

11217

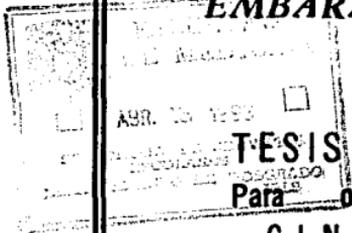
20
2ej



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

**Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado
Hospital Regional General Ignacio Zaragoza
I. S. S. S. T. E.**

**LEUCINA AMINO PEPTIDASA Y
EMBARAZO DE ALTO RIESGO.**



TESIS DE POSTGRADO
Para obtener la Especialidad en
GINECO-OBSTETRA

p r e s e n t a

Dra. Marie Elizabeth Raymonde Cajuste Bontemps



Asesor: Dr. Miguel Angel Quisberth Cordero

ISSSTE México, D. F.

1993

**TESIS 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.

I N D I C E .

	páginas.
1.- INTRODUCCION	2.
2.- JUSTIFICACION	7.
3.- ANTECEDENTES	12.
4.- OBJETIVOS	16.
5.- HIPOTESIS	16.
6.- DEFINICION DEL UNIVERSO	16.
7.- DEFINICION DE SUJETOS DE OBSERVACION	17.
8.- DEFINICION DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA	17.
9.- DEFINICION DE PLAN, PROCEDIMIENTO, PRE SENTACION DE LA INFORMACION	18.
10.- PROGRAMA DE TRABAJO	18.
11.- MATERIAL Y METODO	18.
12.- RESULTADOS	20.
13.- CONCLUSION	39.
14.- BIBLIOGRAFIA	42.
15.- PROPUESTAS	44.

RESUMEN

Dentro de la población general de pacientes embarazadas un 25% de ellas son portadoras de *Embarazo de Alto Riesgo*. Por lo tanto es indispensable evaluar la Unidad Fetoplacentaria a través de la funcionalidad de la placenta. Es del conocimiento que la placenta provee de muchos marcadores enzimáticos, útiles para su valoración. Entre ellos están la *Leucina Amino Peptidasa* (LAP), también llamada *Oxitocinasa*, *Arylamidasa* o *Angiotensinasa*.

La LAP es un enzima plasmática inespecífica del embarazo, que tiene su origen a nivel del citotrofoblasto de las vellosidades coriales de la placenta. Es posible detectar esta enzima a partir de la 8ª semana de gestación, en suero materno de embarazos normales, aumentando progresivamente su concentración con el embarazo. Su función consiste en hidrolizar y fragmentar péptidos portadores de un grupo alfa amino con terminal leucina u otro como son la *Oxitocina*, *Vasopresina* y *Angiotensina*. Es activada por los iones Mn^{++} y Mg^{++} e inactivado por el ión citrato.

En un periodo comprendido de Junio a Diciembre de 1991 se registraron (previo consentimiento) 180 embarazos de las cuales el 75% fueron de bajo riesgo y considerados como grupo control; y el 25% restante se consideró como embarazo de alto riesgo. Se analizaron en ambos grupos, factores de riesgo (gestaciones, peso, edad, antecedentes obstétricos). Se realizaron determinaciones séricas maternas de la LAP mediante espectrofotometría. Los resultados fueron analizados en ambos grupos de acuerdo a las semanas de gestación.

En los embarazos de alto riesgo, se encontró una actividad alta de la enzima LAP en pacientes con Enfermedad Hipertensiva del Embarazo, comparada con la aquella encontrada en embarazos normales; el mismo comportamiento se observó en los casos de Malformaciones Congénitas previamente detectadas por USG y Alfa Feto Proteínas. Sin embargo, el nivel decrece en el postparto. En los casos con Amenaza de Aborto o Placenta Previa se registró una reacción contraria. En otras patologías adyacentes no se detectaron alteraciones.

La LAP es un elemento de apoyo de laboratorio que es disponible, fácil y económico para valorar la función placentaria. También se encontró que es altamente significativa para predecir riesgos que puedan comprometer la Unidad Fetoplacentaria.

Con ello, es factible a posteriori garantizar a la paciente portadora de Embarazo de Alto Riesgo una atención perinatal más especializada.

