

11217



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO 75

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL DE GINECO-OBSTETRICIA No. 3
CENTRO MEDICO "LA RAZA"
Instituto Mexicano del Seguro Social

ACTIVIDAD TROMBOPLASTICA DEL LIQUIDO
AMNIOTICO EN EMBARAZOS NORMALES Y
COMPLICADOS.

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO IN:
LA ESPECIALIDAD DE
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
P R E S E N T A :

DR. ARTURO B. LOPEZ SUAZO



IMSS

ASESOR DE TESIS,
DR. MARTIN MEZA VARGAS

MEXICO, D.F.

FALLA DE ORIGEN

FEBRERO, 1990



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.

INDICE

	Pag
Introducción.....	1
Antecedentes Científicos.....	2,3
Diseño Experimental.....	4
Material y Métodos.....	5,6
Gráfica prueba de Clements.....	7
Gráfica prueba Relación L/E.....	8
Gráfica prueba DO a 650 nm.....	9
Gráfica prueba TAT en %.....	10
Valores normales para cada prueba.....	11
Grupos por edad gestacional.....	12
Relación pacientes/variables.....	13,14
Correlación Clements/SDG.....	15
Correlación Relación L/E : SDG.....	16
Correlación DO/SDG.....	17
Correlación TAT/SDG.....	18
Resultados.....	19
Sensibilidad/Especificidad.....	20
Falsos positivos de cada prueba.....	21
Tratamiento estadístico.....	22,23
Conclusiones.....	24
Referencias Bibliográficas.....	25,26

Introducción:

Uno de los principales desafíos que enfrentan el Obstetra y el Pediatra hoy en día es sin duda, el nacimiento de un producto prematuro, condición que per se conlleva un alto riesgo para la aparición del Síndrome de Dificultad Respiratoria, patología que en nuestros días es la primera causa de morbi-mortalidad perinatal.

Sin embargo y aún a pesar del pobre pronóstico para estos productos, existen patologías maternas y/o fetales que obligan al Obstetra a tomar la decisión de interrumpir la gestación en forma prematura; dado es el caso en la preeclampsia severa, Isoinmunización a Rh, Baja Reserva Fetal y muy frecuentemente el trabajo de parto prematuro que se instala en forma espontánea, sin posibilidad para su detención.

Por lo anterior y principalmente en Unidades como la nuestra, es imperiosa la necesidad de contar con pruebas confiables para demostrar la madurez pulmonar fetal.

Con esta última inquietud en nuestras mentes propusimos el presente trabajo, bajo el título de Actividad Tromboplastica del Líquido Amniótico en Embarazos normales y Complicados, para demostrar la utilidad de esta actividad como indicador de madurez pulmonar fetal, dado que existe una relación directamente proporcional entre la edad gestacional y el acortamiento del tiempo de tromboplastina.

Antecedentes Científicos:

En 1903 Bondi, identifica que el líquido amniótico - podía acelerar la coagulación sanguínea. Posteriormente Steiner y Lushbaugh en 1941, describen el cuadro clínico de embolismo pulmonar por líquido amniótico, en ese tiempo mortal en un 100% de los casos, observándose que en las pacientes sobrevivientes al cuadro agudo, aparecía un cuadro hemorrágico por depleción de los factores de la coagulación y activación de los sistemas de fibrinólisis.

En 1949 Weiner Reid y Roby, demuestran que una parte de líquido amniótico mezclada en veinte partes de sangre total normal, acortaba el tiempo de coagulación de un tercio hasta la mitad del tiempo original en la sangre analizada.

En base a estos antecedentes en diversos centros de investigación médica, se han analizado las propiedades procoagulantes del líquido amniótico (1-13), llegando se a la conclusión por algunos autores, que tal propiedad del líquido amniótico, es debida a la presencia de fosfolípidos; células de descamación; vérnix caseoso; - elementos que son capaces de activar el sistema intrínseco de la coagulación a partir del factor X (9), y - que tal activación guarda relación directa con la edad gestacional, como consecuencia de un incremento en la concentración de estas sustancias tromboplásticas (1 - 13).

La actividad tromboplástica del líquido amniótico ha motivado a numerosos investigadores a la búsqueda de -- una aplicación clínica y práctica, determinando el acortamiento del tiempo de coagulación (8), acortamiento del tiempo de protrombina por modificaciones al método descrito por Quick (10-12), y más recientemente el tiempo de aceleración de tromboplastina con líquido amniótico (1,2,3,4), en todos los casos la finalidad es de terminar un índice de madurez pulmonar fetal.

