeclampsia, es una enfermedad característica del embarazo con una alta morbi-mortalidad tanto para la madre como para el feto. Su fisiopatología sigue siendo desconocida y multifactorial. Sin embargo, el papel del endotelio en la aparición de los síntomas clínicos parece muy prometedor para el entendimiento de su compleja fisiopatología. Uno de los primeros biomarcadores en elevarse en el desarrollo de esta compleja patología es el ácido úrico, por lo que constituye un predictor valioso y accesible para considerar solicitar en pacientes con factores de riesgo asociados.

Por tanto, es necesario la realización de estudios multicéntricos que incluyan combinaciones de marcadores y, tras demostrar su utilidad, pueda ser implantado para dicha patología. Una vez que se identifique a aquellas gestantes con alto riesgo se les podrá realizar medidas preventivas y un seguimiento más exhaustivo del embarazo disminuyendo con ello las consecuencias maternas/fetales y favoreciendo el pronóstico del binomio madre-hijo.

La preeclampsia es la primera causa de muerte materna en el mundo desarrollado y la segunda en nuestro país. Sólo su diagnóstico precoz permitirá instaurar un tratamiento oportuno para lograr minimizar el alto riesgo de morbimortalidad, tanto materno como perinatal.

La hipertensión en el embarazo continúa siendo un problema mayor de salud perinatal en todo el mundo. Es una de las mayores causas de prematurez, mortalidad perinatal y figura además entre las primeras causas de muerte materna, tanto en países industrializados como aquellos en desarrollo. Según el estudio se pudo demostrar que las pacientes con elevación de los niveles de ácido úrico por encima del valor de corte, desarrollaron preeclampsia.

Recomendaciones.

Se debe reconocer la importancia de la detección temprana de los trastornos hipertensivos del embarazo y su relación con el ácido úrico.

Los marcadores bioquímicos constituyen una nueva aproximación para la detección precoz de esta patología.

Una vez que se identifique a aquellas gestantes con alto riesgo se les podrá realizar medidas preventivas y un seguimiento más exhaustivo del embarazo disminuyendo con ello las consecuencias maternas/fetales de esta enfermedad.

La preeclampsia es la primera causa de muerte materna en el mundo desarrollado y la segunda en nuestro país. Sólo su diagnóstico precoz permitirá instaurar un tratamiento oportuno para lograr minimizar el alto riesgo de morbimortalidad, tanto materno como perinatal.

Es necesario que los resultados de esta investigación se le den publicidad adecuada para que sean puestos en práctica para enaltecer los conocimientos adquiridos en el postgrado y actualizar o establecer pautas médicas que disminuyan la morbimortalidad materna y fetal.

Agradecimientos:

En primera instancia, quiero agradecer al personal docente de esta institución, quienes gracias a su dedicación aportaron invaluables conocimientos y experiencia que permitieron elaborar un trabajo didáctico y fiable.
También agradezco a todo el personal de registros médicos y personal de Emergencia obstétricas, quienes también apoyaron en la elaboración de este proyecto.

REFERENCIAS

1. Roa J, Ruiz H. Incidencia clínica y consecuencias de hipertensión inducida por el embarazo: Hospital Padre Justo Arias Rubio. 1996-2000. Col Med Estado Táchira. 2004; 13:15-19.

2. Trastornos Hipertensivos del Embarazo. Guía de Práctica Clínica. Diciembre 2016. http://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2017/03/MSP_Trastornos-hipertensivos-del-embarazo-con-portada-3.pdf

3.Cifuentes R. Hipertensión arterial y embarazo. Obstetricia de alto riesgo. 4ta. Ed. ASPRO MEDICA 2014.

4. Rosser ML, Katz NT. Preeclampsia: an obstetrician's perspective. Adv Chronic Kidney Dis 2013 May;20(3):287-96.

5. Levine RJ, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors in preeclampsia. Clin Obstet Gynecol 2005 Jun;48(2):372-86.

6. Lai J, Syngelaki A, Poon LC, Nucci M, Nicolaides KH. Maternal serum soluble endoglin at 30-33 weeks in the prediction of preeclampsia. Fetal Diagn Ther. 2013;33(3):149-55.

7. Hooper DC, Spitsin S, Kean RB, et al. Uric acid, a natural scavenger of peroxynitrite, in experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis. Proc Natl Acad Sci U S A 2008; 95: 675-80.

8. Powers RW, Bodnar LM, Ness RB, et al. Uric acid concentration in early pregnancy among preeclamptic women with gestational hyperuricemia at delivery. Am J Obstet Gynecol 2006; 194: 160.