La finalidad de esta prueba de laboratorio, es poder disminuir la tasa de morbimortalidad perinatal ya que constituye un método no invasivo.

Introducción

Tanto la obstetricia como la perinatología han incorporado el concepto de *embarazo de alto riesgo*, para señalar los factores que compliquen el embarazo y hacen que este represente un riesgo mayor para el hijo, la madre o el binomio (3).

Este término deriva de los adjetivos *alto* que significa elevado, y *riesgo* cuyo significado es la probabilidad de presentar daño. Esta entidad se puede definir como la elevada probabilidad de daño o muerte durante la gestación y/o parto, tanto para la madre como su hijo (3).

En base al concepto anterior de embarazo de alto riesgo, la población gestante ha sido clasificada en diversos grupos, (bajo 75%, mediano 13%, alto 2%), según la probabilidad de daño que ofrezca determinada complicación inherente o asociada al embarazo, y según el riesgo que pudiera representar la atención obstétrica. De acuerdo con esta clasificación, es posible ofrecer a la paciente embarazada una atención más especializada y cuidadosa en casos que representen un riesgo elevado (3).

Normalmente tales sistemas consideran el impacto de algunos factores para determinar un embarazo de alto riesgo (1); como por ejemplo:

- 1.- Patología materna previa o actual que coexiste con la gestación ...
 - a.- Hipertensión,
 - b.- Nefropatía,
 - c.- Cardiopatía,
 - d.- Enfermedades endócrinas,
 - e.- Enfermedades infecciosas,
 - f.- Embarazo prolongado, y
 - g.- Toxicomanías.

- 2.- Condición socioeconómica ...
 - a.- Ocupación,
 - b.- Educación,
 - c.- Raza,
 - d.- Estado civil (unida o no unida),
 - e.- Medio socioeconómico bajo,
 - f.- Deso de embarazo, etc.
- 3.- Patología o antecedente obstétrico ...
 - a.- Hemorragias previas en el puerperio o parto.
 - b.- Abortos,
 - c.- Partos prematuros,
 - d.- Muertes fetales o neonatales,
 - e.- Anomalías congénitas,
 - f.- Hijo con daño neurológico, y
 - g.- Trabajo de parto prolongado. [etc]
- 4.- Factores biológicos generales de la madre ...
 - a.- Edad materna < de 20 años o > a 30 años, y
 - b.- Peso inicial de la gestación, desnutrición u obesidad previo al embarazo.
- 5.- Factores placentarios y fetales:
 - a.- Implantación anómala de la placenta,
 - b.- Incompatibilidad del sistema ABO o factor RH,
 - c.- Embarazo múltiple.

En México se considera que aproximadamente el 25% de la totalidad de embarazos presentan algunos de los factores de riesgo (2).

El médico familiar, general y el obstetra deberán ser capaces de identificar los factores de riesgo perinatal, establecer la referencia de acuerdo al nivel correspondiente y de tal forma que se pueda prestar una atención especializada, oportuna y eficaz a la mujer embarazada, en base a los factores que estén complicando la gestación; cumpliendo con esta actitud, los conceptos básicos de medicina preventiva aplicada a la obstetricia (2).

Algunas funciones de la placenta son la producción de hormonas propias, protección de barrera entre la madre y el hijo, participación en el intercambio gaseoso y nutricional (absorción,

