



**ÁCIDO ÚRICO HERRAMIENTA DE TAMIZAJE PARA PREECLAMPSIA. UNA
REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA.**

LILIANA CAROLINA SÁNCHEZ VALENCIA

MARÍA FERNANDA TORO WILLS

UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO

ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

ESPECIALIZACION EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

Bogotá, 2020

INFORMACION GENERAL DEL PROYECTO

TITULO

ÁCIDO ÚRICO HERRAMIENTA DE TAMIZAJE PARA PREECLAMPSIA. UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA.

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Liliana Carolina Sánchez Valencia.

Médico Cirujana Universidad de Manizales.

Residente Ginecología y Obstetricia – Universidad del Rosario

María Fernanda Toro Wills.

Médico Cirujana Universidad del Rosario.

Residente Ginecología y Obstetricia – Universidad del Rosario

INVESTIGADORES ASOCIADOS

Asesor clínico o temático: Dr. Victor Rangel.

Asesor metodológico: Dra. Ana María Pedraza.

CORREO ELECTRONICO: lilianaca.sanchez@urosario.edu.co,

mariaf.toro@urosario.edu.co

CELULAR: 3103885645 - 3205313184

LUGAR DE EJECUCION DEL PROYECTO: Bogotá D.C.

DURACION DEL PROYECTO: 3 Años.

TIPO DE PROYECTO: Revisión sistemática de la literatura

INSTITUCIÓN ACADÉMICA: Universidad Colegio Mayor Nuestra Señora del Rosario

DEPENDENCIA: Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Lista de Contenido

Lista de Contenido	4
Lista de tablas	6
Lista de figuras	6
Resumen	7
Abstract	8
1. Introducción	9
2. Planteamiento del problema	9
3. Justificación del proyecto	11
4. Marco teórico	13
5. Objetivos	16
5.1. General	16
5.2. Específicos	16
6. Diseño y métodos	17
6.1. Diseño del estudio	17
6.2. Estrategia de búsqueda en PubMed	¡Error! Marcador no definido.
6.3. Validez de los estudios	20
6.4. Extracción de los datos	20
7. Resultados	21
7.1. Selección de los artículos	21
7.2. Características de los estudios	22
7.5. Desenlace principal	25
7.6. Desenlaces secundarios	25
8. Discusión	27

9. Conclusiones 29

10. Bibliografía 30

Lista de tablas Tabla 1 Estrategia de búsqueda PEO **¡Error! Marcador no definido.**

Tabla 2. Descripción de variables independientes del estudio 19

Tabla 3 Características de los estudios incluidos 26

Tabla 4 Evaluación de calidad con herramienta STROBE 26

Tabla 5. Medidas de validez diagnóstica reportadas en los estudios 27

Lista de figuras

Figura 1 Flujograma selección de estudios 23

Figura 2. Funnel plot estudios incluidos en la revisión sistemática 28

Resumen

Introducción

El ácido úrico se ha descrito como un posible marcador de riesgo para la aparición de preeclampsia. Sin embargo, hasta el momento no hay evidencia sólida que lo soporte. El objetivo de este estudio es sintetizar la literatura disponible que permita conocer la utilidad del ácido úrico como una herramienta de tamizaje para preeclampsia.

Metodología

Revisión sistemática de la literatura de estudios primarios que analicen los niveles séricos de ácido úrico en el primer y segundo trimestre de gestación con el desarrollo de preeclampsia. Búsqueda en Pubmed (n: 639) y de referencias cruzadas.

Resultados

Se incluyeron 4 estudios (1 casos y controles y 3 cohortes) con un total de 11.603 gestantes y 575 casos de preeclampsia. En todos los estudios se encontró una media de ácido úrico mayor en las gestantes que desarrollaron preeclampsia y todos los estudios que presentaron OR ajustado (n:3) demostraron mayor odds en aquellas mujeres con niveles de ácido úrico elevado (OR 1,8 a 2,0).

Conclusiones

El ácido úrico elevado en el primer y segundo trimestre se relaciona con la presencia de preeclampsia, razón por la cual se puede considerar como una herramienta de tamizaje en dicha patología. Los diversos estudios dan razón de la elevación de los niveles y el estado hipertensivo subsecuente, al igual que su relación con la fisiopatología de la enfermedad. Se requieren más evidencia para utilizar el aumento de los niveles de ácido úrico como marcador temprano de preeclampsia de manera global.

Palabras clave: “preeclampsia”, “ácido úrico”.

Abstract

Introduction

Uric acid has been described as a possible risk marker for the development of preeclampsia. However, so far there is no solid evidence to support it. The objective of this study is to synthesize the available literature that allows us to know the usefulness of uric acid as a screening tool for preeclampsia.

Methodology

Systematic review of the literature of primary studies that analyze serum uric acid levels in the first and second trimesters of pregnancy with the development of preeclampsia.

Pubmed (n: 639) and cross-reference search.

Results

Four studies were included (1 case-control and 3 cohorts) with a total of 11,603 pregnant women and 575 cases of pre-eclampsia. In all the studies, a higher mean uric acid was found in pregnant women who developed pre-eclampsia and all the studies that presented adjusted OR (n: 3) showed higher odds in those women with elevated uric acid levels (OR 1.8 to 2.0).

Conclusions

Elevated uric acid in the first and second trimesters is related to the presence of preeclampsia, which is why it can be considered as a screening tool in this pathology. The various studies give an account of the elevation of the levels and the subsequent hypertensive state, as well as its relationship with the pathophysiology of the disease. More evidence is required to use increased uric acid levels as an early marker of preeclampsia globally.

Keywords: "pre-eclampsia", "uric acid"

1. Introducción

La preeclampsia es una patología asociada al embarazo que engloba un compromiso multisistémico capaz de afectar hasta el 8% de las gestantes (1). Es considerada una de las principales etiologías responsables de morbilidad tanto materna como perinatal. Su afectación a nivel mundial puede llegar a ser tan alta, afectando así a más de 76.000 maternas y 500.000 recién nacidos (2). Es capaz de generar una alta carga económica tanto para países desarrollados como países subdesarrollados (2), lo cual la convierte en un problema de salud pública a nivel mundial (3,4).

En Colombia, ocupa el primer lugar etiológico de morbilidad materna (5). Por esta razón, se considera una patología de interés en salud pública y en parámetros epidemiológicos locales. Al tener un impacto importante en la morbilidad tanto materna como perinatal, representa así altos costos para el sistema de salud. En Estados Unidos, el costo de las pacientes con preeclampsia en el 2012; específicamente en los siguientes 12 meses al parto, tuvo un gasto estimado de \$2.18 mil millones de dólares, desglosados en \$ 1.03 mil millones por parte materna y \$ 1.15 mil millones en los neonatos (6). Esta es una de las razones por las cuales es de suma importancia tener a la mano una herramienta de tamizaje que se implemente con un menor costo y que impacte de manera positiva los gastos anuales tanto maternos como fetales para los servicios de salud encargados de la atención obstétrica y neonatal

Por lo anteriormente mencionado, radica la importancia de contemplar la pertinencia respecto a tener claro los criterios diagnósticos y contar con la disponibilidad de herramientas de tamizaje para su identificación y detección de manera oportuna y temprana (7–9). Es así como surge la idea de investigar y presentar en el siguiente texto, una revisión sistemática de la literatura a través de la cual se logre establecer si existe una relación entre los niveles de ácido úrico y la aparición de preeclampsia, a posteriori, para emplear su medición como una herramienta de tamizaje.