9. Sibai BM: Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. Obstet Gynecol 2003; 102:181-192.

10.Guía para el diagnóstico y tratamiento de la Hipertensión en el embarazo. En: http://www.msal.gov.ar/promin/archivos/pdf/Guia_Hipertension.pdf. Ministerio de Salud de la Nación, año 2010.

11. Briones GJC. Preeclampsia-eclampsia. México: Distribuidora y Editora Mexicana, 2000.

12. Escudero C, Bertoglia P, Muñoz F and Roberts JM. Purinas y ácido úrico en pre-eclampsia: interacciones fisiopatológicas y proyecciones en investigación. Rev Méd Chile 2013, 141, 895-902.

13. Walker JJ et al. Tratamiento con antihipertensores durante el embarazo. Clin Perinatol 2011;4.

14. Bainbridge SA, Roberts JM Uric acid as a pathogenic factor in preeclampsia. Placenta 2008; 29: S67-72.

15. Laughon SK, Catov J, Powers RW, Roberts JM, Gandley RE. First trimester uric acid and adverse pregnancy outcomes. Am J Hypertens 2011; 24: 489-95.

16. Roberts JM, Bodnar LM, Lain KY, et al. Uric acid is as important as proteinuria in identifying fetal risk in women with gestational hypertension. Hypertension 2005; 46: 1263-9.

17. Williams KP, Galerneau F. The role of serum uric acid as a prognostic indicator of the severity of maternal and fetal.

18. Waring WS, Webb DJ, Maxwell SRJ. Effect of local hyperuricemia on endothelial function in the human forearm vascular bed. Br J Clin Pharmacol 2000; 49:511-516.

19. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, Watanabe S, Han L, Mazzali M, et. al. A role for uric acid in the progression of renal disease. J Am Soc Nephrol. 2002; 13:2888-2897.

20. Kanellis J, Watanabe S, Li JH, Kang DH, Li P, Nakagawa T, et al. Uric acid stimulates MCP-1 production in vascular smooth muscle cells via MAPK and COX-2. Hypertension. 2003; 41:1287-93.

21. Lam Ch, Lim KH, Kang DH, Karumanchi SA. Uric acid and preeclampsia. Semin Nephrol 2005 25:56-60.

22. Sosa L, Guirado M. (2013) Rev.Urug.Cardiol. vol.28 no.2 Montevideo ago. 2013

23. Villasmil- Reyna Eduardo et al (2011) Evolución clínica de las pacientes con Síndrome Hipertensivo Gestacional ingresadas en el servicio de Alto Riesgo. Nicaragua. Año 2011.

24. WHO (2006) World Health Organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women. Villar J, Abdel-Aleem H,

Merialdi M, Mathai M, Ali MM, Zavaleta N, Purwar M, Hofmeyr J, Nguyen TN, Campódonico L, Landoulsi S, Carroli G, Lindheimer M;World Health Organization Calcium Supplementation for the Prevention of Preeclampsia Trial Group. Am J Obstet Gynecol. 2006 Mar;194(3):639-49

25. Briceño-Pérez, C, Briceño- Sanabria, L. (2009) Prediction and prevention of preeclampsy. PubMed. Mayo, 2009. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19437225

26 Escudero C, Bertoglia P, Muñoz F and Roberts JM. Purinas y ácido úrico en pre-eclampsia: interacciones fisiopatológicas y proyecciones en investigación. Rev Méd Chile 2013, 141, 895-902.

27. Perlstein TS, Gumieniak O, Williams GH, Sparrow D, Vokonas PS, Gaziano M, et al. Uric acid and the development of hypertension: The normative aging study. Hypertension. 2006; 48:1031-1036

28.American College of Obstetricians and Gynecologists. Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in Pregnancy. Washington, D.C.: ACOG; 2013 [citado 27 Nov 2015]. Disponible en: http://www.acog.org/Resources-And-Publications/Task-Force -and-Work-Group-Reports/Hypertension-in-Pregnancy.

29.- Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 623: Emergent therapy for acute-onset, severe hypertension during pregnancy and the postpartum period. Obstet Gynecol. 2015; 125(2): 521-5.

ANEXOS

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

FACULTAD DE MEDICINA

COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

HOSPITAL GENERAL DR DOMINGO LUCIANI

HOSPITAL MATERNO INFANTIL DR. JOSÉ GREGORIO HERNÁNDEZ

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

FICHA

Datos Personales:

Edad:

Edad gestacional:

Paridad:

Niveles de ácido úrico:

Signos y síntoma:

Tensión arterial alta:

Aumento de peso exagerado:

Hinchazón: (edema)

Dolor de cabeza: (cefalea)

Visión de luces: (escotomas)

Dolor abdominal alto: (epigastralgia)

Tabla 1.