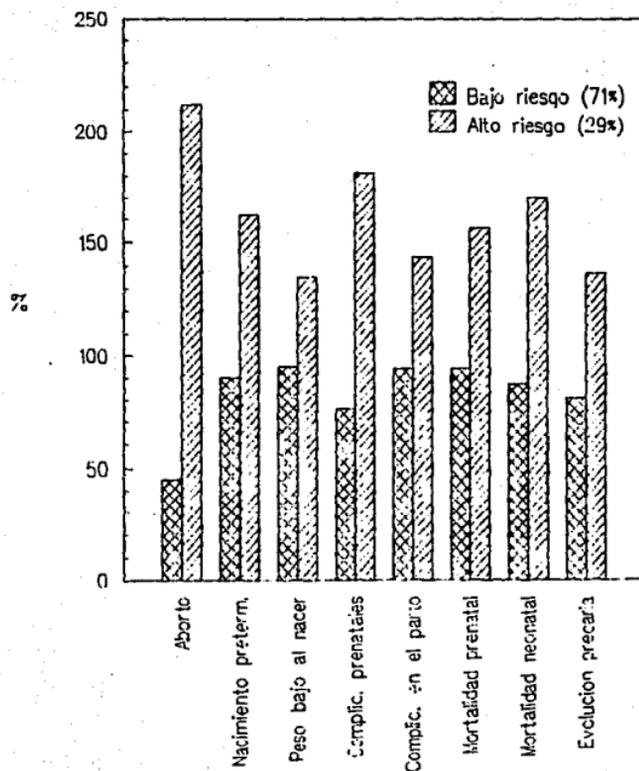


Fig. 1. Desenlace de la gestación según estimación de la vulnerabilidad basada en la puntuación índice.
(Nesbitt, R.E.L.; Aubry, R.H. Am. J. Obstet Gynecol, 1989).

transporte histototrófico y transporte hematotrófico), y la excreción de productos del catabolismo fetal (3).

Al respecto es deseable un método rápido y simple para evaluar la función placentaria en embarazos de alto riesgo. Hay gran variedad de técnicas especiales disponibles en muchos centros hospitalarios, entre ellas se cuenta con:

- . Determinación de estriol urinario,
- . Análisis del líquido amniótico (maduración fetal),
- . Análisis de la actividad enzimática a nivel materno como: Diamino-oxidasa, Fosfatasa Alcalina Termoestable, Oxitocinasa y Leucina Amino Peptidasa.

Estas últimas pueden reflejar alteraciones fetales, placentarias o maternas (1). En la relación anterior daremos consideración a la *Oxitocinasa*.

Es una enzima capaz de inactivar la Oxitocina o vasopresina, aumentando su concentración progresivamente durante el embarazo (16). El incremento es logarítmico hasta el final del embarazo para posteriormente decrecer. Hensleigh y Krantz (1979) reportaron que la actividad sérica de la Oxitocinasa materna se correlaciona perfecta, clínica y patológicamente con los hallazgos de insuficiencia placentaria (17).

Hay similitud entre los métodos de evaluación de la función placentaria, en lo que respecta a la actividad enzimática de la Oxitocinasa y la Leucina Amino Peptidasa. Los reactivos para determinar Leucina Amino Peptidasa se encuentran, siendo este último disponible en el mercado para determinaciones enzimáticas (2).

Siendo un método moderno, sencillo y de alta eficacia y por lo tanto confiable, económico y disponible. Sabiendo su utilidad, nos brinda predictibilidad para la determinación de patologías hipertensivas. Conociendo que los estrógenos séricos desempeñan un papel en la enfermedad hipertensiva del embarazo, sus concentraciones aumentan notoriamente a medida que avanza el embarazo, promoviendo la síntesis de angiotensinógeno en la embarazada. Helmer y Judson previamente habían descrito que la cantidad de Angiotensina II (A-II) es directamente proporcional al incremento del angiotensinógeno.

Lo anterior refleja la necesidad de implementar pruebas químicas que identifiquen tempranamente las desviaciones de un estado fisiológico.

Justificación

El concepto científico actual en relación a la Enfermedad Hipertensiva del Embarazo ha cambiado: la edad gestacional más temprana en donde se identifica esta patología, de acuerdo a algunos autores (Gann, Suspan, Chester), es de 20 a 24 semanas de gestación.

Tomando en consideración que la Hipertensión es una manifestación de la pérdida homeostásica y que previo a esta etapa se tiene un período prodrómica, cuando menos de 12 semanas en donde el organismo trata de compensar esta alteración.

Al respecto se hace necesario encontrar desviaciones enzimáticas o bioquímicas que puedan identificar el período prodrómico comentado.

