

INTERVALOS DE REFERENCIA PARA PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS Y ANALITOS DE QUÍMICA CLÍNICA EN EMBARAZADAS DEL HOSPITAL MATERNO PROVINCIAL “DR. RAÚL FELIPE LUCINI”

Córdoba EA¹; Monte DA²; Palma G³; Broilo RM⁴; Pacheco AB⁵

RESUMEN

Introducción: Es de vital importancia contar con valores de referencia en embarazadas, que permitan aumentar la confiabilidad de las decisiones médicas. En este trabajo se establecieron los intervalos de referencia (IR) para algunos analitos de química clínica y parámetros hematológicos en embarazadas considerando los trimestres de gestación.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio observacional, transversal y analítico. Se incluyeron 471 embarazadas. Se excluyeron pacientes con estados fisiopatológicos, enfermedades maternas metabólicas, genéticas e infecciosas, uso de drogas, con enfermedades sistémicas u otras afecciones, y pacientes con hemoglobina menor a 110 g/L para las determinaciones hematológicas. Los IR se establecieron siguiendo las recomendaciones de la Guía C28 A3 de la *Clinical Laboratory and Standard Institute (CLSI)*. **Resultados:** Los IR hallados para analitos de química clínica fueron: ácido úrico (1,8-4,8) mg/dL, urea (8-25,5) mg/dL, creatinina (0,32-0,60) mg/dL, fosfatasa alcalina (35-110) U/L para primer y segundo trimestre y (60-250) U/L para tercer trimestre. Los IR del perfil lipídico para primer, segundo y tercer trimestre de gestación respectivamente fueron: colesterol (115-215) mg/dL, (145-300) mg/dL y (170-320) mg/dL, triglicéridos (50-180) mg/dL, (80-290) mg/dL y (110-360) mg/dL, LDL-Colesterol (45-135) mg/dL, (80-210) mg/dL y (100-250) mg/dL, HDL-Colesterol (35-90) mg/dL en los tres trimestres. Para parámetros hematológicos: leucocitos (6,28-14,40) x10⁹/L, eritrocitos (3,67-4,88) x10¹²/L, hemoglobina (110-141) g/L, hematocrito (0,33-0,42) L/L, volumen corpuscular medio (78,1-94,7) fL, hemoglobina corpuscular media (25,5-31,7) pg, concentración de hemoglobina corpuscular media (316-346) g/L, amplitud de distribución eritrocitaria (12,1-14,9) %, reticulocitos absolutos (40-120) x10⁹/L, reticulocitos porcentuales (0,9-2,8) %, plaquetas (173-398) x10⁹/L y volumen plaquetario medio (8,9-12,7) fL. **Conclusiones:** Establecer IR para parámetros hematológicos y analitos de química clínica en embarazadas que asisten a nuestra institución, permite mejorar la calidad en la atención, pudiendo definir con mayor seguridad la toma de una decisión médica.

Palabras Clave: embarazo, intervalos de referencia, analitos de química clínica, parámetros hematológicos.

¹Bioquímica. Servicio de Laboratorio – Hospital Materno Provincial “Dr. Raúl Felipe Lucini” - Córdoba - Argentina.

²Bioquímica. Servicio de Laboratorio – Hospital Municipal San Francisco del Chañar – San Francisco del Chañar - Córdoba Argentina.

³Bioquímica especialista en perinatología. Servicio de Laboratorio – Hospital Materno Provincial “Dr. Felipe Raúl Lucini” – Córdoba - Argentina.

⁴Bioquímica especialista en perinatología. Servicio de Laboratorio – Hospital Materno Provincial “Dr. Felipe Raúl Lucini” – Córdoba - Argentina.

⁵Bioquímica magister en Ingeniería de calidad. Especialista en perinatología. Servicio de Laboratorio – Hospital Materno Provincial “Dr. Felipe Raúl Lucini” – Córdoba - Argentina.

✉ Elda Córdoba
elguca87@gmail.com

BIOQUINFORMA DIGITAL

Publicación on-line del Colegio de Bioquímicos de la Provincia de Córdoba (ISSN: 2344-9926)

INTRODUCCIÓN

La misión fundamental del laboratorio clínico es proporcionar información que contribuya a la prevención, diagnóstico, pronóstico y seguimiento de las enfermedades¹. Una de las exigencias que debe cumplir el laboratorio es proveer IR para la población que atiende, siendo el embarazo una condición especial que requiere particularmente la determinación de dichos intervalos².

Los intervalos de referencia deben ser calculados para cada población en particular, ya

que dependen de múltiples factores: la edad, la genética, la raza, los estilos de vida y ambientales; además del método analítico con que son evaluados y el equipo que se utilice para la medición³.

