

Revista del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá
Asociación de Profesionales del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá
asociacionsarda@yahoo.com.ar
ISSN (Versión impresa): 1514-9838
ARGENTINA

2005

Graciela Briozzo / María del Carmen Perego / María Milagros González
VALORES DE REFERENCIA DE LOS ÁCIDOS BILIARES SÉRICOS EN
EMBARAZADAS DEL TERCER TRIMESTRE
Revista del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, año/vol. 24, número 001
Asociación de Profesionales del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá
Buenos Aires, Argentina
pp. 7-11

Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal

Universidad Autónoma del Estado de México

<http://redalyc.uaemex.mx>



VALORES DE REFERENCIA DE LOS ACIDOS BILIARES SERICOS EN EMBARAZADAS DEL TERCER TRIMESTRE

Graciela Briozzo*, María del Carmen Perego** y María Milagros González***

Resumen

La colestasis intrahepática del embarazo (ICP) se caracteriza por prurito y una colestasis bioquímica de leve a moderada severidad, de diagnóstico clínico difícil y niveles elevados de ácidos biliares (AB) séricos. La ICP aparece principalmente en el tercer trimestre y desaparece luego del parto, siendo recurrente en el 40-60% de los futuros embarazos.

Esta enfermedad no acarrea consecuencias significativas para la madre, pero se asocia con riesgo elevado de distress fetal, parto prematuro y mortalidad perinatal.

Objetivo: determinar el nivel de los AB séricos en una muestra de embarazadas normales y su uso potencial como valores de referencia para el diagnóstico diferencial de la colestasis del embarazo.

Material y métodos Diseño: observacional, prospectivo y longitudinal.

El criterio de normalidad bioquímica se estableció por medio de la determinación de los siguientes metabolitos: fosfatasa alcalina, transaminasas glutámico-oxalacética y glutámico-pirúvica, gamma-glutamil transpeptidasa, colesterol total y bilirrubina total.

Los AB se determinaron por método enzimático colorimétrico a 540 nm mediante la reacción del Azul de tetrazolio. randox, U.K., coeficiente de variación (C.V.): 1.2 %.

Resultados: los Valores de Referencia de los AB séricos en la población estudiada fueron de 1.0 – 6.1 micromol/l.

Conclusiones: debido a que la fisiopatología de la

ICP está aún sin resolver, las terapias han sido empíricas y las controversias sobre el tratamiento y seguimiento continúan en discusión, consideramos el establecimiento de los valores de referencia de los AB séricos para nuestro laboratorio como de gran utilidad y que los mismos constituyen un paso fundamental para el correcto manejo de las hepatopatías de la gestación.

Introducción

La colestasis es un síndrome clínico y bioquímico con etiología y patogénesis ambiguas.

El término clínico genérico “colestasis” está caracterizado por una anomalía en la formación, secreción o drenaje de la bilis al intestino que produce cambios morfológicos y clínicos.

La bilis es una solución acuosa formada en las células epiteliales del hígado y secretada a los canalículos biliares en un proceso que involucra gasto de energía.

Diariamente se producen entre 600 y 800 ml de bilis, la cual está compuesta por 80% de agua y 20% de sustancias disueltas. De éstas los **ácidos biliares** (AB) forman la parte principal (aproximadamente 65%), seguidos por fosfolípidos (20%), proteínas principalmente plasmáticas (4-5%), colesterol (4%), bilirrubina conjugada (0.3%), enzimas, vitaminas, hormonas, etc.

Al pH de la bilis, los AB (ácidos conjugados derivados del colesterol) están presentes no en forma de ácidos libres sino como sus aniones neutralizados por sodio y potasio.

Estas sales forman agregados polimoleculares en la bilis, llamados micelas, las que mantienen los lípidos en solución.

Los AB circulan en la circulación enterohepática diariamente de 3 a 5 veces correspondiendo a una secreción biliar de 15 a 17 g por día. Aproxima-

* Bioquímica. Jefe de Sección Bioquímica Clínica.