El análisis de todos estos trabajos permite establecer que existe una correlación directa entre el acortamiento de los tiempos referidos previamente y la progresión de la edad gestacional, así mismo guardan también

correlación directa con otros métodos de uso corriente para establecer el estado de madurez pulmonar fetal como: Relación Lecitina/Esfingomielin; prueba de estabilización de la espuma o de Clements; Densidad Óptica a 550 nm y la determinación de fosfatidilglicerol e inositol. (1,2,3,4).

Diseño Experimental:

Objetivo:

Demostrar la utilidad de la actividad tromboplástica del líquido amniótico como indicador de la madurez pulmonar fetal.

Planteamiento del problema:

El estado de madurez pulmonar fetal puede ser crucial para el manejo óptimo de un embarazo comprometido en el que tenga que decidirse la interrupción prematura del mismo, sea este compromiso en relación con la madre, el bienestar fetal ó el binomio en su conjunto.

Por lo anterior y con la finalidad de apoyar al clínico en la toma de decisiones, han surgido métodos para establecer indicadores de madurez pulmonar fetal, dentro de los cuales podemos mencionar: Relación Lecitina/Esfingomielina; Densidad Óptica; Determinación de la presencia de Fosfatidilinositol, prueba de la estabilidad de la espuma o de Clements, todas estas realizadas en líquido amniótico y de uso corriente en algunos centros especializados, todas con altos índices de confiabilidad, pero también con índices sustanciales de falsos positivos.

En base a las propiedades procoagulantes del líquido amniótico, se han realizado experimentos tendientes a demostrar que puede tener utilidad en la determinación del estado de madurez pulmonar fetal.

Por lo anteriormente expresado, proponemos la realización del tiempo de aceleración de la tromboplastina por líquido amniótico, para la documentación de madurez pulmonar fetal en nuestro medio H.G.O. # 3 C.M.R. - Instituto Mexicano del Seguro Social, con la finalidad de demostrar que existe una relación directamente proporcional entre la edad gestacional y el acortamiento del tiempo de tromboplastina, y así estandarizar los valores indicadores de madurez e inmadurez y utilizarlos en la práctica clínica en apoyo de la toma de decisiones en situaciones en las que deba interrumpirse la gestación en forma prematura.

Material y Métodos:

Del 10 de agosto al 31 de noviembre de 1989, se obtuvieron en 35 pacientes un total de 36 muestras de líquido amniótico; 7 de ellas complicadas con preeclampsia severa, 15 Rh negativo sensibilizadas y las 13 restantes se consideraban normales.

Criterios de Inclusión:

- 1.- Pacientes con historia de ritmo menstrual confiable para que en base a la fecha de la última menstruación, establecer la edad gestacional por la regla de Naegel.
- 2.- Pacientes con embarazos entre 30 y 40 semanas de edad gestacional.
- 3.- Pacientes con embarazos normales con trabajo de parto pretérmino y/o término; complicados con preeclampsia severa y Rh negativo sensibilizadas.

A todas ellas se les realizó amniocentesis de la siguiente manera: aquellas pacientes en quienes se interrumpió el embarazo por vía abdominal, la muestra fue tomada previamente a la amniorrexis; en las pacientes con trabajo de parto pretérmino y/o término la muestra se tomó por amniocentesis transvaginal y finalmente -- aquellas pacientes sin trabajo de parto, la amniocentesis se realizó por vía transabdominal, previa localización del sitio de implantación placentaria por UESG.

Las muestras constaron de 20 a 25 ml de líquido amniótico, habiéndose excluido del estudio todas aquellas que se encontraban contaminadas con meconio y/ o sangre.

En un lapso no mayor de 20 minutos con respecto al momento de la toma, las muestras fueron llevadas al laboratorio para su inmediato procesamiento (en caso contrario fueron sometidas a congelación hasta el día siguiente), realizándose a todas las siguientes determinaciones :

- 1.- Clements o prueba de la esnura.
- 2.- Relación Lecitina/Esfingomielina.
- 3.- Densidad Optica a 650 nm.
- 4.. Tiempo de aceleración de la tromboplastina.

Todas las pruebas fueron realizadas según las técnicas originales.

