

11217
92
10j.

SECRETARIA DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
JEFATURA DE LOS SERVICIOS DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION - DEPARTAMENTO DE POSTGRADO

HOSPITAL "LUIS CASTELAZO AYALA"
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
CURSO DE ESPECIALIZACION EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

TESIS SOBRE:

"TIEMPO DE ACELERACION DE TROMBOPLASTINA
EN LIQUIDO AMNIOTICO COMO PRUEBA DE
MADUREZ PULMONAR"

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA PRESENTA:

PONENTE: DR. GILBERTO SILVA JIMENEZ

TUTOR: DR. CARLOS ANGELES WEINTRAUB

MEXICO, D.F. ENERO DE 1986

[Signature]
Cód
349283



HOSPITAL DE GINECO-OBSTETRICIA No. 2
I. M. S. S.
[Signature]
DR. JAVIER SANTOS GONZALEZ
DIRECTOR GENERAL

[Signature]
COPIA CON
VALIA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

C O N T E N I D O

-	INTRODUCCION	1
-	DESARROLLO PULMONAR FETAL	4
-	DETERMINACION DE MADUREZ PULMONAR FETAL MEDIANTE LA AMNIOCENTESIS	8
-	MATERIAL Y METODOS	19
-	RESULTADOS	22
-	CONCLUSIONES	26
-	BIBLIOGRAFIA	27

* * * * *

INTRODUCCION.

La madurez fetal es un concepto que trata de - definir el estado óptimo del feto en cuanto a su crecimiento físico y desarrollo funcional, que le permiten en el momento de nacer, tener la máxima capacidad y resistencia para sobrevivir independientemente, sin menoscabo de su integridad física, biológica e intelectual (13). Es por esto - que uno de los avances más relevantes en el campo de la medicina perinatal, ha sido el poder determinar por diferentes métodos de laboratorio en el líquido amniótico, llámen- se estos bioquímicos, citológicos y otros el curso de la ma- duración fetal en las diferentes etapas de la gestación con el objeto de evaluar el momento óptimo para la interrupción del embarazo, especialmente en situaciones en que el obstetra por indicaciones maternas o fetales, como la diabetes - mellitus, enfermedad hipertensiva, isoimmunización materno- fetal, cesárea de repetición, amenorreas prolongadas, etc.- se enfrenta con la necesidad de establecer posibilidades en la predicción de las complicaciones a que el recién nacido, puede verse expuesto y por lo tanto ofrecer medidas preventivas más adecuadas.

Es así como ya en 1961 Klaus-Clements, admite, la presencia del surfactante, que tiene la propiedad de disminuir la tensión superficial de la interfase aire-líquido, facilitando la función respiratoria.

Posteriormente Gluck y colaboradores en 1971 - demostraron que los fosfolípidos en el líquido amniótico in dicaban el grado de madurez fetal, e introdujo por primera vez la determinación L/E (lecitina-esfingomielina).

Más tarde en 1972 Klaus Clements hace evidente la presencia del factor surfactante, mediante la prueba de estabilidad que lleva su nombre.

Por último vale la pena mencionar los estudios que se realizan para determinar fosfatidil-glicerol e inocitol como prueba de madurez fetal.

Sin embargo, a pesar de todos estos y otros estudios, no se ha podido prevenir en forma más radical la -- presencia del síndrome de insuficiencia respiratoria idiópática. Así lo demuestran las estadísticas en las que se estima en Estados Unidos de Norteamérica, desarrollan el síndrome 1,000 neonatos cada semana y en un estudio epidemiológico más reciente se señaló que unos 12,000 niños mueren -- del total de fallecimientos neonatales (1).

Estadísticas del Canadá revelan que el SARI -- (síndrome de insuficiencia respiratoria idiópática) ocasiona el 19% del total de muertes neonatales. En la República Mexicana no se cuenta con estadísticas oficiales sobre este problema, pero se deducen tomando en cuenta datos parciales

confiables. Así, se calcula que de los 2,400,000 nacimientos ocurridos en el país en 1975, 9.6% fueron pretérmino, - lo que significa 230,000 prematuros. De los datos del Hospital de Gineco-Obstetricia No. 1, del Instituto Mexicano - del Seguro Social (I.M.S.S.), se deriva que 135 de cada -- 1,000 nacidos pretérmino desarrollan SIRC, lo que traspolado a las cifras nacionales representa 31,050 casos en el -- país. Si se considera que en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de este Hospital, la mortalidad global por - la enfermedad es de 51%, eso implica que aproximadamente -- 16,000 neonatos fallecen por SIRC cada año en México (1). - Probablemente gran parte de ellos se pudieron haber prevenido, si se contara con pruebas de laboratorio más sencillas, menos laboriosas, más baratas, más precisas, que su contaminación con bacterias o meconio no interfieran con los resultados, o bien que no tengan un alto índice de falsos negativos (3-7).

Existen reportes que hacen algunos autores sobre la utilidad de la determinación del tiempo de aceleración de tromboplastina como índice de madurez pulmonar fetal. Con tal motivo se presentará un estudio en el que semostrarán las grandes ventajas que tiene esta prueba sobrelas que se utilizan en forma convencional.

DESARROLLO PULMONAR FETAL.

a) DESARROLLO ANATOMICO: (Strang, 1977)

- Fase embrionaria (3-6 semanas): El primer tracto rudimentario aparece a las 3-4 semanas de la fecundación, surgiendo de la porción ventral del tubo embrionario como brote único, para posteriormente subdividirse, penetrar al mesodermo subyacente del que se formaron los anillos cartilagineos, linfáticos y capilares. A las 6 semanas -- aproximadamente se desarrollan la traquea, bronquios principales y secundarios.
- Fase pseudoglandular (7-17 semanas): Hay arborización extensa del árbol respiratorio que continúa hasta las 16 semanas. Microscópicamente el pulmón parece componerse de tejido glandular, observándose células esferoidales y cilios.
- Fase canalicular (18-24 semanas): Las células se hacen cuboidales y las paredes de los bronquios se adelgazan. Se forma un sistema rudimentario de intercambio de gases.
- Fase del saco terminal (24 semanas a término): Los bronquiolos terminales se comienzan a subdividir en 3 ó 4 bronquiolos respiratorios, de los que se desarrolla el agrupamiento de sacos característicos

del pulmón fetal. Aproximadamente a las 30-32 semanas ocurren otros cambios importante epiteliales.

El epitelio cuboidal inicia su diferenciación dando lugar a dos tipos de células: unas de epitelio plano, los neumocitos I; otros de epitelio poligonal, los neumocitos II, o células de Macklin tipo II (11,12). Estas células se encuentran en el hombre a las 24 semanas y se caracterizan por su capacidad para fabricar el surfactante, que aparece como gránulos osmiofílicos en los cuerpos laminares -- del citoplasma (10).

b) DESARROLLO BIOQUÍMICO:

Los aspectos bioquímicos del desarrollo pulmonar fetal han sido ampliamente estudiados en los últimos -- años, desde que Pattle (1955) observó que el líquido del edema pulmonar del conejo, contenía una proteína insoluble -- capaz de lograr tensiones muy bajas en la superficie (10).