Sensibilidad y especificidad del ácido úrico.

Ácido úrico	**Preeclampsia**	**Control**	**Total**
> 4,5 mg/dl	32	0	32
≤ 4,5 mg/dl	18	50	50
Total	**50**	**50**	**100**

p = 0,001

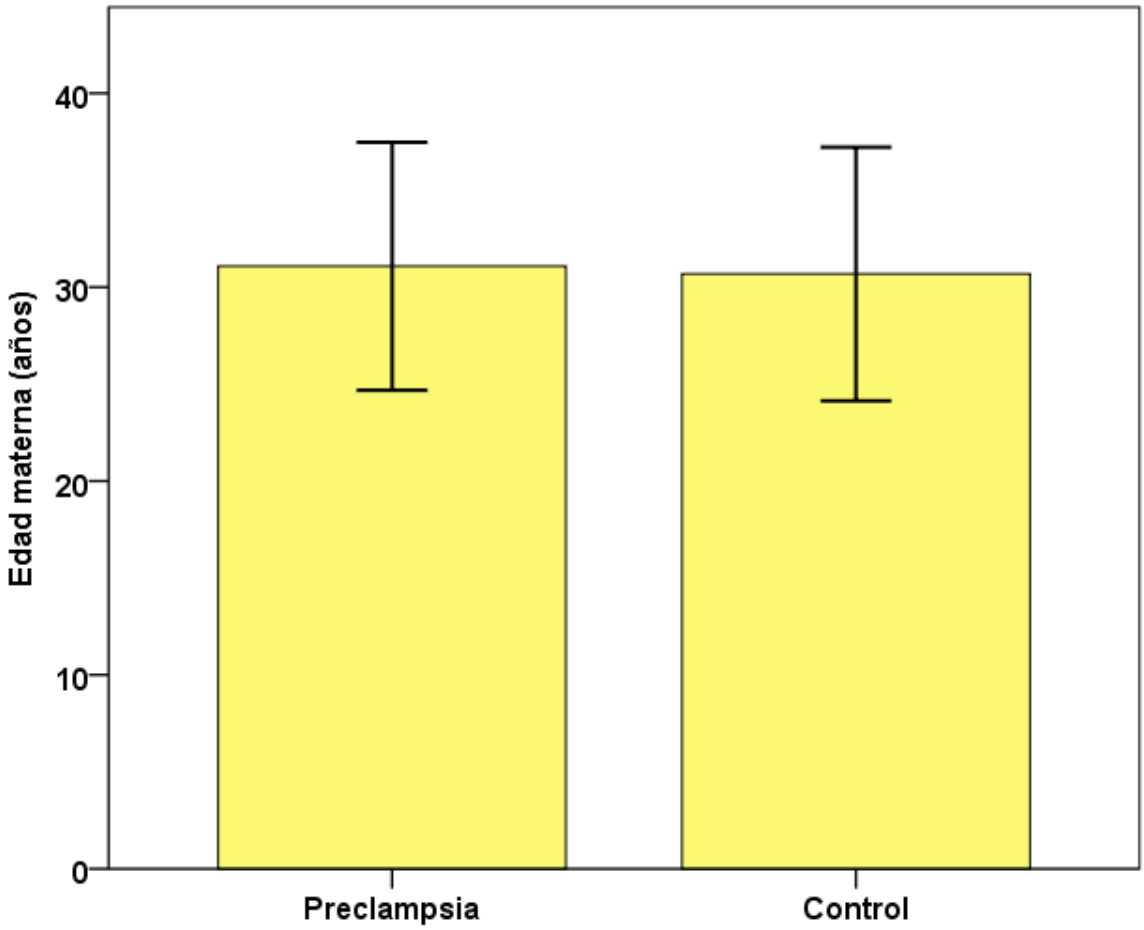
Tabla 2.

Indicadores de sensibilidad y especificidad de ácido úrico.

Indicadores	**Valores**	**IC - 95%**	
Sensibilidad	64,0	49,7	78,3
Especificidad	100,0	99,0	100,0
Validez	82,0	74,0	90,0
VPP	100,0	98,4	100,0
VPN	73,5	62,3	84,8

Gráfico 1.