El tiempo de aceleración de la tromboplastina se determinó de la siguiente manera:

- 1.- Se centrifuga el líquido amniótico 10 minutos a -- 3000 R.P.M. (en centrifuga de refrigeración a 4°C
- 2.- Se mezclan 0.1 ml de líquido amniótico con 0.1 ml de CaCl2 al 0.02 molar.
- 3.- Se incuba a 37°C por 5 minutos.
- 4.- Se adiciona 0.1 ml de pool normal (suero testigo) precalentado a 37°C (por duplicado).
- 5.- Lectura en fibrómetro electrónico.
- 6.- Informe en porcentaje:

$$\frac{\text{Suero testigo en segs} \times 100}{\text{Suero problema en segs}} = \text{T.A.P. en } \%$$

Posterior a la obtención de los resultados de las 4 pruebas fueron revisados todos los expedientes, con la finalidad de conocer el resultado perinatal de los recién nacidos, centrándose la búsqueda principalmente en la existencia o no de síndrome de distress respiratorio y muertes neonatales.

I PRUEBA DE CLEMENTS O PRUEBA DE LA ESPUMA

DILUCIONES 1/1

1ml. L. A.
+
1ml. DE
ETANOL 95%



1/3

0.75ml.
L. A. +
0.25 SOL.
SALINA +
1ml. DE
ETANOL
AL 95%



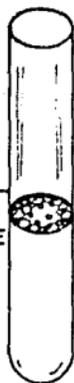
1/2

0.5ml L. A.
+
SOL. SALI-
NA + 1ml.
DE ETANOL
AL 95%



1/4

0.25 ml.
DE L. A.
+
