

Valores normales de las fosfatasas alcalinas en embarazadas a las 24 y 28 semanas de gestación

Guillermina Salazar de Dugarte, Pedro Fancite Antique, Francis Pineda de Molina

RESUMEN

Las fosfatasas alcalinas son enzimas no específicas, se producen en osteoblastos, mucosa intestinal, riñón hígado y placenta. Se han evaluado recientemente como predictoras de parto pretérmino, insuficiencia placentaria y bajo peso al nacer. El objetivo es obtener los valores normales de las fosfatasas alcalinas séricas en embarazadas a las 24 y 28 semanas de gestación, para utilizarla como cifras referenciales de riesgo. Estudio prospectivo longitudinal, no experimental, en 80 embarazadas atendidas entre enero 2005 y noviembre 2005, se determinó la fosfatasa alcalina sérica con la técnica colorimétrica. Servicio de Perinatología, Hospital Dr. Adolfo Prince Lara, Puerto Cabello Estado Carabobo. El valor de las fosfatasas alcalinas (referidos a la media) a las 24 semanas fue 100 U/L y 141 U/L a las 28 semanas de gestación, y con rangos de 68 U/L en el percentil 10 y 142 U/L en el percentil 90 a las 24 semanas, y rangos de 90 U/L en el percentil 10 y 283 U/L en el percentil 90 a las 28 semanas de gestación. Se dispone de cifras referenciales de fosfatasas alcalinas como un parámetro que puede ser utilizado como pronóstico en el embarazo de riesgo de parto pretérmino e insuficiencia placentaria.

Palabras clave: Fosfatadas alcalinas, fosfatasas alcalinas y embarazo, fosfatasas alcalinas y parto pretérmino, diagnóstico prenatal.

Normal values of phosphatases in patients between 24 and 28 weeks of pregnancy

SUMMARY

The Alkaline phosphatases are non specific enzymes, they are produced in the osteoblasts, small bowel intestine mucose, kidney, liver and placenta. Recently were evaluated as preterm delivery predictors, placental insuphiciency and low weight newborns. To obtain the normal values of Alkaline Phosphatase, between 24-28 weeks of pregnancy in the Perinatology Service at the "Dr. Adolfo Prince Lara" Hospital, Puerto Cabello, Carabobo. Longitude prospective study, not experimental, in 80 pregnant patients attended between January to November 2005. Alkaline phosphatase was determinated by colorimetry technic. Perinatology Service, "Dr. Adolfo Prince Lara" Hospital, Puerto Cabello, Carabobo. The alkaline phosphatase values oscilated in relation to the media between 100 U/L at 24 weeks and 141 U/L at 28 weeks, and in the percentile distribution with ranges of 68 U/L in the percentile 10 and 142 U/L in the percentil90 at the 24 weeks. At 28 weeks the range were 90 U/L in the percentile10 and 283 U/L in the 90 percentile. To dispone alkaline phosphatase values as a parameter to be used as pronostique in the high risk pregnancy and placental insuphiciency.

Key words: Alkaline phosphatase, alkaline phosphatase in pregnancy, alkaline phosphatase and preterm delivery, prenatal diagnosis.

Servicio de Perinatología, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Dr. Adolfo Prince Lara, Puerto Cabello, Departamento Clínico Integral de la Costa, Universidad de Carabobo, Estado Carabobo.

Trabajo presentado en el Congreso Venezolano de Obstetricia y Ginecología, celebrado en Caracas de 14 al 18 de marzo de 2006. Subvencionado por el Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad de Carabobo (CDCH).

Solicitar copia a: Guillermina Salazar de Dugarte: Correo electrónico: Guille8288@hotmail.com.

Introducción

Las fosfatasa alcalinas (FA) son enzimas no específicas que hidrolizan muchos tipos de ésteres monofosfatos, presentes en todos los tejidos que liberan fosfato inorgánico a partir de diversos ortofosfatos orgánicos. El sustrato natural de las FA es actualmente desconocido, se dan altas concentraciones en osteoblastos, mucosa intestinal, células de conductos renales, hígado y placenta.