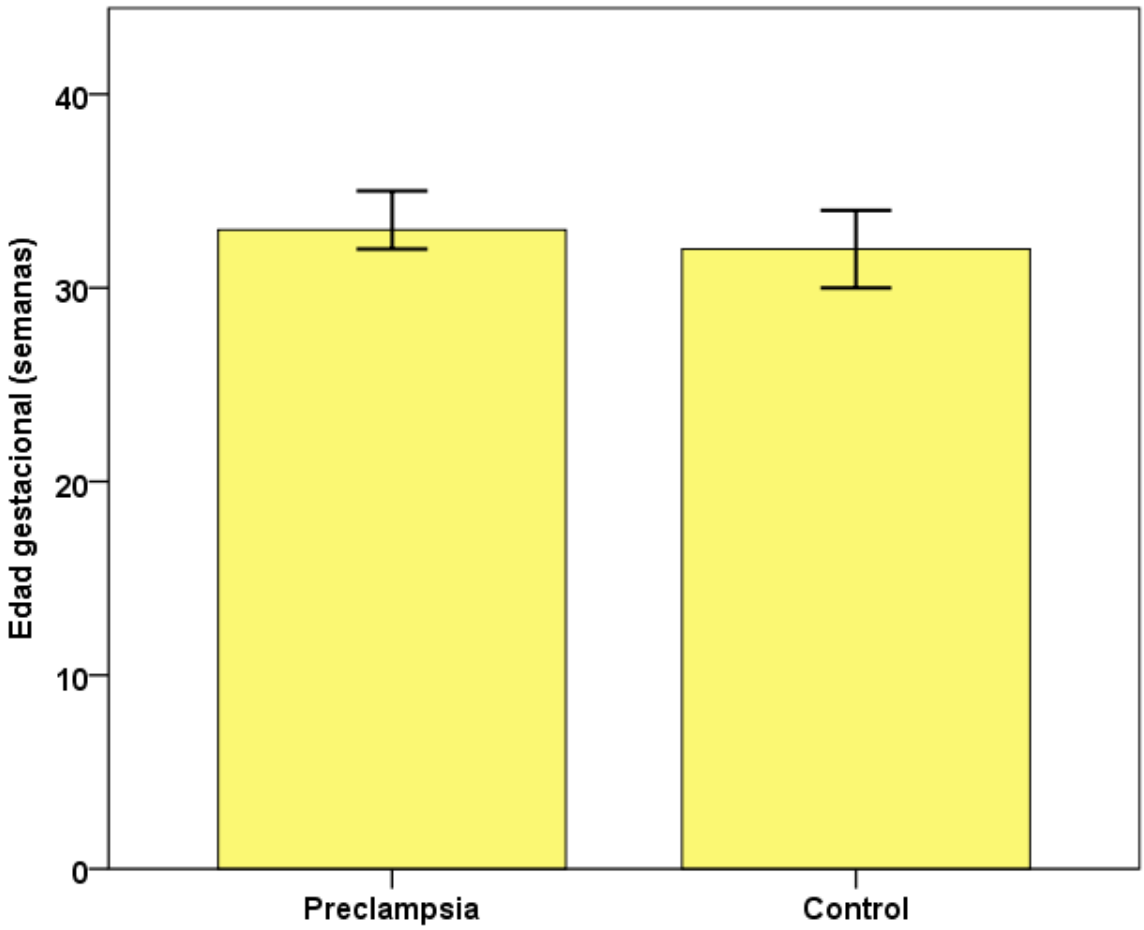
Diagrama de barras de la edad según grupos.



Fuente: Tabla 1.

Gráfico 2.