0.75 SOL.
SALINA
+ 1ml. DE
ETANOL
AL 95%



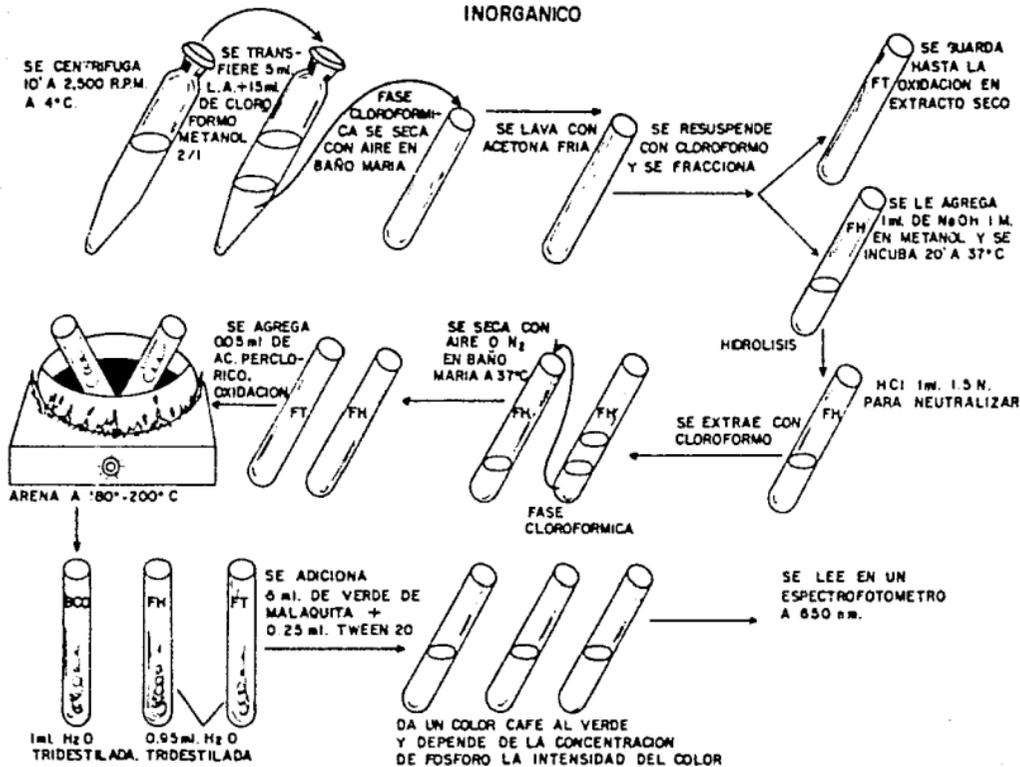
1/5

0.2 ml.
L. A. +
0.8 ml.
SOL. SA-
LINA +
1ml. DE
ETANOL
AL 95%

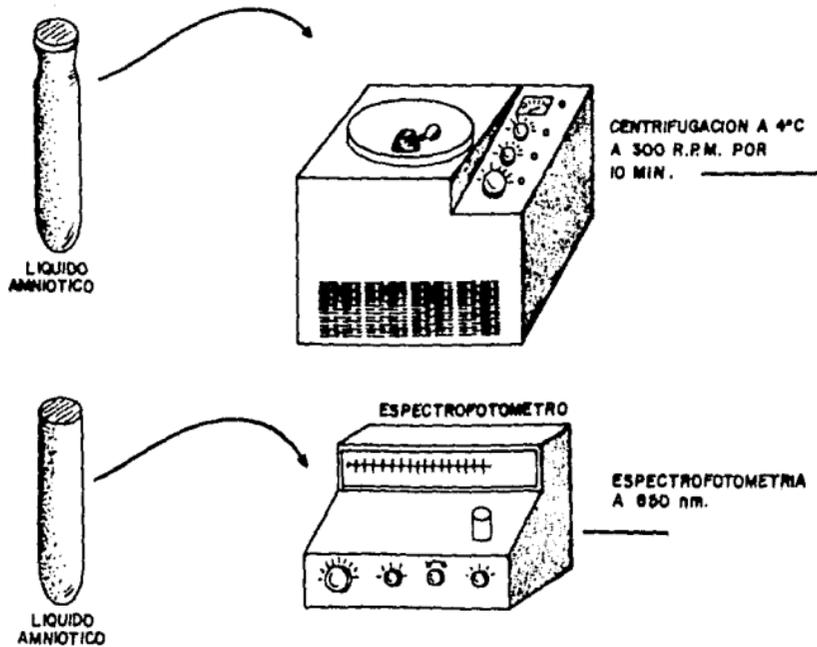


SE AGITAN FUERTEMENTE Y SE DEJAN REPOSAR DURANTE 15 MINUTOS DESPUES DE ESE TIEMPO SE OBSERVA, SI LAS BURBUJAS PERMANECEN SE CONSIDERA POSITIVA

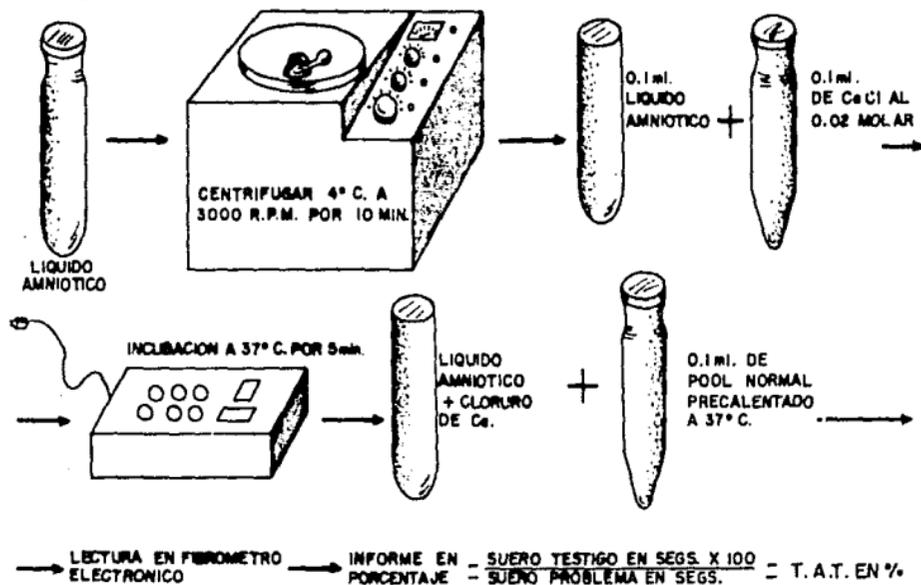
METODO DE CONCENTRACION DE FOSFORO INORGANICO



REPRESENTACION GRAFICA TECNICA PARA DETERMINAR LA DENSIDAD OPTICA A 650nm.



REPRESENTACION GRAFICA TECNICA PARA DETERMINAR T.A.T. EN LIQUIDO AMNIOTICO



VALORES NORMALES PARA CADA PRUEBA

Clements ó prueba de la espuma:

Una prueba positiva 1:2 ó mayor indica madurez pulmonar fetal.

Relación Lecitina/Esfingomielin:

Una relación igual ó mayor a un valor de 2 indica madurez pulmonar fetal.

Densidad Optica:

Determinada a 650 nm: cuando se reportan valores iguales o mayores a 0.15 indican madurez pulmonar fetal.

Tiempo de Aceleración de Tromboplastina en %

Valores menores del 45% indican inmadurez; valores entre 45 y 50% hablan de una zona de transición y los valores superiores al 50% reportan madurez pulmonar fetal.