** Bioquímica. Jefe de División Laboratorio.

*** Jefe de Técnicos.

Laboratorio Central. Hospital Materno-Infantil “Ramón Sardá”. Centro Nacional asociado al Centro Latinoamericano de Perinatología y Desarrollo Humano (CLAP, OPS/OMS). Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires. Buenos Aires. Argentina.

Correspondencia:

Dra. Graciela Briozzo, Lobos 287. Wilde. Provincia de Buenos Aires. Argentina, email: mastergrace@dr.com

damente se eliminan diariamente 0.5 g de AB por las heces y 0.5 mg por orina, siendo estas cantidades reemplazadas por nueva síntesis en el hígado.

La **circulación de los AB** se realiza mediante dos sistemas metabólicos de bombeo que los transportan contra un gradiente de concentración: por un lado la captación en el borde sinusal de las células hepáticas y la secreción a los canalículos y por otro la captación por los enterocitos en el íleo inferior y transferencia a la circulación portal.

Las **causas de colestasis** pueden ser extremadamente variadas y en los últimos años la definición de este síndrome clínico ha pasado de ser originariamente basada en características anatómicas y clínicas (principalmente mecánicas) a un concepto patogénico más funcional que requiere el conocimiento de la fisiología normal de este complejo proceso de formación y secreción de la bilis y las variadas posibilidades de desórdenes.

La **colestasis intrahepática del embarazo (ICP)** se caracteriza por prurito y una colestasis bioquímica de leve a moderada severidad con niveles elevados de AB séricos que aparece principalmente en el tercer trimestre y desaparece luego del parto, siendo recurrente en el 40-60% de los futuros embarazos.¹

La intensidad del prurito y las alteraciones en los parámetros de laboratorio fluctúan durante la misma gestación y también en embarazos subsiguientes.

Esta enfermedad no acarrea consecuencias significativas para la madre, pero en contraste, se asocia con riesgo elevado de distress fetal, parto prematuro y mortalidad perinatal.

La colestasis del embarazo ha sido reconocida en muchos países y grupos étnicos, pero su prevalencia es mayor en Chile (14%) y en Suecia (2%) que en otros países, presentando una incidencia aumentada en los meses de invierno.²

Esta enfermedad obedece a **causas desconocidas** aunque las hormonas sexuales, principalmente estrógenos y progesterona, aparecen involucradas en su patogénesis³ así como también una interrelación entre factores metabólicos genéticos y ambientales.

Hipótesis recientes sugieren que la ICP puede ser causada por una deficiencia heredada de la sulfotransferasa, la enzima usada para la detoxificación de los AB en el hígado⁴ o por una hipersensibilidad heredada a los estrógenos a nivel hepático, provocando un cambio en la expresión de los genes, los cuales participan en la regulación de la estructura y función de los microfila-

mentos de actina. Estos son necesarios como mediadores de la secreción de bilis por los hepatocitos y la alteración de la estructura o función de los microfilamentos podría producir la colestasis.⁵

Aunque la evolución a largo término es buena para la madre afectada por ICP, la morbilidad durante el embarazo puede ser considerable, dado que la picazón nocturna puede conducir a fatiga severa, mientras que los vómitos y la anorexia dan como resultado una pobre ganancia de peso.

El mecanismo por el cual la ICP conduce a la pobre evolución fetal no está aclarado, pero se cree que es secundario a los efectos tóxicos de los AB maternos.⁶ La homeostasis de los AB fetomaternos requiere transferencia normal de AB del feto a la madre a fin de que su sistema hepatobiliar pueda detoxificar y excretar estos metabolitos tóxicos. Los niveles elevados de AB en suero materno dificultan su clearance placentario, lo cual conduce a la acumulación de AB en el hígado fetal y alteraciones de su metabolismo.

Objetivo

Determinar el nivel de los AB séricos en una muestra de embarazadas normales y su uso potencial como Valores de Referencia para el diagnóstico diferencial de la colestasis del embarazo.