Un valor de referencia se define como el resultado analítico obtenido en un individuo de referencia. Este individuo es una persona que pertenece a la comunidad a la que sirve el laboratorio en cuestión, y que se caracteriza fundamentalmente por poseer un estado de salud definido por el propio investigador, no un estado de salud "absoluto"⁴. Este concepto fue formulado por el Expert Panel de la *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory (IFCC)*.

Los resultados de una prueba de laboratorio y, en general de cualquier prueba diagnóstica, no tienen valor por sí mismos y sólo cuando se comparan con otros datos se convierten en información^{5,6}.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la *IFCC*, a través de sus comisiones técnicas, mantienen la divulgación y evaluación en materia de control de calidad en laboratorios clínicos⁷ teniendo como referencia la Norma ISO 15189:2014, la cual señala en su apartado de IR biológicos o valores de decisión clínica, que «el laboratorio debe definir los IR biológicos, debe documentar el fundamento de los mismos y debe comunicar esta información a los usuarios; también indica que cuando un IR biológico ya no sea pertinente para la población objeto del servicio, se deben hacer los cambios apropiados y comunicárselos a los usuarios». Por otra parte, establece que «cuando el laboratorio cambia un procedimiento analítico o pre analítico, debe revisar los IR»⁷⁻⁸.

Los fabricantes de reactivos en general no brindan datos de IR para parámetros bioquímicos en el embarazo, por lo que el laboratorio debe establecer los mismos considerando los trimestres de gestación. Esto colabora con el equipo médico en la distinción de cambios fisiológicos o eventualmente patológicos que puedan ocurrir.

El objetivo de este estudio ha sido determinar los IR para analitos de Química Clínica y parámetros hematológicos en embarazadas que se atienden en el Hospital Materno Provincial.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, transversal y analítico entre los meses de enero y junio del 2016. Se determinaron los IR a partir de los resultados de laboratorio de embarazadas que acudieron por consultorio externo al Servicio de Laboratorio del Hospital Materno Provincial "Dr. Raúl Felipe Lucini" para realizarse los controles prenatales correspondientes.

Se estableció una lista apropiada de variaciones biológicas e interferencias analíticas a partir de la revisión bibliográfica científica y médica. Teniendo en cuenta estos aspectos, se diseñó un cuestionario para la recolección de los datos y toma de muestra. Se excluyeron del estudio a gestantes con cualquiera de las siguientes condiciones: gestación múltiple, infecciones intrauterinas como rubeola, citomegalovirus, herpes simplex, VIH, sífilis, toxoplasmosis, chagas; enfermedades crónicas como diabetes, desorden hipertensivo, cáncer, lupus eritematoso sistémico (LES), anemia previa al embarazo o hemoglobina menor a 110 g/L, anemia hemolítica autoinmune (AHAI), púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), síndrome antifosfolípido (SAF), neutropenia autoinmune, enfermedad tiroidea, hiper/hipoparatiroidismo, nefropatía, cardiopatía, hepatopatía, dislipemia. También se excluyeron pacientes con posibles complicaciones como amenaza de aborto, parto prematuro, enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo, sangrado, retraso del crecimiento intrauterino, historia de uso de alcohol, tabaco y otras sustancias tóxicas, o que estuvieran bajo tratamiento con: anticonvulsivantes, AAS/indometacina, diuréticos, zidovudina y/o corticoides.

Las pacientes fueron abordadas a las 7:00 am, mientras esperaban su turno para la extracción de sangre. Se les explicó el objetivo del trabajo, la importancia de determinar valores de referencia propios en la población de embarazadas y se les solicitó firmar consentimiento. El investigador a cargo controló que el pedido médico incluyera los parámetros a evaluar, determinó si las embarazadas cumplían con las condiciones para participar del estudio teniendo en cuenta los criterios de exclusión.

Se analizaron los datos de 471 pacientes. La metodología seguida en este estudio se basó en los lineamientos de la *IFCC* para la determinación de los intervalos de referencia en el laboratorio clínico: Guía C28 A3 de la *Clinical*

and Laboratory Standards Institute (CLSI)⁹. El tamaño muestral fue el indicado en la guía, para cada uno de los trimestres evaluados.

Los datos se resguardaron en una planilla Excel® protegida, de acceso exclusivo a los integrantes del equipo de investigación. Este trabajo fue aprobado por el Comité de Capacitación, Docencia e Investigación de nuestra institución.