En ausencia de enfermedad hepática, el aumento de las FA totales en plasma obedece a actividad osteoblastica aumentada, lo más frecuente es metástasis ósea, osteomalacia o Enfermedad de Páge (1). En el embarazo la principal fuente de producción es la placenta, de la que pasa al suero materno cuyos niveles aumentan a medida que lo hace el embarazo, y descienden hacia el segundo trimestre del mismo (1,2).

Estudios recientes revelan que estas enzimas se encuentran elevadas hacia el segundo trimestre en las pacientes con trabajo de parto pretérmino (TPP), y en las pacientes que han terminado su embarazo antes de las 37 semanas de gestación (1,3), se piensa que debido a las contracciones uterinas leves pero constantes, se produce interrupción de la barrera placentaria, permitiendo de esta manera el paso de estas enzimas en mayor cuantía al suero materno, y es por esto que las mismas se encuentran elevadas en este momento del embarazo (4).

Las FA ha sido una de las enzimas más estudiadas en líquido amniótico para la evaluación de la salud fetal (5,6). En 1957 Valentine y Beck (7), y Pritchard (8) demostraron que las FA aumentan a medida que lo hace el embarazo y regresa a niveles normales después del parto tal vez debido a la actividad placentaria, lo cual podría tener valor diagnóstico en aquellos casos con insuficiencia placentaria. En nuestro país, Faneite (9-11) se interesó en el estudio de estas enzimas en la embarazada y su producto. En 1981 Toro Merlo y Uzcategui (12) evaluaron la actividad de las FA en pacientes con hipertensión inducida por el embarazo.

Investigaciones recientes han estado dirigidas a la evaluación de los niveles de FA en suero de embarazadas con riesgo de parto pretérmino (PP), bajo peso al nacimiento, han encontrado relación con los valores elevados de FA en suero materno e incremento de PP (13-19).

El propósito de este trabajo fue obtener los valores normales de FA en embarazadas a las 24 y 28 semanas de gestación.

Material y método

La población estudiada estuvo constituida por pacientes consultantes al Departamento de Obstetricia Ginecología y Perinatología del Hospital "Dr. Adolfo Prince Lara" de Puerto Cabello, en el lapso comprendido entre enero 2005 a noviembre 2005.

Es una investigación clínica aplicada en el área biomédica, obstétrica, teniendo carácter prospectivo, longitudinal, no experimental

La muestra la constituyó 80 pacientes, atendidas en el Servicio de Perinatología y que cumplieron con los siguientes requisitos: residentes en Puerto Cabello y sus área de influencia: Morón y parte del Estado Falcón, edad gestacional conocida estimada por la fecha de la última menstruación y confirmada por los datos obtenidos en una exploración ecográfica, realizada antes de las 20 semanas de gestación, gestación única, sin patología y cuyo parto se presentó a término.

A las pacientes seleccionadas se les tomó una muestra de sangre, a las 24 y 28 semanas de gestación, para determinar los niveles normales de FA, se escogió este momento del embarazo para la realización de la prueba debido a que es en este período donde hay mayor producción de estas enzimas. Estas muestras se procesaron en el laboratorio del hospital según la técnica colorimétrica Buffer DEA, (Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie) DGKC Monoéster ortofosfórico fosfohidrolasa (alcalina optimizada) (EC 3.1.3.1) método estandarizado optimizado de acuerdo a las recomendaciones de la Asociación Química Clínica Alemana (20).

Las variables se presentaron en cuadros de propósito especial. La participación de las pacientes en la investigación se llevó a cabo previa información de los objetivos y procedimientos del estudio, y luego del consentimiento por escrito de las mismas.

Para la obtención de los valores normales de las FA, se calculó la media, luego se expresó la tendencia central en desviación estándar (DS) y la distribución percentilar, para las 24 y 28 semanas de gestación, empleando el paquete estadístico contenido en Excel XP de Microsoft Office.

Resultados

En la Tabla 1 se observa los valores de FA, su tendencia central, desviación estándar (DS) y su dispersión; además muestra la distribución percentilar.

Tabla 1. Fosfatasas alcalinas. Valores de tendencia central y distribución percentilar.