2. Planteamiento del problema

La preeclampsia es una patología que a pesar del desarrollo y los avances en los diversos campos científicos sigue representando un desafío para el obstetra tanto para el tamizaje, diagnóstico y para el tratamiento (2). Por lo tanto cualquier tipo de herramienta útil que permita detectar y reconocer a tiempo al grupo de maternas predispuestas a desarrollarla, sería de suprema utilidad (9,10). El objetivo de detectar pacientes susceptibles a la aparición de preeclampsia es poder implementar un modelo de prevención primaria para lograr disminuir sus consecuencias maternoperinatales (11).

La prevención primaria se define como las “medidas orientadas a evitar la aparición de una enfermedad o problema de salud mediante el control de los factores causales y los factores predisponentes o condicionantes” según la Organización Mundial de la Salud (OMS)(11). Contar con cualquier tipo de herramienta que permita hacer una adecuada intervención en la historia natural de la enfermedad, representaría una disminución en la incidencia y la morbilidad de dicha patología (11).

Si se logra determinar estadísticamente que la medición del ácido úrico está disponible en el arsenal de tamizaje para preeclampsia, sería factible contar con una nueva estrategia de tamizaje que ayudaría a realizar intervenciones en prevención primaria. Dentro de las intervenciones tempranas disponibles y avaladas para minimizar la carga mórbida secundaria, se cuenta con el uso de agentes antiagregantes, como la aspirina, respaldados por el estudio ASPRE (11).

ASPRE, acrónimo para sus siglas en inglés Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia, fue un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado, de casos y controles a través del cual se establece que el uso de aspirina en dosis de 100 a 150 mg, en embarazos con alto riesgo de desarrollar preeclampsia disminuye la incidencia (11). El uso de este fármaco puede disminuir el desarrollo de preeclampsia hasta en un 19%. (12).

Al contar con una intervención farmacológica que incide directamente en la aparición de esta entidad, cobra importancia lograr el reconocimiento con diversas herramientas como

la medición del ácido úrico en sangre materna, para lograr impactar de manera global en las tasas de morbimortalidad maternofoetal.

Formulación de la pregunta de investigación

Se pretende sintetizar la evidencia científica sobre el comportamiento del ácido úrico como herramienta de tamizaje para preeclampsia, razón por la cual se ha planteado la siguiente pregunta de investigación:

¿Existe una asociación entre la elevación del ácido úrico y el desarrollo de preeclampsia?

3. Justificación del proyecto

Diversos son los escenarios en los cuales las herramientas de tamizaje permiten generar un cambio en la incidencia, el comportamiento y la aparición de la enfermedad. Ejemplo de ello, podrían ser algunas otras herramientas de tamizaje disponibles en función de la salud femenina como la mamografía en el contexto del cáncer de seno, la citología en cáncer de cérvix y la preeclampsia no es la excepción a la regla.

Las herramientas actuales de tamizaje para preeclampsia, se podrían catalogar en dos grandes grupos: el uso estudios imagenológicos y la medición de marcadores bioquímicos.

Los estudios imagenológicos hacen referencia al uso del Doppler de arterias uterinas, cuyo objetivo principal fue documentar de manera temprana una adaptación anómala en los cambios fisiológicos del embarazo y la invasión trofoblástica (13). Dicha medición numérica permite al examinador valorar de manera ecográfica el índice de pulsatilidad de las arterias uterinas revelando información indirecta de si un vaso de capacitancia que previo a la gestación fue de resistencia si hizo su cambio fisiológico para la gestación o no, para pensar en una posible asociación (13). Este se considera entonces una herramienta de evaluación hemodinámica que va de la mano con la fisiopatología de la enfermedad y que es capaz de detectar de manera aislada al menos el 50% de las pacientes que desarrollarán preeclampsia (13). Cobra un aumento en el valor predictivo positivo y una mayor sensibilidad al hacerlo de manera combinada con otros parámetros bioquímicos de tamizaje temprano (14).

En una reciente publicación del ACOG en 2020, se evaluó el desempeño de un modelo de distribución gaussiana multivariable en primer trimestre que incluía: características maternas y parámetros biofísicos/bioquímicos para la detección de preeclampsia (14). Tal estudio consistió en una investigación prospectiva de cohorte que incluía: niveles de proteínas A plasmática del embarazo (PAPP-A), niveles de factor de crecimiento placentario (PIGF) medidos en la madre en primer trimestre y el valor de la presión arterial media con el índice de pulsatilidad de la arteria uterina tomado de la ecografía semana

11-14 (14). La tasa de detección pasó a ser de un 59% a elevarse a un 94% de detección en pacientes con riesgo con una tasa de falsos positivos del 10%(14).

En cuanto al uso de biomarcadores, específicamente se discutirá el papel de los factores antiangiogénicos y angiogénicos en la fisiopatología, tamizaje y diagnóstico de la misma (15). Dentro de los factores antiangiogénicos, se encuentra el factor soluble de tirosin quinasa (sFlt-1) y dentro de los angiogénicos, el factor de crecimiento placentario (PIGF). Su importancia radica en el estudio de la relación de ambos (sFlt-1/PIGF) (15).

Su papel consiste en la capacidad del sFlt-1 de generar una disfunción endotelial materna a nivel sistémico, generando una vasoconstricción subsecuente capaz de desarrollar un estado hipertensivo gestacional. Adicionalmente, los niveles elevados de sFlt-1, disminuyen la disponibilidad del PIGF; el cual trata de contrarrestar las anomalías en el desarrollo placentario, exacerbando la endotelopatía y perpetuando la falla de la unidad fetoplacentaria, donde se presenta un desbalance entre estos factores angiogénicos y antiangiogénicos que favorecen el cuadro y deterioro clínico (15).

Los cortes diagnósticos están dados en tres escenarios. El primero es cuando la relación sFlt-1/PIGF, se encuentra ≤ 38 , lo cual puede descartar la aparición de preeclampsia. El segundo, es cuando encuentra por encima de 85, que sugiere la aparición temprana de preeclampsia (antes de las 34 semanas) y el tercero, un valor por encima de 110, donde sugiere la aparición tardía de preeclampsia (después de las 34 semanas) (15). Dichos valores alcanzan a tener una especificidad de hasta el 99.5%; lo cual los convierte en una gran herramienta diagnóstica (15). Sin embargo, estos marcadores tienen la gran limitación por pruebas de alto costo y por no estar disponibles en todos los escenarios de práctica médica; por lo que a pesar de su precisión diagnóstica, no es factible su implementación y a su vez el uso generalizado.