Población

Sesenta y cinco muestras consecutivas de sangre correspondientes a embarazos de tercer trimestre obtenidas por punción venosa en el Laboratorio Central de la Maternidad Sardá durante los meses de agosto a octubre de 1999.

Criterio de normalidad bioquímica: se estableció por medio de la determinación de los siguientes metabolitos: fosfatasa alcalina (FA), transaminasa glutámico-oxalacética (GOT), transaminasa glutámico-pirúvica (GPT), gamma-glutamiltanspeptidasa (gamma-GT), colesterol total y bilirrubina total.

Criterio de exclusión: sueros hemolizados y/o lipémicos a simple vista.

Material y método

Diseño: observacional, prospectivo y longitudinal. Muestreo no probabilístico.

Las muestras de sangre fueron centrifugadas

siempre dentro de la hora posterior a su extracción y efectuadas todas las determinaciones bioquímicas dentro de las dos horas.

La actividad de la FA se determinó a 37° C por medio del método cinético del 4-Nitrofenilfosfato que mide la formación del 4-nitrofenol a 405 nm (Sociedad Escandinava de Química Clínica). BioSystems S.A., Barcelona, España, Cod. 11543.⁷ El Coeficiente de Variación intraensayo (CV%) fue de 1.5% para un nivel de 200 UI/l.

Las actividades tanto de GOT como de GPT fueron determinadas a 37° C por el método UV a 340 nm IFCC optimizado. GT-Lab Plus, Cod. 452540.⁸ Los CV intraensayo fueron 6.0% para la GOT (nivel 25 UI/l) y 6.3% para la GPT (nivel 20 UI/l).

El colesterol total fue valorado por el método colorimétrico a 505 nm CHOD/PAP Trinder Optimizado. GT-Lab Plus, Cod.112515 8.⁹ CV intraensayo 1.1% para un nivel de 190 mg/dl.

La gamma-GT se dosó por el método de Szasz modificado (IFCC). Gamma-G-test AA Wiener lab, Cod. 1421402.¹⁰ El CV intraensayo fue de 3.5% para un nivel de 60 UI/l.

La bilirrubina total se determinó por el método espectrofotométrico directo mediante el bilirrubinómetro ELVI 444. CV: 2.3% para un nivel de 4.0 mg/dl.

Los AB se determinaron por el método enzimático colorimétrico a 540 nm mediante la reacción del azul de tetrazolio. Randox, UK.¹¹ CV: 1.2% para un nivel de 10.0 umol/l.

Todas las determinaciones mencionadas excepto la de bilirrubina total se realizaron con un analizador automático marca Technicon RA-XT, Bayer S.A. y a excepción de la determinación de los ácidos biliares (para los cuales no existe aún control de calidad externo), tanto la precisión como la exactitud de los datos emitidos estuvieron en concordancia con nuestros controles de calidad interno (Qualitrol HS N Merck Química, Alemania, Cod. 1.10932, lote 441 y Liphochek Nivel I Biorad) y Externo (C.E.M.I.C.).

Elaboración estadística

Se utilizaron los tests de Kolmogorov-Smirnoff, Shapiro-Wilks y Lillefors para normalidad de la distribución (Ho: distribución Normal).

Programa estadístico: Statistica (Statsoft, Tulsa, OK, USA).

Tabla 1. Valores de referencia en embarazadas normales*

Fosfatasa alcalina	150 – 450 UI/l
GOT	Hasta 32 UI/l
GPT	Hasta 32 UI/l
Colesterol	160 – 280 mg/dl
Bilirrubina total	Hasta 1.0 mg/dl
Gamma - GT	7 - 32 UI/l

* Valores de Referencia de la Maternidad Sardá (1997; datos no publicados).