Edad gestacional (semanas)	Fosfatasas alcalinas				
	-2DS (P10)	-1DS (P25)	U/L X (P50)	+1DS (P75)	+2DS (P90)
24	10 (68)	5(75)	100 (102)	145 (118)	190 (142)
28	3 (90)	72 (99)	141 (140)	210 (162)	279(283)

U/L: Unidades por litro. DS: desviación estándar. X: media. P percentil.

El valor de la media a las 24 semanas fue 100 U/L y 141 U/L a las 28 semanas de gestación; a las 24 semanas la 2DS fue 190 U/L, y a -2DS 10U/L; a las 28 semanas las 2DS fue 279 U/L, y a -2DS 3 U/L. Se muestra los valores de FA en su distribución percentilar, con rangos comprendidos entre 68 U/L en el percentil 10, y 142 U/L en el percentil 90 a las 24 semanas, y rangos de 90 U/L en el percentil 10, y 283 U/L en el percentil 90 a las 28 semanas de gestación.

Discusión

La obtención de los valores normales de FA en suero materno a las 24 y 28 semanas de gestación, es un estudio dirigido a las embarazadas sin patología, con miras a posteriori a la evaluación del embarazo de alto riesgo, con el objeto de tener a mano estos valores que nos sirvan de referencia, y de esta manera evitar situaciones desfavorables al embarazo, que puedan producir un incremento en la morbi-mortalidad perinatal y así se estaría implementando la prevención del PP e insuficiencia placentaria (21).

Al obtener los resultados se observa que los valores de FA aumentan de las 24 a las 28 semanas, estos niveles de FA, en sus valores de tendencia central y en la distribución percentilar no son comparables a los obtenidos en otros estudios donde realizaron la evaluación de las FA como predictores de PP, ya que utilizan técnicas distintas.

Moawad y colaboradores (18), en su estudio de predicción de PP obtuvo una media de FA de 45 ± 13 U/L, a las 24 semanas de gestación, utilizando para su determinación la técnica Sigma diagnostic alkaline phosphatase reagent la cual hace la medición por un método cinético (Sigma diagnostic, St Louis, MO). Así mismo, Goldenberg y col (14), usando la misma técnica en un estudio similar, sus resultados fueron 39 U/L a las 19 semanas y 130 U/L al término en pacientes con embarazo de evolución normal.

Por otra parte, Meyer y colaboradores (13), determinaron los valores de FA a las 15 y 20 semanas de gestación con el anticuerpo monoclonal H17E2, por un procedimiento de

inmunoensayo, los autores ajustaron los valores obtenidos de FA al peso materno empleando la fórmula: $\log. \text{Lineal } 10 (0.2658 - 0.00188 * \text{peso materno})$, para obtener los múltiplos de la media y así disponer de un punto de corte para hacer la comparación con los valores de FA de las pacientes cuyos partos terminaron antes de las 37 semanas, obteniendo un punto de corte de 2 múltiplos de la media, tomando como valor normal <2 múltiplos de la media.

Schlebusch y colaboradores (22), empleando la técnica Alkaline Phosphatase liquicolor buffer DEA, DGKC Monoester monofosfórico fosfohidrolasa, de acuerdo a la temperatura empleada, establece los siguientes valores de referencia: a 25° C 40-190 U/L, a 30° C 49-232 U/L, y a 37° C 64-306 U/L en mujeres no embarazadas.

El PP es un patología ampliamente estudiada ya que contribuye con la morbi-mortalidad perinatal (21, 23-35), con una incidencia entre 7% y 12% en los Estados Unidos (36), y 9% en 11 países Latinoamericanos, incluyendo Venezuela (37,38). con una mortalidad en nuestro país de 34,31% (39), por lo que su estudio continua siendo de gran interés.

La obtención de los valores normales de FA, a las 24 y 28 semanas de gestación, en suero materno en nuestro servicio, con la técnica colorimétrica Buffer DEA, DGKC Monoester ortofosfórico fosfohidrolasa, nos será de gran utilidad ya que no se cuenta con tablas al respecto. En nuestro país no existen publicaciones referidas al tema. Estos valores servirán de referencia para comparar los valores obtenidos en pacientes con riesgo de PP e insuficiencia placentaria, de manera de evaluar estas enzimas como predictoras de PP e insuficiencia placentaria, investigación que se está desarrollando actualmente en el Servicio de Perinatología, y de esta manera poder contar con una probable herramienta, que pueda ser utilizada en el momento de evaluar un embarazo de alto riesgo.