4. Marco teórico

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), define de manera inicial la preeclampsia como la aparición de hipertensión y proteinuria en una mujer con cifras tensionales previamente normales (2). Sin embargo, el concepto previamente enunciado es global y poco específico. Es así como en conjunto con la Sociedad Internacional de Estudio de la Hipertensión en el Embarazo (ISSHP) logran estructurar una definición precisa y clara (2), la cual consiste en una presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg y/o presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg en al menos dos tomas separadas por 4 horas de diferencia después de las 20 semanas de gestación en mujeres previamente normotensas; acompañada de una o más de las siguientes condiciones: 1. Proteinuria (≥ 30 mg/ml; ≥ 300 mg/24 horas; o ≥ 2 + cruces en orina); 2. Disfunción de órganos maternos, que incluye: lesión renal aguda (creatinina ≥ 90 μ mol/L; 1 mg/dL); compromiso hepático (elevación de transaminasas: AST o ALT > 40 UI/L) con o sin epigastralgia o dolor en cuadrante superior derecho; complicaciones neurológicas (eclampsia, alteración del estado mental, ceguera, accidente cerebrovascular, clonus, fuertes dolores de cabeza, y escotomas visuales persistentes); o complicaciones hematológicas (trombocitopenia $< 150000/\mu$ L, coagulación intravascular diseminada, hemólisis); o 3. Disfunción uteroplacentaria (como restricción del crecimiento fetal, análisis de forma de onda Doppler anormal de la arteria umbilical, o nacimiento de un óbito)(2).

Así mismo se debe conocer y desglosar todo lo que deriva del concepto de preeclampsia más allá de su definición, comprender la etiología, fisiopatología y finalmente su relación con la alteración en los niveles de ácido úrico, herramienta de tamizaje a investigar.

El embarazo es un estado que se ve sujeto a una serie de cambios fisiológicos que pretenden generar la transición necesaria para que se dé con éxito la gestación (16). El primer proceso se lleva a cabo en el periodo de la placentación, a través del cual se obtiene como producto final la formación de la placenta, el cual va a ser el órgano vital que permita el desarrollo y crecimiento adecuado del feto, al igual que el estado de embarazo *per sé* (17).

Este proceso consta de manera inicial con la invasión trofoblástica de las arterias espiraladas uterinas, quienes deben pasar de ser vasos de resistencia a capacitancia (17). La transformación previamente descrita ocurre debido a una pérdida progresiva de la capa muscular de estas arterias (17). El objetivo de la remodelación en la vasculatura consiste en generar un sistema de bajas presiones y altos volúmenes que permita transporte de nutrientes y desechos, para así garantizar la función de la unidad fetoplacentaria (17). Este proceso ocurre a nivel tardío del primer trimestre y temprano del segundo trimestre (17).

Si esta remodelación fisiológica no ocurre o se da de manera anómala, se presenta una respuesta de estrés por parte de la placenta con el objetivo de lograr optimizar o forzar la funcionalidad de esta unidad (4). A nivel microscópico, debido a la falla en la remodelación vascular y a la hipoperfusión, se producen infartos a nivel del tejido veloso del sincitiotrofoblasto, con depósitos de fibrina y un estado inflamatorio basal que favorece el desbalance de componentes angiogénicos y antiangiogénicos, vasoconstrictores y vasodilatadores y limita aún más la perfusión, generando la liberación sistémica de la cascada de la inflamación a nivel endotelial, provocando un compromiso sistémico que resulta en la presentación clínica y el subsecuente diagnóstico de preeclampsia (4).

Es específicamente aquí donde entra a jugar un papel importante el factor soluble de tirosin quinasa (sFlt-1) ya que este es uno de los principales efectores de la alteración endotelial sistémica, la subsecuente vasoconstricción, el estado hiperdinámico, la elevación de las cifras tensionales y el compromiso de órgano blanco (15).

Durante el proceso de destrucción celular placentaria, se da la liberación de ácido úrico. (18). Sus niveles se encuentran elevados proporcionalmente al daño originado en el lecho placentario, lo cual cabe resaltar que es uno de los pilares en la fisiopatología de la enfermedad (18). Es justamente aquí cuando inicia la liberación de manera temprana de ácido úrico (18).

Para poder comprender el papel del ácido úrico, es importante entender su origen y metabolismo. Este se obtiene como producto final de la degradación de las purinas,

mediada por la enzima xantina deshidrogenasa/oxidasa. Dicha enzima, favorece la producción de ácido úrico en su estado de oxidasa, el cual es activado por diversos estímulos, específicamente por la isquemia, lo cual favorece la aparición del estrés oxidativo a nivel celular y endotelial. Su papel interfiere con la remodelación vascular adaptativa necesario para que la placenta adquiera su funcionalidad. Es así como existen moléculas claves que facilitan este proceso de invasión trofoblástica como el óxido nítrico, el cual permite la migración e invasión vascular (19).

Una placenta con tendencia a la isquémica, va tener mayor producción de la enzima xantina oxidasa y por ende una elevación en el ácido úrico, lo cual crea un impedimento para la producción endotelial de óxido nítrico y por consiguiente todo el proceso de remodelación. Este evento se puede observar desde la semana 10 de gestación en aquellas maternas que posteriormente desarrollan preeclampsia (19).

Retomando el papel de las herramientas de tamizaje, el objetivo de esta revisión es poder determinar basándose en la literatura que utilidad podría tener la medición del ácido úrico para tamizaje y su posible implementación teniendo en cuenta además su fácil acceso, el bajo costo y la certeza de que se correlaciona con la fisiopatología y la etiología de este trastorno hipertensivo.

5. Objetivos

5.1. General

Evaluar la asociación entre la elevación del ácido úrico y el desarrollo de preeclampsia en el primer o segundo trimestre de gestación

5.2. Específicos

- a) Sintetizar la evidencia encontrada en la literatura que establezca la relación entre los niveles séricos de ácido úrico en el primero o segundo trimestre de gestación y el desarrollo de preeclampsia
- b) Determinar la utilidad del ácido úrico en otros desenlaces

6. Diseño y métodos

6.1 Diseño del estudio

Revisión sistemática de la literatura siguiendo la metodología PRISMA (20).

Utilizando la Herramienta PRISMA como guía metodológica para el desarrollo de la búsqueda, el cribado y evaluación de los artículos, así como pauta para la presentación de los resultados de la búsqueda del mediante un flujograma y las características principales de los artículos en una tabla de artículos.