Para el estudio de parámetros hematológicos se recolectaron 2.5 ml de sangre venosa en tubos que contenían 20 µL de ácido etilendiaminotetraacético tripotásico (EDTA K3) como anticoagulante. Se procesaron las muestras en un autoanalizador Sysmex XT 2000i con reactivos Roche®. Se analizaron los siguientes parámetros: recuento de leucocitos, recuento de eritrocitos, hemoglobina (Hb), hematocrito (Hto), volumen corpuscular medio (VCM), hemoglobina corpuscular media (HCM), concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM), amplitud de distribución eritrocitaria (ADE), recuento de reticulocitos absolutos, reticulocitos porcentuales, recuento de plaquetas y volumen plaquetario medio (VPM).

Para el estudio de los analitos de química clínica se recolectaron 2.5 ml de sangre en tubos con heparina y se procesaron en un autoanalizador Cobas c311 con reactivos Roche®. Se determinaron los siguientes analitos: ácido úrico, urea, creatinina, fosfatasa alcalina y perfil lipídico (Colesterol Total, HDL-Colesterol, LDL-Colesterol, Triglicéridos). El control de la calidad analítica se ajusta a los protocolos del servicio de laboratorio, cuyos requerimientos son evaluados de manera permanente mediante el análisis de precisión (Control de Calidad Interno) y exactitud (Programa de Aseguramiento Externo de la Calidad ProgBA y Programa Interlaboratorio Insight de Roche).

Para llevar adelante este proyecto no fue necesario contar con un presupuesto adicional ya que la cuantificación de los valores de referencia fue obtenida de las pruebas analíticas que habitualmente se realizan en este laboratorio.

El análisis estadístico se realizó por métodos no paramétricos tal como lo recomienda la IFCC. Se establecieron los IR para un nivel de confianza del 95% a partir de los límites superior e inferior estimados como los percentilos 2,5 y 97,5 de la distribución de resultados para la población de referencia. La exclusión de valores atípicos permitió obtener IR fiables¹⁰, por lo que

previamente se empleó el algoritmo de Dixon para la identificación de dichos valores (outliers). Para decidir la partición de los valores de referencia por trimestre de gestación, se utilizó el método estadístico de Harris y Boyd. El análisis estadístico se realizó con el programa InfoStat®

RESULTADOS

Se determinaron los IR para parámetros hematológicos en 371 embarazadas resultantes de aplicar los criterios de inclusión/exclusión a la muestra inicial.

Se muestra en la **Tabla 1** el número de pacientes y la edad gestacional (EG) en semanas por trimestres de gestación. Los IR obtenidos se presentan en la **Tabla 2**. En base al criterio de Harris y Boyd, no correspondió particionar los IR para parámetros hematológicos por trimestre de gestación en nuestra población de embarazadas. Para los analitos de química clínica se evaluaron un total de 471 pacientes embarazadas, de las cuales 128 corresponden al primer trimestre, 150 al segundo trimestre y 193 al tercer trimestre de gestación. La distribución de la EG en semanas expresada en mediana (25th-75th) se muestra en la **Tabla 3**. Los IR establecidos para los analitos de química clínica se presentan en la **Tabla 4**. En base a la estadística realizada, no se particionó por trimestre de gestación los IR para ácido úrico, urea y creatinina. En cambio, para fosfatasa alcalina se estableció un IR para 1^{er} y 2^{do} trimestre, y otro diferente para el 3^{er} trimestre. Respecto al perfil lipídico, se obtuvieron IR particionados en los tres trimestres de gestación para colesterol, triglicéridos y LDL-colesterol. Para HDL-colesterol no fue necesario particionar por trimestre de gestación.

El criterio de Harris y Boyd es esencialmente un test paramétrico de comparación de medias basado en la normal donde se define al estadístico z. Por lo tanto, se realizó la transformación logarítmica de los datos antes del análisis. Se obtuvo el z muestral para la diferencia de medias y se calculó el z crítico. En aquellos casos donde el z muestral fue mayor al z crítico se realizó la partición. Además, el cociente entre la desviación estándar (ds) de cada distribución fue mayor a 1,5 para aceptar la partición.

DISCUSIÓN

Los IR para hemoglobina y hematocrito fueron (110-141) g/L y (0,33-0,42) L/L respectivamente. La OMS publicó recomendaciones de niveles de Hb para diagnosticar anemia, incluyendo un corte de Hb de 110 g/L para las mujeres embarazadas. Se reconoce que la Hb cae aproximadamente 5 g/L durante el segundo trimestre del embarazo, pero no hay recomendaciones actuales de la OMS para las definiciones de anemia por trimestre¹¹. Este fue uno de los criterios de exclusión utilizado en este trabajo, ya que en nuestra institución toda paciente embarazada con Hb menor de 110 g/L es considerada anémica en cualquier trimestre de gestación.