Desde entonces los diferentes fosfolípidos producidos en el pulmón por los neumocitos tipo II han sido identificados. Incluyen fosfatidilcolina 79%, fosfatidilglicerol 6%, fosfatidilinositol 6%, fosfatidiletanolamina 5%, esfingomielina 1%, fosfatidilserina 1%. El sistema surfactante es complejo y comprende también lípidos, neutros, apo proteínas y sales (King, 1974) (10).

La biosíntesis de los fosfolípidos ha sido estudiada en detalle, desde que Gluck describió originalmente dos caminos para la biosíntesis de la fosfatidil-colina:-- Uno supuestamente activo en el feto inmaduro implicando producción por la metilación progresiva de la fosfatidil-etanolamina, y otro que funciona en el feto maduro, comprendiendo la incorporación de la colina activada dentro del diacilglicerol. Hoy día se considera que la forma de metilación no es importante en el pulmón, sugiriendo Van Golde (1976) que mientras la incorporación de colina produce una importante cantidad de fosfatidil-colina, una gran parte se fabrica remodelando el fosfatodiacil-colina, insaturado mediante ciclos de acilación-desacilación (10). Estas vías necesitan de una gran variedad de enzimas como la colina-fosfatidil-transferasa, lisofosfatidico-ácido-acil-transferasa y la lisolecitina-acil-transferasa.

La producción del surfactante en algunos animales y posiblemente en el hombre, parece encontrarse bajo la influencia de la corteza suprarrenal y la liberación del producto, a partir de los depósitos de los neumocitos tipo II, puede ser función de las catecolaminas, en particular de la adrenalina. En las semanas 27-28, las células maduras tipo II secretan activamente surfactante hacia los espacios por exocitosis, sin embargo, aún no se ha establecido la verdadera alveolización. En la semana 30-33 el pulmón comienza

a alveolizar rápidamente, existiendo ya una verdadera alveolización en la semana 34-36. Después de la semana 37 en -- adelante, el pulmón se encuentra maduro anatómica y funcionalmente. El surfactante es vertido al espacio aéreo, hipo -- faringe y posteriormente el líquido amniótico.

c) DESARROLLO FISIOLÓGICO:

El desarrollo de la actividad de la pared torácica fetal fue estudiada en primer lugar por Barcroft y otros siendo revisada por Lewis y Boylan (1979). Pueden observarse algunos esfuerzos respiratorios irregulares precozmente, durante el embarazo, quizás a las 11 semanas (Boddy, 1976), pero se hacen gradualmente más regulares a medida que avanza la gestación. Aproximadamente a las 34 semanas de gestación, se observa un porcentaje de 30 a 90 respiraciones por minuto, asunto sobre el que generalmente ocupará al menos - el 50% del tiempo de observación en fetos sanos.

Presumiblemente, estos movimientos de la pared torácica tienen la función de preparar al feto para la vida extrauterina, habiendo discutido Boddy la posibilidad de que la presencia de un patrón de respiración regular puede ser un indicador útil de que los pulmones son funcionalmente maduros, aunque se esté a la espera de su confirmación. Es interesante que, la observación de falta de movimientos en un feto anencefálico se ha asociado con niveles bajos de -- surfactante intraalveolar, pero con cuerpos laminares tipo

II cargados con gránulos osmiofílicos, sugiriendo que no ha existido liberación (10).

DETERMINACION DE MADUREZ PULMONAR FETAL MEDIANTE LA AMNIOCENTESIS.

Esta necesidad de estimar la madurez fetal puede solucionarse en gran parte mediante la determinación directa de los fosfolípidos pulmonares. Varios grupos han demostrado que pueden hallarse en el líquido amniótico (Scarpelli, 1967; Biezenski, Pomerani y Goodman, 1968; Nelson, 1969). Sin embargo, la naturaleza de los fosfolípidos del líquido amniótico permaneció en duda hasta que Gluck y colaboradores (1974) demostraron que la mitad de los ácidos grasos de los fosfolípidos era idéntica en el líquido amniótico y exudado traqueal, y en un estudio, utilizando monos, se demostró que la ligadura traqueal en el feto daba lugar a una disminución de la concentración de lecitina en el líquido amniótico (10).

RELACION LECITINA/ESFINGOMIELINA (L/E)

Estos dos componentes del líquido amniótico han sido tomados muy en cuenta por varios autores, ya que constituyen un parámetro de utilidad para la predicción de madurez pulmonar fetal.

En los embarazos de evolución normal y a medida que la gestación progresa, la secreción de lecitina se

incrementa (14,15,18).

Es sabido que las concentraciones de lecitina son bajas en la semana 32, pero a partir de ésta, presenta un incremento rápido. Todo lo contrario de la esfingomielina que es muy estable en sus valores, solo presentando un pico leve en las 28-30 semanas de gestación (14,15).

Gluck (16,17) ha sugerido que la relación lecitina-esfingomielina en líquido amniótico provee un índice útil para calificar la maduración pulmonar fetal. Los estudios realizados en amniocentesis secuenciales y ante la ausencia de enfermedad obstétrica o médica en la madre, con un índice de 1.0 de lecitina-esfingomielina, el pulmón no alcanzará su madurez hasta pasado un mes. Entre 1.0 y 1.5 el período se extiende a tres semanas y con índice entre 1.5 y 2 desde unos días hasta una semana, estableciéndose por varios autores que una relación de lecitina-esfingomielina de 2.0 en líquido amniótico nos indica madurez pulmonar.

Reportes recientes señalan que una concentración superior a 3.5 mg/100 ml permiten establecer una neta separación entre aquellos neonatos que presentan SARI, de los que no lo presentaron (14). Sin embargo, esto presenta fuentes de error, a saber:

1.- Considerando que el 60% del material tensio activo del surfactante no es tomado en cuenta por el índice

lecitina-esfingomielina, no es sorprendente que los índices de falsa madurez para la relación L/E dependiendo de la -- edad gestacional vayan del 0 al 13% y los índices de falsos inmaduros de 58 al 81% (6).

2.- Pruebas positivas falsas que se observan con la relación L/E tanto cuando se consideró el horizonte crítico ≥ 3.5 ; como cuando se empleó el límite ≥ 2.0 (18).

3.- Se requiere de una técnica especial, expertos, tiempo y alto costo para la prueba (6).

4.- La contaminación con sangre y meconio in--terfieren en los valores (6), existiendo reportes que la -- contaminación con meconio la eleva (14) y otros que disminu--ye la relación L/E.

5.- Las muestras de líquido amniótico tomadas por vía vaginal alteran los resultados para la relación L/E por su contaminación con moco y bacterias.

TEST DE ESTABILIDAD DE LA BURBUJA.

Originalmente descrito por Clements y cols., - en 1972 (20). Proporciona una estimación de la tensión superficial del líquido amniótico. Es un método cualitativo, simple y rápido para la determinación de los surfactantes - del líquido amniótico, basado en la capacidad para producir burbujas estables en presencia de etanol (13).