- Revisión sistemática de tipo etiológica o asociación.

6.2 Marco muestra

Se realizó una revisión sistemática de la literatura con el objetivo de lograr identificar el papel del ácido úrico como herramienta de tamizaje para preeclampsia. La búsqueda de la literatura se llevó a cabo en una base de datos seleccionada (PUBMED) en una fecha del presente año (14 de noviembre de 2020), adicionalmente se realizó búsqueda cruzada de información para incluir en la revisión literatura gris.

6.2.1. Fuentes de información

Bases de datos PubMed.

6.2.2. Estrategia de búsqueda en PubMed

("uric acid"[MeSH Terms] OR ("uric"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "uric acid"[All Fields] OR ("acid"[All Fields] AND "uric"[All Fields]) OR "acid uric"[All Fields]) AND ("preeclampsia"[MeSH Terms] OR "preeclampsia"[All Fields] OR "preeclampsia"[All Fields]).

6.3 Tamaño de muestra

Se incluyeron todos los estudios que cumplieran los criterios de inclusión independiente del año o idioma.

6.4 Hipótesis

La hipótesis y pregunta de investigación del estudio se desarrollaron siguiendo con la estrategia PEO (tabla 1).

Tabla 1 Estrategia de búsqueda PEO

Sigla	Significado	
P	Población	Gestantes
E	Exposición	Preeclampsia +
O	Resultados	Aparición de preeclampsia en gestantes con ácido úrico elevado

Hipótesis: Los altos niveles de ácido úrico en el primer y segundo trimestre de gestación predicen el desarrollo de preeclampsia.

6.5. Criterios de selección

Los criterios de inclusión en la revisión sistemática fueron: Estudio primario, con medición de ácido úrico sérico durante el primer o segundo trimestre de gestación, que evalúen como desenlace: desarrollo de preeclampsia de acuerdo a los criterios de la Federación internacional de Ginecología y Obstetricia de 2019 (FIGO). Se incluirán estudios con pacientes sin factores de riesgo para trastornos hipertensivos.

Los investigadores hacen una recopilación de la información de manera exhaustiva con todos los estudios publicados en la base de datos PubMed para evitar el sesgo de selección.

6.6. Variables

Variable dependiente: desarrollo de preeclampsia de acuerdo a los criterios de la Federación internacional de Ginecología y Obstetricia de 2019 (FIGO).

Tabla 2. Descripción de variables independientes del estudio

NOMBRE	DEFINICIÓN	RELACIÓN	NATURALEZA / CATEGORIZACIÓN	MEDIDA
Autor principal	Autores del estudio publicado	Independiente	Cualitativa nominal	Investigadores científicos

Año de publicación	Año en el que se publicó el estudio	Independiente	Cuantitativa discreta	Años
NOMBRE	DEFINICIÓN	RELACIÓN	NATURALEZA / CATEGORIZACIÓN	MEDIDA
País	País en el cual se desarrolla el estudio	Independiente	Cualitativa nominal	Países
Tipo de estudios	Tipo de estudio epidemiológico aplicado en la investigación	Independiente	Cualitativa nominal	-Casos y controles -Cohortes - Transversales
Población de estudio	Criterios de inclusión del estudio	Independiente	Cualitativa nominal	Descripción
Número de participantes	Número de sujetos incluidos en el estudio	Independiente	Cuantitativa de Razón	Número
Edad de las participantes	Medida de tendencia central y dispersión de la edad de las participantes	Independiente	Cuantitativa de Razón	Años
Semana de gestación	Medida de resumen de Semana de gestación en la que se toma la muestra de ácido úrico	Independiente	Cuantitativa de Razón	Semanas
Proceso de la muestra	Técnica de laboratorio utilizada para el análisis de ácido úrico	Independiente	Cuantitativa de Razón	Descripción

Niveles de ácido úrico	Medida de resumen de Niveles de ácido úrico en participantes	Independiente	Cuantitativa Discreta	$\mu\text{mol/L}$ o mg/dL
Medida de asociación	Medida de asociación entre desarrollo de preeclampsia y niveles de ácido úrico	Independiente	Cuantitativa de Razón	Odds ratio
Medias de validez diagnóstica	Medias de validez diagnóstica del ácido úrico reportadas en los estudios	Independiente	Cuantitativa de Razón	Porcentaje

6.7 Control de sesgos

Para evaluar el posible sesgo de publicación se realizó un gráfico de embudo o funnel plot, el cual presenta en el eje x el efecto de los niveles de ácido úrico y el eje y la probabilidad de desarrollar el desenlace de estudio. Este gráfico se ha recomendado por diversos autores como herramienta para evaluar este sesgo de selección (21) y se realizó con el programa estadístico STATA 15.0.

6.8 Plan de análisis

Los autores realizaron un cribado de los resultados de manera independiente; aclarando dudas o diferencias que se presentaron en el proceso de selección. Se obtuvieron entonces un total de 639 artículos, sin discriminación respecto a año de publicación o idioma, empleando los términos mencionados previamente.

Dos de los autores (LCSV y MFTW) realizaron una depuración de los resultados partiendo del título y del abstract del total de artículos, de manera independiente; y continuaron con la revisión del texto completo de los estudios preseleccionados. En

caso de desacuerdo, un tercer investigador (AMP) resolvió los conflictos. El cribado de la información se encuentra desglosado en la figura 1, dispuesto según los parámetros de referencia de la declaración PRISMA (20).

Se realizó una síntesis descriptiva de los estudios finalmente seleccionados mediante tablas de resumen incluyendo las variables indicadas en la tabla 2.

6.3. Validez de los estudios

La valoración de la calidad metodológica de cada artículo se efectuó de acuerdo con el tipo de estudio mediante la escala STROBE. Esta evaluación la realizaron por separado dos investigadores (LCSV y MFTW), resolviendo por consenso las diferencias presentadas.

6.4. Extracción de los datos

La extracción de la información la realizaron de manera independiente dos grupos de trabajo (Grupo 1: LCSV y MFTW; Grupo 2: AMP), con el fin de asegurar la adecuada extracción e interpretación de la metodología y resultados de los estudios incluidos.

6.5 Aspectos éticos

En el desarrollo de este estudio se mantuvo la imparcialidad en todo el desarrollo del mismo. Dada la naturaleza del estudio, el cual analiza datos secundarios en los cuales no es posible identificar a individuos particulares ni conlleva ningún tipo de intervención, no se requirió la aprobación de un comité de ética para su ejecución.