De acuerdo a lo anotado en los antecedentes sabemos que, hasta el momento, no se han hecho pruebas predictivas en relación a la cantidad de Leucina Amino Peptidasa sérica en sangre de mujeres embarazadas y con factores de riesgo para presentar hipertensión. De acuerdo a su alta producción en daño placentario podemos inferir que siendo la Hipertensión Arterial básicamente una alteración vascular y la placenta es un órgano constituido básicamente de estos elementos, es importante realizar la analogía de causa-efecto temprano en relación del buen funcionamiento de este órgano en etapas tempranas de la enfermedad hipertensiva.

No hay mejor momento para instruir los principios preventivos básicos y de la nutrición que durante el embarazo. La motivación y el interés son altos, y existe un potencial para cambiar el estilo de vida y los hábitos de la paciente, a fin de mejorar su estado de salud. La educación de la gestante puede efectuarse en la consulta y en clases prenatales impartidas por el componente de salud (2).

De ahí ha surgido el interés por el estudio del perfil biofísico fetal a través de la unidad fetoplacentaria. Como es bien sabido entre las funciones importantes de la placenta se encuentra :

- a.- *Producción de Gonadotropinas coriónicas y de hormonas esteroideas*, como estrógenos, somatotropina y la progesterona. La importancia de su determinación clínica por laboratorio en el perfil biofísico fetal, permite establecer la condición de la Unidad Fetoplacentaria a través de la cuantificación del Estríol Urinario.
- b.- Permite un *mecanismo de defensa* entre madre y feto, constituido por cuatro capas celulares que constituyen: Revestimiento Endotelial, Tejido Conectivo de Vellosidades Coriales, Citotrofoblasto y Sincitotrofoblasto.
- c.- Interviene en la *nutrición e intercambio de gases*, suministrando Oxígeno, Aminoácidos, minerales y vitaminas y otros materiales anabólicos. Este mecanismo puede llevarse a cabo gracias por un: TRANSPORTE PASIVO mediante la difusión simple de partículas secundario a un gradiente de concentración, o, DIFUSION FACILITADA gracias a las peculiaridades especiales de una molécula específica. TRANSPORTE ACTIVO en la cual interviene sistemas enzimáticos o por el fenómeno de PINOSITOSIS.
- d.- Por último en la *eliminación de sustancias catabólicas del feto*, y CO₂.

Siendo la placenta un órgano fundamental en el desarrollo fetal, y en la cual se han efectuado determinaciones séricas de enzimas para evaluar la función, en la actualidad la Leucina Amino Peptidasa (LAP) ha sido entre algunos, la que permite

detectar alteraciones desde edades tempranas del embarazo. Su comportamiento es similar a la de la Oxitocinasa; también llamada por otros autores (Lenen Meade y Rosalk , 1987) como la Arylamidasa que hidroliza proteínas amino terminal naptilamida (18). Para ejemplificar algo de los factores de riesgo tenemos que la obesidad aporta de 5-14% de riesgo de macrosomia fetal, lo que es significativo para el recién nacido en términos de efecto al nacimiento representado por trauma obstétrico (2).

El 40% de las mujeres embarazadas trabajan en la actualidad fuera de su hogar, por lo que el médico debe adoptar un enfoque flexible sobre este tema. Este tipo de pacientes pueden tener menos tolerancia al calor, la humedad, los contaminantes ambientales y la bipedestación prolongada o al levantamiento de grandes pesos. Además de estas consideraciones, la mayoría de las mujeres pueden trabajar sin complicaciones mayores al término (2).

Algunos de los puntos importantes de tratar en la educación de la paciente es que los efectos potencialmente dañinos del consumo de cigarrillos durante la gestación abarcan el bajo peso al nacer, el parto prematuro, la pérdida fetal, los mortinatos, la muerte súbita, las anomalías congénitas y el mayor número de problemas respiratorios en los neonatos. Ese bajo peso al nacer tiene máxima significancia entre las mujeres fumadoras de más de 35 años; llegando a pesar los hijos una media de 200 gramos menos (2). El consumo de más de 20 cigarrillos/día puede ejercer un efecto nocivo sobre el peso al nacimiento (2). Según algunas

estadísticas se estima que un 30% de las embarazadas son fumadoras; por lo que Polls (1985), considera que es muy importante educar a este tipo de paciente, así como también orientarlas y darles a conocer la gravedad del problema y sus posibles consecuencias (1).