En el trabajo publicado por Klajnbard y col.¹² se establecieron IR de Hb y Hto antes del parto de (109-147) g/L y (0.30-0.42), respectivamente. De Paoli y col.¹³ observaron en su trabajo, una disminución significativa de hemoglobina y hematocrito del primero al segundo trimestre con un incremento significativo del segundo al tercer trimestre, considerándolo como un reflejo de los cambios fisiológicos en un embarazo normal. Akinbami y col.¹⁴ encontraron en su investigación en el año 2013, una disminución progresiva de Hb desde el primer al tercer trimestre. Estos investigadores plantearon que se necesita más hierro para satisfacer las necesidades de crecimiento fetal. La progesterona y los estrógenos que son secretados por la placenta durante el embarazo causan la liberación de renina por los riñones, la cual estimula el sistema renina-angiotensina-aldosterona, conduciendo a la retención de sodio y al aumento del volumen plasmático. Este aumento es relativamente mayor que el aumento de la masa de glóbulos rojos, lo que resultaría en una disminución de la Hb materna y por lo tanto en la anemia fisiológica que se produce durante el embarazo. A pesar de la hemodilución fisiológica, el volumen plasmático aumenta a un ritmo más lento al final del embarazo induciendo un ligero aumento del hematocrito, tal como observaron De Paoli y col.¹³. En los trabajos realizados por Casella y col.¹⁵ y por Canalejo y col.¹⁶, ambos publicados en el año 2007 en la ciudad de Buenos Aires, se observó que tanto la hemoglobina como el hematocrito tuvieron un descenso significativo entre el primer y tercer trimestre. Vieron que la disminución de Hb fue de 2,2% del primer al segundo trimestre de embarazo y que del

segundo al tercero fue de 1,5%, tal como lo esperaban. Por lo tanto, concluyeron en que un descenso mayor podría indicar alguna causa de anemia, que sería necesario estudiar en colaboración con el obstetra.

Con respecto a los eritrocitos, el IR establecido fue (3,67-4,88) $\times 10^{12}/L$ para los tres trimestres de gestación. Klajnbard y col.¹² también observaron valores estables de glóbulos rojos durante el embarazo, en contraste con los resultados reportados por otros trabajos. Canalejo y col.¹⁶ al igual que De Paoli y col.¹³ obtuvieron una disminución significativa de eritrocitos entre el primer y el tercer trimestre, relacionada con la mayor expansión plasmática con respecto a la de la masa globular, que se produce durante la gestación.

Los índices eritrocitarios son parámetros que no se alteran con la hemodilución por lo que son útiles para diferenciar la deficiencia de hierro de otras causas de anemia¹⁷. Al igual que lo publicado por Canalejo y col.¹⁶ los índices hematimétricos VCM, HCM, CHCM y ADE no tuvieron variación significativa entre los trimestres. En el trabajo realizado por Casella y col.¹³ sí se observaron variaciones, principalmente en el VCM que disminuyó hacia el tercer trimestre, y en el ADE que aumentó. Esto indicaría una alteración en la síntesis de hemoglobina cuya causa más frecuente en el embarazo es la deficiencia de hierro. Es conveniente mencionar que en nuestro grupo de embarazadas no anémicas con Hb ≥ 110 g/L se presentaron microcitos e hipocromía, lo cual puede reflejar una deficiencia de hierro incipiente.

Los IR obtenidos para reticulocitos absolutos y reticulocitos porcentuales fueron (40-120) $\times 10^9/L$ y (0,9-2,8) % respectivamente. Las diferencias halladas entre nuestro trabajo y la bibliografía se pueden deber a que la mayoría de nuestras pacientes están suplementadas con hierro.

La leucocitosis que ocurre durante el embarazo, se debe al estrés fisiológico inducido por el mismo¹⁸. Se habla entonces de leucocitosis fisiológica del embarazo cuando el valor absoluto de glóbulos blancos no supera los 12.000 /mm³ y se presenta principalmente en el tercer trimestre. En el estudio de Klajnbard y col.¹² se observó que los leucocitos alcanzaron su máximo valor en el momento del parto con un IR de (8,2-25,8) $\times 10^9/L$; la ausencia de complicaciones en el mismo, dificultaría el uso de este parámetro como marcador de infección.

Valores similares encontraron García Chacón y col. en un trabajo donde los leucocitos alcanzaron un valor de $25,0 \times 10^9/L$; si bien la causa y el objetivo de este incremento se desconocen, los autores han señalado una relación con los estrógenos¹⁹. Deng y col. determinaron en un trabajo realizado en China en el año 2014 un IR de $(3.42-15.69) \times 10^9/L$ antes del parto²⁰. En nuestro caso, el IR obtenido fue de $(6,28-14,40) \times 10^9/L$. Se puede observar que no hubo coincidencia entre la bibliografía consultada.

