

22  
Reje.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

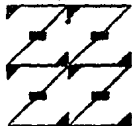
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

"VALORES DE REFERENCIA PARA LA GLUCOSA,  
UREA, CREATININA Y ACIDO URICO EN  
MUJERES MEXICANAS EMBARAZADAS"

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO  
P R E S E N T A :  
BLANCA VERONICA ARMENTA CORTES

Asesor Externo: MC. Sergio Alva Estrada  
Asesor Interno: OFB. Martha Sánchez Rodríguez



LO HUMANO  
EJE  
NUESTRA REFLEXION

MEXICO, D. F.

1994

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# DEDICATORIAS

**AGRADEZCO AI M.C. SERGIO ALVA ESTRADA** su gentileza, interés e indiscutible apoyo para la consecución de este trabajo.

A la Q.F.B. **MARTHA SANCHEZ RODRIGUEZ** su siempre amable disposición a asesorarme y por la gran confianza que inmerecidamente me brindo.

A mis queridos padres **LAURITA Y AURELIANO** por su generosa vida llena de ejemplos.

A mis hermanos **CHAYO, LULU, CARLOS, PATY Y ARMANDO** por sus innumerables muestras de cariño.

Con **PROFUNDO CARÍÑO** para **ALFONS** por su insustituible comprensión a lo largo de este camino.

A mi linda **VIOLETITA** por su admirable aceptación de nuestros proyectos familiares y personales.

**A todos(as) mis compañeros(as) del Laboratorio de la UMF No. 12 en ESPECIAL al Q.F.B. HELADIO PONCE CONTI por su amable amistad.**

**A la Q.B.P. PATRICIA DELGADO BENITEZ por la fortuna de tenerla como compañera ejemplar.**

**A LICHITA porque su generosa paciencia me permitió llegar a feliz termino**

**A todos(as) los compañeros(as) de la UCOTYL que han animado el rumbo de mi vida.**

# I N D I C E

## INDICE

	PAG.
RESUMEN	
1 INTRODUCCION . . . . .	1
2 MARCO TEORICO	
2.1. CRITERIOS INTERNACIONALES PARA ESTABLECER VALORES DE REFERENCIA . . . . .	4
2.1.1 DEFINICIONES DE LA IFCC . . . . .	5
2.1.2 SELECCION DE INDIVIDUOS PARA LA PRODUCCION DE VALORES DE REFERENCIA . . . . .	7
2.1.3 PREPARACION DE INDIVIDUOS Y OBTENCION DE ESPECIMENES PARA LA PRODUCCION DE VALORES DE REFERENCIA . . . . .	13
2.1.4 TRATAMIENTO ESTADISTICO DE LOS VALORS DE REFERENCIA . . . . .	18
2.2 IMPORTANCIA CLINICA DE *GLUCOSA, UREA, CREATININA Y ACIDO URICO . . . . .	22
2.3 METABOLISMO DE GLUCOSA, UREA, CREATININA Y ACIDO ÚRICO . . . . .	26
2.4 CAMBIOS FISIOLÓGICOS . . . . .	31
3 FUNDAMENTACION DEL TEMA . . . . .	35
4 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA . . . . .	36
5 OBJETIVOS . . . . .	38
5.1 OBJETIVO GENERAL . . . . .	38
5.2 OBJETIVO PARTICULAR . . . . .	38
6 HIPOTESIS . . . . .	39
7 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN . . . . .	40
7.1 POBLACIÓN . . . . .	40
7.2 TIPO DE INVESTIGACION . . . . .	40
7.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN . . . . .	41
7.4 VARIABLES . . . . .	43
7.5 METODOLOGIA . . . . .	44
7.6 MATERIAL Y REACTIVOS . . . . .	46
7.7 TECNICAS . . . . .	49
7.8 DIAGRAMA DE FLUJO . . . . .	59



8 DISEÑO ESTADÍSTICO . . . . .	60
9 RESULTADOS. . . . .	62
10 DISCUSION . . . . .	82
11 CONCLUSIONES . . . . .	85
12 BIBLIOGRAFÍA . . . . .	88

## RESUMEN

Se midió la concentración de glucosa, urea, creatinina y ácido úrico en el plasma de 272 mujeres embarazadas, con un embarazo normal, y 65 mujeres no embarazadas, clínicamente sanas; derechohabientes de la Unidad de Medicina Familiar No. 12 del IMSS. Con el propósito de estudiar los posibles cambios que sufren estos componentes durante el embarazo, así como, determinar si dichos cambios son de suficiente magnitud como para justificar el establecimiento de valores de referencia para cada trimestre del embarazo. Todos los análisis se validaron mediante un sistema de Control de Calidad Interno, basado en uso de sueros control valorados, que se analizaron diaria y simultáneamente con las muestras problema y la solución estándar primaria que fue utilizada como calibrador. Con los resultados del suero control, obtenidos durante los primeros veinte días se calculó la media, la desviación estándar y el coeficiente de variación, siendo este último no mayor del 5 %, en todos los casos. Las concentraciones de glucosa entre los distintos trimestres del embarazo no presentan diferencias significativas; se establecieron valores de referencia **NO PARAMÉTRICOS** que resultaron ser: 65 - 90 mg/dL. para las mujeres embarazadas, y **PARAMÉTRICOS** para las no embarazadas: 67- 97 mg/dL.

Las concentraciones de urea entre los distintos trimestres del embarazo no presentan diferencias significativas ; se establecieron valores de referencia **NO PARAMÉTRICOS** que resultaron ser: 10 - 26 mg/dL .para las mujeres embarazadas, y **PARAMÉTRICOS** para las no embarazadas: 19 - 39 mg/dL. Las concentraciones de creatinina entre los distintos trimestres del embarazo no presentan diferencias significativas; se

establecieron valores de referencia PARAMÉTRICOS que resultaron ser: 0.56 - 1.1 mg/dL. para las mujeres embarazadas y para las no embarazadas: 0.60 - 0.99 mg/dL. Las concentraciones de ácido úrico entre los distintos trimestres del embarazo no presentan diferencias significativas; se establecieron valores de referencia NO PARAMÉTRICOS que resultaron ser: 1.8 - 4.8 mg/dL. para las mujeres embarazadas y PARAMÉTRICOS para las no embarazadas es: 2.4 - 6.2 mg/dL.

Los valores de referencia obtenidos para la glucosa y la urea en mujeres embarazadas son valores bajos, con respecto a las no embarazadas, lo cual coincide con los reportes de otros autores (1, 3), no es así, en el caso de los valores de referencia obtenidos para la creatinina y el ácido úrico, en los que, las referencias señalan que dichos componentes no presentan cambios durante el embarazo, hallando nosotros que si existe una notable disminución sobre todo en los niveles de ácido úrico a lo largo del embarazo.

# INTRODUCCION

## 1 INTRODUCCIÓN

Los componentes del organismo humano están sujetos a variaciones causadas principalmente por procesos fisiológicos, tales como: los ciclos circadianos, las variaciones intradía en condiciones de ayuno, en condiciones de ayuno prolongado, así como en procesos fisiopatológicos como el embarazo, ejercicio, etc. ; diferencias genéticas, factores ambientales y por procesos patológicos. Estas fuentes de variación intraindividuales e interindividuales pueden influir en mayor o menor grado en los valores de referencia de cada componente por analizar y para que estos sean útiles es conveniente disminuir las fuentes de variación (1)

Se han encontrado algunas evidencias que señalan la posibilidad de que existan diferencias en la concentración sanguínea de los componentes de interés clínico entre las mujeres embarazadas y no embarazadas, como son :

Durante el embarazo los cambios hormonales muestran , que la producción de insulina se incrementa simultáneamente con el aumento de la mayor necesidad de la misma.

El cortisol, los estrógenos, la progesterona y el lactógeno placentario reducen la entrada de glucosa en las células e incrementan la circulación de ácidos grasos libres.

En embarazos normales, el aumento de concentración de insulina neutraliza el efecto de las hormonas señaladas, permaneciendo los niveles de glucosa dentro del rango

normal o ligeramente bajos. La absorción de glucosa disminuye poco, las curvas de tolerancia a la glucosa son esencialmente normales aunque se requiere más tiempo para que los niveles de glucosa alcancen su nivel máximo.

El estrés metabólico de las embarazadas puede cambiar la capacidad del páncreas para responder, enmascarando un estado diabético latente, por otro lado en algunas mujeres embarazadas se presenta un metabolismo anormal de la insulina presentándose la diabetes gestacional, que generalmente desaparece al término del embarazo.

Muchas mujeres con diabetes gestacional presentan una curva de tolerancia a la glucosa anormal, algunas no tienen glucosuria ni hiperglicemia en ayunas, a menos que sobrevenga otro estrés; otras mujeres llegan a ser francamente diabéticas, situación que no revierte al término del embarazo.

Durante el embarazo algunas mujeres presentan glucosuria sin hiperglicemia, debido a cambios en la capacidad de reabsorción tubular; aunque la glucosuria se considera significativa en mujeres mayores, obesas, con antecedentes familiares de diabetes o aquellas que previamente han tenido bebés pesados. (1-2)

Widmann M. y Taylor E. han señalado que en las embarazadas, los valores de urea son bajos en suero, llegando hasta cifras de 12 mg/dL al término del embarazo (1-4).

Para el ácido úrico y la creatinina se señala que durante el embarazo no se presentan cambios en la concentración de estos componentes, mientras que son altos los valores de lípidos, colesterol y fosfolípidos; la colesterolemia máxima se registra hacia la semana número treinta y se normaliza ocho semanas después del parto. (3)

Esta información hace pensar que es posible que existan diferencias entre los valores de referencia de mujeres embarazadas y no embarazadas, para la concentración de glucosa y urea, mientras que no serán significativas en los casos de creatinina y ácido úrico.

Hay que señalar que una situación semejante podría presentarse en los valores de referencia de mujeres mexicanas embarazadas, sin embargo, pudiera ser que sean diferentes de los reportados, en virtud de que estos fueron obtenidos de poblaciones que pertenecen a otra raza con diferentes características genéticas y ambientales.

## **2 MARCO TEÓRICO**

### **2.1 CRITERIOS INTERNACIONALES PARA ESTABLECER VALORES DE REFERENCIA.**

Los procesos fisiológicos, las diferencias genéticas, las enfermedades y los factores ambientales provocan variaciones en los componentes sanguíneos de los organismos humanos.

Esos factores deben considerarse para interpretar correctamente los resultados del laboratorio, por lo que es necesario el conocimiento de la variación de los componentes de interés clínico en el individuo en estudio, o en los conjuntos de individuos de referencia.

El aumento de los conocimientos acerca de los cambios biológicos, en procesos fisiológicos y/o patológicos, exige un análisis racional de la información, por lo que la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC), ha desarrollado una teoría que describe los principios y procedimientos para la selección de poblaciones de referencia, así como para el establecimiento de valores de referencia.

La IFCC, en seis artículos, propone que se realicen todos los esfuerzos para su uso generalizado (5-9) y a continuación se hace una breve revisión de los mismos.



## **2.1.1 DEFINICIONES DE LA IFCC.**

**INDIVIDUO DE REFERENCIA.**- Es un individuo seleccionado para comparación, usando un criterio bien definido.

**POBLACIÓN DE REFERENCIA.**-Consiste en todos los posibles individuos de referencia.

**GRUPO MUESTRA DE REFERENCIA.**-Es un número adecuado de individuos de referencia tomados para representar la población de referencia.

**VALOR DE REFERENCIA.**-Es el valor obtenido por la observación o medición de un tipo particular de magnitud, o de un individuo perteneciente al grupo muestra de referencia.

**DISTRIBUCIÓN DE REFERENCIA.**-Es la distribución estadística de los valores de referencia.

**LIMITE DE REFERENCIA.**-Es deducido de la distribución de referencias y es usado para propósitos descriptivos.

**INTERVALO DE REFERENCIA.**-Es el intervalo entre los límites de referencia, incluyendo a éstos.

**VALORES OBSERVADOS.**-Son valores de un tipo particular de magnitud, obtenidos por observación o medición y producidos para obtener una decisión médica. Pueden ser comparados con los valores de referencia, distribuciones de referencia, límites de referencia o intervalos de referencia.

**ESTADO DE REFERENCIA.**-La definición de estado de referencia puede ser usado para facilitar comparaciones de poblaciones y para estudiar la transferibilidad de los datos de los valores de referencia.