Referencias

1. Peters KD, Kochanek KD, Murphy SL. Deaths: final data for 1996. Natl Vital Stat Rep 1998;47:1-100.
2. Guariglia D, Zigelboim I. Líquido amniótico. En: Zigelboim I, Guariglia D. Clínica Obstétrica. Caracas: Editorial Disinlimed; C.A. 2001.p.121-125.
3. Department of Health (UK). NHS maternity statistics, England: 1989-90 to 1994-95. London: Stationery Office, 1997. Disponible en: www.doh.gov.uk/public/sb9728.htm (accessed 23 August 2001)
4. Koster EL, Dashe JS, McIntire DD, Ramus RM. Association of maternal serum alfa -fetoprotein with persistent placenta previa. J Matern Fetal Med. 2004;16:3-7.
5. Jubiz A. Desarrollo fetal: Líquido amniótico. En: Botero J, Jubiz A, Henao G (Editores) Obstetricia y Ginecología. 5° Edición. Medellín, Colombia: Editorial Universidad de Antioquia; 1994.p.40-48.

6. Magnelli A, Pagés G. Métodos invasivos de diagnóstico prenatal. En: Aller J., Pages G. *Obstetricia Moderna*. Tercera Edición. Caracas: Editorial Mc Graw- Hill. Interamericana de Venezuela; S.A., 1999.p.68-81.
7. Valentine WN, Beck W. Phosphatases alkalines in the pregnancy. *Lab Clin Med*. 1957;38:39-42.
8. Pritchard JA. Fosfatasa alcalinas en el embarazo. *Lab Clin Med*. 1957;50:432-435.
9. Faneite P. La fosfatasa alcalina en el neonato de embarazo a término: parámetros de madurez. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1978;38:211-214.
10. Faneite P. La fosfatasa alcalina en el neonato pequeño para la edad gestacional: parámetro de madurez. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 1978;38:215-217.
11. Faneite P. La fosfatasa alcalina en el neonato prematuro. Parámetro de madurez. *Rev Obstet Ginecol*. 1978;38:218-220.
12. Toro Merlo J, Uzategui O. Determinación histoquímica de fosfatasa alcalina leucocitaria en hipertensión inducida por el embarazo. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 1981;41(4):22-25.
13. Meyer RF, Thompson SJ, Addy CL, Garrison CZ, Bert RG. Maternal serum placental alkaline phosphatase level and risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 1995; 172: 810-816.
14. Goldenberg RL, Tamura T, Dubard M, Johnston KE, Cooper RL, Neggers Y. Plasma alkaline phosphatase and pregnancy outcome. *J Matern Fetal Med*. 1997; 6: 140-145.
15. Simpson JL, Palomaki JE, Mercer B, Haddow JE, Andersen R, Sibai B. Association between adverse perinatal outcome and serially obtained second and third trimester maternal serum alpha fetoprotein measurement. *Am J Obstet Gynecol*. 1996; 173: 1742-1748.
16. Waller DK, Lustig LS, Cunningham GC, Fuechtbaum LB, Hook EB. The association between maternal serum alpha-fetoprotein and preterm birth, small for gestational age infants, preeclampsia and placental complications. *Obstet Gynecol*. 1996; 88: 816-822.
17. Goldenberg RL, Iams JD, Mercer BM, Meis PJ, Das A, Miodovnik M y col. The preterm prediction study: toward a multiple - marker test for spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2001; 185 (3): 643- 651.
18. Moawad A, Goldenberg RL, Mercer B, Meis P, Iams JD, Das A, Caritis S. The preterm prediction study: the value of serum alkaline phosphatase, alfafetoprotein, plasma corticotrophin-releasing hormone, and other serum markers for the prediction of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 186: 990-996.
19. Goldenberg RL, Iams JD, Mercer BM, Meis P, Moawad A, Das A. What we have learned about the predictors of preterm birth. *Semin Perinatol*. 2003;(3):185-193.
20. Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie. *Z. Klin. Chem. Klin. Biochem*. 1970;8:658-662.