Los resultados para determinar la madurez pulmonar fetal serán de acuerdo a la presencia de anillos de - pequeñas burbujas que se forman en la interfase aire-líquido.

Sin embargo, de igual forma que la relación -- L/E presenta varios márgenes de error:

1.- El resultado del test es dudoso cuando el líquido amniótico contiene sangre o meconio (10).

2.- Las muestras deben ser analizadas inmediatamente o mantenidas a 5°C. Si se toma durante la noche debe refrigerarse a -20°C (14).

3.- Su valor es incierto si el líquido amniótico se toma de vagina.

4.- Un test totalmente negativo (sin burbujas) se asocia a una incidencia del síndrome de dificultad respiratoria de 79% y no del 100%.

5.- A pesar de ser un método simple y sencillo sus valores son muy subjetivos.

ANALISIS ESPECTROFOTOMETRICO.

El análisis del líquido amniótico utilizando - el espectrofotómetro para medir su densidad óptica a 650 nm. proporciona un test de despistaje para la madurez fetal rápido y claramente eficaz.

Sbarra y cols, (1978) al comparar el test con la relación L/E encontraron una predicción correcta en el 98.5% de los casos (10). Sin embargo, Arias, Andrinopoulos y Pineda (1978) comparando los resultados clínicos con los espectrofotométricos, observaron casos de síndrome de dificultad respiratoria aunque hubiesen sido diagnosticados pulmones maduros con este método (10).

Los resultados se ven seriamente comprometidos por la presencia de contaminantes del líquido amniótico como sangre y meconio (6,10,21). De igual forma se alteran los resultados con exposición prolongada de la muestra a la luz (21).

Se reporta un índice alto de falsos inmaduros. Se considera un test pobre pronosticador de síndrome de dificultad respiratoria con un porcentaje de 15.8% (22).

DETERMINACION DE FOSFATIDIL-GLICEROL

En experimentos hechos en animales se han encontrado cantidades apreciables de fosfatidil-glicerol, un fosfolípido al que se le atribuye actividad surfactante en el pulmón de fetos maduros; también se ha encontrado en el líquido amniótico de humanos hacia el final del embarazo.

Se ha demostrado que aparece cerca de la trigésimo séptima semana en embarazos normales y más tempranamente, hasta en la vigésima novena semana en embarazos compli-

cados (23). Se pensó que reducía considerablemente el número de falsos negativos, sin embargo, en un estudio realizado por el Dr. Lerdo de Tejada y cols., (23) se observó un 14.29% de falsas negativas.

La ausencia de fosfatidil-glicerol en el líquido amniótico se asocia a un 43% de neonatos que desarrollan SIRS, sin embargo, su sola presencia no asegura lo contrario, requiriendo tener más de 2% del contenido global de los fosfolípidos, principalmente en los casos de diabetes, inmunización maternofetal y embarazos menores de 36 semanas (24).

Otros inconvenientes es el de no ser un método sencillo, se necesita de una buena tecnología y el tiempo requerido es largo.

MICROVISCOSIMETRO

La técnica fue introducida originalmente por Shinitzky y cols. (1976), como medio de determinación de la madurez pulmonar fetal. En principio, la tensión superficial del líquido amniótico se relacionó con su microviscosidad, pudiendo determinarse con la despolarización fluorescente de un hidrocarburo, el difenilhexatrieno. El test se consideró simple y rápido, apareciendo una buena relación entre la proporción L/S (Blumenfeld y otros, 1978). La sangre y el meconio afectan la microviscosidad de líquido am-

niótico e invalidan el test.

TIEMPO DE ACELERACION DE TROMBOPLASTINA EN EL LIQUIDO AMNIOTICO.

Probablemente la inquietud sobre la actividad tromboplástica en el líquido amniótico surge de los hallazgos encontrados por Wondy, que hace casi un siglo que mostró que el líquido amniótico acelera los procesos de coagulación (9).

Posteriormente en 1926 Meyer describe los síntomas del daño respiratorio y choque cardiovascular asociado con la infusión de líquido amniótico durante el trabajo de parto (4). A partir de estas premisas son muchos los estudios que se realizaron para explicar los efectos de la infusión de líquido amniótico.

Steiner y Lushbaugh en 1941 fueron los primeros en describir el síndrome de embolia de líquido amniótico en ocho mujeres y después documentaron un caso de muerte materna súbita a esta entidad (5).

A partir de estas investigaciones, se han reportado numerosos casos, usualmente de inicio súbito, con insuficiencia aguda respiratoria que frecuentemente causaba la muerte repentina. Si el paciente logra sobrevivir el episodio agudo, un período de hemorragia con depresión de los factores de la coagulación y activación de los sistemas fi-

brinolíticos ocurre, siendo lo suficientemente severo como para causar la muerte (5).

Estos mismos autores (Steiner y Lushbaugh 1941) así como Weiner y cols. (1949), Ratnoff y Vosburgh (1952) mostraron que el embolismo por líquido amniótico estaba asociado con microémbolos intravasculares, particularmente en pulmones y que esos émbolos contenían epitelio escamoso, vermix y meconio (4).

La infusión de líquido amniótico rico en escamas y vermix en animales de experimentación, como conejos, perros, produce un cuadro similar de embolismo (Steiner y Lushbaugh, 1941; Cron, 1952) (4).

En 1949 Weiner, Reid y Roby examinaron el líquido amniótico de 21 mujeres obtenidos al tiempo del parto y demostraron que una parte tan pequeña de líquido amniótico, diluida en 20 partes de sangre total normal podría acortar el tiempo de coagulación desde 1/3 a 1/2 del valor original (5).

Así mismo observaron que el tiempo de coagulación de la sangre hemofílica con adición de líquido amniótico, queda reducido al mismo nivel que el plasma normal. Concluyendo que el líquido amniótico se comporta como un factor tromboplástico. Con este motivo de investigar más a fondo la naturaleza del factor procoagulante en el líquido

amniótico, se investigaron 50 pacientes que variaban entre las 12 y 40 semanas de gestación y de manera particular se encontró que las células escamosas, el moco, etc., de los especímenes no centrifugados acortaron el tiempo de recalcificación. De igual forma, cuando se tomaron tres diferentes muestras de líquido amniótico fraccionado con sulfato de amonio y se adicionaron al plasma normal, o plasma deficiente en uno o más factores de coagulación variaba mucho, pues los tiempos de recalcificación del plasma deficientes en factores como el VII- X solamente se acortaron ligeramente y los plasmas con deficiencia del factor V permanecieron sin cambios, sin formación de coágulos sobre un tiempo de 20 minutos (5).

También concluyeron que debe haber otra o una sustancia parecida a la tromboplastina para causar este fenómeno y que no solamente se debe a la presencia de lípidos. Sin embargo, estudios realizados por Carl P. Weiner sugiere que el aumento de fosfolípidos en el líquido amniótico sí actúa como factor procoagulante, ya que la concentración de fosfolípidos limita la activación de los factores VII y V in vitro (6).