En caso de inmadurez, esta fué avalada y corroborada por la valoración del R-N con el método de Usher utilizado por el Servicio de Pediatría de esta Unidad.

GRUPOS POR EDAD GESTACIONAL Y PATOLOGIA INTERCORRENTE

SDG	No casos	Rh (-) Sensib	Preeclampsia	Normales
29	1	--	01	--
31	1	--	01	--
32	3	03	--	--
33	4	03	--	01
34	7	04	01	02
35	4	01	02	01
36	5	01	--	04
37	4	01	01	02
38	2	--	01	01
39	3	01	--	02
40	1	01	--	--
Total	35	15	07	13

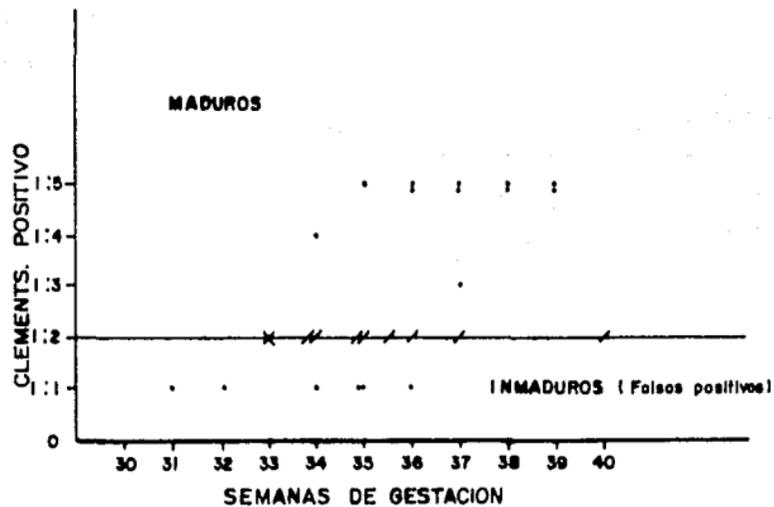
RELACION DE PACIENTES ESTUDIADAS/VARIABLES ESTUDIADAS

Paciente No	Edad Gestacional	Clements	Rel Lec/Ssfing.
1	38 sem	1:5	5.9
2	37 "	1:5	3.3
3	34 "	1:2	2.9
4	40 "	1:4	0.25
5	36 "	1:5	4.0
6	36 "	1:2	1.4
7	33 "	1:1	1.2
8	36 "	1:2	1.3
9	34 "	1:4	0.46
10	34 "	1:1	1.06
11	32 "	1:1	2.0
12	35 "	1:1	2.81
13	34 "	1:2	1.1
14	34 "	1:2	0.67
15	31 "	1:1	0.85
16	37 "	1:2	2.0
17	29 "	Neg	Neg
18	32 "	1:1	2.3
19	33 "	1:1	1.19
20	35 "	1:1	1.39
21	33 "	1:2	1.7
22	35 "	1:1	2.38
23	34 "	1:1	1.7
24	35 "	1:2	2.4
25	36 "	1:5	5.04
26	32 "	1:1	0.63
27	38 "	1:5	8:2
28	35 "	1:5	4.6
29	35 "	1:2	1.50
30	39 "	1:5	2.5
31	36 "	1:5	5.12
32	33 "	Neg	1.23
33	32 "	1:2	0.53
34	39 "	1:5	3.42
35	37 "	1:3	2.0

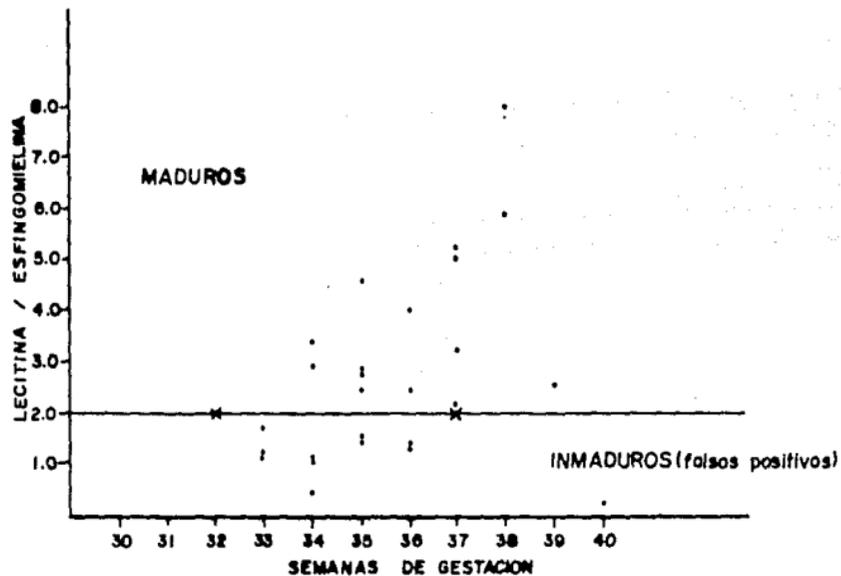
RELACION DE PACIENTES ESTUDIADAS/VARIABLES ESTUDIADAS.