Para ser un individuo apto para el Estado de Referencia los individuos deben tener una edad semejante a la población en que se pretenden estudiar, masa corporal ideal, haber ayunado durante 10 horas, no tomar medicamentos, consumir menos de 45 g de alcohol por día, fumar menos de 12 cigarrillos por día y no tener enfermedad aparente.

## **2.1. 2 SELECCIÓN DE INDIVIDUOS PARA LA PRODUCCIÓN DE VALORES DE REFERENCIA.**

Sólo cuando los individuos y los métodos de producción de los valores se describen adecuadamente, son significativos los valores de referencia. Es imprescindible que los siguientes criterios sean especificados cuando se establezcan y usen valores de referencia.

1.- Criterio de inclusión y exclusión usados para definir la población de referencia.

2.- Criterio de partición usado para caracterizar subconjuntos de la población de referencia con respecto a la edad, sexo, grupos étnicos, factores genéticos y socioeconómicos, etc.

3.- Condiciones fisiológicas y ambientales bajo las cuales fue estudiada la población de referencia y fueron obtenidos los especímenes del grupo muestra de referencia.

4.- El procedimiento de obtención del espécimen incluyendo la preparación del individuo, sitio de obtención (punción de la piel o sangre venosa), manejo y almacenamiento del espécimen.

5.- El método analítico usado, incluyendo detalles de su límite de detección, especificidad, precisión y exactitud con especial énfasis de las variaciones a largo plazo si la población o los individuos son estudiados a través de un período de tiempo largo.

6.- Método estadístico usado para la estimación de los límites de referencia.

Selección a posteriori (retrospectiva) de individuos de una gran muestra de población obtenida al azar , seguida por el agrupamiento y exclusión de acuerdo a las características del grupo muestra de referencia; una selección a posteriori es más conveniente para la producción de valores de referencia de individuos sanos.

Selección a priori (prospectiva) de una población general usando criterios de exclusión y partición establecidos y determinados por estudios previos sobre la misma población; requiere conocer o fijar arbitrariamente los criterios de partición y exclusión y podría ser aplicada a todas las situaciones.

La exclusión y partición de los valores de referencia depende de los factores que influyen en la variabilidad biológica; el uso que se hará de los valores de referencia determinará el criterio de exclusión a ser aplicado.

## **ESTADOS FISIOPATOLOGICOS**

Los individuos que padecen enfermedades sistémicas y desórdenes fisiopatológicos tales como daño renal, enfermedad cardíaca congestiva, enfermedades respiratorias crónicas, enfermedades hepáticas, síndromes de mala absorción y anemias nutricionales, deberán ser excluidos mediante exámenes clínicos, investigación del laboratorio y/o cuestionarios, en el momento de la entrevista y de la obtención de la muestra.

Deben ser excluidos los individuos que reciban agentes para tratamiento de enfermedades, así como terapia de suplementación o sustitución, o abuso de drogas, incluyendo anticonceptivos, orales, alcohol y tabaco. Estas sustancias pueden modificar la fisiología y el metabolismo de los individuos, así como los valores en sangre y en orina de muchos analitos.

Los individuos deben ser excluidos si pertenecen a cualquiera de las siguientes categorías:

**Embarazo : Induce importantes cambios hormonales, metabólicos y fisiológicos.**

**Ejercicio** : pueden producir aumento de efectos de corto o largo plazo, tales como deshidratación, daño tisular y pubertad retardada en los adolescentes.

**Desórdenes mentales como estrés y depresión**: pueden estar acompañados por desequilibrios hormonales y metabólicos.

**Ingestión de alimentos previa a la obtención de la sangre**: puede modificar la concentración de componentes del suero.

**Otros factores** : la obesidad, la hipertensión y otros factores aún no identificados pueden predisponer al individuo para determinadas enfermedades.

## **PARTICIÓN DE LOS GRUPOS MUESTRA**

La necesidad de dividir los grupos de referencia puede diferir con las cantidades medidas y con los usos pretendidos para los valores de referencia. Las diferencias significativas en ubicación y dispersión de los valores de referencia deberán determinar las subclasificaciones.

## **EDAD Y SEXO**

La edad no debe necesariamente estar categorizada mediante intervalos iguales. Los rangos de edad deben ser elegidos teniendo en cuenta la variación de la cantidad medida con la edad. La edad ósea, altura y masa corporal son mejores indicadores que la edad real para categorizar a los niños.

En las mujeres cercanas a los 50 años se observan variaciones en la concentraciones de sus componentes sanguíneos atribuidas a los cambios hormonales que se presentan en ese período. Las concentraciones de creatinina, glucosa y urea tienden a incrementar su concentración con la edad. (10)

## **CRITERIO GENÉTICO, SOCIOECONÓMICO Y AMBIENTAL.**

1.- Para algunas cantidades, puede ser de valor la subclasificación de acuerdo a orígenes étnicos, ubicación geográfica, morfología o pigmentación.

2.- Los marcadores genéticos, tales como los grupos sanguíneos (ABO) y los antígenos de histocompatibilidad (HLA) pueden ser más adecuados.

3.-En algunos casos la adaptación de los individuos a su entorno ecológico, así como a su estatus socioeconómico, puede ser el origen de grandes diferencias tales como la concentración de colesterol en los nativos de Asia y las inmunoglobulinas en los negros de Africa antes y después de la emigración hacia Europa y América.

## **CRITERIOS BIOLÓGICOS**

La hemodinamia, perfusión renal y el balance hormonal son diferentes cuando el sujeto se encuentra parado o acostado.



### **2.1.3 PREPARACIÓN DE INDIVIDUOS Y OBTENCIÓN DE ESPECÍMENES PARA LA PRODUCCIÓN DE VALORES DE REFERENCIA.**

Un valor observado de una magnitud biológica proporciona información significativa solamente cuando es comparado con valores de referencia relevantes del mismo tipo de magnitud.

La estandarización de procedimientos preanalíticos por ejemplo preparación de individuos antes de obtener la muestra, la obtención de las muestras y su manipulación previa al análisis, pueden eliminar o minimizar desviaciones y variabilidad causada por muchos factores.

#### **FACTORES BIOLÓGICOS**

No podemos eliminar la influencia de los efectos del sexo, edad, raza y factores similares, los que pueden usarse como criterios de agrupamiento para realizar comparaciones relevantes.

**Factores Metabólicos.**- Entre los factores biológicos son de gran importancia aquellos que modifican el metabolismo de los lípidos, aminoácidos y carbohidratos.

**Factores Hemodinámicos.**- La concentración de muchas sustancias no difusibles (por ejemplo proteínas) y de ligandos unidos a proteínas (por ejemplo: calcio, bilirubina, ácidos grasos) pueden aumentar posteriormente a un cambio de posición; ejercicio reciente, o por presión hidrostática local (por ejemplo torniquete).

**Inducción de enzimas.**- La ingestión de sustancias activas farmacológicamente puede inducir la síntesis de enzimas hepáticas conduciendo a una concentración catalítica aumentada de estas enzimas en el suero.

**Daño celular.**- El daño a los tejidos puede provocar la eliminación de los componentes celulares a la corriente sanguínea.

**Otros factores .-** Sustancias que no se encuentran o bien aparecen en baja concentración en el torrente sanguíneo pueden ser removidas de su compartimiento original (por ejemplo, fosfatasa alcalina intestinal después de una comida con grasas).

Todas las formas de vida desde las más simples células hasta los más complejos organismos, muestran periodicidad en algunas de sus actividades biológicas y funcionales. El más común de estos eventos rítmicos son los ciclos circadianos. (11)

Las variaciones fisiológicas que se presentan en un mismo día o entre días son menos conocidas, se han cuantificado varias sustancias en individuos a diferentes horas de

un día y con la alimentación acostumbrada (12). Conocer la variación intradía en condiciones de ayuno, resulta de interés, especialmente en la interpretación de resultados de pacientes que deben ser analizados a diferentes horas y que han tenido un ayuno prolongado por presentar anorexia, inconsciencia o por prescripción médica ya que es posible que durante el día o, por el ayuno prolongado se modifique la actividad o la concentración de las diferentes sustancias (13).

## **FACTORES METODOLOGICOS**

Están relacionados con la obtención de la muestra, manipulación de la muestra y análisis.

En la obtención de la muestra puede haber interferencias producidas por la técnica de obtención de sangre (torniquete, vacío, etc); equipamiento (aguja, recipiente, etc.); aditivos (anticoagulante, promotor de separación, etc.) y orden de llenado de los tubos.

Otros factores aparecen en la manipulación de la muestra por ejemplo las condiciones de separación, almacenamiento y transporte de la muestra pueden afectar a muchas sustancias. También el tratamiento de la muestra previo al análisis por ejemplo la centrifugación, coagulación, congelamiento, descongelamiento, mezcla, etc.

Las muestras para la producción de valores de referencia para uso clínico se deben escoger bajo condiciones tan similares como sea posible a aquellos que se observan en la práctica clínica.

Para la obtención de valores de referencia a partir de individuos seleccionados correctamente es necesario estandarizar una serie de factores en la preparación del individuo tales como la dieta previa (tipo, cantidad y duración); ayuno o no ayuno (duración y alcance); abstinencia de sustancias activas farmacológicamente (alcohol, bebidas que contienen cafeína, tabaco, etc.); régimen de drogas (tipo, vía de administración, duración del tratamiento, tiempo de la última dosis y la obtención de la muestra); sincronización en relación al o a los ritmo(s) biológico(s) (duración, sueño, comidas, ciclo reproductivo); actividad física (a largo plazo y a corto plazo); período de descanso previo a la obtención de la muestra (posición y duración); estrés (estrés emocional, desmayo durante la obtención de muestra y ruido).

Diversos factores interfieren en el momento mismo de la obtención de la muestra estos pueden ser condiciones ambientales como la temperatura, humedad relativa y la altura; el tiempo, momento del día, estación del año; posición del cuerpo; tipo de muestra, sangre arterial, venosa, del lecho capilar; sitio de obtención; preparación del sitio de obtención, desinfectante; promoción del flujo, calentamiento, torniquete, trabajo muscular; equipamiento, dispositivo de punción, recipiente, tubos de vacío o no, aditivos; técnica, punción o recolección.

También la manipulación de la muestra tiene una gran importancia por lo que el transporte, coagulación, separación del suero o plasma y elementos particulados, almacenamiento y preparación para el análisis deben tomarse en cuenta.

#### **2.1.4 TRATAMIENTO ESTADÍSTICO DE LOS VALORES DE REFERENCIA.**

A pesar de que se realice una adecuada selección de individuos, que se obtengan muestras bajo condiciones definidas y que se controle la variación analítica en la producción de valores de referencia, es necesario hacer un análisis cuidadoso de los resultados, organizándolos en subgrupos (de acuerdo al sexo, edad, etc.). Mientras menor sea la variación entre los mismos se obtendrán intervalos de referencia más angostos y más sensibles para el diagnóstico oportuno de enfermedades.

También es necesario aplicar pruebas estadísticas para establecer si las diferencias son significativas en la localización (prueba "t" de Student, análisis de varianza) o de diferencias en la variación Intragrupo (prueba "F" de Fisher, prueba de Bartlett, etc.) entre posibles subgrupos, lo que indica la necesidad de subagrupar o no, el conjunto de los valores.

Para examinar la distribución de los valores de referencia recopilados se construyen gráficas con los valores en un histograma. Se determina el sesgo, la curtosis, los valores marginales y la bi o multimodalidad; ya que el excesivo sesgo de la distribución puede indicar que haya una mezcla de individuos que pueden separarse en subgrupos, siendo necesario entonces, evaluar nuevamente los criterios de exclusión o inclusión usados para definir la población de referencia.

De los valores recopilados deben eliminarse los valores llamados aberrantes, originados por una gran desviación del procedimiento establecido para la producción de los valores de referencia. Algunos valores aberrantes pueden ser detectados como valores marginales, esto es, valores que se ubican inesperadamente lejos de la mayoría de los otros valores de referencia. Los valores aberrantes pueden ser identificados como los valores que se encuentran a más de 3 ó 4 desviaciones estándar de la media.