Phillips y Davidson en un estudio de líquidos amnióticos que fueron fraccionados y concentrados por precipitación de sulfato de amonio, encontraron que los concentrados son capaces de acortar el tiempo recalcificado de --

plasma normal o deficiente de factores XI-IX-VIII y VII y que la deficiencia en plasma de factor X y V disminuyen -- significativamente. Esto indicó que ese procoagulante del líquido amniótico es un activador del factor X y que funciona en alguna manera similar cuando se adicionaba el factor Russell's Viper Venon (RVV), veneno de víbora, apareciendo un aumento con el incremento del período de gestación (6). Concluyen también que la cantidad procoagulante del líquido amniótico claro es probablemente insuficiente, para causar una coagulación intravascular significativa (6).

Estos resultados de Phillips y Davidson estimularon a varios investigadores a aplicar el efecto procoagulante en el líquido amniótico y plasma para predecir la madurez pulmonar. Con tal motivo Hastwell reportó determinaciones de madurez pulmonar con tiempos de coagulación acelerado en los cuales el líquido amniótico se adicionaba a sangre fresca y sugirieron que el material tromboplástico consistía en un fosfolípido inespecífico que se liberaba de las células dañadas (6).

Investigaciones realizadas por H. Yafee y colaboradores usando una modificación de Quick's, demostraron que el líquido amniótico tiene actividad tromboplástica y esta actividad fue basada con la progresión del embarazo. En los casos de embarazos patológicos como los asociados a diabetes, toxemia e incompatibilidad al factor Rh, los va-

lores de la actividad tromboplástica en el líquido amniótico no mostraron diferencias con el embarazo normal (8).

En 7 de los casos de embarazos postmaduros, - la actividad tromboplástica del líquido amniótico fue igual a 45 segundos, en tanto que los embarazos de pretérmino -- mostraron una actividad tromboplástica del líquido amniótico menor de 45 segundos (8). Esto demuestra que el factor procoagulante aumenta a medida que progresa el embarazo. - Es el líquido amniótico maduro rico en cantidades crecientes de fosfolípidos libres y tromboplastina producto de la degeneración y descamación de las células fetales, las que aceleran el proceso de coagulación (9).

De igual forma G.B. Hastwell, M.R. C.D.G., en 1978 comentan que las tromboplastinas son complejas de proteínas fosfolipídicas no específicas liberadas por las células dañadas, que actúan promoviendo la conversión de protrombina en trombina y finalmente de fibrinógeno a fibrina (9).

Ambos sistemas, el intrínseco y el extrínseco de coagulación intravascular requiere de fosfolípidos para servir como catalizadores de superficie cargadas negativamente para acelerar el proceso de coagulación (9).

La determinación del tiempo de aceleración de tromboplastina en el líquido amniótico, se compara favore-

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

blemente con otras pruebas para determinar madurez fetal, por su simplicidad y confiabilidad (9).

El único equipo especial que se requiere en el lugar de la cama es un baño de maría a 37°C que contenga tubos de 10 ml., con una marca a los 2.5 ml., necesitándose solo 7 ml. de líquido amniótico. Por otra parte el resultado se obtiene en 5 minutos a partir de la amniocentesis.

MATERIAL Y METODOS.

En forma prospectiva durante el período comprendido del 10. de Abril de 1984 al 31 de Octubre de 1984 se obtuvo en el Hospital "Luis Castelazo Ayala" del I.M.S. S., 350 líquidos amnióticos por amniocentesis transabdominal de 327 pacientes; 77 líquidos de 73 pacientes con embarazos patológicos fueron descartados, incluyéndose en el estudio los restantes 273 líquidos a las cuales se determinó densidad óptica, relación lecitina/esfingomieline (solo cuando la densidad óptica era menor de 0.2) y tiempo de aceleración de tromboplastina. No en todos los líquidos amnióticos se realizaron las tres determinaciones, pero todos tuvieron cuando menos dos de ellas.

La densidad óptica se determina por medio de lectura espectrofotométrica a 650 mμ de líquido amniótico centrifugado contra blanco de agua, el valor de mμ

durez es de 0.15.

La relación lecitina/esfingomielina se determi
nó por la siguiente técnica:

1. Extracción de fosfolípidos del L.A. centri-
fugado con una mezcla cloroformo-metanol.
2. Purificación con acetona fría para eliminar
fosfolípidos que no sean de origen pulmonar.
3. Hidrólisis con medio básico de una parte de
la muestra para determinar fosfolípidos hidrolizables (esfin-
gomielina) y lectura colorimétrica.
4. Lectura fotocolorimétrica de la otra porción
de la muestra para determinar fosfolípidos totales.
5. Determinación de la relación con las siguien
tes operaciones:

- ° Fosfolípidos totales-esfingomielina: Lecitina
- ° Lecitina + esfingomielina = Relación L/E

Se consideró como maduro al producto con rela-
ción de 2 ó más.

El tiempo de aceleración de tromboplastina se_
determinó con la técnica siguiente:

Material Biológico:

1. "Pool" de plasmas normales del día de la --

prueba.

2. Líquido amniótico tomado recientemente.

Reactivos:

Cloruro de calcio 0.025 m.

Equipo:

Medidor electrónico del tiempo de coagulación
(fibrómetro B.B.L.)

Pasos de la Medición:

1. Centrifugar el líquido amniótico 10 minutos a 3,000 r.p.m. Separar el sobrenadante.
2. Colocar en la cubeta de plástico especial - del equipo, 0.1 ml. de líquido amniótico y 0.1 ml de CaCl_2 0.025 M. Incubarlos a 37°C por cinco minutos.
3. Incubar por separado el "pool" de plasmas normales a 37°C por cinco minutos.
4. Agregar 0.1 del "pool" de plasmas normales a la mezcla de líquido amniótico y CaCl_2 .
5. Iniciar la medición del tiempo de coagulación inmediatamente después agregar el plasma. Registrar el tiempo de la carátula digital del equipo.
6. $\frac{\text{Testigo} \times 100}{\text{Problema}} = \text{T.A.T.}$

Se consideró que por arriba de 50% el reporte era de madurez, entre 45 y 50% zona de transición y por debajo del 45% inmadurez.

Se realizó exploración pediátrica en el momento del nacimiento con el objeto de determinar edad gestacional (exploración con métodos de Ballard) y seguimiento clínico de la evolución del producto hasta el alta; el diagnóstico de síndrome de dificultad respiratoria fue establecido por el Servicio de Pediatría del Hospital, en base a criterios clínicos y radiológicos.

Se dividió a la población para su análisis en dos grupos:

Grupo I: Aquellos casos donde la interrupción del embarazo ocurrió antes de 72 horas posteriores a la amniocentesis (224 casos).

Grupo II: Casos donde la interrupción del embarazo se realizó después de 72 horas de la amniocentesis -- (49 casos).

Se determinó la sensibilidad y especificidad de cada una de las pruebas analizadas en ambos grupos y en conjunto.

RESULTADOS.