Paciente No	Edad Gestacional	DO a 650 nm	Tiempo A Trombop.
1	38 sem	0.25	93 %
2	37 "	0.46	87.5%
3	34 "	0.0575	69.3%
4	40 "	0.0450	97.6%
5	36 "	0.170	53.2%
6	36 "	0.08	59.8%
7	33 "	0.575	53.7%
8	36 "	0.04	47.2%
9	34 "	0.122	53.7%
10	34 "	0.0450	59.4%
11	32 "	0.020	65.8%
12	35 "	0.0675	72.0%
13	34 "	0.0650	82.3%
14	34 "	0.0750	38.0%
15	31 "	0.650	42.9%
16	37 "	0.0750	25.4%
17	29 "	0.0350	21.1%
18	32 "	0.0650	48.7%
19	33 "	0.050	44.6%
20	35 "	0.055	39.8%
21	33 "	0.08	44.9%
22	35 "	0.04	46.2%
23	34 "	0.055	41.5%
24	35 "	0.070	45.0%
25	36 "	0.340	46.0%
26	32 "	0.030	34.8%
27	38 "	0.30	64.5%
28	35 "	0.170	59.3%
29	35 "	0.08	47.5%
30	39 "	0.69	64.0%
31	36 "	0.32	48.0%
32	33 "	0.0350	40.5%
33	32 "	0.0525	38.5%
34	39 "	0.1950	40.0%
35	37 "	0.16	86.5%