La decisión de utilizar el método de estimación paramétrica ( $\bar{X} \pm 2S$ ) o no paramétrica (se elimina 2.5 % de los resultados extremos), depende de que la distribución sea o no gaussiana usando el primero si es gaussiana y el segundo cuando no lo es. Los métodos para decidir si la distribución es o no gaussiana; también denominados prueba de Bondad de Ajuste, se basan en las siguientes hipótesis:

**Hipótesis nula.**- No existen diferencias significativas ( $p > 0.05$ ) entre la distribución de referencia y la distribución gaussiana (estimación paramétrica).

**Hipótesis alternativa.**- Las diferencias entre la distribución de Gauss y la observada son significativas ( $p < 0.05$ ).

Si se rechaza la primera hipótesis, entonces la distribución de referencia es considerada no-gaussiana y la estimación de los límites de referencia se realiza por el

método no paramétrico y si se rechaza la segunda hipótesis, entonces se considera que la distribución es gaussiana y se utiliza el método paramétrico.

A continuación se señalan y comentan brevemente las pruebas de Bondad de Ajuste utilizadas en este trabajo.

**PRUEBA DE KOLMOGOROV-SMIRNOV.-** Esta prueba es considerada la analogía matemática del método gráfico.

**PRUEBA DE ANDERSON-DARLING.-** Esta prueba tiene mayor probabilidad de rechazar la hipótesis nula (no existe diferencia entre la distribución observada y la gaussiana) es falsa requiere de mayores cálculos.

**COEFICIENTES DE SESGO Y CURTOSIS.-** Los valores de estos coeficientes muestran el tipo de distribución respecto a una distribución gaussiana, para ésta ambos deben ser de cero.

**MÉTODO PARAMETRICO.-** Los fráciles calculados por este método son estimados directamente, teóricamente son más precisos con muestras pequeñas que aquellos obtenidos por métodos no paramétricos.



**MÉTODOS NO PARAMÉTRICOS** (transformación de datos).- Cuando la distribución de los valores de referencia no es gaussiana la transformación de estos valores por medio de funciones matemáticas pueden generar una distribución de valores transformados cuya forma se aproxime a la gaussiana.

Se ha observado que las distribuciones obtenidas a partir de datos biológicos son a menudo asimétricas o no gaussianas, un sesgo positivo; en otros casos la curtosis positiva es el único problema, generalmente se observa que las distribuciones transformadas requieren de una corrección para la curtosis no gaussiana remanente.

## **2. 2 IMPORTANCIA CLÍNICA DE LA GLUCOSA, UREA, CREATININA Y ÁCIDO ÚRICO.**

La hiperglicemia (mayor de 200 mg/dL) en los pacientes con diabetes mellitus es más frecuente que la hipoglucemia (menos de 50 mg/dL). Las alteraciones del depósito de glucógeno y la lactoacidosis son otros ejemplos de trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono.

La diabetes es una enfermedad metabólica crónica con afectación vascular que se caracteriza por trastornos en el metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos y proteínas. Se desarrolla en sujetos con predisposición hereditaria y se manifiesta por diversos grados de debilidad, pérdida de peso o incapacidad de crecer, laxitud, poliuria y polidipsia. Una deficiencia relativa o absoluta de insulina para las necesidades hísticas es común a las dos teorías que se sostienen en relación con su patogénesis: una disminución en el transporte a través de la membrana contra una desviación en el equilibrio de las reacciones enzimáticas intracelulares de la glucosa, la causa puede ser una anomalía de la secreción de insulina o cierto desequilibrio entre la producción de insulina y la demanda de la hormona. (14)

La urea es el principal producto de excreción del catabolismo proteínico, una vez elaborada pasa a la sangre y es excretada por el glomérulo, siendo reabsorbida en parte por los túbulos. La urea sanguínea puede aumentar por otras razones además

de excreción renal insuficiente tales como : estados prerrenales en los cuales se altera la circulación por el riñón (choque quirúrgico, enfermedad de Addison, insuficiencia cardíaca, hemorragia, etc.; renales (Enfermedad de Bright, etc.) y posrenales (obstrucción de las vías urinarias como en la hipertrofia prostática, etc).

También es importante mencionar que una elevación en la concentración de amoníaco en la sangre (hiperamoniemia) esta provocada habitualmente por la incapacidad del hígado de formar urea a la velocidad suficiente para mantener el amoníaco en los niveles tolerables; la causa puede ser la deficiencia hereditaria de algunas de las enzimas del ciclo de la urea. (15)

Existen trastornos clínicos en los que esta elevado de manera notable el ácido úrico en el suero (hiperuricemia) y esto puede conducir al depósito de cristales de urato sódico lo que se conoce como gota. La gota primaria se caracteriza por un exceso de ácido úrico debido a diversas anomalías metabólicas que conducen a la sobreproducción de nucleótidos purínicos vía ruta de novo. Con esto los niveles séricos de ácido úrico se elevan produciendo depósitos de cristales de urato sódico en las articulaciones de las extremidades, lo que lleva no sólo a problemas articulares sino también a enfermedad renal. Todos o casi todos los signos clínicos asociados con la producción de ácido úrico aparecen debido a que éste es poco soluble. (15)

La creatinina es un anhídrido de la creatina que se forma por reacción espontánea e irreversible. La creatina es importante para el metabolismo muscular porque proporciona un mecanismo de almacenamiento de fosfato de alta energía a través de la síntesis de la fosfato creatina, el contenido total de creatina es proporcional a la masa muscular.

La creatinina libre no se reutiliza en el metabolismo del cuerpo, por lo que funciona únicamente como un producto de excreción de la creatina. La formación de creatinina es razonablemente constante y se transforma de esta manera cada 24 horas una cantidad aproximada de un 2% de la creatina. La creatina es filtrada por los glomérulos, aunque en su mayor parte se reabsorbe amplia o completamente en los túbulos renales. Por lo tanto la excreción neta es muy pequeña, es decir de 0 a 40 mg/24 horas (0 a 0.3 mmol/24 horas) en los varones adultos. La creatinina también es filtrada por lo glomérulos aunque prácticamente no se reabsorbe en circunstancias normales. Una cantidad pequeña, pero significativa de creatinina, también excretada por secreción tubular activa, y dicha cantidad aumenta conjuntamente con el incremento de la concentración en el plasma. Aunque a menudo se citan márgenes correspondientes a la excreción de creatinina total, por ejemplo de 1 a 2 g/24 horas en varones y de 0.6 a 1.5 g/24 horas en mujeres adultas. La formación y excreción constante de la creatinina la convierte en un índice útil de la función renal, principalmente del filtrado glomerular. En virtud de su relativa independencia de factores como la dieta (ingesta de proteínas), grado de hidratación y metabolismo de

las proteínas, la creatinina del plasma constituye una prueba o índice selectivo de la función renal mucho más viable que el BUN. (14)

## **2.3 METABOLISMO DE LA GLUCOSA, UREA, CREATININA Y ÁCIDO ÚRICO.**

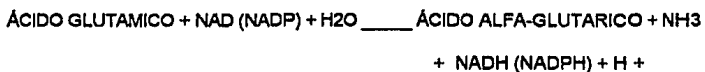
La glucosa entra en las células bajo la influencia de la insulina y de la enzima glucocinasa para formar glucosa-6-fosfato intracelularmente, un compuesto clave, que puede dirigirse en una de tres direcciones. Las dos principales vías son la glucogénesis y glucólisis a través del ciclo del ácido tricarbóxico (TCA), mientras que una proporción variable de glucosa-6-fosfato puede entrar por la vía de oxidación alternativa llamada desviación de la monofosfato de hexosa. Los requerimientos de energía para la generación de compuestos fosfatados de energía elevada (ATP trifosfato de adenosina) probablemente empleen por la demanda de glucógeno (glucogenólisis). El glucógeno puede también generar glucosa en la sangre y también puede haber glucogénesis cuando las necesidades energéticas lo permiten.

En la gluconeogénesis o formación de glucosa a partir de precursores no carbohidratados la molécula de glicerol de los triglicéridos entra en la vía de la glucólisis. Ciertos aminoácidos entran al ciclo de ácido tricarbóxico, mientras que la alanina puede ser convertida en piruvato. Los glucocorticoides (hormonas adrenocorticales) promueven la gluconeogénesis comúnmente a expensas de las proteínas. (14)

En los adultos normales existe un equilibrio nitrogenado, es decir, la cantidad de nitrógeno que se ingiere es exactamente igual a la que se excreta. Alrededor del 80% del nitrógeno que se excreta lo hace en forma de urea. (15)

H. A. Krebs y K. Henseleit en 1932 dedujeron las líneas generales del ciclo de la urea a partir de la observación de que la adición de pequeñas cantidades de ornitina o de arginina estimulaban catalíticamente la producción de amoníaco por cortes de hígado.

El primer grupo amino que entra en el ciclo de la urea surge en forma de amoníaco libre como consecuencia de la desaminación oxidativa, del glutamato en las mitocondrias hepáticas.



El amoníaco libre es utilizado entonces junto con el dióxido de carbono para formar fosfato de carbamilo, un compuesto muy inestable, en una reacción catalizada por la carbamil-fosfato-sintetasa, presente en la matriz mitocondrial.

El fosfato de carbamilo producido en las mitocondrias cede después su grupo carbamilo a la ornitina, que se forma en el citosol pero que penetra en la mitocondria a través de un sistema de transporte específico de la membrana interna el producto es la citrulina. Esta reacción es catalizada por la carbamil transferasa de la matriz mitocondrial. La citrulina formada . pasa al citosol, es aquí donde el segundo grupo amino necesario para la síntesis de la urea llega ahora en forma de aspartato, que lo adquirió a su vez del glutamato por la acción de la aspartato-transaminasa en el citoplasma. El grupo amino del aspartato se condensa reversiblemente con el átomo carbamílico de la citrulina en presencia del ATP, para formar argininosuccinato; esta reacción es catalizada por la arginino succinato sintetasa.

En la reacción que sigue el argininosuccinato experimenta una reacción de eliminación en beta, por la acción de la argininosuccinato -liasa para formar arginina libre y fumarato.

La arginina formada en esta reacción se transforma en el precursor inmediato de la urea. Únicamente los animales ureotélicos poseen cantidades elevadas de arginasa la cual separa la urea de la arginina regenerando ornitina, reacción que tiene lugar en el citosol. (14)

La creatina se sintetiza en un proceso de dos pasos que incluye la síntesis inicial de guanidoacetato (glucoclamina), la cual tiene lugar en los riñones, mucosa del intestino



delgado, páncreas y probablemente hígado. Esta reacción entre la glicina y la arginina es catalizada por una transaminidasa, sujeta a la inhibición por retroacción derivada del incremento de la creatina. El guanidoacetato es transportado al hígado en donde se metila formando creatina. Esta a continuación penetra en la sangre desde donde se distribuye a las células musculares de todo el cuerpo. (15)

Los nucleótidos, nucleósidos y bases purínicas, fluyen a través de una ruta común para la degradación de estas biomoléculas. El producto final de la degradación de las purinas en el hombre es el ácido úrico.

Los enzimas implicados en la degradación de los ácidos nucleicos y de los nucleótidos y nucleósidos tienen una especificidad variable. Las nucleasas tienen una especificidad hacia el RNA o el DNA.

La desoxiinosina y la desoxiguanosina son también excelentes sustratos de la nucleósido purínico fosforilasa. Mientras que el equilibrio de la reacción catalizada por la nucleósido purínico fosforilasa favorece la síntesis de nucleósidos, parece que en las células las concentraciones de purinas y ribosa-1-fosfato libres son demasiado bajas para apoyar las síntesis de nucleósidos en la mayoría de las situaciones.