La inclusión del recuento plaquetario conduce a la identificación de mujeres asintomáticas y aparentemente sanas con trombocitopenia, resultado de una disminución de la sobrevivencia plaquetaria asociada con la activación del sistema de coagulación²¹. El IR obtenido fue $(173-398) \times 10^9/L$. Al igual que en el estudio de Canalejo y col.¹³ no hubo cambios significativos del primero al tercer trimestre de gestación. Chandra y col.¹⁸ señalaron en su investigación que el recuento de plaquetas disminuye durante el embarazo, particularmente en el tercer trimestre, proceso denominado trombocitopenia gestacional. El estudio realizado por Akinbami y col.¹⁴ informó una reducción gradual en el recuento de plaquetas a medida que avanzaba el embarazo, lo que también es coincidente con el estudio de Klajnbard y col.¹². Para el volumen plaquetario medio obtuvimos un IR de $(8,9-12,7)$ fL.

El embarazo afecta también a todos los aspectos de la fisiología renal. La hemodinámica renal y sistémica en la embarazada está modificada debido a una expansión del volumen plasmático y vasodilatación. Durante el embarazo se pierden aminoácidos y vitaminas hidrosolubles por la orina, en mayor cantidad que en las mujeres no gestantes²². En el caso de la creatinina el IR hallado fue $(0,32-0,60)$ mg/dl sin poder particionar por trimestre. Este intervalo es más bajo, comparado al de mujeres no gestantes. Esto coincide con la bibliografía consultada. En el trabajo "Cambios en las variables hematológicas y bioquímicas durante la gestación en mujeres eutróficas" el IR encontrado es $(0,49-0,72)$ mg/dl²³.

En gestaciones normales, las concentraciones séricas de ácido úrico disminuyen en 25 a 35% como consecuencia de la expansión de la volemia, incremento del flujo sanguíneo renal, velocidad de filtración glomerular y por la acción uricosúrica del estrógeno. Sin embargo, hacia el

final de la gestación las concentraciones séricas de ácido úrico aumentan hasta alcanzar valores similares a los de las mujeres no embarazadas. Este incremento puede deberse a la producción fetal aumentada, a la disminución de la fracción unida a la albúmina y a la menor cantidad de excreción renal^{24,25}. El IR hallado para ácido úrico fue $(1,8-4,8)$ mg/dl, sin poder particionar por trimestres. En el trabajo realizado por Corominas y col. se determinaron los siguientes IR para ácido úrico (mg/dl) en gestantes normotensas en base a las semanas de gestación: 2.6 ± 0.7 (4 a 14.9 semanas), 2.8 ± 0.6 (15 a 24.9 semanas), 3.2 ± 0.7 (25 a 34.9 semanas), 3.5 ± 0.7 (35 semanas a término). Estos valores fueron significativamente menores que los establecidos para mujeres no embarazadas. Hacia la mitad del embarazo siguieron una curva con una leve disminución, pero manteniéndose entre 2.5 y 3.5 mg/dl²⁶. Nosakhare O Enaruna y col. definen un IR para ácido úrico de (4.3 ± 0.9) mg/dl en gestantes normotensas²⁷. Gilberto Kac y col. encontraron $(0,9-1,9)$ mg/dl, $(1,9-2,4)$ mg/dl, $(2,4-4,6)$ mg/dl para el primer, segundo y tercer trimestre respectivamente, sin encontrar diferencias significativas entre el primer y segundo trimestre²⁸. Los IR de los distintos trabajos tienen la misma tendencia, son más bajos comparados con mujeres no gestantes.

También es importante contar con un valor de referencia para fosfatasa alcalina (FAL) ya que se produce un aumento fisiológico propio del embarazo. Esta se encuentra presente en varios tejidos, incluyendo al hígado, hueso, riñón, intestino y placenta²⁹. El aumento de la FAL en el embarazo se debe al incremento de la isoenzima placentaria³⁰. Briozzo y col. determinaron un IR de $(60-199)$ UI/L para FAL sérica en embarazadas del tercer trimestre². En nuestro trabajo el IR fue de $(35-110)$ mg/dL para el primer y segundo trimestre. Sin embargo, hubo diferencias significativas del primer y segundo trimestre respecto al tercero, donde el IR hallado fue $(60-250)$ mg/dL. El IR para el tercer trimestre fue el esperado, teniendo en cuenta que en esa fase del embarazo se suma la fracción placentaria. Esto guarda relación con la movilización del calcio de los huesos maternos para brindar material para la calcificación esquelética del feto en crecimiento³⁰.