Como ya se consideró anteriormente, algunos autores según estadísticas en México y a nivel mundial, estiman aproximadamente que el 25% de la totalidad de los embarazos constituye un alto riesgo (18).

Por lo anterior, se ha hecho importante establecer métodos de diagnóstico oportuno para optimizar un tratamiento adecuado.

La Leucina Amino Peptidasa (LAP), tuvo auge en la predicción de pacientes pre-eclámpsicas. Esta enzima inespecífica se encuentra durante la gestación. Empieza a ejercer su actividad enzimática durante el segundo y tercer trimestre de la misma. Sufre cambios dependientes del propio embarazo. A partir de la 8ava. semana de gestación, es posible determinar valores séricos de esta enzima; los cuales son equiparables a aquellos encontrados en el suero de madres no embarazadas. Sin embargo después de la semana 17, su valor se triplica en contraste a los valores séricos de mujeres no embarazadas, alcanzando su pico máximo a la semana 33 a 41 de embarazo (promedio 39 semanas de gestación). A este punto se nivela (alcanza un equilibrio), coincidiendo con el inicio de las contracciones uterinas, luego desciende paulatinamente su valor; hasta alcanzar niveles normales en la 6 a 8 semana posparto. (5)

En la determinación de LAP bajo condiciones patológicas severas que complican el embarazo, se encuentran valores bajos en los casos de muerte fetal o insuficiencia placentaria (Hashimoto, 1961; Kleiner y cols., 1963; Kleiner y Van Ryment, 1964); así como también en los casos de sufrimiento fetal por embarazos prolongados (Cisterino y Messina, 1965; Panella y cols., 1966; Josephides y Furkington, 1967; Babuna y Yenen, 1966). Por otra parte, estos valores se encuentran aumentados en los casos de embarazo múltiple (Scierra y Burrez, 1960; Hashimoto, 1961; Miller y cols., 1964; Babuna y Yenen, 1966). (15)

A pesar de numerosos estudios presentes, la patogénesis de la pre-eclampsia sigue siendo oscura. La intervención del sistema Renina Angiotensina en la pre-eclampsia sigue siendo un tema de controversia. Es poca la información acerca de la Angiotensinasa y de los cambios de la angiotensina en la embarazada preclámptica. El fenómeno de la LAP en pacientes pre-eclámpticas posee un comportamiento peculiar. Se ha visto que la disminución de los niveles de esta misma enzima (LAP) es indicativo de una disminución de la función placentaria y una amenaza de muerte fetal. Por otra parte, la disminución de los niveles séricos de la misma, fue encontrada también en pacientes con insuficiencia placentaria; posiblemente por la falta de producción o por la excesiva excreción urinaria de esta enzima, como pudiera ser el caso de un retardo del crecimiento intrauterino, mas no es patognomónico del mismo. (15)

Antecedentes

La Leucina Amino Peptidasa (LAP) conocido también con los nombres de Oxitocinasa, Arylamidasa, y Angiotensinasa entre otros, es una enzima plasmática que en su papel en la Hipertensión Inducida por el embarazo fragmenta péptidos de cistina o leucina, como son la Oxitocina y Vasopresina, o la Angiotensina respectivamente. Su síntesis puede ser inducida por la oxitocina misma o el sustrato de angiotensina. Como fue ya mencionado anteriormente, su actividad sérica aumenta progresivamente con la edad gestacional y disminuye en forma lenta posterior al parto. Wood y Durham (1976) demostraron que las cuantificaciones prospectivas de la velocidad de aumento de esta enzima entre las 30-34 semanas de gestación eran reflejo sólido de un aumento menor al 50% en un grupo de embarazadas que después presentaron preclampsia y eclampsia. El estudio adicional de este marcador sérico pudiera demostrar su utilidad en la identificación temprana del riesgo de aparición de complicaciones hipertensivas (19).