Parece que la principal función de la nucleósido purínico fosforilasa en las células es su papel en la degradación de los nucleósidos purínicos. Se han detectado casos en los

que la deficiencia de nucleósido purínico fosforilasa provoca una gran acumulación de los sustratos (inosina, guanosina, dexoinosina y desoxiguanosina) de la enzima con el correspondiente descenso en la formación de ácido úrico. (15)

## 2.4 CAMBIOS FISIOLÓGICOS EN EL EMBARAZO.

El feto emplea fundamentalmente glucosa para obtener energía, si bien también puede utilizar aminoácidos lactato y cuerpos cetónicos. Durante el embarazo el ciclo de ayuno-alimentación queda perturbado. La placenta segrega una hormona polipéptica, el lactógeno placentario, y dos hormonas esteroides, estradiol y progesterona. El lactógeno placentario estimula la lipólisis en el tejido adiposo, mientras que las hormonas esteroides parecen inducir un estado resistente a la insulina. En el estado postprandial, las mujeres entran en estado de inanición más rápido que las mujeres no embarazadas, ocasionado por el consumo de glucosa y aminoácidos por el feto. Los niveles plasmáticos de glucosa, aminoácidos e insulina caen rápidamente mientras que los niveles de glucagón y lactógeno placentario en sangre aumentan y estimulan la lipólisis y la cetogénesis. El consumo de glucosa y aminoácidos por parte del feto puede llegar a ser tan grande que induzca en la madre una hipoglucemia. (15)

Durante el embarazo normal los riñones aumentan ligeramente de tamaño, probablemente por hinchazón más que por hipertrofia anatómica verdadera. Hay cambios significativos en todos los aspectos de la función renal, cuyo grado es muy variable de mujer a mujer. El flujo sanguíneo renal aumenta en 20 a 40% igual que la velocidad de filtración glomerular 30 a 60%. Las funciones tubulares también cambian, con un incremento en la depuración del ácido úrico y descenso concomitante en la excreción de fenolsulfonftaleína, que indica alteraciones tubulares y disminución importante de la capacidad de concentración urinaria máxima. El equilibrio ácido

básico general esta alterado, con el trastorno doble de alcalosis respiratoria y acidosis metabólica y los mecanismos de acidificación urinaria semejan a los que se ven en la carga ácida crónica, probablemente la excreción materna de los productos finales del metabolismo fetal. (18)

Desde hace muchos años se ha reconocido la posibilidad de que una mujer embarazada, previamente normal, desarrolle hipertensión y proteinuria. Hay muchas teorías sobre la causa de la hipertensión relacionada con el embarazo (preclamsia o toxemia del embarazo), de las cuales la más popular es la inmunitaria, con daño del endotelio vascular que produce la liberación de sustancias vasoactivas, vasoconstricción, alteración de la permeabilidad vascular y anomalías secundarias de la coagulación; el resultado final conduce a la vasoconstricción generalizada, disminución del volumen del plasma y alteraciones en la función tubular normal, seguidos, en el síndrome intenso, de una caída del flujo sanguíneo renal total y de la velocidad de filtración glomerular y de proteinuria. (18)

Debido a que aumenta la filtración la concentración de los electrolitos, proteínas, vitaminas y productos nitrogenados que pasan a través de los túbulos también se incrementa. La pérdida urinaria de sodio, calcio, proteína y urea se incrementa causando pequeñas pero consistentes caídas en los niveles de suero de estos constituyentes. Una mujer en la segunda mitad del embarazo cuyos niveles séricos de

calcio y urea se encuentren en el rango normal alto debe ser considerada como anormal.

El lento flujo urinario y la gran dificultad de una evacuación completa parece ser la causa del incremento en la susceptibilidad de las infecciones en el tracto urinario durante el embarazo. (1)

Los más importantes cambios asociados con las pruebas de funcionamiento hepático ese que los niveles de fosfatasa alcalina se duplican o cuadruplican. La placenta elabora una isoenzima fosfatasa alcalina específica cuya función fisiológica se desconoce. La forma hepatobiliar de la enzima no se incrementa y los niveles de transaminasa circulante no cambian en el embarazo normal.

El hígado tiene una gran responsabilidad en el incremento de la producción de proteínas durante el embarazo. Las proteínas enlazantes son las más importantes. Proteínas enlazadas al cortisol y a la tixonina se incrementen significativamente, proteínas enlazadas a la testosterona, la ceruloplasmina y la transferrina también se incrementan. Los niveles de fibrinógeno son el doble de los que se observan antes del embarazo. Sin embargo la síntesis de albúmina no se encuentra aumentada. El embarazo también afecta el metabolismo de los lípidos, concentraciones de todas las principales clases de lípidos aumentan. Colesterol y lipoproteínas de baja densidad

**Incrementan cerca del doble, también los triglicéridos se incrementan más o menos marcadamente. (1)**

### **3 FUNDAMENTACIÓN DEL TEMA.**

Los componentes sanguíneos que se miden con propósitos de diagnóstico, pronóstico y seguimiento de las diferentes patologías que aquejan a los humanos, pueden variar no sólo por la patología misma sino también por procesos fisiológicos, diferencias genéticas, factores nutricionales, ambientales y de otro tipo. Razón por la que es necesario conocer los cambios debidos a causas distintas a las patologías, para determinar cuando las variaciones son producidas por una enfermedad, con lo que se mejora la utilidad de las pruebas con fines diagnósticos. (1)

Cuando la concentración sanguínea de un componente, en un paciente, presenta diferencias significativas con respecto a los valores de referencia, es necesario recordar que esto no implica necesariamente la presencia de enfermedad, y debe considerarse que puede haber cambios por diversas causas como las antes señaladas. Por lo que es necesario el establecimiento de valores de referencia representativos de individuos sanos, semejantes al paciente y analizados en condiciones idénticas.

Así se aumenta la probabilidad de acertar al afirmar que si se observan diferencias significativas, entre los valores observados en un paciente y los de la población de referencia, esto es debido a una patología (2-4). Con ello se mejora la utilidad de las pruebas del laboratorio.

#### 4 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En el laboratorio de la Unidad de Medicina Familiar (UMF) No. 12 del IMSS se utilizan cotidianamente valores de referencia que presentan los instructivos, que proporcionan las casas comerciales en sus paquetes de reactivos, los cuales han sido obtenidos de poblaciones ubicadas en otros países (Alemania, Estados Unidos, Italia, etc.) con diferencias raciales, genéticas, nutricionales y ambientales, etc.

Regularmente los médicos emplean para la interpretación de los resultados del laboratorio, los valores de referencia impresos en el reverso de las solicitudes del laboratorio y que sólo se refieren a mujeres normales sin especificar estado fisiológico.

En países en vías de desarrollo como México, el establecimiento de valores de referencia ha sido lento y con frecuencia se utilizan los de otras naciones, a pesar de las recomendaciones hechas por organismos internacionales como la Federación Internacional de Química Clínica, que en seis artículos proporcione lineamientos para el establecimiento de valores de referencia con criterios uniformes y definidos (5-9). En los cuales sugieren que cada país, cada población y mejor aún, cada laboratorio establezca sus valores de referencia, ya que además de las fuentes de variación fisiológicas y patológicas, se suman las diferencias debidas al tipo de técnica utilizada.



Si las diferencias raciales, alimenticias, nivel socioeconómico y del entorno, son grandes entre una población y otra, es posible que existan diferencias en la concentración sanguínea de algunos componentes, por lo que los valores de referencia serán también diferentes.

Si se utilizan los valores de referencia de una población en otra, entonces es posible que se disminuya la capacidad para el diagnóstico temprano de enfermedades; este mismo problema se presenta si se utilizan los valores de referencia de individuos con diferencias metabólicas significativas como es el caso de las mujeres embarazadas con respecto a las no embarazadas.

## **5 OBJETIVOS.**

### **5.1 OBJETIVO GENERAL :**

Estudiar los posibles cambios que sufren durante el embarazo, algunos componentes sanguíneos de interés clínico.

### **5. 2. OBJETIVO PARTICULAR :**

Determinar si los cambios en la concentración de glucosa, urea, creatinina y ácido úrico a lo largo del embarazo, son de suficiente magnitud para justificar el establecimiento de valores de referencia por cada trimestre.

## **6 HIPÓTESIS :**

Considerando los múltiples cambios fisiológicos que se presentan durante el embarazo, es posible que haya diferencias significativas en la concentración de algunos componentes sanguíneos en los diferentes períodos del embarazo, sin que esto signifique que hay enfermedad, resultando conveniente el estudiar la concentración de aquellos que se miden rutinariamente en el embarazo como glucosa, urea, creatinina y ácido úrico, con el objetivo de interpretar los resultados de laboratorio, sin confundir los cambios fisiológicos con los posibles cambios patológicos; por lo que resultará conveniente el establecer valores de referencia adecuados para las mujeres embarazadas, en aquellas sustancias en que se encuentren diferencias significativas con respecto a las no embarazadas.

## **7 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN**

### **7.1 POBLACIÓN**

272 no embarazadas y 65 no embarazadas

### **7.2 TIPO DE INVESTIGACIÓN :**

prospectiva, transversal, observacional y comparativo.

### **7. 3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN PARA EL GRUPO DE MUJERES EMBARAZADAS**

Edad entre 20 y 35 años

Mujeres Embarazadas (Prueba inmunológica de embarazo positiva) Con ayuno previo de 12 hrs.

Tipo de embarazo normal

Abstinencia de sustancias farmacológicamente activas (cafeína, tabaco, alcohol, etc.)

Período de descanso previo a la obtención de la muestra, en posición: sentado de 20 a 30 minutos.

Posición del cuerpo durante la obtención: sentado

Tipo de sangre: venosa

Derechohabientes de la U.M.F. No 12 del IMSS

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN PARA EL GRUPO DE MUJERES NO EMBARAZADAS**

Edad entre 20 y 35 años

Mujeres en edad reproductiva

No embarazadas

Fecha de última menstruación no mayor de 5 días

Con ayuno previo de 12 hrs.

**Clinicamente sanas**

**Abstinencia de sustancias farmacológicamente activas (cafeína, tabaco, alcohol, etc.)**

**Periodo de descanso previo a la obtención de la muestra, en posición: sentado de 20 a 30 minutos.**

**Posición del cuerpo durante la obtención: sentado**

**Tipo de sangre: venosa**

**Derechohabientes de la U.M.F. No 12 del IMSS**

## 7.4 VARIABLES

VARIABLES	DEFINICIÓN	LIMITES
GLUCOSA	Es un carbohidrato cuya oxidación es la fuente más importante de energía para el crecimiento, desarrollo, división y mantenimiento de las células del organismo humano.	70 - 105 mg/dL
UREA	Principal producto final del metabolismo de las proteínas	10 - 45 mg/dL
CREATININA	Es un producto de excreción de la creatina, la cantidad de creatinina permite evaluar la función renal	0.75 - 1.2 mg/dL
ÁCIDO ÚRICO	Es un producto del metabolismo de los aminoácidos por la vía de las purinas	2.5 - 6.8 mg/dL
MUJER EMBARAZADA	Es aquella que presenta prueba inmunológica de embarazo positiva y cuya edad oscila de 20 a 35	
MUJER NO EMBARAZADA	Es aquella en edad reproductiva, clínicamente sana entre 20 y 35 años de edad y cuya fecha de última menstruación no es mayor de 5 días	

## **7. 5 METODOLOGÍA**

El grupo muestra de referencia de individuos seleccionados que se investigo prospectiva, transversal, observacional y comparativamente, fue constituido por 272 mujeres embarazadas, habiendo verificado en el expediente que todas ellas presentaban una prueba inmunológica de embarazo positiva; con un embarazo normal y 65 mujeres no embarazadas, cuya fecha de última de menstruación, en el momento de la toma de muestra, no fue mayor de 5 días, además , todas ellas clínicamente sanas y derechohabientes de la Unidad de Medicina Familiar No. 12 del IMSS , que periódicamente son enviadas al laboratorio para el control prenatal. Se registro el tiempo de embarazo y la edad de las pacientes.

A todas las pacientes se les estudio con un ayuno previo de doce horas y por punción venosa con tubos al vacío conteniendo anticoagulante (EDTA), se obtuvo una muestra de sangre entre las siete y las ocho de la mañana.

Se separaron los plasmas por centrifugación a 2500 rpm durante 10 minutos, realizando en ellos la medición de glucosa, urea, creatinina y ácido úrico.