En relación a los lípidos, en este trabajo se observó un aumento en los IR pudiendo particionar por trimestre el colesterol, triglicéridos y LDL-Colesterol, no así HDL-Colesterol. El

incremento de lípidos es fisiológico durante el embarazo y en su mayor parte se debe a variaciones hormonales. Este aumento aporta a la madre una fuente energética valiosa, tanto para el mantenimiento de su metabolismo basal, como para favorecer el desarrollo del feto, quien necesitará de fuentes lipídicas para la construcción de sus membranas celulares³¹. Según el trabajo de De Paoli, Azuaje y Henríquez el valor promedio y desviación estándar de triglicéridos y colesterol en el tercer trimestre del embarazo por encima del límite superior de la normalidad para una mujer no gestante son aceptables para una mujer embarazada²³. Los IR hallados para triglicéridos fueron (101±53) mg/dl; (172±84) mg/dl; (208±73) mg/dl para el primer, segundo y tercer trimestre respectivamente. Para colesterol (179±32) mg/dl; (228±39) mg/dl; (256±45) mg/dl en el primer, segundo y tercer trimestre respectivamente.

Durante el transcurso de la gestación se incrementan las concentraciones de lípidos y lipoproteínas³². En el trabajo de Fritz y col. los IR son más altos que los de nuestra población, pudiendo deberse a una cuestión nutricional, para colesterol (224-257) mg/dl ; (310-338) mg/dl; (331-369) mg/dl en el primer, segundo y tercer trimestre respectivamente; para triglicéridos (135-163) mg/dL; (206-240) mg/dL; (283-326) mg/dL en el primer, segundo y tercer trimestre respectivamente; para LDL-Colesterol (133-159) mg/dL; (197-226) mg/dl; (211-248) mg/dL en el primer, segundo y tercer trimestre respectivamente; para HDL-Colesterol (32-41) mg/dL; (41-51) mg/dL; (40-49) mg/dL en el primer, segundo y tercer trimestre respectivamente.

En el trabajo de Landazuri y col. los IR hallados con sus desviación estándar fueron: triglicéridos (128±89) mg/dL; (239±130) mg/dL; (305±169) mg/dL en el primer, segundo y tercer trimestre respectivamente; para colesterol total (180±71) mg/dL; (236±73) mg/dL; (270±108) mg/dL; para LDL (124±69) mg/dL; (158±78) mg/dL; (185±103) mg/dL aumentaron trimestre a trimestre, mientras las HDL, descendieron (31±13) mg/dL; (30±13) mg/dL; (26±10) mg/dL. Las diferencias en las variables fueron estadísticamente significativas trimestre a trimestre (todos las $p < 0,001$)³³. En la bibliografía consultada se manifiesta la tendencia de un aumento de los valores del perfil lipídico, conforme avanza el embarazo.

La comparación de resultados con otros trabajos encontrados fue dificultosa por dos razones: por

un lado, el establecimiento de nuestros valores de referencia se realizó siguiendo las recomendaciones de la guía C28 A3 de la *CLSI*, a diferencia de la mayoría de los trabajos consultados que expresan sus resultados en media±desviación estándar. Por otro lado, las publicaciones sobre IR en embarazadas en Latinoamérica, son escasas.

Establecer IR para parámetros hematológicos y analitos de química clínica en embarazadas que asisten a nuestra institución, permite mejorar la calidad en la atención, pudiendo definir con mayor seguridad la toma de una decisión médica.

AGRADECIMIENTOS

A nuestras familias por su apoyo incondicional durante este tiempo.

A nuestras instructoras que nos enseñaron, ayudaron, escucharon, aconsejaron y guiaron en este proceso de formación.

A nuestra amiga y compañera Ana Belén Pacheco por su valiosa ayuda en cada momento de consulta. Gracias por todas tus enseñanzas.

A todos los compañeros del Servicio de Laboratorio del Hospital Materno Provincial con los que compartimos estos años de aprendizaje continuo y quienes apoyaron este trabajo desde el primer día.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Rodríguez Ravelo M.A, Marcel E.A.. Las variables preanalíticas y su influencia en los resultados de laboratorio clínico. *RevMexPatolClin*, 2007; 54(4): 159-167.
2. Briozzo G, Perego M.del C, Moirón M.del C. Fosfatasa Alcalina: valores de referencia en la paciente embarazada. *Bioquímica y Patología Clínica*, 2008; 72(1): 32-36.
3. Sanchez Rodríguez M.A. Valores de referencia o valores de corte clínico: ¿Qué criterio tomar en el laboratorio clínico actual? *Bioquímica*, 2007; 32(2): 37-38.