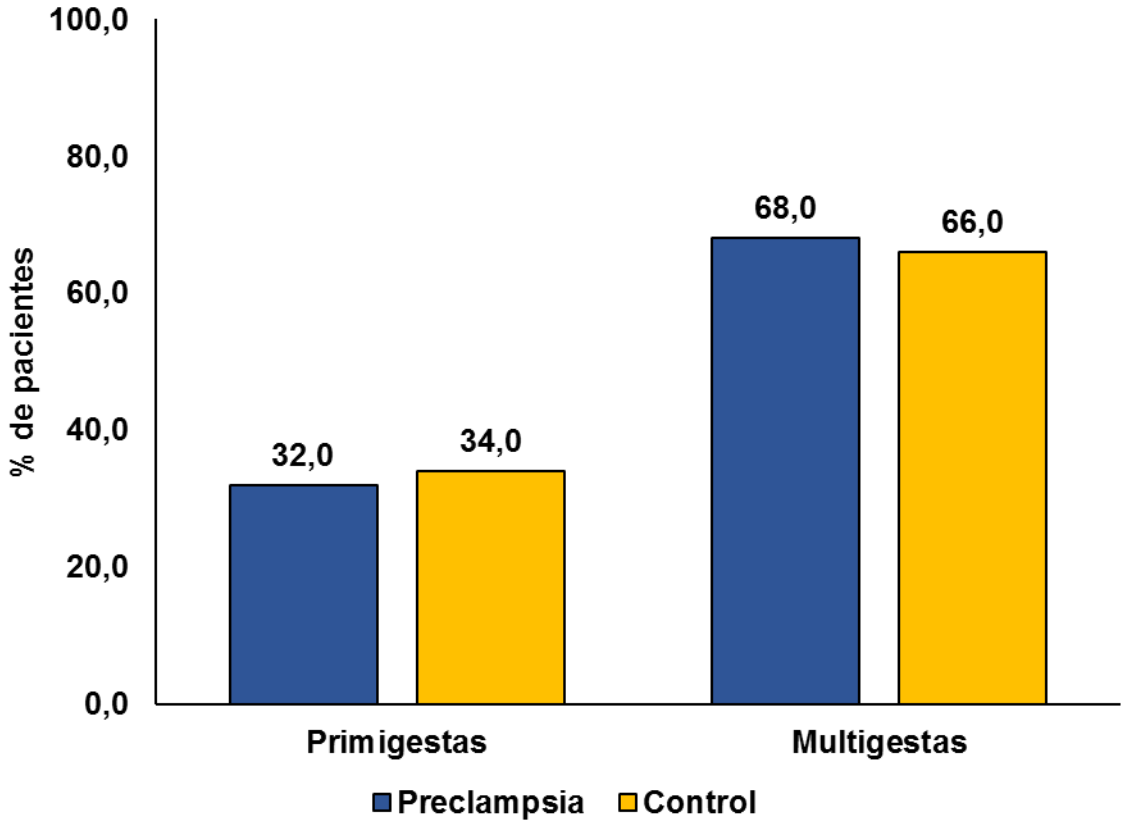
Diagrama de barra de la edad gestacional según grupos.



Fuente: Tabla 1.

Gráfico 3.

Diagrama de barras de las gestas según grupos.



Fuente: Tabla 1.

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

VALOR PREDICTIVO DEL ÁCIDO ÚRICO EN GESTANTES CON PREECLAMPSIA

Usted ha sido invitado a participar en una investigación sobre el valor predictivo del ácido úrico relacionado con preeclampsia. Esta investigación es realizada por Dra. Ana Carolina Mujica, residente de 3er año del post grado de Ginecología y Obstetricia del Hospital Dr. "José Gregorio Hernández" de Acarigua. El propósito de esta investigación es determinar la relación entre el incremento en los niveles de ácido úrico y la hipertensión arterial en embarazadas.

Usted fue seleccionado para participar en esta investigación ya que cumple con los criterios necesarios. Se espera que en este estudio participen aproximadamente 50 personas como voluntarias.

Si acepta participar en esta investigación, se le solicitará que acepte la medición sérica del ácido úrico y la medición de la presión arterial en su brazo derecho o izquierdo según el caso.

Los riesgos asociados con este estudio son muy pocos entre los cuales está la falla de la primera venopunción para la extracción de la muestra, para minimizar los riesgos se cuenta con un equipo de auxiliares de laboratorio y licenciados en enfermería con experiencia en dicha técnica.

Los beneficios esperados de esta investigación son comprobar la relación entre las cifras tensionales elevadas y el incremento de los niveles de ácido úrico, para mejorar el pronóstico materno fetal y complicaciones con esta patología.

La identidad de la participante será protegida utilizando solo el número de historia y no los nombres de la misma, toda información o datos que pueda identificar a la participante serán manejados confidencialmente y solamente la Dra. Ana Mujica y la Dra. Clara Monroy tendremos acceso a los datos crudos o que puedan identificar directa o indirectamente a un participante, incluyendo esta hoja de consentimiento.

Estos datos serán almacenados en su historia clínica en el archivo de la institución por un periodo de 6 meses hasta que concluya este estudio.

Si ha leído este documento y ha decidido participar, por favor entienda que su participación es completamente voluntaria y que usted tiene derecho a abstenerse de participar o retirarse del estudio en cualquier momento, sin ninguna penalidad. También tienen derecho a no contestar alguna pregunta en particular. Además, tiene derecho a recibir una copia de este documento.

Si tiene alguna pregunta o desea más información sobre esta investigación, por favor comuníquese con la Dra. Ana. C. Mujica al 0416-6060255

Su firma en este documento significa que ha decidido participar después de haber leído y discutido la información presentada en esta hoja de consentimiento.

_____	_____	_____
Nombre del participante	Firma	Fecha

He discutido el contenido de esta hoja de consentimiento con el arriba firmante. Le he explicado los riegos y beneficios del estudio.

_____	_____	_____
Nombre del investigador o persona Designada	Firma	Fecha