7. Resultados

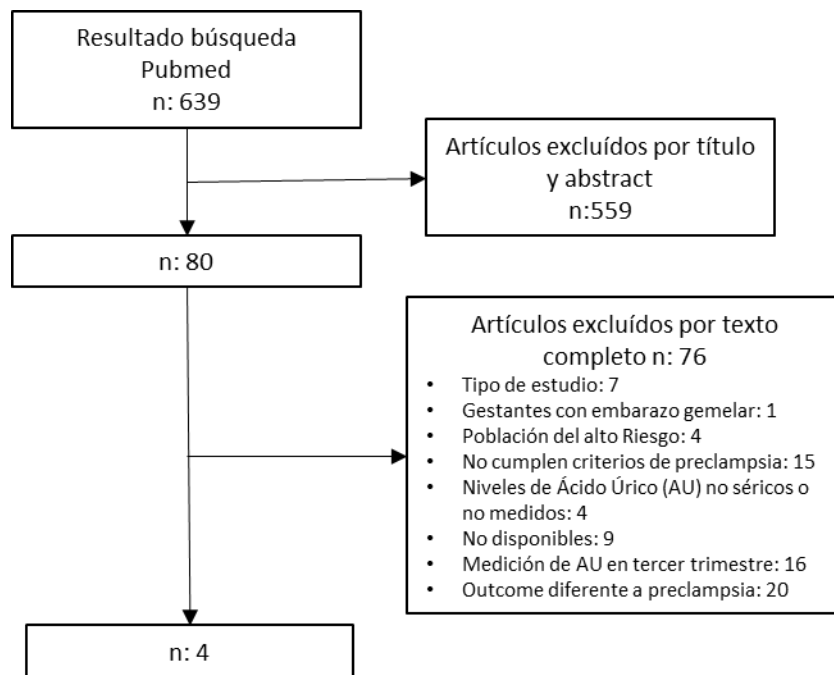
7.1. Selección de los artículos

La búsqueda en la base de datos PubMed, arrojó un total de 639 artículos, la búsqueda de cruzada de bibliografía no aportó ningún artículo adicional a los identificados en la base de datos PubMed. Se procedió a través del programa ENDNOTE a importar los artículos directamente de la base de datos para iniciar la evaluación de estos.

De manera independiente dos investigadores (LCSV y MFTW) realizaron el tamizaje de los estudios a partir del título y el abstract, logrando descartar 559 artículos debido a que no cumplían con los criterios de inclusión. Cada investigador de manera independiente (LCSV y MFTW) revisó el texto completo de los restantes 80 artículos con el objetivo de seguir el proceso de depuración su contenido.

Se logró excluir un total de 76 artículos, desglosados de la siguiente manera: la población o muestra del estudio contemplaba embarazos gemelares (n=01) o era población de alto riesgo (n= 4), el tipo de estudio (n=07), aquellos que no cumplen con la definición actual de preeclampsia según la FIGO (n=15), publicaciones donde la medición de ácido úrico no fuera sérica (orina, saliva o líquido amniótico) (n=2), artículos con contenido no disponible (n=9), publicaciones sin medición de ácido úrico (n=2), medición del ácido úrico en tercer trimestre (n=16), medición del ácido úrico para determinar otros desenlaces en paciente sanas sin factores de riesgo (n=20). Lo anterior se resume en el flujograma a continuación (figura 1).

Figura 2 Flujograma selección de estudios



7.2. Características de los estudios

Los artículos elegidos corresponden a 4 artículos (22-25), uno de casos y controles y 3 estudios de cohortes. Los estudios pertenecen a los siguientes países: China, Irán, Egipto y Estados Unidos; e incluyen un total de 11.603 gestantes y 575 casos de preeclampsia, con un rango de media de edad de las gestantes en los estudios de 25,2 a 31,8 años. La edad gestacional del momento de la toma del ácido úrico en los estudios estuvo entre la semana 10 y la semana 20. En la tabla 3 se resumen las características de los estudios incluidos, las características de las tomas de ácido

úrico, la media de dicho marcador por grupo de mujeres y su medida de asociación con respecto al desarrollo de preeclampsia.

Tabla 3 Características de los estudios incluidos

Estudios de Cohortes							
Autor, año, país	Población	Casos	Controles	Momento de Toma de Ácido Úrico	Proceso de la muestra		OR AU μ mol/L (IC95%)
Hou et al. 2020 (23), China	Mujeres mayores de 18 años con un embarazo no gemelar que asisten a control entre enero de 2017 y junio 2018	N:117 Pacientes con diagnóstico de hipertensión gestacional durante el embarazo Media de edad 29,4 (ds 4,8). No se especifican los criterios para definir PE	N: 199 Media de edad 31,5 (ds 5,3).	16 a 20 semanas de gestación Sin PE Con PE Median de AU en μ mol/L (ds) 275,82 (72,209) 350,04 (94,962)	No se especifica	Modelo final ajustado por CYC, albumina, IMC, Edad, HCY, TBA	OR: 1,805 (1.330-2,449)
Estudios de Casos y controles							
Autor, año, país	Población total	Definición y número de mujeres con Preeclampsia (PE)	Momento de Toma de Ácido Úrico (AU)	Proceso de la muestra de AU	Ajuste de modelo con cálculo de OR		OR AUmg/dL (IC95%)
Shakarami et al. 2020 (25), Irán.	N: 224 Criterios de inclusión: Mujeres primigestantes con 20 a 40 semanas de gestación. La media de edad de las pacientes fue de 31,82 (ds: 5,79)	N: 112 Se definió PE como HTA con presión sistólica >140mmHg y diastólica \geq 90mmHg al momento del diagnóstico con un intervalo de 6 horas y proteinuria	La toma de la muestra para el ácido úrico fue previa a la semana de gestación 20 (sin especificación exacta del momento). La media de AU de todas las mujeres fue 5,61 (ds:1,79) Sin PE Con PE Median de AU en mg/dL (ds) 4,72 (1,58) 6,51 (1,53)	Prueba de color enzimática por enzimas uricasa y peroxidasa	Edad, edad gestacional, IMC		1,98 (1,2-63,42)
Rezk et al. 2018 (24), Egipto	N: 9522 Criterios de inclusión: Mujeres que asisten al primer control prenatal durante el primer trimestre de gestación. La media de edad de las pacientes que no desarrollaron PE fue de 31,2 (ds: 9,8)	N: 286 Se definió PE como desarrollo de HTA (Sistólica >140mmHg y diastólica \geq 90mmHg) después de la semana 20 de gestación en dos mediciones con un intervalo de 4 horas y proteinuria. La media de edad de las pacientes que desarrollaron PE fue de 30,9 (ds: 9,0)	Las pruebas de laboratorio se realizaron dos veces para todos mujeres, al final del primer trimestre (a las 10-12 semanas gestación) y en el segundo trimestre (en 18-20 semanas). Median de AU en mg/dL (ds) Sin PE Con PE 1° Trimestre 4,2 (1,3) 4,3 (1,3) 2° Trimestre 5,62 (0,72) 7,66 (0,99)	Técnica calorimétrica con rango de referencia de 2-6 mg/dL	No ajustado		No se reporta OR