Grupo I: (Embarazos interrumpidos antes de 72 horas de haber sido realizada la amniocentesis):

Relación Lecitina/Esfingomielina (L/E):

Se determinó en 72 casos; uno de estos productos resultó tener síndrome de dificultad respiratoria mismo caso cuyo resultado fue de inmadurez y correspondió a un embarazo de 31 semanas de gestación, los restantes 71 productos entre las semanas 32 y 42 fueron maduros habiéndose reportado relación L/E de dos o más en 50 casos y menor de dos en 21 casos (falsos inmaduros). Tabla I, Fig. 1 y 4.

Densidad Óptica a 650 (D.O.):

Se determinó en 208 casos; entre los productos de estos embarazos hubo un caso de síndrome de dificultad respiratoria en un neonato con edad gestacional de 31 semanas, cuyo reporte de densidad óptica era de inmadurez (menos de 0.15), los restantes 207 neonatos con embarazos de 32 a 42 semanas, fueron maduros desde el punto de vista pulmonar teniendo reportes de madurez 183 y de inmadurez 24 (falsos inmaduros). Tabla I, Fig. 2 y 5.

Tiempo de Aceleración de Tromboplastina (T.A.T.)

Se determinó en 202 casos, de los cuales un producto de 31 semanas de gestación fue inmaduro habiendo sido diagnosticado como tal por el procedimiento, los restantes 201 productos maduros con edades gestacionales entre 32 y 42 semanas fueron reportados como maduros en 187 casos, en zona de transición 12 casos e inmaduros 2 casos (falsos inmaduros). Tabla I, Fig. 3,4,5.

T.A.T. EN L.A. COMO PRUEBA DE MADUREZ PULMONAR

INTERRUPCION DEL EMBARAZO ANTES DE

72 HORAS - 224 CASOS

SEMANAS	RELACION LECITINA/ESFINGOMIELINA			DENSIDAD OPTICA			TIEMPO DE ACELERACION DE TROMBOPLASTINA			I
	M	F.I.	I.	M.	F.I.	I.	M.	F.I.	Z.T.	
31			1+			1+				1+
32		2			2		2			
33		1			1				1	
34	1	3		1	3			2	2	
35	1	2		5	1		2		4	
36	10	7		16	7		21		2	
37	9	3		19	5		21		3	
38	7	1		28	2		28			
39	11	1		35	2		33			
40	8			45			45			
41	3			18			18			
42		1		16	1		17			
T O T A L	50	21	1	183	24	1	187	2	12	1

M = MADURO

F.I. = FALSO INMADURO

Z.T. = ZONA TRANSICION

I = INMADURO

+ = SIRI

TABLA 1

RELACION L/E COMO PRUEBA DE MADUREZ PULMONAR
EMBARAZOS INTERRUPTIDOS ANTES 72 Hs.

72 CASOS

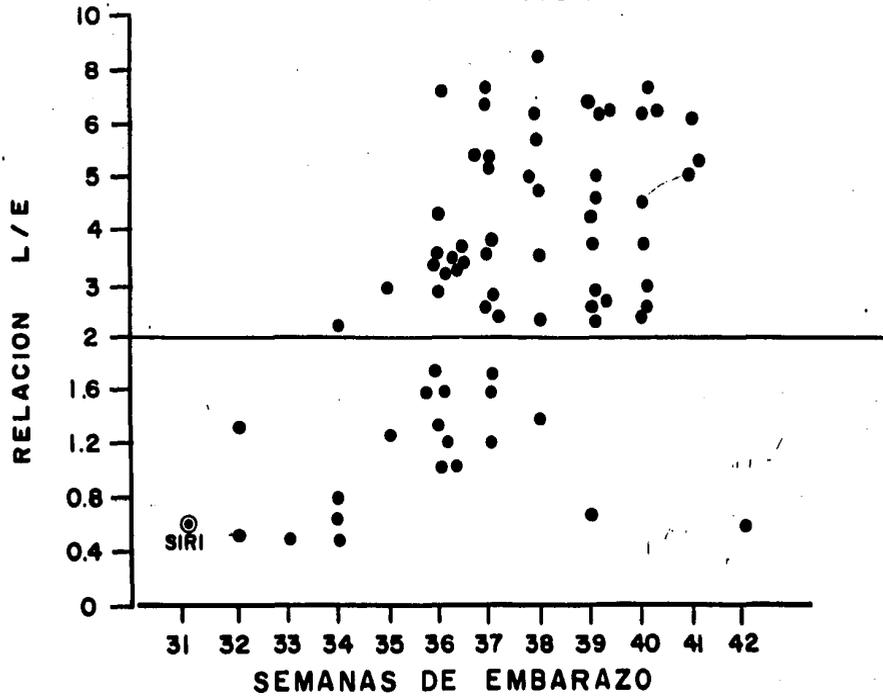


FIG. 1

D.O. COMO PRUEBA DE MADUREZ PULMONAR
EMBARAZOS INTERRUPTIDOS ANTES 72 Hs.
208 CASOS

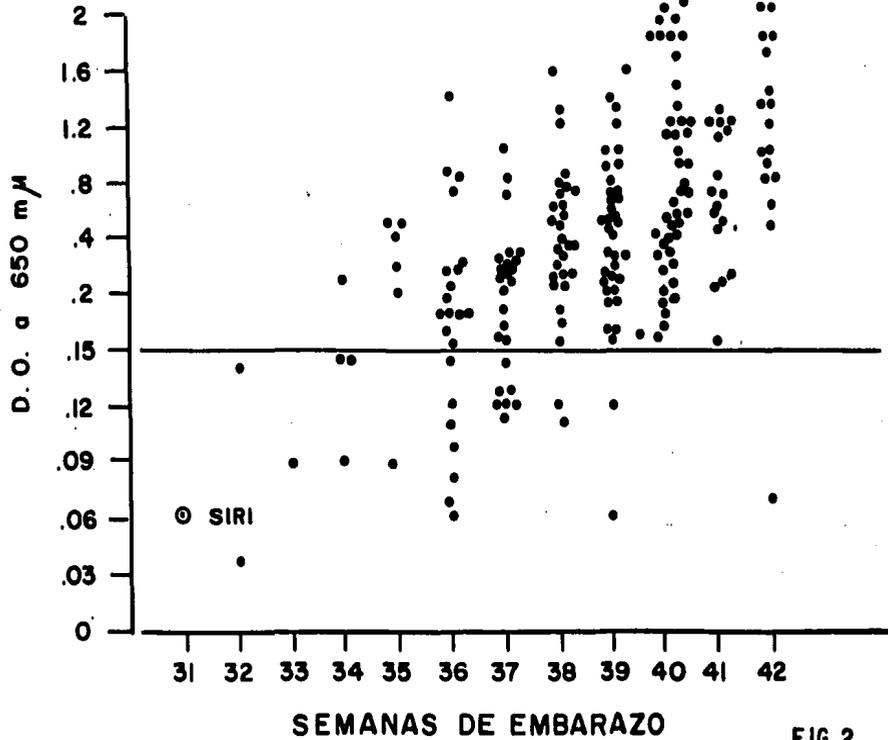


FIG. 2

Grupo II: (Embarazos interrumpidos después de 72 horas, de haber sido realizada la amniocentesis).