Resultados

El estudio incluyó 65 pacientes enviadas para el control de la rutina del tercer trimestre que no presentaban patología previa. De esas 65 embarazadas, 40 cumplieron con la totalidad de los criterios bioquímicos de normalidad luego de realizadas todas las determinaciones. Las edades gesta-

Tabla 2: Parámetros bioquímicos en embarazadas normales del Tercer Trimestre (H.M.I. R. Sardá, 1999, n= 40)

Parámetro Bioquímico	Media	DS	ES	5° Perc.	95° Perc.
Edad Gestacional (semanas)	32.1	12.9	0.47	28.2	37.6
FA (UI/l)	294	92.9	14.7	177	472
GOT (UI/l)	15.2	3.4	0.54	10.5	21.5
GPT (UI/l)	14.8	5.7	0.90	10	26
Colesterol Total (mg/dl)	224	30.3	4.8	177	270
Bilirrubina Total (mg/dl)	0.70	0.07	0.01	0.60	0.82
Gamma- GT (UI/l)	17.5	5.1	0.81	10	26
Ac. Biliares (umol/l)	3.0	1.7	0.27	1.0	6.1

cionales estaban comprendidas entre 28 y 39 semanas de gestación (tercer trimestre). La edad gestacional fue calculada combinando la fecha de última menstruación (FUM) y ecografía precoz.

En la *Tabla 1* se exhiben los Valores de Referencia para el tercer trimestre de los parámetros analizados: fosfatasa alcalina, GOT, GPT, bilirrubina total, gamma-GT y colesterol total.

En la *Tabla 2* se muestran los valores bioquímicos en la muestra de 40 embarazadas normales estudiadas, incluyendo la determinación de ácidos biliares en esas mismas pacientes.

En la *Figura 1* se puede observar la distribución de los casos estudiados según la edad gestacional, siendo ésta gaussiana o normal, mostrando un leve sesgo positivo.

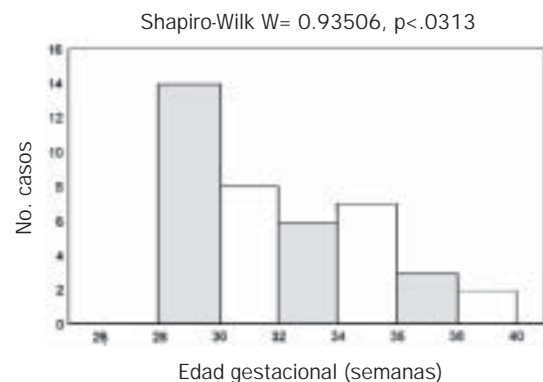
La *Figura 2* muestra la distribución de los valores de ácidos biliares (en $\mu\text{mol/l}$), siendo su mediana de 2,65 $\mu\text{mol/l}$ (rango 0,7-6,5).

Al relacionar los valores de los ácidos biliares con la edad gestacional se halló un coeficiente de correlación de Pearson muy bajo ($r: 0,20$) y estadísticamente no significativo ($p: 0,216$) además de una gran dispersión de los valores a través del rango de edades gestacionales (*Figura 3*). El coeficiente de determinación ($R^2: 4,0\%$) nos informa que es escasísima la contribución de la edad gestacional a la variabilidad de los valores de ácidos biliares.

Discusión

Aunque la función hepática es habitualmente normal en la gestación, las hepatopatías se presentan en 1 de cada 10 embarazos, por lo cual el

Figura 1. Distribución de la edad gestacional (Sardá 1999; n= 40)



primer paso para interpretar los resultados de laboratorio consiste en diferenciar normalidad de anormalidad.

Dado que durante la gestación ocurren cambios hepáticos fisiológicos, debe delimitarse una apropiada línea de corte para distinguir entre una verdadera enfermedad hepática de las variaciones normales de la función hepática. Por otra parte debe quedar claro que no toda embarazada que presenta cambios en su perfil bioquímico hepático sufre una hepatopatía.

Por esta razón estimamos los valores de referencia para nuestro laboratorio de los parámetros de origen hepático correspondientes al tercer trimestre de embarazo, (*Tabla 2*).