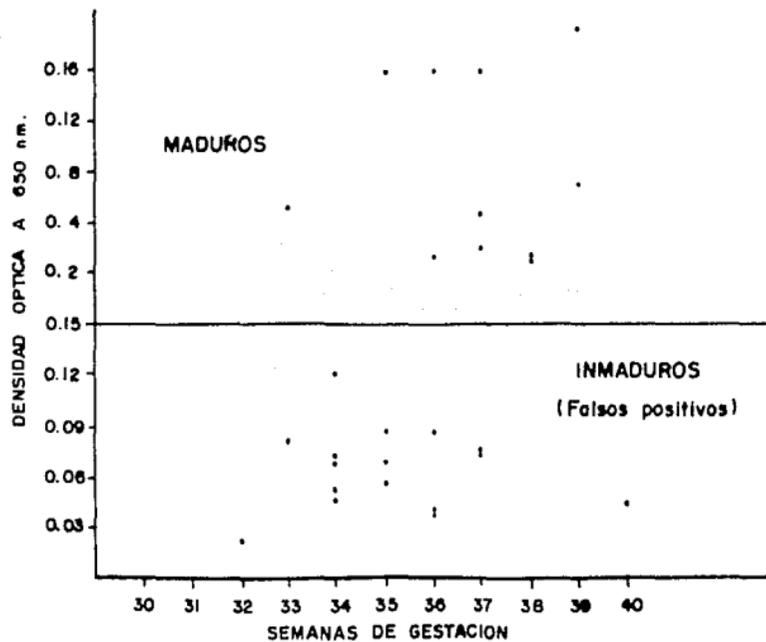
RELACION CLEMENTS/SEMANAS DE GESTACION



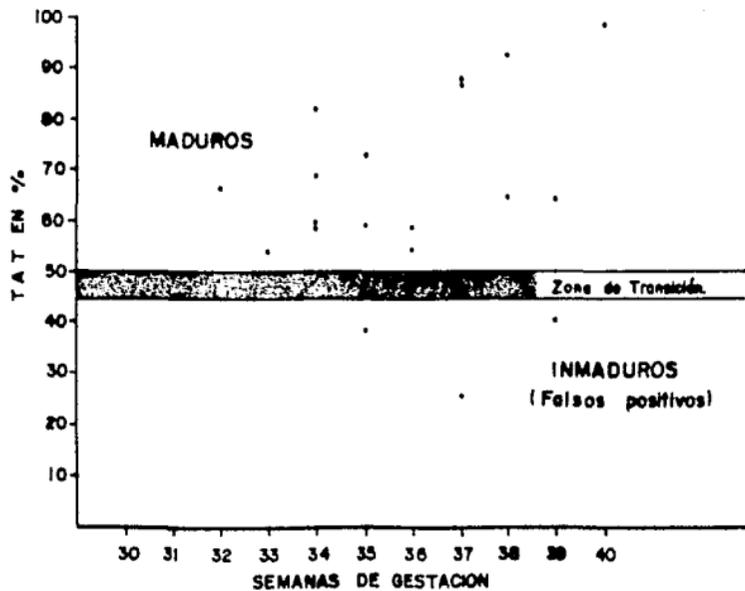
RELACION L'E / SEMANAS DE GESTACION



RELACION DENSIDAD OPTICA/SEMANAS DE GESTACION



RELACION TAT EN % / SEMANAS DE GESTACION



ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Resultados:

Los resultados fueron analizados en dos grupos:

- a.- Resultados perinatales.
- b.- En cuanto a la sensibilidad y especificidad de cada una de las pruebas.
- a.- Se obtuvieron un total de 36 muestras (una paciente con 2 amniocentésis), con un total de 35 productos nacidos vivos; 9 de los cuales presentaron Síndrome de dificultad respiratoria, según se hace constar en el expediente pediátrico. De estos últimos 9 cuatro fallecieron a consecuencia del síndrome de dificultad respiratoria y correspondieron a las edades gestacionales entre 29 y 32 semanas.

Analizando resultados tenemos:

Total de recién nacidos	35	100%
Con S.D.R.	09	26%
Muertos por S.D.R.	04	44.4%
Recién nacidos sanos	24	68.5%

- b.- Con la finalidad de establecer la sensibilidad y especificidad para cada una de las pruebas se determinaron: Verdaderos positivos (VP); Verdaderos negativos (VN); Falsos positivos (FP) y los falsos negativos (FN).

Correspondiendo:

- VP: Según la prueba tenían enfermedad y fueron enfermos
- VN: Según la prueba no tenían enfermedad y fueron sanos
- FP: Según la prueba tenían enfermedad y fueron sanos
- FN: Según la prueba no tenían enfermedad y fueron enfermos.

Los resultados se observan en la tabla siguiente.

PRUEBA	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
CLEMENTS	77.7%	76.92%
REL LEC/RSP	88.8%	65.38%
DO a 650 nm	88.8%	38.46%
T A T %	100.0%	69.00%

ANALISIS DE RESULTADOS (FP)

Gpo Pacientes	Clements	Rel Lec/Esf	Dens Optica	TAT %
Normales	02	01	05	02
Freeclampticas	02	02	03	03
Rh (-) Sensib	02	06	08	03
Total	06	09	16	08
En porcentaje	17.14%	25.71%	45.71%	22.85%

En cuanto al tratamiento estadístico aplicado, se -- utilizó la T Student, realizándose una correlación entre las cuatro pruebas de la siguiente manera:

Clements : Relación L/E.

Clements : Densidad Óptica a 650 nm.

Clements : Tiempo de aceleración de tromboplastina.

Relación L/E : Densidad Óptica.

Relación L/E : T A T en %.

Densidad Óptica : T A T en %

Los resultados de esta correlación se muestran en la siguiente tabla.

Discusión:

Haciendo un análisis de los resultados obtenidos, podemos observar que lo obtenido por nosotros se acerca a lo reportado en la literatura, y que aún a pesar de tratarse de una muestra pequeña, tiene una gran validez dado que se realizaron 3 pruebas de comprobada sensibilidad contra la propuesta por nosotros.

Por otro lado, es de llamar la atención el alto porcentaje de falsos positivos para la prueba de la Densidad Óptica, sin embargo, es importante aclarar que de estos falsos positivos (un total de 16), 8 casos corresponden a pacientes con sensibilización a factor Rh así mismo deberá tomarse en cuenta el tiempo de exposición del líquido amniótico a temperatura ambiente, situación que definitivamente se ha observado relacionada con el cambio de densidad óptica del líquido amniótico.