Este grupo lo constituyeron 49 casos, donde 30 de ellos tenían al momento de la amniocentesis edades gestacionales entre 31 y 36 semanas, por lo cual no fue posible conocer si realmente eran o no inmaduros en ese momento.

Sin embargo, en 19 casos la edad gestacional al momento de la amniocentesis era de 37 a 40 semanas (edad gestacional retrospectiva por exploración pediátrica, peso y evolución del recién nacido). En estos casos el reporte de relación lecitina/esfingomielina fue de inmadurez en 10 casos (falsos inmaduros) y el de tiempo de aceleración de tromboplastina fue de madurez en los 19 casos. Tabla 2, Fig. 6

Sensibilidad y Especificidad:

La sensibilidad (capacidad de una prueba para identificar afectados) se determinó dividiendo el número de pruebas positivas por 100 entre el número de pacientes afectadas y la especificidad (capacidad de una prueba para detectar no afectados) se determinó dividiendo el número de pruebas negativas por 100 entre el número de pacientes no afectadas.

La sensibilidad de los tres procedimientos (L/E, D.O. y T.A.T) fue de 100, debe tomarse en cuenta que solo hubo un caso de paciente afectado en el grupo estudiado por

T.A.T. EN L.A. COMO PRUEBAS DE MADUREZ PULMONAR

CASOS DE EMBARAZOS INTERRUMPIDOS DESPUES DE

72 HORAS - 49 CASOS

SEMANAS 31 - 36	30 CASOS		DESCARTADOS
FALSOS INMADUROS			
SEMANAS	L/E	D.O.	T.A.T.
37	3	3	0
38	6	5	0
39	0	1	0
40	1	1	0
T O T A L	10	10	0

+ Edad gestacional retrospectiva al momento de la amniocentesis.

Todos los productos por peso y evolucion se comportaron como productos correspondientes a dicha edad gestacional.

TABLA 2

T.A.T. REL. L/E, D.O. COMO PRUEBAS DE MADUREZ PULMONAR
 EMBARAZOS QUE NO SE INTERRUMPIERON ANTES DE 72 Hs.

19 CASOS

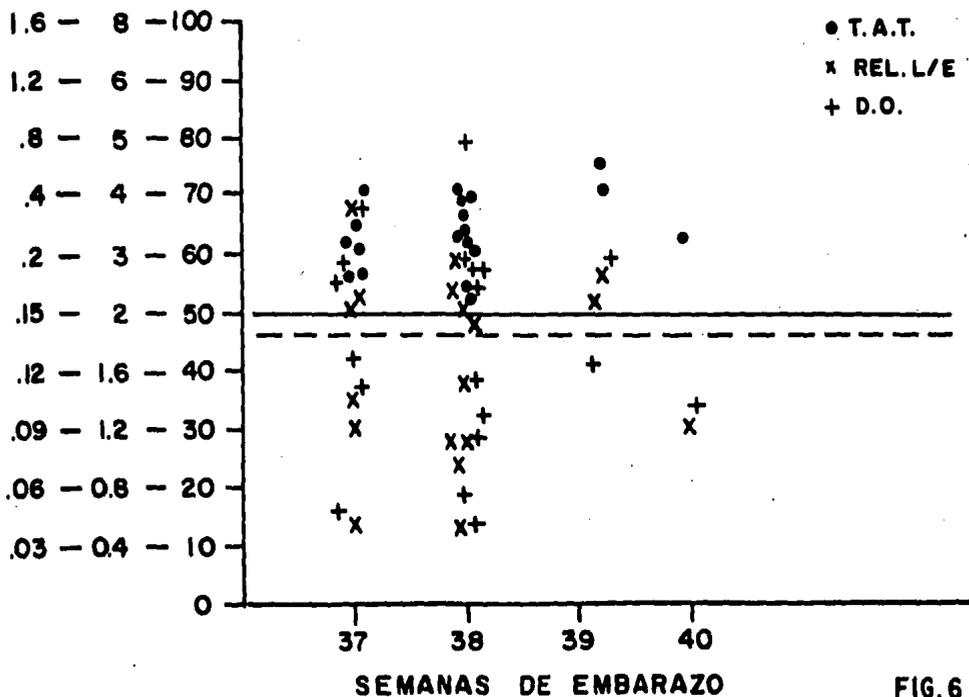


FIG. 6

T.A.T. Y RELACION L/E COMO PRUEBAS DE MADUREZ PULMONAR
 EMBARAZOS INTERRUMPIDOS ANTES 72 Hs.