4. Solberg HE. A guide to IFCC recommendations on reference values. *Journal of the International Federation of Clinical Chemistry/IFCC*, 1993; 5(4): 162-165.
5. Cadenas J, Araujo L, Labrador Z, Peña J. Valores de referencia pediátricos para los parámetros bioquímicos glucosa y fosfatasa alcalina en una escuela rural del estado Mérida, Venezuela. *Revista de la Facultad de Farmacia*, 2005; 47(2): 5-10.
6. Larsson A, Palm M, Hansson L.O., Axelsson, O. Reference values for clinical chemistry tests during normal pregnancy. *An International Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2008; 115(7): 874-81.
7. González de la Presa B, Canalias-Reverter F, Esteve-Poblador S, GellaTomás FJ, Izquierdo-Álvarez S, López-Martínez RM et al. Procedimiento para la transferencia y revisión de intervalos de referencia biológicos. *Revista del Laboratorio Clínico*. 2017; 10 (2): 91-99.
8. Norma Internacional IRAM-ISO 15189:2014 "Laboratorios Clínicos. Requisitos para la calidad y la competencia".
9. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Guía C28 A3.
10. Ozarda, Y. Reference intervals: current status, recent developments and future considerations. *Biochemia Medica*, 2016; 26(1): 5-16.
11. Sinclair, L.; Hall, S.; Badrick, T. A survey of Australian haematology reference intervals. *Pathology*, 2014; 46(6): 538-543.
12. Klajnbard, A.; Szecsi, P.B.; Colov, N.P.; Andersen, M.R.; Jorgensen, M.; Bjorngaard, B.; Barfoed, A.; Haahr, K.; Stender, S. Reference intervals during pregnancy, delivery and the early postpartum period. *ClinChem Lab Med*, 2010; 48(2): 237-248.
13. De Paoli, I.R.; Sánchez, A.A.; Pérez, G.H. Cambios en las variables hematológicas y bioquímicas durante la gestación en mujeres eutróficas. *AnVenezNutr*, 2002; 15(1): 11-17.
14. Akinbami, A.A.; Ajibola, S.O.; Adewunmi, A.A.; Dosunmu, A.O.; Adediran, A.; Osunlalu, V.O.; Osikomaiya, B.I.; Ismail, K.A. Hematological profile of normal pregnant women in Lagos, Nigeria. *International Journal of Women's Health*, 2013; 5: 227-232.
15. Casella, A.; Jelen, A.M.; Canalejo, K.; Aixalá, M. Valores de referencia de la serie eritroide con tecnología del siglo XXI en embarazadas. Prevalencia de anemia. *Acta BioquímClínLatinoam* 2007; 41(1): 47-50.
16. Canalejo, K.; Tentoni, J.; Aixalá, M.; Jelen, A.M. Valores de referencia del hemograma en embarazadas, con tecnología actual. *Bioquímica y Patología Clínica*, 2007; 71(2): 52-54.
17. Barba Oropeza F.; Cabanillas Gurrola J.C. Factores asociados a la anemia durante el embarazo en un grupo de gestantes mexicanas. *Archivos en medicina familiar*, 2007; 9(4): 170-175.
18. Chandra, S.; Tripathi, A. K.; Mishra, S.; Amzarul, M.; Vaish, A. K. Physiological changes in hematological parameters during pregnancy. *Indian J HematolBloodTransfus*, 2012; 28(3): 144-146.
19. García Chacón S.; Torres Luque L.; Torres Luque G. Control de los informes hematológicos y diferencias según el nivel de práctica de actividad física en la mujer gestante. *Scientia*, 2011; 16(2): 108-117.
20. Deng, Q.; Deng, L.; Chen, C.; Meng, S.; Pan, Y.; Chang, Q. Reference Intervals of Hematological Variables for Healthy Antepartum and Postpartum Women. *Obstetrics&Gynecology International Journal*, 2014; 1(3).
21. Hurtado Monroy, R.; García Frade, L.F. Alteraciones Hematológicas Durante el Embarazo. *Anestesia en México* 2008; 20(2): 75-84.
22. Mc Govern E, Moss H, Taylor A, Bjornsson S, Pell J. Factors affecting the use of folic acid supplements in pregnant women in Glasgow. *Brit J Gen Pract*. 1997;47:6357.
23. Rached De Paoli I, Azuaje A, Henriquez G. Cambios en las variables hematológicas y bioquímicas durante la gestación en mujeres eutróficas. *AnVenezNutr* 2002;15:11-7.
24. Laughon SK, Catov J. First trimester uric acid and adverse pregnancy outcomes. *Am J Hypertens* 2011;24:489-495.
25. Alcalino H, Greig D, Castro P, Verdejo H, Mellado R, García L, Díaz-Araya G, Quiroga C, Chiong M, Lavandero S. Ácido úrico: una molécula con acciones paradójicas en la insuficiencia cardiaca. *Revmed Chile* 2011;139:505-515.
26. Ana I. Corominas^{1, 2}, Silvia M. Balconi¹, Mario Palermo¹, Bernardo Maskin¹, Alicia E. Damiano. niveles de ácido úrico sérico y riesgo de desarrollar preeclampsia. *medicina (Buenos Aires)* 2014; 74: 462-471.
27. Enaruna NO, Idemudia JO, Aikoriogio PI. Serum lipid profile and uric acid levels in preeclampsia in University of Benin Teaching Hospital. *NigerMed J* 2014;55:423-7.