RESULTADOS ESTADISTICOS USANDO T STUDENT

CORRELACIONANDO:

CLEMENTS/RELACION LECITINA:ESPIGOMIELINA

Tc = 2.8195
P = menor de .005

CLEMENTS/DENSIDAD OPTICA

Tc = 3.9753
P = menor de .005

CLEMENTS/ TIEMPO DE ACELERACION DE TROMBOPLASTINA

Tc = 1.1012
P = mayor de .10

RELACION LECITINA/ESPIGOMIELINA/ DENSIDAD OPTICA

Tc = 1.4742
P = mayor de 0.05

RELACION LECITINA/ESPIGOMIELINA/ T A T %

Tc = 2.6034
P = menor de .005

DENSIDAD OPTICA/ T A T %

Tc = 6.8969
P = menor de .005

Conclusiones:

- 1.- La determinación del tiempo de tromboplastina por líquido amniótico es una prueba sencilla, barata y que en su realización no se necesita de material sofisticado, ni de personal de laboratorio especializado.
- 2.- Dado que el tiempo para su elaboración y resultados es de aproximadamente 20', puede ser utilizada en aquellos embarazos en que se requiera interrupción del mismo en forma urgente.
- 3.- Para su realización es necesario un volumen mínimo de líquido amniótico, por lo que en la misma muestra puede conjugarse la realización de la Densidad Optica y Clements lo que incrementa la confiabilidad en un alto porcentaje.
- 4.- Es una prueba práctica y fácilmente reproducible, de la que se han establecido valores de menos del 45% para productos inmaduros; entre 45 y 50% como una zona de transición y de más del 50% para productos maduros.
- 5.- Proponemos la utilización de esta prueba en forma rutinaria en nuestra Unidad, con la finalidad de demostrar la madurez pulmonar fetal en todos aquellos embarazos que por alguna circunstancia ameriten su interrupción en un periodo pretérmino.

Referencias Bibliográficas:

- 1.- Angeles WCD, Villalobos RM, Valdéz, Chávez AJ, Máximo Luviano. Propiedades procoagulantes del líquido amniótico I: El tiempo de aceleración de tromboplastina en líquido amniótico a través del embarazo normal. Ginec. Obst, Méx. 1986; 54; 260-64.
- 2.- Angeles WCD, Villalobos RM, Valdéz MJE, Santos GJ.- Propiedades procoagulantes del líquido amniótico II El tiempo de aceleración de tromboplastina en líquido amniótico en el diagnóstico de embarazo prolongado. Ginec. Obst, Méx 1986; 54; 297-300.
- 3.- Angeles WCD, Villalobos RM, Valdéz MJE, Chavez AJ.- Propiedades procoagulantes del líquido amniótico III El tiempo de aceleración de tromboplastina en líquido amniótico como índice de madurez pulmonar fetal en el embarazo normal. Ginec. Obst, Méx 1986, 54; - 323-328.
- 4.- Angeles WCD, Izquierdo JC, Flores RFJ, López AA. -- Propiedades procoagulantes del líquido amniótico IV El tiempo de aceleración de tromboplastina en líquido amniótico en el embarazo patológico. Ginec. Obst Méx. 1989, 57; 153-57.
- 5.- Bondi JZ, Weiner GP, Brand JA. 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 1982; 144: 234-240.
- 6.- Clements JA; Platzker ACG, Tierney DF, Hobel CG, -- Creasy RK. Margolis AJ. Assessment of the risk of the respiratory distress syndrome by a rapid test for surfactant in amniotic fluid. N England J. Med- 1972; 286. 1077-1081.
- 7.- Gluck L, Kulovich MB, Borer RC, Keidel WN. The interpretation and significance of the lecithin/sphingomyelin ratio in amniotic fluid. Am J Obstet Gynecol 1974, 120: 142-155.
- 8.- Hastwell GB. Amniotic Fluid thromboplastin activity

as an index of fetal maturity. Preliminary report-
Aust N&J Obstet Gynecol 1974, 14. 196.

- 9.- Hastwell GB. Accelerated clotting time: An amniotic fluid thromboplastic activity, index of fetal maturity. Am J Obstet. Gynecol 1978; 131: 650.
- 10.- Phillips LL. Davidson EC. Procoagulant properties of amniotic fluid. Am J Obstet. Gynecol. 1972; 113 911-919.
- 11.- Yaffe H. Bar-On H. Eldor A. Ron M and Sadovsky e. Correlation between thromboplastic activity and lecithin/sphingomyelin ratio in amniotic fluid. Preliminary report. Brits J Obstet Gynecol. 1977; 84-354-356.
- 12.- Yaffe H. Eldor A, Hornstein E, Sadovsky. Thromboplastic activity on amniotic fluid in term and post mature gestations. Obstet Gynecol. 1981 57; 490-2.
- 13.- Yaffe H. Hornstein E. Sadovsky E. Thromboplastic activity in amniotic fluid during pregnancy. Obstet Gynecol. 1977; 50: 454-456.