Todos los análisis se validaron mediante un sistema de Control de Calidad Interno, basado en el uso de sueros control valorados (marca CIBA CORNING), que se analizaron diaria y simultáneamente con las muestras problema y la solución estándar



primaria que fue utilizada como calibrador. Con los resultados del suero control, obtenidos durante los primeros veinte días, se calculó la media, la desviación estándar y el coeficiente de variación siendo este último no mayor del 5% en todos los casos. Con los datos anteriores se construyeron las gráficas en que se vigilo la calidad, diariamente. Además se participó mensualmente en el Programa de Evaluación de la Calidad Entre Laboratorios (PECEL) que coordina el Instituto Politécnico Nacional (IPN) y la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)

## **7. 6 MATERIAL Y REACTIVOS**

**Tubos VACUTAINER con y sin anticoagulante**

**Agujas VACUTAINER**

**Gradillas metálicas**

**Tubos de ensaye de 13 x 100 marca PIREX**

**Tubos de ensaye por 13 x 75 marca PIREX**

**Pipetas semi-automática de 20 microlitros marca MERCK**

**Pipeta semi-automática de 10 microlitros marca ABSOLUTER**

**Pipetas serologicas de 5 mg. marca KIMAX**

**Matraz aforado de 100 mg. marca PIREX**

**Pipeta volumétrica de 1 mg. marca KIMAX**

**Pipeta volumétrica de 2 mg. marca KIMAX**

**Pipeta volumétrica de 3 mg. marca KIMAX**

**Pipeta volumétrica de 5 mg. marca KIMAX**

**Pipeta volumétrica de 10 mg. marca KIMAX**

**Reloj de intervalos marca GENERAL ELECTRIC**

## **EQUIPO**

Centrífuga BECKMAN modelo TJ-G

Espectrofotómetro COLEMAN JUNIOR II 620

## **REACTIVOS**

Glucosa enzimática (líquida), marca STAMBIO que contiene:

Buffer de fosfatos, pH 7.5	0.1 mol/L
4-aminofenazona	0.25 mmol/L
Fenol	0.75 mmol/L
Glucosa oxidasa	15 U/mg
Peroxidasa	1.5 U/mg
Mutarrosa	2.0 U/mg
Estándar de glucosa	100 mg/dL IMSS

Reactivo 1 concentrado, marca WIENER lab.:

Buffer fosfatos, pH 7.0	200 mmol/L
Ácido salicílico	750 mmol/L
Nitroprusiato de sodio	20 mmol/L
EDTA	10 mmol/L

**Reactivo 2 concentrado, marca WINER lab. :**

**Sol. de hipoclorito de sodio 10 mmol/L**

**en hidróxido de sodio 0.1 mmol/L**

**Ureasa 75 U/mg en sol. glicerizada**

**Estándar solución de 0.60 g/l**

**Ácido sulfúrico 2/3 N (diluido 1:8) clave 080782 0056 reactivo IMSS**

**Tungstato de Sodio 0.07 clave 0808305056 reactivo IMSS**

**Hidróxido de sodio(0.75 N) clave 0807820055 reactivo IMSS**

**Ácido cítrico clave 080783 0056 reactivo IMSS**

**Estándar de creatinina 10 g/l marca SIGMA DIAGNOSTICS**

**Reactivo para la determinación de ácido úrico No. 685 SIGMA DIAGNOSTICS**

**Estándar de ácido úrico 6 mg/dL marca NERL**

**suero control de concentración conocida marca CIBA-CORNING**

## 7.7 TÉCNICAS

### GLUCOSA

Determinación cuantitativa de glucosa enzimática colorimétrica en plasma. Método Trinder (glucosa-oxidasa) marca STANBIO GLUCOSA GOD-PAD.

Principio.- Para establecer los niveles de glucosa en sangre, el primer procedimiento empleado en el laboratorio clínico médico, fue el método de glucosa oxidasa que fue introducido por Keilin y Hartres, en 1948. Keston reporta después el uso de un reactivo combinado de glucosa oxidasa-Peroxidasa, seguido por el de Teller adicionando un reactivo cromógeno al procedimiento de Keston. En particular, el método del reactivo de glucosa Stanbio esta basado en la técnica descrita por Trinder et al cuyo fundamento se describe a continuación: la glucosa es oxidada en presencia de glucosa oxidasa (GOD).

El peróxido de hidrógeno formado, reacciona bajo la influencia de peroxidasa (POD) con fenol y 4-amino fenazona para formar un complejo rojo-violeta de quinona. La intensidad del color es proporcional a la concentración de glucosa (14,20).

## Reactivos

Glucosa enzimática (líquida) que contiene:

Buffer de fosfatos,	pH 7.5	0.1 mol/L
4-aminofenazona	0.25	mmol/L
Fenol	0.75	mmol/L
Glucosa oxidasa	15	U/mg
Peroxidasa	1.5	U/mg
Mutarrosa	2.0	U/mg

## PROCEDIMIENTO

1.- Pipetear en celdillas los siguientes volúmenes (mg) y mezclar bien.

	B(Blanco)	S(Estándar)	M(Muestra)	C(Control)
REACTIVO	2.0	2.0	2.0	2.0
ESTÁNDAR		0.02		
MUESTRA			0.02	
SUERO CONTROL				0.02

2.-Incubar las celdillas a temperatura ambiente por 10 min.

3.- Leer S, M y C contra B a 500 nm antes de 60 min.

## RESULTADOS

Los valores se derivan de la siguiente ecuación:

$$\text{Glucosa (mg/dL)} = \frac{\text{AM}}{\text{AS}} \times 100$$

Donde AM y AS son los valores de las absorbancias de la muestra y el estándar respectivamente, y 100 es la concentración del estándar (mg/dL).

## UREA

Determinación cuantitativa de Urea en líquidos biológicos, marca Wiener Lab, método de Berthelot modificado.

Principio.- La Ureasa descompone específicamente la urea produciendo dióxido de carbono y amoníaco. Este reacciona en medio alcalino con salicilato e hipoclorito para dar indofenol de color verde cuya intensidad es proporcional a la concentración de urea.

(14)

Reactivos:

Reactivo 1 concentrado:

Buffer fosfatos, pH 7.0	200 mmol/L
Ácido salicílico	750 mmol/L
Nitroprusiato de sodio	20 mmol/L
EDTA	10 mmol/L



**Reactivo 2 concentrado:**

Sol. de hipoclorito de sodio	10 mmol/L
en hidróxido de sodio	0.1 mmol/L
Ureasa	75 U/mg en sol. glicerinada
Estándar solución de urea	0.60g/L

**Condiciones de reacción:**

**Temperatura de reacción :** temperatura ambiente

**Tipo de reacción:** 20 minutos a temperatura ambiente

**Volumen de reacción :** 2 mg.

**Volumen de muestra:** 10 ul.

## Procedimiento

	B(Blanco)	S(Estándar)	M(Muestra)	C(Control)
ESTÁNDAR		10 ul		
PLASMA			10 ul	
CONTROL				10 ul
REACTIVO 1 + UREASA	1 ml	1 ml	1 ml	1 ml
Mezclar. Incubar 10 minutos a temperatura ambiente				
Reactivo 2	1 mg	1 mg	1 mg	1 mg
Mezclar. Incubar 10 minutos a temperatura ambiente				

Leer en el espectrofótometro a 600 nm.

## RESULTADOS

$$\text{Urea (mg/dL)} = \frac{\text{Absorbancia de la muestra}}{\text{Absorbancia del Estándar}} \times \text{Concentración del Estándar}$$

## ÁCIDO ÚRICO

Determinación enzimática cuantitativa de ácido úrico en suero o plasma, procedimiento No. 685. SIGMA DIAGNOSTICS

Principio:

El método más específico continúa siendo la oxidación del ácido úrico con la enzima uricasa. Las ventajas de este método consisten en que evita la precipitación de proteínas y presenta una sensibilidad y especificidad superior. Se sabe que la bilirrubina interfiere con la reacción de Trinder. Esta interferencia se minimiza con lecturas de absorción a 520 nm. También se sabe que las concentraciones altas de ácido ascórbico interfieren. Sin embargo, el efecto del ácido ascórbico desaparece si las muestras permanecen en reposo durante 90 minutos antes de la prueba. Ciertas drogas y otras sustancias también se sabe que afectan los valores del ácido úrico. (14, 20, 21)

## Procedimiento

	B(Blanco)	S(Estándar)	M(Muestra)	C(Control)
REACTIVO PARA ÁCIDO ÚRICO	2 ml	2 ml	2 ml	2 ml
AGUA DESTILADA	0.05 ml			
ESTÁNDAR		0.05 ml		
MUESTRA			0.05 ml	
CONTROL				0.05 ml

Mezclelos por inversión suave, incubé durante 10 minutos a temperatura ambiente.

Lea y registre la Absorbancia de todos los tubos, llevando a cero de Absorbancia con agua, a 520 nm.

## RESULTADOS

$$\text{ÁCIDO ÚRICO(mg/dL)} = \frac{\text{Muestra A - Blanco A}}{\text{Estándar A -Blanco A}} \times \frac{\text{Concentración del Estándar}}$$

## CREATININA

Determinación de creatinina en plasma reacción de Jaffe; reactivos del IMSS.

### Principio

La mayor parte de los métodos de determinación de creatinina se basan en la reacción de Jaffe, en la que la creatinina se trata con una solución alcalina de picrato para producir un complejo de color naranja rojizo brillante. Este procedimiento está sujeto a interferencias debidas a una diversidad de sustancias por ejemplo: glucosa, proteínas, y otros cromógenos no derivados de la creatinina. La reacción también es sensible a la temperatura y a las variaciones de pH. Otras sustancias que pueden interferir son : acetona, barbitúricos, fenolsulfaleína, etc . (14)

### Reactivos

Ácido sulfúrico 2/3 N (diluido 1:8) clave 080782 0056

Tungstato de Sodio 0.07 clave 0808305056

Hidróxido de sodio(0.75 N) clave 0807820055

	B(Blanco)	S(Estándar)	M(Muestra)	C(Control)
TUNGSTATO DE SODIO	0.5 ml	0.5 ml	0.5 ml	0.5 ml
ÁCIDO	4 ml	4 ml	4 ml	4 ml
AGUA O	0.5 ml	0.5 ml	0.5 ml	0.5ml

Mezclar y centrifugar 5 minutos a 2500 rpm.

Separar el sobrenadante

ÁCIDO PÍCRICO	1 ml	1 ml	1 ml	1 ml
HIDRÓXIDO DE SODIO	1 ml	1 ml	1 ml	1 ml
SOBRENADANTE	3 ml	3 ml	3 ml	3 ml

Mezclar y dejar incubar 15 minutos a temperatura ambiente.

Leer a 540 nm. la Absorbancia de cada tubo.

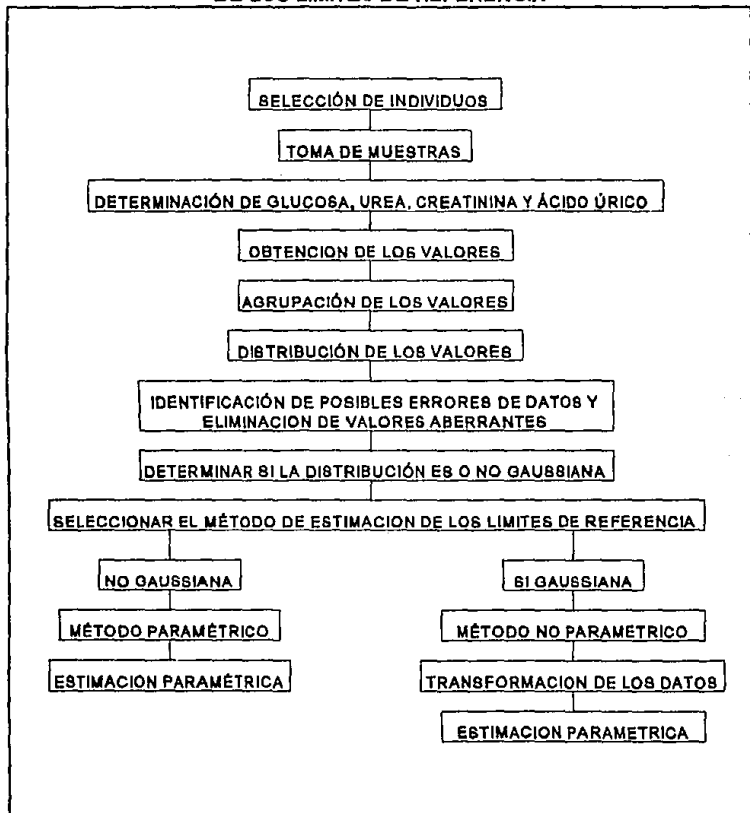
### Resultados

$$\text{Creatinina (mg/dL)} = \frac{\text{Absorbancia de la muestra}}{\text{Absorbancia del estándar}} \times \text{Concentración del Estándar}$$

## 7.8 DIAGRAMAS DE FLUJO

### DIAGRAMA No 1

#### CARTA DE FLUJO MOSTRANDO EL PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE LOS LÍMITES DE REFERENCIA



## 8.- DISEÑO ESTADÍSTICO

Los resultados de las pacientes no embarazadas se compararon con los de las mujeres de cada trimestre del embarazo mediante la prueba de análisis de Varianza para determinar la significancia de las diferencias mediante la prueba "t" de Student, entre embarazadas y no embarazadas sin importar el trimestre. Se estudiaron las distribuciones de frecuencias de cada sustancia y se realizaron pruebas de Bondad de Ajuste a la distribución Gaussiana de Anderson-Darling, Cramer-von Mises y Kolmogorov-Smirnov, con ello se decidió si se establecían los valores de referencia paramétricos y no paramétricos, siguiendo las recomendaciones internacionales para este propósito. (5-9)

Una vez conocida la significancia de las diferencias entre los grupos, se analizaron los resultados, utilizando un programa de computación desarrollado por Helge Erik Solberg, quien fuera Presidente del Panel de Expertos en Teoría de los Valores de Referencia de la Federación Internacional de Química Clínica que cubre los siguientes aspectos del tratamiento estadístico de los valores de referencia: clasificación de los datos, despliegue visual e identificación o eliminación de los valores aberrantes.