Otros autores (Berger y Jonson 1980; Fronton 1985; Smith 1988) mencionan que esta enzima (LAP) lo han identificado como la Captasina III, que se encuentra en las secreciones intestinales y en diferentes células de diferentes tejidos, en la mayoría de las especies animales. Su reacción enzimática consiste en hidrolizar una diversidad de péptidos, portadores de un grupo alfa-amino, a nivel de una molécula terminal leucina, o de otro grupo ácido parecido (Smith 1978, Fronton 1988, Berger y Jonson 1988) (18).

La especificidad por la leucina y sus compuestos parecidos

al parecer, es activado por los iones de Mn^{+} y Mg^{++} e inactivado por el citrato (Smith y Spackman 1970) (14).

Desde 1948 estudios bioquímicos han puesto en evidencia la localización de dicha enzima dentro del útero humano (Smith, 1980). El interés demostrado por la enzima a nivel del útero ha sido significativo por su correlación posible con la cistino-amino-peptidasa en el suero de embarazadas, producida quizá a nivel placentario (7).

Wielanga y Wilighagen (1975) encontraron una actividad máxima dentro del tejido conectivo de las grandes vellosidades y microvellosidades coriales (13).

En 1967, Scandaluis observó que esta enzima (e isoenzimas); aparecen a distintas épocas de la gestación: la primera la detectó al inicio del desarrollo placentario. En 1972, pudo identificar esta enzima en el plasma sanguíneo de embarazadas; de origen placentario (16).

Los estudios de Kleiner y Wilkin (1978) confirmaron también la existencia de la actividad enzimática de la LAP en las diferentes partes de la placenta, dentro de las células del citotrofoblasto. La presencia de esta enzima posee una estrecha relación con la síntesis proteica, posiblemente de la Gonadotropina Coriónica; por otra parte, también se ha determinado su existencia en tejidos en fase de degeneración (12).

El aumento de la actividad enzimática aumenta proporcionalmente el número de células epiteliales existentes, y demás capas fun-

cionales de la placenta, como es el tejido conectivo de las vellosidades coriales. Microscópicamente se encuentran dentro del tejido conjuntivo en forma de granulaciones, contenidas en el citoplasma de las células de Hofbauer (células grandes, algunas con doble núcleo, de origen citotrofoblasto) (8).

A nivel de la placa corial, la enzima manifiesta una actividad dentro de las células citotrofoblásticas coriales en la forma de granulaciones contenidas dentro de las células grandes, sin la aglomeración de células positivas. Por otra parte, la manifestación de granulaciones finas demarcan el epitelio amniótico que se proyectaba sobre la cara fetal placentaria por medio del tejido conjuntivo subamniótico que presenta una apariencia de células positivas raras con granulaciones positivas (11).

Un corte a nivel de la placa basal demuestra una actividad intensa de la LAP en el interior de las células citotrofoblásticas basales a la altura de las vellosidades coriales; en contraste con aquellas células de la decidua (materna), en donde la actividad de la enzima al parecer es ligeramente positiva, (granulaciones escasas y finas). En busca de lo anterior, se concluye que la presencia de granulaciones finas es indicativo de una actividad reducida de la LAP, con observaciones similares sobre el tejido mucoso y otros elementos de los vasos sanguíneos del cordón umbilical (9).

De lo anterior, se argumenta, no obstante de algunas excepciones, que la presencia de una actividad enzimática aceptable de

LAP es indicativo de una placenta normal y funcional. Cuando el embarazo llega a término y en los casos de algunos embarazos prolongados, en los que hay cese de la función de esta enzima, se encontrará un desarreglo de la distribución normal de la enzima. Las excepciones generalmente se encuentran en los casos de abortos espontáneos del primer trimestre (10).

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Utilizar esta enzima como exámen de laboratorio básico para la identificación de alteraciones fetales como el **retardo de crecimiento intrauterino**, y que sirva además como metodología preventiva para el diagnóstico temprano de Enfermedad Hipertensiva del Embarazo, Amenaza de Parto, Malformaciones y patologías.