Laughon et al. 2011 (22), Estados Unidos	<p>N: 1541</p> <p>Pacientes incluidas en el estudio Pregnancy Exposures and Pre-eclampsia Prevention (PEPP) entre 1997– 2002.</p> <p>Criterios de inclusión: Mujeres sin gestación múltiple con o sin antecedente de PE.</p> <p>Media de edad de todas las participantes: 25,2</p>	<p>N:60</p> <p>PE se definió como como hipertensión gestacional con proteinuria.</p>	<p>Las pruebas de laboratorio se realizaron a la semana 15 de gestación o antes (media 9,0; ds: 2.5 semanas de gestación)</p>		<p>Ensayo colorimétrico basado en uricasa del Laboratorio Pointe Scientific, Inc. (Canton, MI) Kit U7581-120.</p>	<p>Paridad, previos embarazos e IMC</p>	<p>1.82 (1.03, 3.21)*</p>
			<table border="1"> <tr> <td></td> <td>Sin PE</td> <td>Con PE</td> </tr> <tr> <td>Median de AU en mg/dL (ds)</td> <td>3,1 (0,8)</td> <td>3,4 (1,0)</td> </tr> </table>				
	Sin PE	Con PE					
Median de AU en mg/dL (ds)	3,1 (0,8)	3,4 (1,0)					

Abreviaturas utilizadas= Ds: desviación estándar; PE: Preeclampsia; HTA: hipertensión arterial; AU: Ácido Úrico; IMC: índice de masa corporal; CYC Cisteína C; HCY: Homocisteína, TBA: ácido biliar total
*OR de ácido úrico comparando el cuartil más alto con los tres más bajos

7.3. Evaluación de los estudios

La evaluación de calidad de los estudios realizó utilizando la herramienta STROBE y se presenta con detalle en la tabla 4. El estudio con mejor calidad fue el estudio de Laughon et al. 2011 (22) y el que obtuvo la menor puntuación fue Hou et al. 2020 (23).

Tabla 4 Evaluación de calidad con herramienta STROBE

Artículo	Hou et al. 2020(23)	Shakarami et al. 2020 (25)	Rezk et al. 2018 (24)	Laughon et al. 2011 (22)	
Descripción					
Titulo/Introducción					
Título, Contexto/fundamentos /Objetivos	1	1	1	1	
Métodos	Declaración de diseño del estudio adecuada	1	0	1	1
	Participantes (<i>se la población general edad</i>)	1	1	1	1
	Variables (<i>definición de outcome</i>)	0	1	1	1
	Fuentes de datos/medidas	0	1	1	1
	-Resumen de semana de gestación en la que se realiza la toma de ácido úrico	0	1	1	1
	-Describe la técnica de laboratorio utilizada	0	1	1	1
	Sesgos (Cohortes: descripción del seguimiento y pérdidas) (Casos y controles: descripción de sección de los controles)	0	0	0	1
	Cálculo de tamaño muestra	0	0	0	0
	Variables cuantitativas	1	1	1	1
	Métodos estadísticos (modelos ajustados)	1	1	0	1
Resultados	Participantes	1	1	1	1
	Datos descriptivos	1	1	1	1
	Datos de las variables	1	1	1	1
	Resultados principales (análisis crudo)	1	1	1	1
	Otros análisis (análisis ajustado)	1	1	0	1
Limitaciones	1	0	0	1	
Discusión Interpretación/ Capacidad de generalizarse	1	1	1	1	
Total	66,60%	77,70%	72,20%	94,40%	

7.5. Desenlace principal

Se encontró que en los 4 artículos (22-25), la elevación del ácido úrico, en el análisis bivariado, se relaciona con la preeclampsia, presentándose diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$); aunque es importante aclarar que el estudio de Rezk et al (24), solo encontró diferencia al comparar los niveles en el segundo trimestre y no en el primero.

En los análisis ajustados se encontró un incremento significativo de la odds de preeclampsia entre 1,8 y 2,0 (22–23). El estudio de Rezk et al., no presentó análisis multivariantes ni medidas de asociación entre el outcome y los niveles de ácido úrico (24) (Tabla 5).

La medida de validez diagnóstica reportadas en los estudios se presentan en la tabla 4. En general la especificidad diagnóstica del ácido úrico por sí sola (24) o ajustada por otras variables (23,24) fue mejor que la especificidad de la misma. El estudio de Laughon et al. (22), si bien encontró un poder predictivo significativo del ácido úrico, no reportó información sobre sensibilidad o especificidad.

Tabla 5. Medidas de validez diagnóstica reportadas en los estudios

Estudio	VARIABLES DE AJUSTE	Sensibilidad	Especificidad	Valor Predictivo Positivo	Valor Predictivo Negativo	Exactitud (accuracy)
Hou et al. 2020 (23)	Modelo final ajustado por CYC, albumina, IMC, Edad, HCY, TBA	88,0%	75,0%	n/a	n/a	n/a
Shakarami et al. 2020 (25)*	AU Edad, edad gestacional, IMC	73,2%	69,6%	70,7%	72,2%	71,4%
Rezk et al. 2018 (24)	AU (punto de corte 7,35 mg/dL)	95,2%	55,6%	83,3%	83,3%	83,3%
Laughon et al. 2011 (22)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a

Abreviaturas= AU: ácido úrico, MPV: volumen plaquetario medio; n/a: sin información; IMC: índice de masa corporal; CYC Cisteína C; HCY: Homocisteína, TBA: ácido biliar total

*Los valores de las medidas de validez diagnóstica se calcularon con los datos predichos por el modelo reportado en el artículo