21. Cabero Roura L, Cabrillo Rodríguez E, Saling E. Prevención del parto prematuro. En: Cabero Roura. editor. *Parto prematuro*. Madrid España: Editorial Médica Panamericana; S.A. 2004.p.101-112.
22. Schlebusch H. Alkaline phosphatase, reference values. *Dtsch Med Wschr*. 1974;99:765-779.
23. Crane JM, Van den Hof M, Armson BA, Liston R. Transvaginal ultrasound in the prediction of preterm delivery: Singleton and twin gestation. *Osbtet Gynecol*. 1997;90(3):357-363.
24. Owen J, Yost N, Berghella V, Thom E, Swain M, Dildy GA. Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth. *JAMA*. 2001;286(11):1340-1348.
25. Goldenberg RL, Iams JD, Mercer BM, Meis PJ, Moawad AH, Copper RL. The preterm prediction study: the value of new vs standar risk factor in predicting early and all spontaneous preterm birth. *NICHD MFMV Network. Am J Public Healt*. 1998; 88(2):233-238.
26. Crane JM, Armson BA, Dodds L, Feinberg RF, Kennedy W, Kirkland SA. Risk scoring, fetal fibronectin, and bacterial vaginosis to predict preterm delivery. *Obstet Gynecol*. 1999;93(4):517-522.
27. Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD, Moawad AH, Meis PJ, Das A. The preterm prediction study: patterns of cervicovaginal fetal fibronectin as predictors of spontaneous preterm delivery. *National Institute of Child Health and Human Development Maternal - Fetal Medicine Units Nework. Am J Obstet Gynecol*. 1997; 177(1):8-12.
28. Wennerholm VB, Holm B, Mattsby-Baltzer I, Nielsen T, Platz-Christensen J, Sundell G. Fetal fibronectin, endotoxin, bacterial vaginosis and cervical length as predictors of preterm birth and neonatal morbidity in twin pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997;104(12):1398-1404.
29. Ramsey PS, Andrews WW. Biochemical predictors of preterm labor: fetal fibronectin and salivary estriol. *Clin Perinatol*. 2003;30(4):701-733.
30. Davis RD, Goldenberg RL, Boots L, Hoffman HJ, Cooper R, Cutter GR y col. Elevated levels of midtrimester maternal serum alpha-fetoprotein are associated with preterm delivery but not with fetal growth retardation. *Am J Obstet Gynecol*. 1992; 167(3):596-601.
31. Williams MA, Hickok DE, Zingheim RW, Mittendorf R, Kimelman J, Mahony BS. Low birth weight and preterm delivery in relation to early gestation vaginal bleeding and elevated maternal serum alpha-fetoprotein. *Obstet Gynecol*. 1992; 80(5):745-749.
32. Morssink LP, Kornman LH, Beekuis JR, De Wolf BT, Mantingh A. Abnormal levels of maternal serum human chorionic gonadotropin and alpha-fetoprotein in the second trimester: relation to fetal weight and preterm delivery. *Prenat Diagn*. 1995;15(11):1041-1046.
33. Ramsey P, Andrews W. Factores pronósticos bioquímicos del parto pretérmino: fibronectina fetal y estriol salival. *Clin Perinatol*. 2003;(4):691-723.
34. Uzategui O, Figarella D, Bentolila S, Toro J, Fleitas F. Uso del Fenoterol en la amenaza de parto prematuro. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 1987;47(2):72-75.
35. Faneite P, Rivera C, González M, Linares M, Faneite Y. Prematurez: problema actual. *Hospital "Dr. Adolfo Prince Lara"*. 1995-1999. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2001;61(3):157-161.
36. Castracane D. Endocrinología del trabajo de parto pretérmino. *Clin Obstét Ginecol*. 2000; 4: 667-675.
37. Faneite P, Alvarez N, Repillosa M. Factores epidemiológicos del parto prematuro. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 1995;55(2):71-76.
38. Lumeley J. The epidemiology of preterm birth. *Clin Obstet Gynecol*. 1993;7:477-498.
39. Faneite P, Rivera C, González M, Linares M, Gómez R, Alvarez L, Faneite Y. Recién nacido de bajo peso. Evaluación. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2002;62(1):5-10.