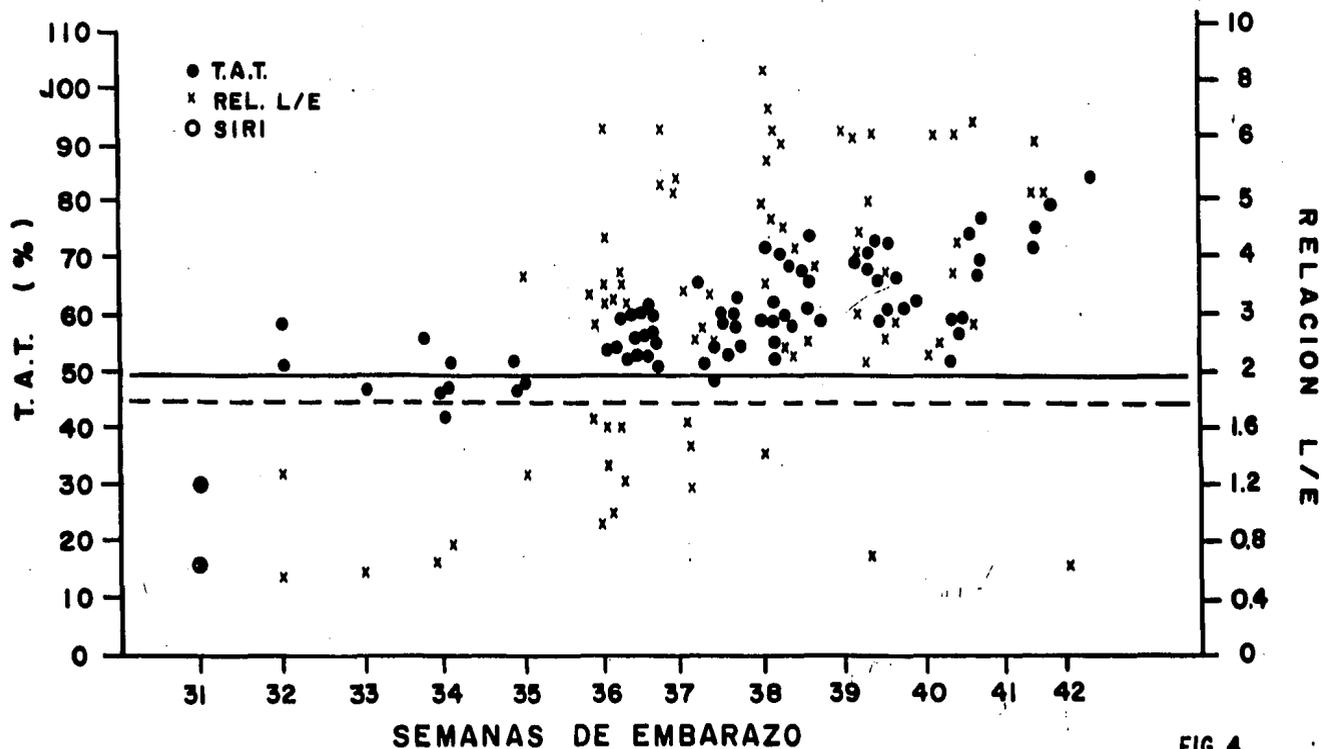


FIG. 4

T.A.T. Y D.O. COMO PRUEBA MADUREZ PULMONAR
 EMBARAZOS INTERRUPTIDOS ANTES 72 Hs.
 202 CASOS

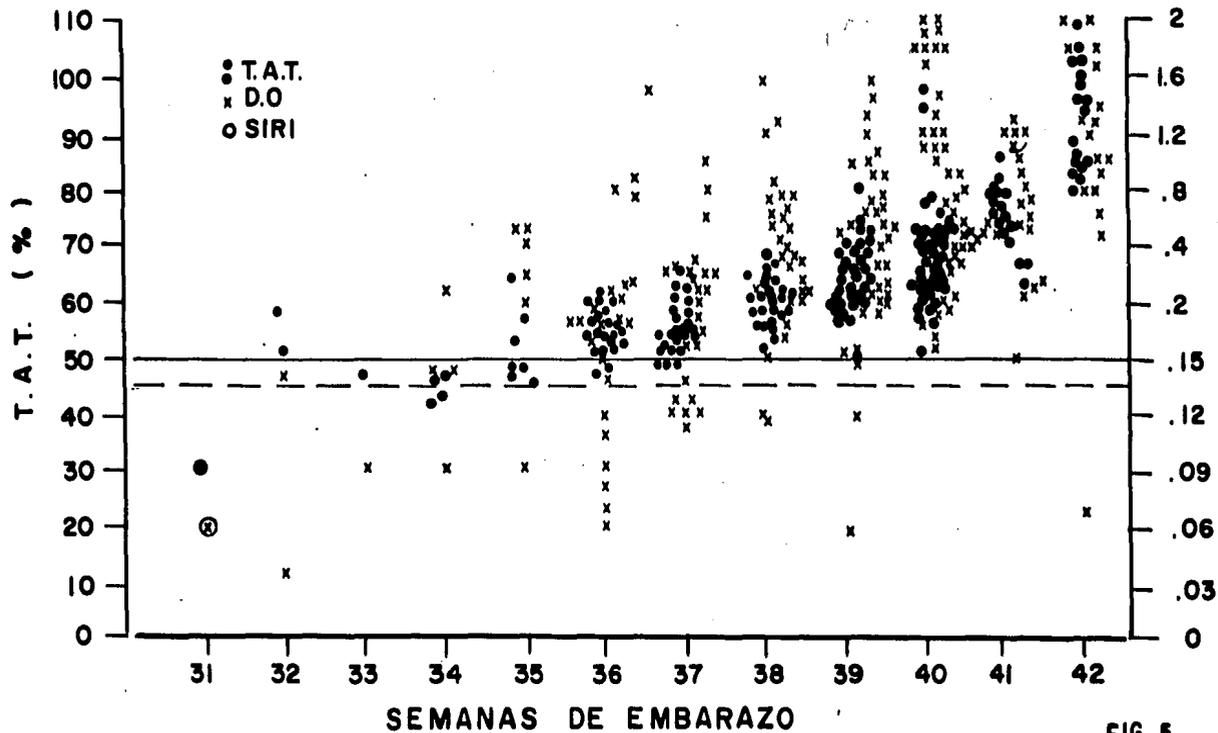


FIG. 5

T.A.T. COMO PRUEBA MADUREZ PULMONAR
EMBARAZOS INTERRUPTIDOS ANTES 72 Hs.
202 CASOS

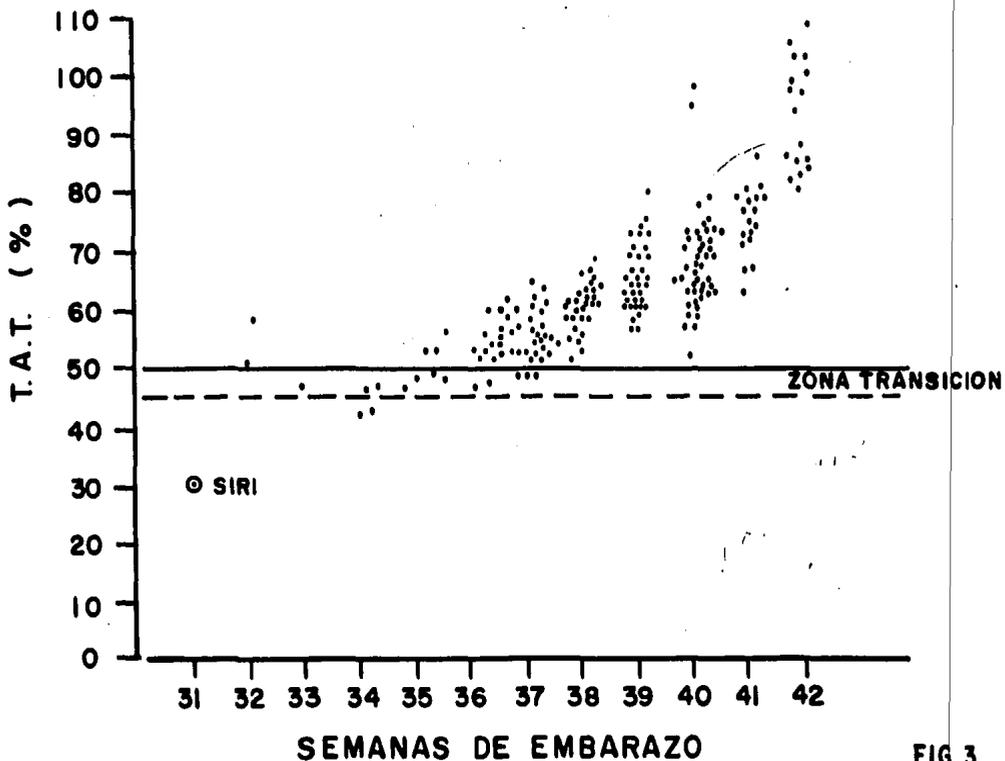


FIG. 3

lo cual para darle valor a este cálculo se requiere de una muestra mayor de pacientes afectados.

La especificidad de la relación lecitina/esfingomielina fue de 70.42 en el Grupo I y de 65.55 considerando los Grupos I y II.

La especificidad de la densidad óptica fue de 88.40 en el Grupo I y de 84.95 si se consideran los Grupos I y II.

La especificidad del tiempo de aceleración de tromboplastina fue de 93.03 en el Grupo I y de 93.63 considerando los Grupos I y II; es menester mencionar que para fines de este cálculo los resultados que estuvieron en la zona de transición se consideraron como falsos negativos.