28. Gilberto Kac, PhD, Roberta H. Mendes, PhD, Dayana R. Farias, MSc, Ilana Eshriqui, Graduate, Fernanda Rebelo, MSc, Camila Benaim, Graduate, Ana Amélia F. Vilela, MSc, Natália S. Lima, PhD, Wilza A.F. Peres, PhD, and Gil F. Salles, MD. Hepatic, Renal and Inflammatory Biomarkers are Positively Associated with Blood Pressure Changes in Healthy Pregnant Women: A Prospective Cohort.
29. Fernandez Daza, Y.; Fernandez Juan, E.; Moreno Mejia, Y.; Moreno Mejia, M. Diagnostic approach of liver diseases by the clinical laboratory. *Medicina and laboratory*, 2008; 14: 533-546.
30. Viacava Menéndez, M. Evaluación prenatal de la gestación. Exámenes complementarios en el diagnóstico y manejo del embarazo. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 2015; 26(1): 101-112.
31. Núñez-González J, Sanabria Vera C, Romero-Adrián T, Núñez L, Montiel I, Boscán F, Boccechiampe E. Óxido nítrico, malondialdehído, perfil lipídico, factor de necrosis tumoral alfa y sus receptores solubles en mujeres no embarazadas, gestantes normales y preeclámpticas. *Gac Méd Caracas* 2001;109(3):352-60.
32. Fritz MC, Gonzalez S, Schiliro L, Moldes S, Del Duca S, De Lujan –Colcagno M, Pretti R, Lufti R, Soutelo J. Límites de referencia de las concentraciones de lípidos en embarazos no complicados. *GinecolObstetMex*. 2018 enero;86(1):1-12.
33. Patricia Landázuri, MSc, PhD*, Beatriz Restrepo, MSc*, Juanita Trejos, Bacter.*, Martha Lucia Gallego, Bacter.*, Nelsy Loango-Chamorro, MSc**, Rodrigo Ocampo, M.D. PERFIL LIPÍDICO POR TRIMESTRES DE GESTACIÓN EN UNA POBLACIÓN DE MUJERES COLOMBIANA. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* Vol. 57 No. 4 • 2006 • (256-263).

Tabla 1. Distribución de pacientes por edad gestacional para parámetros hematológicos

	1° Trimestre	2° Trimestre	3° Trimestre
Pacientes (n)	124	120	127
Edad Gestacional (semanas)*	11 (9-12)	22 (17-25)	34 (31-36)

* Mediana [25th-75th]

Tabla 2. Intervalos de referencia para parámetros hematológicos en embarazadas

Parámetros hematológicos	IR
Leucocitos	(6,28-14,40) x10 ⁹ /L
Eritrocitos	(3,67-4,88) x10 ¹² /L
Hemoglobina	(110-141) g/L
Hematocrito	(0,33-0,42) L/L
Volumen corpuscular medio	(78,1-94,7) fL
Hemoglobina corpuscular media	(25,5-31,7) pg
Concentración de hemoglobina corpuscular media	(316-346) g/L
Amplitud de distribución eritrocitaria	(12,1-14,9) %
Reticulocitos absolutos	(40-120) x10 ⁹ /L
Reticulocitos porcentuales	(0,9-2,8) %
Plaquetas	(173-398) x10 ⁹ /L
Volumen plaquetario medio	(8,9-12,7) fL

Tabla 3. Distribución de pacientes por edad gestacional para analitos de química clínica

	1 ^{er} Trimestre	2 ^o Trimestre	3 ^{er} Trimestre
Cantidad de pacientes (n)	128	150	193
Edad gestacional (semanas)	11 (9-12)	22 (17-25)	34 (31-36)

Tabla 4. Intervalos de referencia para analitos de química clínica en embarazadas

Analitos de Química	1 ^{er} Trimestre	2 ^{do} Trimestre	3 ^{er} Trimestre
Acido Urico (mg/dL)	1,8-4,8		
Urea (mg/dL)	8,0-25,5		
Creatinina (mg/dL)	0,32-0,60		
Fosfatasa alcalina (U/L)	35-110		60-250
Colesterol (mg/dL)	115-215	145-300	170-320
Triglicéridos(mg/dL)	50-180	80-290	110-360
LDL-Colesterol (mg/dL)	45-135	80-210	100-250
HDL-Colesterol (mg/dL)	35-90		