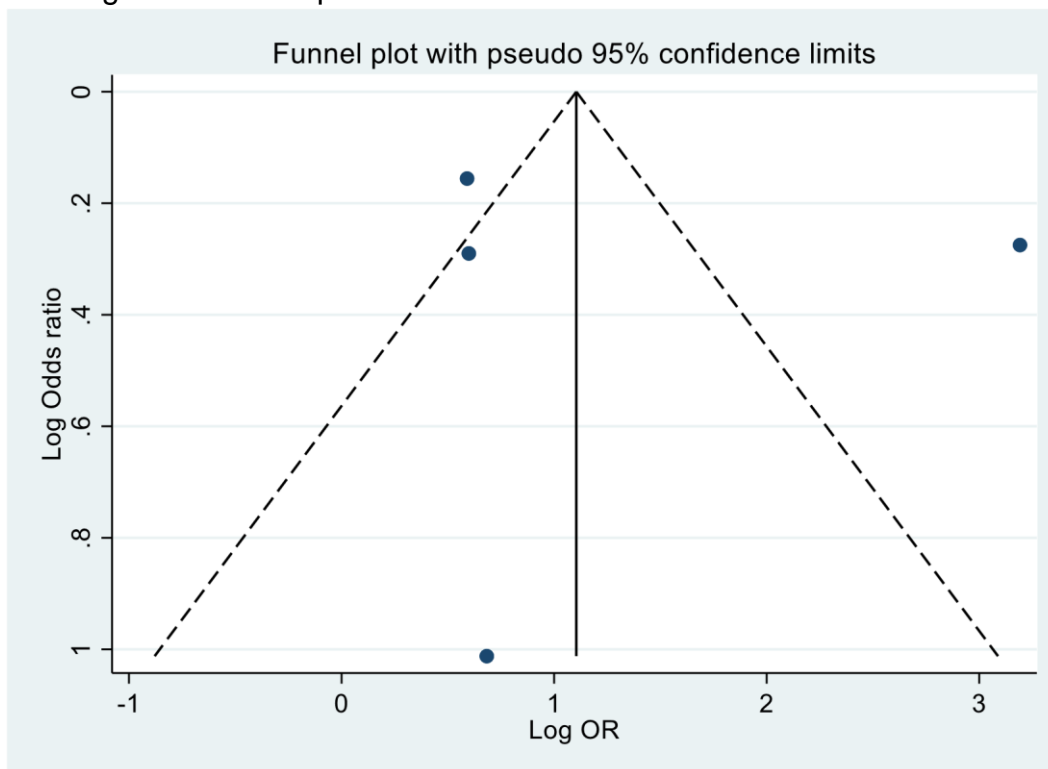
7.6. Desenlaces secundarios

Solamente un estudio analizó desenlaces adicionales a los trastornos hipertensivos (22) en relación al ácido úrico. Laughon et al., evaluó la relación de los niveles de ácido úrico en el primer trimestre y parto pretérmino (OR: 1,25; IC-95%: 0,85-1,84) o bajo peso para la edad gestacional (OR, 0.73; 95% CI, 0.47–1.13), sin encontrar una relación significativa con ninguno de los dos desenlaces (22).

7.7. Sesgo de publicación

No se observa una clara asimetría o sesgo de publicación en el gráfico de embudo, aunque el bajo número de estudio limita esta interpretación (Figura 2).

Figura 2. Funnel plot estudios incluidos en la revisión sistemática



8. Discusión

Al observar de manera global los datos obtenidos y los estudios evaluados con sus respectivas medidas de asociación, podemos dilucidar un papel importante del ácido úrico y su comportamiento durante la gestación como posible marcador en el tamizaje de preeclampsia.

Tener claro el comportamiento del ácido úrico durante el embarazo, su implicación directa en la fisiopatología del desarrollo de la misma, permite rescatar y englobar los resultados aquí dispuestos.

Es así, como cobra importancia para los ginecobstetras, conocer sus parámetros de normalidad, la posibilidad de incluirlo dentro del control prenatal para población de bajo riesgo y en el seguimiento de la gestante de alto riesgo. La medición sérica de ácido úrico se podría considerar una herramienta de bajo costo y fácil acceso para el tamizaje de preeclampsia, a pesar de no contar con los parámetros estadísticos más altos para ello, dados en sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de dicho trastorno hipertensivo.

Los artículos evaluados permiten determinar una asociación entre los niveles elevados de ácido úrico y el riesgo de desarrollar preeclampsia. Al interpretar la medida de asociación propuesta por los artículos (tabla 3), se puede observar, que el riesgo de desarrollo de preeclampsia, es casi dos veces mayor (Shakarami et al. 2020 – OR: 1,98 IC-95%: 1,2–63,42) en las pacientes gestantes que tienen el valor alterado (25). Es así como se logra ratificar y sustentar la utilidad de este biomarcador, así solo se cuente con un buen rango de sensibilidad mas no de especificidad para el diagnóstico de preeclampsia cuando su valor es normal (23,24). Por lo tanto, en este caso, no permitiría descartar del todo el posible desarrollo de la preeclampsia y la alta morbimortalidad que esta representa.

Adicionalmente, durante la búsqueda se logró determinar que su utilidad va más allá de una herramienta de tamizaje, debido a que su elevación en el tercer trimestre se puede

asociar a desenlaces maternos deletéreos tales como un mayor compromiso sistémico por parte de la enfermedad; al igual que desenlaces fetales adversos (31).

En cuanto a las limitaciones que presenta el estudio, cabe resalta el reducido número de estudios que miden los niveles de ácido úrico en el primer o segundo trimestre de gestación, así como la calidad deficiente en algunos de ellos (24). Sería destacable poder correlacionar su valor obtenido en los resultados de los paraclínicos tomados en los controles prenatales de todas las gestantes, sin importar el riesgo obstétrico que las catalogue para conocer su verdadero significado frente al tamizaje.

Los autores se limitaron a una única base de datos, lo cual podría representar un sesgo en cuanto a la cantidad de la evidencia arrojada por el estudio. Sin embargo, la base de datos Pubmed, engloba datos con alta aceptación y peso metodológico en la comunidad científica médica y la búsqueda de referencias cruzadas intento mitigar esta limitación.

Es importante discutir que existe una variable de confusión debido a que no es extrapolable a todas las poblaciones, dado que no se cuentan con estudios donde se incluyan todas las razas, dejando así ciertos grupos poblacionales rezagados. La evaluación de la calidad de los estudios se basó en una herramienta internacionalmente reconocida (STROBE), a partir de la cual calculamos un indicador de cumplimiento porcentual que permitiera tener una visión global de la calidad de los estudios y poder compararlos. Sin embargo, cabe resaltar que el puntaje global reportado solo es un indicador de comparación para la estudios seleccionados y no una evaluación de calidad externa a este trabajo.

Por último, pero no menos importante, se encuentra la imposibilidad de obtener todas las referencias bibliográficas arrojadas por la búsqueda debido a la antigüedad o el idioma de las mismas.

La invitación es a abrir esta ventana como un futuro campo de investigación y lograr llegar al mayor nivel de evidencia a través de la implementación de este biomarcador en mayores grupos poblacionales. En el mercado se cuenta con herramientas de tamizaje para preeclampsia de alto costo y difícil acceso como lo son el Doppler de las arterias

uterinas y los factores angiogénicos como el sFlt-1, sin embargo, es aquí donde una herramienta de tamizaje costo efectiva como el ácido úrico cobra importancia y podría ayudar a marcar la diferencia en países en vía de desarrollo o que no haya la disponibilidad de otra herramienta de tamizaje.

9. Conclusiones

Tras llevar a cabo la revisión de la literatura sustentada en el presente trabajo, se logra argumentar una respuesta a la pregunta de investigación propuesta, donde definitivamente existe una relación entre los niveles de ácido úrico y la aparición de preeclampsia.

Existen medidas de asociación que nos permiten sustentar epidemiológicamente y con medicina basada en la evidencia el papel que podría jugar el ácido úrico como una de las herramientas de tamizaje para preeclampsia, adicional a las ya existentes.