T.A.T. EN L.A. COMO PRUEBA DE MADUREZ PULMONAR

ESPECIFICIDAD Y SENSIBILIDAD

		REL. L/E	D.O.	T.A.T.
MADUROS	I	50/71	183/207	187/201
	II	9/19	9/19	19/19
FALSOS INMADUROS	I	21/71	24/207	14/201
	II	10/19	10/19	0/19
INMADUROS	I	1/1	1/1	1/1
ESPECIFICIDAD	I	70.42	88.40	93.03
	I - II	65.55	84.95	93.63

La sensibilidad sería 100 en los tres procedimientos pero solo hubo un caso de paciente afectado (SIRI).

GRUPO I = EMBARAZOS INTERRUMPIDOS ANTES DE 72 HORAS

GRUPO II= EMBARAZOS INTERRUMPIDOS DESPUES DE 72 HORAS
(19 CASOS ENTRE 37 y 39 SEMANAS DE GESTACION)

TABLA 3

CONCLUSIONES

El tiempo de aceleración de tromboplastina en líquido amniótico demuestra ser un buen indicador de madurez fetal con especificidad aún mayor que otras pruebas de uso rutinario para este propósito como son la relación lecitina/esfingomielina y la densidad óptica; su sensibilidad parece ser tan alta como la de las demás pruebas analizadas aunque el número de casos de pacientes afectados con el síndrome de dificultad respiratoria por inmadurez pulmonar en este grupo no permite concluir a este respecto.

Por tratarse de un procedimiento sencillo, fácil y rápido en su ejecución y de fácil disponibilidad, puede constituir un valioso auxiliar complementario o alternativo para el diagnóstico de madurez fetal, sobre todo en -- centros de atención obstétrica donde los recursos tecnológicos o humanos no permitían realizar determinaciones muy complicadas, elaboradas o caras.

Por otro lado su inclusión en perfiles de madurez pulmonar ya establecidos puede contribuir a la disminución de reportes falsos negativos que en muchas ocasiones -- detienen al clínico en su decisión de interrumpir un embarazo cuya continuación no es conveniente, ya sea por complicaciones maternas y/o fetales.

BIBLIOGRAFIA.

1. DIAZ DEL CASTILLO, E.: *Pediatría Perinatal*, 2a. ed.- Nueva Editorial Interamericana, México, 1983.
2. JENKINS, D.T.; WYSCOSKY, S.J.; DAVIES, D.M.: *Amniotic Fluid. Squalene a full test in prolonged pregnancy.* - Aust. N.Z.S. *Obstet.Gynecol.* 22:135,1982.
3. KENISTON, R.C.; Noland, G.L.; an PERNOL, M.L.: *The effect of blood meconium and temperature on the rapid surfactant test.* *Obstet. Gynecol.* 48:442,1976.
4. HASTWELL, G.B.: *Amniotic fluid thromboplastic activity as an index of fetal maturity. Preliminary report.* - Aust. N.Z.S. *Obstet.Gynecol.* 14:196-198,1974.
5. PHILLIPS, L.L.; DAVIDSON, E.L.: *Procoagulant properties of amniotic fluid,* *Am.J.Obstet.Gynecol.* 113(7):911-919, 1972.
6. WEINER, C.P.; BRANDT, J.: *A modified activated partial thromboplastin time with the use of amniotic fluid.- Preliminary report of a new technique for detection of fetal lung maturity.* *Am.J.Obstet.Gynecol.* 144(2):234-240,1982.
7. LOZANO DE LA GARZA, J.C.: *Indicadores de madurez pulmonar fetal.* Monografía. Depto. de Investigación en Medicina Perinatal. Hospital de Gineco-Obstetricia No. 4 - del I.M.S.S. México 1978.
8. YAFEE, H.; ELDOR, A.; HORNSHTEIN, E. and SADOSKY, E.: *Thromboplastic activity in amniotic fluid during pregnancy.* *Obstetrics and Gynecology.* Vol. 50, No. 4, --- 454-456,1977.
9. HASTWELL, G.B.; M.R.C.O.G.: *Accelerated clotting time. An amniotic fluid thromboplastic activity index of fetal maturity.* *Am.J.Obstet.Gynecol.* Vol. 131,Number 6, 650-653, 1978.
10. GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA. *Temas Actuales.* Vol. 2,1984 *El Bebe Pequeño.*
11. BUHI, W.C.; SPELLACY, W.N.: *Effects of blood or meconium on the determination of the amniotic fluid lecithin/sphingomyelin ratio.* *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1:321,1975.
12. STHALMAN, M.T.; GRAY, M.E.: *Desarrollo anatómico y maduración de los pulmones.* *Clínicas de Perinatología.* 2:181,1978.

13. KARCHMER, S.; SHOR PINSKER V.: Perspectiva de la inducción de la madurez fetal. Ginec.Obstet.Mex. Vol.-44, Año XXXIII, Num. 262,223-233,1978.
14. TASCK FORCE on predictors of fetal maturity on S.S.-department of health service national institutes of health. Report. Feb. 1979.
15. HALLMAN, M.: Development of the fetal lung. J. Perint. Med. 5:3,1977.
16. GLUCK, L.; KULOVICH, M.; BORER, R.; ANDERSON, G.G.; -- SPELLACY, W.: Diagnosis of the respiratory distress syndrome by amniocenters. Am.J.Obstet.Gynec. 109:440, 1971.
17. GLUCK, L.; KULOVICH, M.: Measuring the functional maturation of the fetus with the lecithin/sphingomyelin ratio. En Year Book Obstetrics and Gynecology, Chicago 1972, pag. 256.
18. SAUNDERS, B.I.S.; KULOVICH, M.S.; GLUCK, L: Valoración Prenatal de la maduración pulmonar fetal. Clínicas de Perinatología 2:231,1978.
19. BROWN, E.R.; TORDAY, J.S.; TACUSH, H.W.: Control farmacológico de desarrollo pulmonar fetal. Clínicas de Perinatología 2:43,1978.
20. CLEMENTS, J.S.; PLATZKER, A.L.G.; TIERNEY, D.F. et al (1972) Assessment of the risk of RDS by a rapid test for surfactant in amniotic fluid. New England J. Med. 286,1077-1081.
21. NISWANDER, K.R.: Spectrophotometric analysis of amniotic fluid in early gestation. Am.J.Obst.Gynec. 108,-1296,1970.
22. VICTOR A.; KHOUZAMI, M.D. y cols: Amniotic fluid absorbance at 650 nm: Its relation ship to the lecithin sphingomyelin ratio and neonatal pulmonary sufficiency. Am.J.Obstet.Gynecol. Vol. 147, 552-556,1983.
23. LERDO DE TEJADA, A.: Determinación de fosfatidil glicerol en líquido amniótico como prueba de madurez pulmonar. Gynec.Obstet.Mex. 48:283, 1-4,1980.
24. SHOR PINSKER, V.: El problema diagnóstico de la madurez fetal. 1972.