## PRUEBAS DE BONDAD DE AJUSTE PARA UNA DISTRIBUCIÓN GAUSSIANA

Anderson-Darling, Cramer-von Mises, Kolmogorov-Smirnov, Coeficientes de Sesgo y Curtosi.

TABLA No 1.- Resultados del estudio de la variación analítica en condiciones óptimas (V.C.O.) y en condiciones de rutina (V.C.R.), de las concentraciones de GLUCOSA, UREA, CREATININA Y ÁCIDO ÚRICO de un suero control valorado (marca, CIBA, Corning).

COMPONENTE		n	$\bar{x}$	S	C V
GLUCOSA	VCO	20	84.8	1.25	1.47
	VCR	19	84.1	2.2	2.6
	oct nov	17	84.7	1.81	2.14
UREA	VCO	20	32.2	0.74	2.3
	VCR	19	32.0	0.77	2.41
	oct nov	19	32.2	0.74	2.3
CREATININA	VCO	20	3.93	0.06	1.7
	VCR	20	3.9	0.14	3.6
	oct nov	19	3.94	0.08	2.03
ÁCIDO ÚRICO	VCO	20	5.05	0.14	2.8
	VCR	20	5.15	0.22	4.2
	oct nov	19	5.13	0.21	4.0

n - Numero de datos

$\bar{x}$  - Media de las concentraciones

S - Desviación estándar

CV - Coeficiente de variación

**TABLA 2.- Resultados de la media (mg/dL), la puntuación del índice de  
 varianza y coeficiente de variación, obtenidos en el Programa de  
 Evaluación de la Calidad entre Laboratorios (PECEL) durante los meses  
 de octubre y noviembre; para cada uno de los componentes estudiados.**

COMPONENTE		$\bar{x}$	PIV	CV
GLUCOSA	OCT	228	- 65	1.5
	NOV	231	- 49	0.6
UREA	OCT	148	- 24	0.7
	NOV	141	- 25	0.9
CREATININA	OCT	3.94	+ 14	2.2
	NOV	3.88	+ 87	3.8
AC. ÚRICO	OCT	10.6	+ 37	4.8
	NOV	10.1	- 13	3.4

$\bar{x}$  = Promedio de la concentración obtenida durante 5 días consecutivos.

PIV = Puntuación del índice de varianza.

CV = Coeficiente de variación.

TABLA No. 3.- Media (mg/dL) y desviación estándar de GLUCOSA, UREA, CREATININA Y ÁCIDO ÚRICO en mujeres no embarazadas y embarazadas (en conjunto y por trimestre del embarazo)

SUBGRUPO		GLUCOSA	UREA	CREATININA	ÁCIDO ÚRICO
NO EMBARAZADAS	n	65	65	65	65
	-				
	x	79.6	27.3	0.83	4.2
	s	7.6	5.4	0.87	0.95
EMBARAZADAS	n	272	243	227	242
	-				
	x	74.7	15.2	0.72	2.90
	s	7.1	3.9	0.13	0.72
1er. TRIM. EMBARAZO	n	64	54	54	54
	-				
	x	75.9	15.1	0.70	2.8
	s	7.1	4.6	0.12	0.76
2o. TRIM. EMBARAZO	n	120	111	103	110
	-				
	x	74.8	16.0	0.74	2.80
	s	7.6	4.0	0.13	0.76
3er. TRIM. EMBARAZO	n	88	79	70	79
	-				
	x	73.6	15.2	0.71	3.00
	s	6.3	5.6	0.13	0.70

n = Numero de mujeres por grupo

x = Media de las concentraciones

s = Desviación estándar

TABLA No. 4.- Resultados del análisis estadístico, mediante las pruebas de "t" de Student y de varianza de la concentración de GLUCOSA entre las mujeres no embarazadas y embarazadas (en conjunto y por trimestre del embarazo).

SUBGRUPO	$\bar{x}$	s	VARIANZA	t	p
NO EMBARAZADAS	79.6	7.6	57.7		
EMBARAZADAS	74.7	7.1	50.4	4.97	1 E - 6
1er TRIM. EMBARAZO	75.9	7.1	50.6	2.85	4.9 E - 3
2o TRIM. EMBARAZO	74.8	7.6	57.3	4.14	5.1 E - 5
3er TRIM. EMBARAZO	73.6	6.3	39.8	5.31	1 E - 6

ANÁLISIS DE VARIANZA		
ENTRE TODOS LOS GRUPOS	F	7.89
	p	3.99 E-6
EXCLUYENDO LAS NO EMBARAZADAS	F	1.93
	p	0.14

\* Los resultados de la prueba de "t" de Student corresponden al comparativo de cada grupo con respecto a las no embarazadas.

- $\bar{x}$  = Media
- t = Valor de la "t" de Student
- s = Desviación estándar
- p = Probabilidad
- F = F de Fisher

TABLA No. 5.- Resultados del análisis estadístico mediante las pruebas de "t" de Student y de varianza de la concentración de UREA entre las mujeres no embarazadas y embarazadas (en conjunto y por trimestre del embarazo).

SUBGRUPO	$\bar{x}$	s	VARIANZA	t	p
NO EMBARAZADA	27.3	5.4	29.0		
EMBARAZADAS	15.7	3.9	15.2	19.4	1 E - 6
1er TRIM. EMBARAZO	15.5	4.6	21.6	12.6	1 E - 6
2o TRIM. EMBARAZO	16.0	4.0	15.8	15.7	1 E - 6
3er TRIM. EMBARAZO	15.2	3.6	13.1	15.9	1 E - 6

ANÁLISIS DE VARIANZA	
ENTRE TODOS LOS GRUPOS	F 111.59 p 1 E - 6
EXCLUYENDO LAS NO EMBARAZADAS	F 0.72 p 0.53

\* Los resultados de la prueba de "t" de Student corresponden al comparativo de cada grupo con respecto a las no embarazadas.

$\bar{x}$  = Media

t = Valor de la "t" de Student

s = Desviación estándar

p = Probabilidad

F = F de Fisher

TABLA No. 6.- Resultados del análisis estadístico mediante las pruebas de "t" de Student y de varianza de la concentración de CREATININA entre las mujeres no embarazadas y embarazadas (en conjunto y por trimestre del embarazo).

SUBGRUPO	$\bar{x}$	s	VARIANZA	t	p
NO EMBARAZADA	0.83	0.87	7.6 E03		
EMBARAZADAS	0.72	0.13	1.7 E02		1 E - 6
1er TRIM. EMBARAZO	0.70	0.12	1.5 E02	6.5	1 E - 6
2o TRIM. EMBARAZO	0.74	0.13	1.8 E02	4.6	5 E - 6
3er TRIM. EMBARAZO	0.71	0.13	1.6 E02	6.1	1 E - 6

ANÁLISIS DE VARIANZA		
ENTRE TODOS LOS GRUPOS	F	11.25
	p	1 E - 6
EXCLUYENDO LAS NO EMBARAZADAS	F	1.36
	p	0.25

\* Los resultados de la prueba de "t" de Student corresponden al comparativo de cada grupo con respecto a las no embarazadas.

$\bar{x}$  = Media

t = Valor de la "t" de Student

s = Desviación estándar

p = Probabilidad

F = F de Fisher

TABLA No. 7.- Resultados del análisis estadístico mediante las pruebas de "t" de Student y de varianza de la concentración de ÁCIDO ÚRICO entre las mujeres no embarazadas y embarazadas (en conjunto y por trimestre del embarazo).

SUBGRUPO	$\bar{x}$	s	VARIANZA	* t	p
NO EMBARAZADAS	4.2	0.95	0.95		
EMBARAZADAS	2.9	0.72	0.52	11.8	< 10(-6)
1er TRIM. EMBARAZO	2.8	0.76	0.57	8.7	< 10(-6)
2o TRIM. EMBARAZO	2.8	0.76	0.58	10.5	< 10(-6)
3er TRIM. EMBARAZO	3.0	0.70	0.48	8.1	< 10(-6)

ANÁLISIS DE VARIANZA	
ENTRE TODOS LOS GRUPOS	F 43.2 p 1 E -6
EXCLUYENDO LAS NO EMBARAZADAS	F 3.43 p 3.37 E-2

\* Los resultados de la prueba de "t" de Student corresponden al comparativo de cada grupo con respecto a las no embarazadas.

$\bar{x}$  = Media

t = Valor de la "t" de Student

s = Desviación estándar

p = Probabilidad

F = F de Fisher



TABLA No. 8.- Resultados de las pruebas estadísticas de Bondad de ajuste a la distribución Gaussiana para la GLUCOSA, UREA, CREATININA Y ÁCIDO ÚRICO en mujeres no embarazadas y embarazadas.

COMPONENTE	SUBGRUPO		ANDERSON DARLING	CRAMER VON MISES	KOLMO - GOROV SMIRNOR	SESGO	CURTOSIS
GLUCOSA	NO EMBARAZADAS	p	0.03 NG	0.08 G	1.0 G	0.01 G	0.07 G
	EMBARAZADAS	p	0.0 NG	0.0 NG	0.0 NG	0.0 NG	0.0 NG
UREA	NO EMBARAZADAS	p	1.0 G	1.0 G	1.0 G	1.0 G	0.06 G
	EMBARAZADAS	p	0.0 NG	0.0 NG	0.0 NG	0.0 NG	0.0 NG
CREATININA	NO EMBARAZADAS	p	0.0 NG	0.0 NG	0.0 NG	0.7 G	0.91 G
	EMBARAZADAS	p	0.0 NG	0.0 NG	0.0 NG	0.0 NG	0.09 G
ÁCIDO ÚRICO	NO EMBARAZADAS	p	0.02 NG	0.01NG	0.0 NG	0.34 G	0.25 G
	EMBARAZADAS	p	0.0 NG	0.0 NG	0.0 NG	0.0 NG	0.0 NG

NG - NO GAUSSIANA ( $p < 0.05$ )

G - GAUSSIANA ( $p > 0.05$ )

TABLA No. 9.- Límites de referencia para la GLUCOSA, UREA, CREATININA Y ÁCIDO ÚRICO de mujeres embarazadas y no embarazadas indicando intervalos de confianza y tipo de método utilizado para su obtención