El ácido úrico se relaciona con la presencia de preeclampsia, razón por la cual se puede considerar como posible predictor sérico en esta patología. Los diversos estudios dan razón de la elevación y subsecuente estado hipertensivo en las gestantes.

Dada la relación entre la elevación de la concentración del ácido úrico en sangre y la preeclampsia, se requieren estudios adicionales que sustenten el uso de esta herramienta clínica y observar su comportamiento tras implementarlo en los controles prenatales.

10. Bibliografía

1. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ PR. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010;376:631–44.
2. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on preeclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynecol Obs*. 2019;145(1):1–33.
3. Geraldo J, Ramos L, Sass N, Hofmeister S, Costa M. Preeclampsia ã Resumo De fi nitions of Hypertensive States during Pregnancy Pathophysiological Foundations. *Rev Bras Ginecol Obs*. 2017;39:496–512.
4. Wisner K. Gestational Hypertension and Preeclampsia. *MCN Am J Matern Nurs*. 2019;44(3):170.
5. Secretaría Distrital de Salud. Guía de trastornos hipertensivos del embarazo. *Secr Dist Salud Bogotá DC*. 2014;24.
6. Stevens W, Shih T, Incerti D, Ton TGN, Lee HC, Peneva D, et al. Short-term costs of preeclampsia to the United States health care system. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(3):237-248.e16.
7. Staff AC. Why do circulating biomarkers predict early-onset preeclampsia, and can they also predict future maternal cardiovascular health? *Hypertension*. 2019;74(5):1084–6.

8. Wu P, Van Den Berg C, Alfirevic Z, O'brien S, Röthlisberger M, Baker PN, et al. Early pregnancy biomarkers in pre-eclampsia: A systematic review and metaanalysis. *Int J Mol Sci.* 2015;16(9):23035–56.
9. Carty DM, Delles C, Dominiczak AF. Novel Biomarkers for Predicting Preeclampsia. *Trends Cardiovasc Med.* 2008;18(5):186–94.
10. JL GB. Pruebas de tamizaje. Red CIB [Internet]. 2009;09(06):1–4. Available from: <http://www3.uacj.mx/ICB/RedCIB/MaterialesDidacticos/Monografas/Pruebas de Tamiz.pdf>
11. Julio V, Vacarezza M, Alvarez C SA. Niveles de atención, de prevención y atención primaria de la salud. *Arch Med Int.* 2011;33(1):11–4.
12. Duley L, Henderson-Smart DJ, Knight M KJ. Antiplatelet agents for preventing preeclampsia and its complications (Cochrane Review). 1st ed. Ltd JW& S, editor. Vol. 3, Cochrane Library. Chichester: Cochrane Library; 2004.
13. Pedroso MA, Palmer KR, Hodges RJ, Costa F da S RD. Uterine artery doppler in screening for preeclampsia and fetal growth restriction. *Rev Bras Ginecol Obs.* 2018;40(5):287–93.
14. Serra B, Mendoza M, Scazzocchio E, Meler E, Nolla M, Sabrià E et al. A new model for screening for early-onset preeclampsia. *Am J Obs Gynecol.* 2020;222(6):608–18.
15. Herraiz I, Llurba E, Verlohren S, Galindo A, Bartha JL, De La Calle M et al. Update on the Diagnosis and Prognosis of Preeclampsia with the Aid of the sFlt-1/PIGF Ratio in Singleton Pregnancies. *Fetal Diagn Ther.* 2018;43(2):81–9.
16. Oliveira KD A-RS. Physiology of Pregnancy. *Curr Trauma Reports.* 2018;4(3):211–7.
17. Zur RL, Kingdom JC, Parks WT HS. The Placental Basis of Fetal Growth Restriction. *Obs Gynecol Clin North Am.* 2020;47(1):81–98.

18. Escudero C, Bertoglia P, Muñoz F RJ. Uric acid and purine plasma levels as plausible markers for placental dysfunction in pre-eclampsia. *Rev Med Chil.* 2013;141(7):895–902.
19. Bainbridge SA RJ. Uric acid as a pathogenic factor in preeclampsia. *Placenta.* 2008;29(Suppl A):67–72.
20. Liberati A, Altman G, Tetzlaff J, Mulrow C et al. “The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLoS Med.* 2009;6(7).
21. Sterne, J.A.C. & Egger, M. Funnel plots for detecting bias in meta-analysis: guidelines on choice of axis. *Journal of Clinical Epidemiology.* 2001;54: 1046-1055
22. Laughon SK, Catov J, Powers RW, Roberts JM GR. First trimester uric acid and adverse pregnancy outcomes. *Am J Hypertens.* 2011;24(4):489–95.
23. Hou Y, Yun L, Zhang L, Lin J XR. A risk factor-based predictive model for newonset hypertension during pregnancy in Chinese Han women. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):155.
24. Rezk M, Gaber W, Shaheen A, Nofal A, Emara M, Gamal A BH. First versus second trimester mean platelet volume and uric acid for prediction of preeclampsia in women at moderate and low risk. *Hypertens Pregnanc.* 2018;37(3):111–7.
25. Shakarami A, Ghafarzadeh M, Yari F FL. Association between maternal serum uric acid and preeclampsia. *Arch Physiol Biochem.* 2020;10:1–4.
26. Asgharnia M, Mirblouk F, Kazemi S, Pourmarzi D, Mahdipour Keivani M DHS. Maternal serum uric acid level and maternal and neonatal complications in preeclamptic women: A cross-sectional study. *Int J Reprod Biomed.* 2017;15(9):583–8.
27. Doherty A, Carvalho JC, Drewlo S, El-Khuffash A, Downey K, Dodds M KJ. Altered hemodynamics and hyperuricemia accompany an elevated sFlt-1/PIGF ratio before the onset of early severe preeclampsia. *J Obs Gynaecol Can.* 2014;36(8):692–700.

28. Pasyar S, Wilson LM, Pudwell J, Peng YP SG. Investigating the diagnostic capacity of uric acid in the occurrence of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2020;19:106–11.
29. Bellomo G, Venanzi S, Saronio P, Verdura C NP. Prognostic significance of serum uric acid in women with gestational hypertension. *Hypertension.* 2011;58(4):704–8.
30. Wolak T, Sergienko R, Wiznitzer A, Paran E SE. High Uric Acid Level During the First 20 Weeks of Pregnancy is Associated with Higher Risk for Gestational Diabetes Mellitus and Mild Preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2012;31(3):307–15.
31. Le TM, Nguyen LH, Phan NL, Le DD, Nguyen HVQ, Truong VQ, et al. Maternal serum uric acid concentration and pregnancy outcomes in women with preeclampsia/eclampsia. *Int J Gynecol Obstet.* 2019;144(1):21–6.
32. Ryu A , Cho N, Kim Y, Lee E. Predictive value of serum uric acid levels for adverse perinatal outcomes in preeclampsia. *Medicine* (2019) 98:18