Como se puede observar en la *Tabla 1*, el cambio más significativo en los valores de referencia de la embarazada con respecto a la no gestante se

Figura 2. Distribución de los ácidos biliares (Sardá 1999; n= 40)

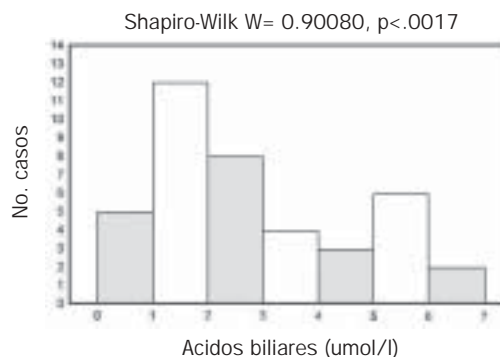
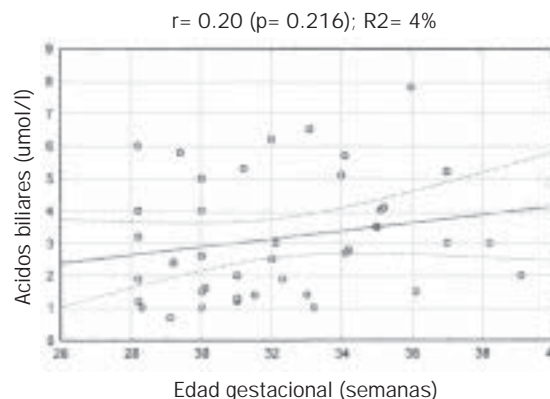


Figura 3. Recta de regresión (y su IC 95%) de ácidos biliares sobre la edad gestacional. (Sardá 1999; n= 40)



presenta en la actividad de la fosfatasa alcalina sérica, la cual aumenta progresivamente en la última mitad de la gestación.

La fosfatasa alcalina es a menudo considerada una enzima hepática, pero el exceso en la última parte del embarazo se origina en la placenta en desarrollo.

Los niveles séricos de Fosfatasa Alcalina no han sido considerados como un buen parámetro auxiliar en el diagnóstico de la colestasis gravídica y esta baja sensibilidad puede deberse a una utilización inadecuada de los valores de referencia, razón por la cual trabajamos con valores propios calculados y usados corrientemente en nuestro laboratorio.

Conclusiones

Debido a que la fisiopatología de la colestasis intrahepática del embarazo está aún sin resolver, las terapias han sido empíricas y las controversias sobre el tratamiento y seguimiento continúan en discusión, consideramos el establecimiento de los valores de referencia de los ácidos biliares séricos para nuestra población como de gran utilidad y que los mismos constituyen un paso fundamental para el correcto manejo de las hepatopatías de la gestación.

Bibliografía

1. Reyes H. Review: Intrahepatic cholestasis. A puzzling disorder of pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12: 211-6.
2. Reyes H. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *An Estrogen Related Disease. Sem Liver Dis* 1993; 13: 289-301.
3. Meng LJ, Reyes H, Palma J, Hernández I, Ribalta J, Sjoval J. Profiles of bile acids and progesterone metabolites in urine and serum of women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 1997; 27: 346-57.
4. Reyes H, Ribalta J, González MG et al. Sulfobromophthalein clearance tests before and after ethinil estradiol administration in men and women with familiar histories of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterol* 1981; 81:226-31.
5. Reyes-Romero MA: Are changes in expression of actin genes involved in estrogen-induced cholestasis? *Med Hypothes* 1990; 32: 39-43.
6. Davidson KM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Seminars in Perinatology*,1998; 22: 104-11.
7. The Committee on Enzymes of the Scandinavian Society for Clinical Chemistry and Clinical Physiology. *Scand J Clin Lab Invest* 1974; 33: 291-306.
8. IFCC- *Clin. Chem Acta* 105. 1980. 147F.
9. Trinder P *Ann. Clin. Biochem* 1969 6, 24 .
10. IFCC-J. *Clin Chem. Clin. Biochem* 1983 21:633.
11. Mashige F, Tanaka N, Maki A, Kamei S, Yamanaka M *Clin Chem* 1981; 27: 1352-56.