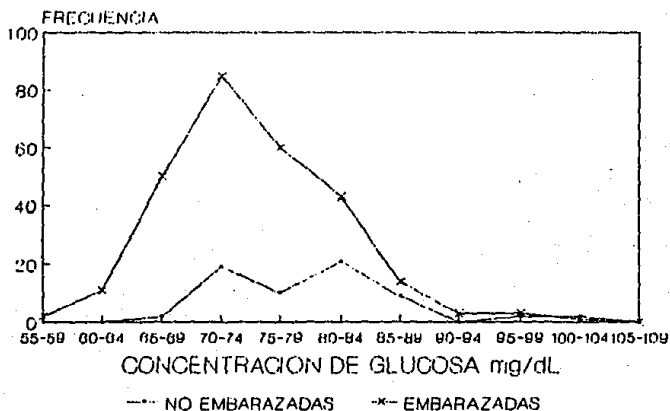
COMPONENTE	SUBGRUPO	* LÍMITES DE REFERENCIA	TIPO DE MÉTODO
GLUCOSA	NO EMBARAZADAS	67 (65 - 69) - 97 (93 - 102)	P
	EMBARAZADAS	65 (61 - 64) - 90 (86 - 98)	NP
UREA	NO EMBARAZADAS	19 (18 - 19) - 39 (37 - 42)	P
	EMBARAZADAS	10 (9 - 10) - 26 (24 - 30)	NP
CREA - TININA	NO EMBARAZADAS	0.6(0.6-0.7) - 0.99 (0.95-1.0)	P
	EMBARAZADAS	0.56(0.56-0.57)-1.1 (1.03-1.2)	P
ÁCIDO ÚRICO	NO EMBARAZADAS	2.4(2-2.7) - 6.2 (5.8-6.8)	P
	EMBARAZADAS	1.8(1.6-1.9) - 4.8 (4.2-5.9)	NP

NP - NO PARAMETRICO

P - PARAMETRICO

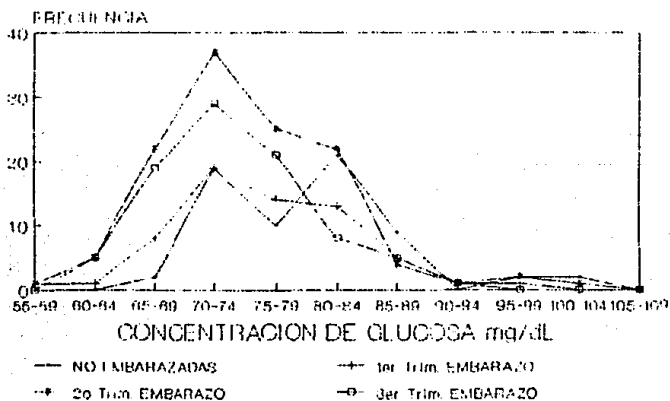
\* Entre parentesis se indican los intervalos de confianza.

**GRAFICA 1 GLUCOSA EN MUJERES EMBARAZADAS Y NO EMBARAZADAS**



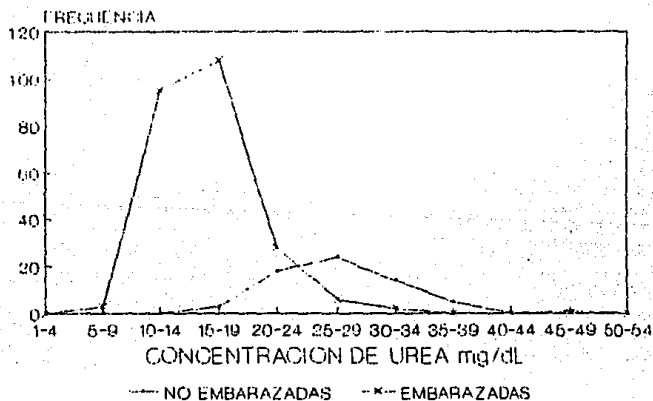
1.- EN LA GRÁFICA SE OBSERVA UNA CLARA TENDENCIA A HACIA LA HIPOGLICEMIA EN ALGUNAS EMBARAZADAS COMO INDICA LA LITERATURA, EL PICO SE ENCUENTRA EN LOS LIMITES INFERIORES ,LA DISTRIBUCIÓN EN LAS NO EMBARAZADAS PRESENTA DOS PICOS TAL Y COMO ESTA REPORTADO EN ALGUNAS REFERENCIAS.

**GRAFICA 2 GLUCOSA EN MUJERES EMBARAZADAS Y NO EMBARAZADAS**



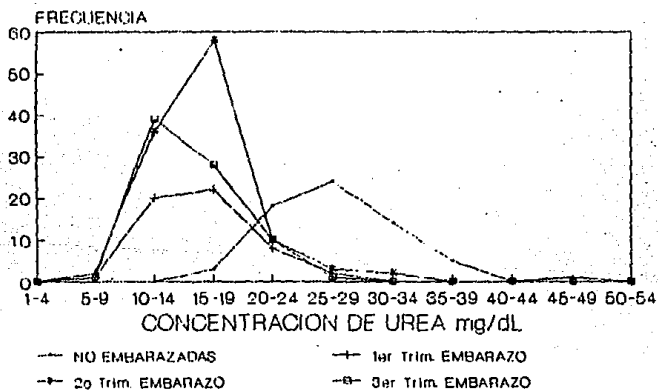
2.- EN CONTRASTE CON LO ESPERADO NO SE OBSERVA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA ENTRE LAS DISTRIBUCIONES DE LOS TRES TRIMESTRES DEL EMBARAZO.

**GRAFICA 3 UREA EN MUJERES  
EMBARAZADAS Y NO EMBARAZADAS**



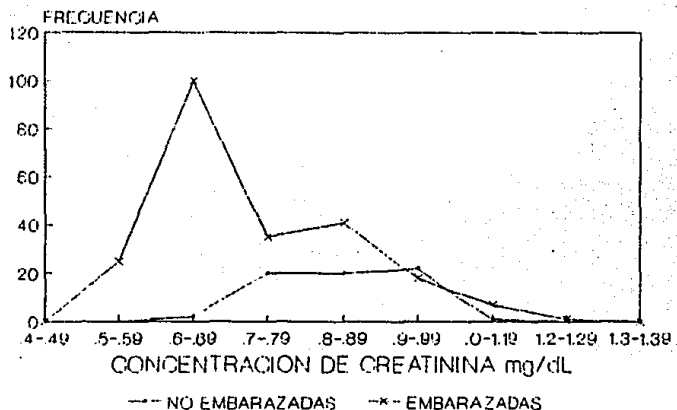
**3.- EN LAS EMBARAZADAS SE OBSERVA UNA MARCADA TENDENCIA A LOS VALORES BAJOS LLEGANDO A CIFRAS MENORES A LOS 10 mg/dl**

**GRAFICA 4 UREA EN MUJERES  
EMBARAZADAS Y NO EMBARAZADAS**



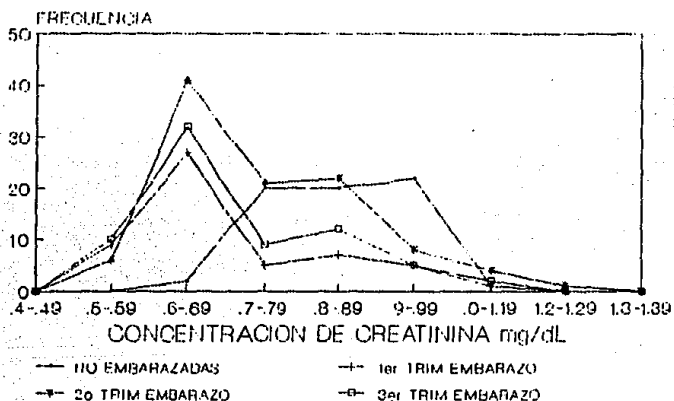
4.-PUDIERA CONSIDERARSE ALGUNA DIFERENCIA EN LA DISTRIBUCIÓN EN EL GRUPO DE LAS EMBARAZADAS, SIN EMBARGO, ESTADÍSTICAMENTE NO SE HALLARON DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS ENTRE LOS TRES TRIMESTRES.

**GRAFICA 5 CREATININA EN MUJERES EMBARAZADAS Y NO EMBARAZADAS**



5.-EN LA DISTRIBUCIÓN DE LOS VALORES DEL GRUPO DE LAS EMBARAZADAS LA MAYORÍA DE LOS VALORES CAEN EN LOS LIMITES INFERIORES REPORTADOS POR LA LITERATURA, NO ASÍ, LOS DE LAS NO EMBARAZADAS CUYOS VALORES TIENDEN A DISTRIBUIRSE HACIA LA DERECHA

**GRAFICA 6 CREATININA EN MUJERES EMBARAZADAS Y NO EMBARAZADAS**

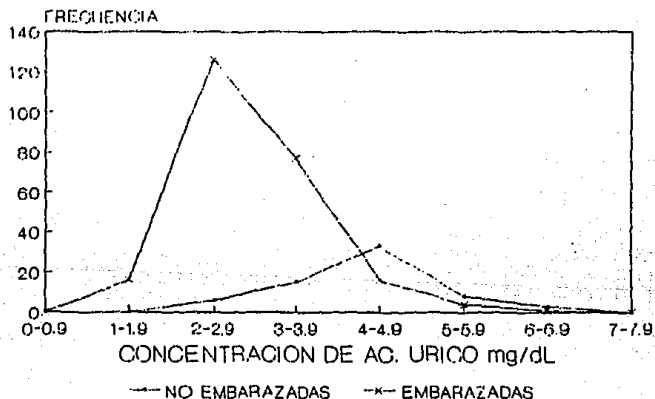


**6.-LA DISTRIBUCIÓN DE LOS VALORES PARA CADA SUBGRUPO DE LAS EMBARAZADAS**

NO PRESENTA EN ESTA GRÁFICA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA, CABE DESTACAR QUE AQUÍ COMO EN LAS OTRAS GRÁFICAS SE VUELVE A OBSERVAR UNA CLARA TENDENCIA HACIA LA IZQUIERDA.

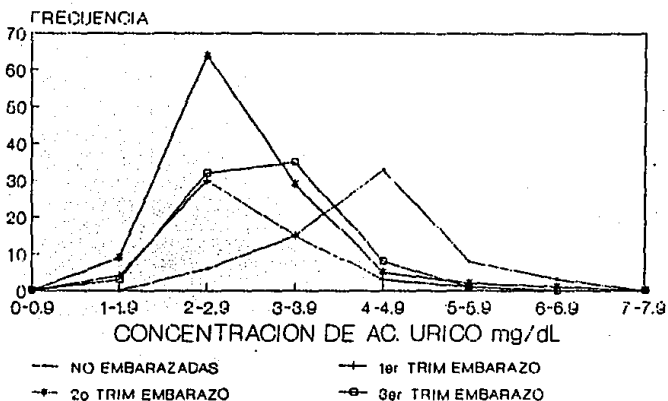


**GRAFICA 7 ACIDO URICO EN MUJERES EMBARAZADAS Y NO EMBARAZADAS**



7.-ES EVIDENTE EN ESTA GRÁFICA QUE LA MAYORÍA DE LOS VALORES DE LAS MUJERES EMBARAZADAS SE UBICAN EN LOS LIMITES INFERIORES REPORTADOS INCLUSO EN MUCHOS DE LOS CASOS OBSERVAMOS VALORES MENORES A LOS 2 mg/dl.

**GRAFICA 8 ACIDO URICO EN MUJERES EMBARAZADAS Y NO EMBARAZADAS**



8.- EN ESTA GRÁFICA PARECIERA QUE EXISTEN DIFERENCIAS ENTRE LOS DISTINTOS TRIMESTRES ,SIN EMBARGO , ESTADÍSTICAMENTE NO SE ENCONTRARON DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS. EN EL GRUPO DE LAS NO EMBARAZADAS CABE DESTACAR QUE SE OBSERVA UNA MARCADA CORRELACIÓN CON LOS VALORES REPORTADOS.9 RESULTADOS

## 9 RESULTADOS

Los resultados del estudio de la variación analítica en condiciones óptimas (VCO) y en condiciones de rutina (VCR) de las concentraciones de glucosa, urea, creatinina y ácido úrico de un suero control valorado (marca Ciba-Corning) se presentan en la tabla No. 1.

En la tabla No.2 se presentan la media, la puntuación Índice de varianza y el coeficiente de variación obtenidos a través de la participación en el Programa de Evaluación de la Calidad Entre Laboratorios (PECEL) durante los meses de octubre y noviembre de 1992, para cada uno de los componentes analizados.

La media (mg/dL) y desviación estándar de GLUCOSA, UREA, CREATININA y ÁCIDO ÚRICO en mujeres NO EMBARAZADAS y EMBARAZADAS (en conjunto y por trimestre del embarazo) se indican en la tabla No. 3.

En la gráfica 1 se presenta la distribución de frecuencias de la concentración de glucosa para las mujeres embarazadas (en conjunto) y las no embarazadas. En la gráfica 2 se presentan los resultados de cada trimestre del embarazo y de las no embarazadas.

La gráfica 3 se refiere a la distribución de frecuencias de la concentración de urea para las mujeres embarazadas (en conjunto) y las no embarazadas. En la gráfica 4 se presentan los resultados de cada trimestre del embarazo y de las no embarazadas.

La distribución de frecuencias de la concentración de creatinina para las mujeres embarazadas (en conjunto) y las no embarazadas se presenta en la gráfica 5. En la gráfica 6 se presentan los resultados de cada trimestre del embarazo y de las no embarazadas.

En la gráfica 7 se presenta la distribución de frecuencias de las concentraciones de ácido úrico para las mujeres embarazadas (en conjunto) y las no embarazadas. En la gráfica 8 se presentan los resultados de cada trimestre del embarazo y de las no embarazadas.

Los resultados del análisis estadístico mediante las pruebas "t" de Student y de Varianza de la concentración de glucosa, urea, creatinina y ácido úrico entre las mujeres no embarazadas y embarazadas (en conjunto y por trimestre del embarazo) se indican en las tablas 4, 5, 6 y 7; respectivamente.

En la tabla No. 8 se refieren los resultados de las pruebas estadísticas de Bondad de Ajuste a la distribución gaussiana para la glucosa, urea, creatinina y ácido úrico, en mujeres no embarazadas y embarazadas, indicando si se ajustan o no a la distribución gaussiana.

Por último se presentan en la tabla No. 9 los Límites de referencia para la glucosa, urea, creatinina y ácido úrico de mujeres embarazadas y no embarazadas, indicando intervalos de confianza y el tipo de método utilizado para su obtención

## 10 DISCUSIÓN

En las tablas 1 y 2 se puede apreciar que durante todo el periodo de estudio, la calidad fue satisfactoria tanto en el control de calidad interno como en el externo, ya que hubo precisión (coeficiente de variación menor de 4.8%) y exactitud (PIV menor de 100 puntos).

En la tabla 3 se aprecia que el promedio de los cuatro componentes estudiados fue menor en las mujeres embarazadas en conjunto y en cada trimestre que el de las no embarazadas, lo que se manifiesta en las gráficas 1 a 8. Estas diferencias resultaron estadísticamente significativas entre las no embarazadas y las embarazadas en conjunto o por trimestre de embarazo (resultados de la "t" de Student, tablas de la 4 a la 7). En cambio las diferencias entre las embarazadas en conjunto y por trimestre del embarazo, no son estadísticamente significativas (resultados del análisis de varianza, tablas de la 4 a la 7). En el análisis de varianza, las diferencias son significativas cuando se incluye a las no embarazadas y no significativo al comparar únicamente a las no embarazadas, es decir que no hay diferencia entre las mujeres de cualquier trimestre, pero sí con respecto a las no embarazadas (tablas 4-7).

Estos resultados sugieren la conveniencia de establecer por separado valores de referencia para las mujeres embarazadas, sin importar el trimestre del embarazo y para las mujeres no embarazadas. Con ello se

aumentará la capacidad de realizar diagnósticos más oportunamente en las mujeres embarazadas.

En la tabla No. 8 se presentan los resultados de las pruebas de Bondad de Ajuste a la distribución Gaussiana. Para una mejor comprensión de los resultados cabe señalar que la hipótesis nula es la que indica que no hay diferencia entre la distribución observada y la Gaussiana ( $p > 0.05$ ) y que la alternativa es que sí hay diferencia entre la observada y la Gaussiana ( $p < 0.05$ ).

La decisión de utilizar el procedimiento paramétrico o no paramétrico, dependen de que la distribución sea o no, gaussiana, utilizando el primero cuando sí es gaussiana y el segundo cuando no lo es. Cuando se utilizan varias pruebas de bondad de ajuste, como en este estudio (Tabla No. 8), basta con que una sola de las pruebas indique que la distribución es de tipo gaussiana para decidir, utilizar el método paramétrico según las recomendaciones de la IFCC (5-9) y del procedimiento del programa de cómputo utilizado.

Siguiendo los criterios descritos en el párrafo anterior, se establecieron los límites de referencia, comúnmente llamados Valores de Referencia para cada componente, en mujeres embarazadas y no embarazadas. (Tabla No. 9).

Los valores de referencia son considerablemente diferentes en los cuatro componentes, especialmente en urea y ácido úrico, ya que el porcentaje de diferencia en el límite alto de estos componentes, entre las no

embarazadas y las embarazadas, es de 33.3 y 22.5, respectivamente, mientras que es de 7.2 y - 10 % en glucosa y creatinina.

La explicación del porque son más bajas las concentraciones de cada componente en las embarazadas, resulta casi obvia, ya que el producto asimila nutrientes a gran velocidad y en la mujer, se desvían algunos componentes, que cuando están en exceso, se eliminan a través de productos de desecho, por ejemplo, los aminoácidos en exceso normalmente se desaminan para utilizar el esqueleto de carbono, y el nitrógeno se elimina como urea. En las embarazadas, los aminoácidos pueden ser utilizados directamente por el producto y la cantidad de urea disminuir, las bases púricas normalmente se eliminan como ácido úrico, cuando están en exceso, pero pueden ser utilizadas para la síntesis de ácidos nucleicos en el producto. Algo semejante podría pasar con la creatinina y la glucosa que se utilizan directamente.

Los valores de referencia para la glucosa y urea, obtenidos para las mujeres embarazadas, como se puede apreciar son más bajos con respecto a las no embarazadas, lo cual coincide con los reportados por otros autores (1, 3, 4) quienes señalan que la concentración de glucosa en las embarazadas tiende a ser ligeramente baja y en el caso de la urea los niveles llegan hasta los 12 mg/dL (niveles subnormales). Para la creatinina y el ácido úrico Balcells (3), indica que estos componentes no presentan cambios durante el embarazo, sin embargo nuestros resultados muestran que existe una disminución de los niveles sanguíneos de estos componentes, sobretudo en el caso del ácido úrico, en el que la diferencia porcentual con respecto al grupo de las no embarazadas fue de 22.5 %.



## 11 CONCLUSIONES

1.- Las concentraciones de glucosa entre los distintos trimestres del embarazo no presentan diferencias significativas. La distribución de la concentración de glucosa en las mujeres embarazadas es de tipo NO GAUSSIANA ( $p < 0.05$ ) y para las mujeres no embarazadas es una distribución de tipo GAUSSIANA ( $p > 0.05$ ). Como consecuencia se establecieron valores de referencia NO PARAMÉTRICOS que resultaron ser:

65 - 90 mg/dL.

para las mujeres embarazadas, y PARAMÉTRICOS para las no embarazadas:

67 - 97 mg/dL.

2.- Las concentraciones de urea entre los distintos trimestres del embarazo no presentan diferencias significativas. La distribución de la concentración de urea en las mujeres embarazadas es de tipo NO GAUSSIANA y para las mujeres no embarazadas es de tipo GASUSSIANA. Como consecuencia se establecieron valores de referencia NO PARAMÉTRICOS que resultaron ser:

10 - 26 mg/dL.

para las mujeres embarazadas, y PARAMÉTRICOS para las no embarazadas:

19 - 39 mg/dL.

3.- Las concentraciones de creatinina entre los distintos trimestres del embarazo no presentan diferencias significativas, la distribución de la concentración de creatinina en las mujeres embarazadas y en las no embarazadas es de tipo GAUSSIANA. Por tal motivo se establecieron valores de referencia PARAMÉTRICOS que resultaron ser:

0.56 - 1.1 mg/dL.

para las mujeres embarazadas y para las no embarazadas:

0.60 - 0.99 mg/dL.

4.- Las concentraciones de ácido úrico entre los distintos trimestres del embarazo no presentan diferencias significativas, la distribución de la concentración de ácido úrico en las mujeres embarazadas es de tipo NO GAUSSIANA y para las mujeres no embarazadas es de tipo GAUSSIANA. Como consecuencia se establecieron valores de referencia NO PARAMÉTRICOS que resultaron ser:

1.8 - 4.8 mg/dL.

para las mujeres embarazadas y PARAMÉTRICOS para las no embarazadas es:

2.4 - 6.2 mg/dL.

5.- Los valores de referencia obtenidos para la glucosa y la urea en mujeres embarazadas son valores bajos, con respecto a las no embarazadas, lo cual coincide con los reportes de otros autores (1, 3), no es así, en el caso de los valores de referencia obtenidos para la creatinina y el ácido úrico, en los que, las referencias señalan que dichos componentes no presentan cambios durante el embarazo, hallando nosotros que sí existe una notable disminución sobre todo en los niveles de ácido úrico a lo largo del embarazo.

- 1.- Widmann MD. *Clinical interpretation of laboratory test*. 8a.ed. Filadelfia: Editorial F.A. Davis Company, 1980:534-536.
  
- 2.- ALVA ES, Cadena GM, García HM y Sánchez CJ. Valores de referencia para glucosa plasmática. Efecto del sexo la edad y el embarazo. *Acta. Bioquim. Clin. Latinoam.* 1988;22(4):499-507.
  
- 3.- Balcells A. *La clínica y el laboratorio*. 14a.ed. Barcelona: Editorial Marin, 1985:472.
  
- 4.- Taylor E. *Obstetricia de Brck*. 8a.ed. México: Editorial Interamericana, 1968:91-92. 91-92.
  
- 5.- Solberg HE. Recomendación aprobada (1986) sobre la teoría de los valores de referencia parte 1: " El concepto de los valores de referencia ". *Acta. Bioquim. Clin. Latinoam.* 1988;22(2):297-303.
  
- 6.- PettitClerc C y Solberg HE. Recomendación aprobada (1987) sobre la teoría de los valores de referencia parte 2: " Selección de individuos para la producción de valores de referencia ". *Acta. Bioquim. Clin. Latinoam.* 1988;22(2):443-451.

7.- Solberg HE y PetitClerc C. Recomendación aprobada (1988) sobre la teoría de los valores de referencia parte 3 : " Preparación de individuos y obtención de especímenes para la producción de los valores de referencia". Acta. Bioquim. Clin. Latinoam.1988;22(4):603-611.

8.- Solberg HE y PetitClerc C. Recomendación aprobada (1987) sobre la teoría de los valores de referencia parte 5: " Tratamiento estadístico de valores de referencia obtenidos. Determinación de límites de referencia". Acta. Bioquim. Clin. Latinoam.1988;22(3):453-472.453-472.

9.- Solberg HE y PetitClerc C. Recomendación aprobada (1987) sobre la teoría de los valores de referencia parte 6: " Presentación de valores observados relacionados con los valores de referencia ". Acta. Bioquim. Clin. Latinoam.1988;22(4):613-621.

10.-Mcpherson KM, Healy JR, Flynn FV y col. The effect of age, sex, and other factors on blood chemistry in health.Acta.Chem.Clin.1978;84: 373-397.

11.-McFadden ER. Circadian rhythms. The American Journal of Medicine.1985; 85 (suppl. 1B): 2-5.

12.-O Kell RT y Elliot JR. Development of normal values for use in multitest biochemical screening of sera.Acta. Chem.Clin.1970;16(3):1612-165.

- 13.-Pocock SJ, Asby D, Sharper AG, Walker M y Broughton MJ. Diurnal variation in serum biochemical and hematological measurements J. Clin. Pathol.1989;42:172-179.
- 14.-Tood S. Diagnóstico clínico por el laboratorio.8a.ed.Barcelona: Editorial Salvat,1978:354-355.
- 15.-Devlin TM. Bioquímica.4a.ed.Barcelona: Editorial Reveverté,1989:561.
- 16.-Lehninger AL. Bioquímica.2a.ed.Barcelona: Editorial Omega,1985: 592-638.
- 17.-Lynch RM. Métodos del laboratorio.2a.ed.México: Editorial Interamericana,1972:100.
- 18.-Whitwort JA y Lawrence JR. Enfermedades renales,5a.ed.México: Editorial Manual Moderno,1990: 510.
- 19.-Loria A. Programa INS de control de calidad, uso de una estrategia de programa interno, externo. Rev. Invest. Clin (México).1988;40:317-323.
- 20.-Tietz N. Química clínica moderna.8a.ed.México: Editorial Interamericana,1972:748.

21.-Young DS. Effects of drugs on clinical laboratory test.Acta.  
Chem.Clin.1975;21:373.