OBJETIVO ESPECIFICO

Incluir este elemento de apoyo por parte del laboratorio como parte del protocolo de estudio para un mejor manejo de las patologías referidas: Enfermedad Hipertensiva del Embarazo y Retardo del Crecimiento Intrauterino.

HIPOTESIS

"La actividad de la enzima Leucina Amino Peptidasa, se altera en presencia de Embarazo de Alto Riesgo; por lo tanto, identificándose este peptidico se podrán dilucidar alteraciones fetales condicionado por una mala función placentaria y por este hecho se identifique el Embarazo de Alto Riesgo incluyendo la enfermedad que ocupa el primer lugar de causa de Muerte Materna (TOXEMIA)".

DEFINICION DEL UNIVERSO

Toda paciente embarazada que llegue al Servicio de Obstetricia a partir de la semana 8 de gestación sin importar patología adyacente; derechohabientes del Hospital Regional General Ignacio Zaragoza I.S.S.S.T.E. en el Distrito Federal así como de las clínicas que corresponden a la delegación oriente: Pantitlán.

Oriente, Valle de Aragón, Iztapalapa y Hospital Morelos.

DEFINICION DE LOS SUJETOS DE OBSERVACION

El tamaño de la muestra será acorde a lo que se captará durante el tiempo fijado. Se formarán dos grupos para comparar los embarazos con patología y embarazos normales tratando de homologar edad de la madre y la edad gestacional.

Amenaza de Aborto	Retardo del Crecimiento Intrauterino.
Ruptura Prematura de membranas.	Amenaza de Parto Prematuro.
Malformaciones Congénitas, etc.	

Se eliminarán durante el tiempo del estudio aquellas que no cumplan con los requisitos.

DEFINICION DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA

A fin de cubrir adecuadamente los objetivos citados en este protocolo, los variables a utilizar son :

- . EDAD Y PESO DE LA MADRE,
- . PARIDAD,
- . EDAD GESTACIONAL,
- . PATOLOGIA ADYACENTE: Amenaza de Parto Prematuro, Amenaza de aborto, Placenta Previa,
- . PATOLOGIA CONCOMITANTE : Diabetes, Retardo del Crecimiento Intrauterino, Hipertensión Inducida por el embarazo;

siendo esto lo que se refieren en la hoja de recolección de datos (PREVENISTE I, II, III) del Riesgo Perinatal. (ver hoja de recolección de datos).

DEFINICION DEL PLAN Y PROCEDIMIENTO Y PRESENTACION DE LA INFORMACION

Al finalizar, los datos y resultados obtenidos serán analizados en forma descriptiva, mediante tablas, cuadros de frecuencia cruzada, figuras de histogramas y barras, en gráficas y medidas de resumen (porcentaje).

PROGRAMA DE TRABAJO

Dos fases de Trabajo :

- Preliminar : 19 VI 1991 al 30 XI 1991.
- Trabajo : 01 XII 1991 al 30 VIII 1992.

MATERIALES Y METODOS

En un periodo comprendido del mes de Junio a Noviembre de 1991, se captaron, previo consentimiento, 180 pacientes embarazadas derechohabientes en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital General Regional "Ignacio Zaragoza".

Algunas de estas pacientes provinieron de las clínicas dependientes de la Delegación Oriente (Pantitlan, Valle de Aragon, Ixtapalapa, Oriente y del Hospital "Jose Maria Morelos y Pavon"). Para el estudio se analizaron embarazos a partir de la 8ava. semana de gestación hasta el término.

Se formaron dos grupos de población gestante: el primer grupo consistió en una población de embarazadas normales con bajo riesgo (n=135) consideradas como el grupo control.

El segundo grupo contuvo embarazos de alto riesgo (n=45), que englobó a Trastornos Hipertensivos, Hemorragias Obstétricas, Patologías Concomitantes, Amenaza de Parto y Malformaciones.

Para la determinación sérica de la Leucina Amino Peptidasa en ambos grupos, se tomaron 5 ml de sangre venosa en ayunas, conservándose el suero a una temperatura de 15-25°C para posteriormente ser analizadas las muestras.

Se utilizó como sustrato la L-leucin-4-nitroanilide. A un pH de 7.5 se obtenía una reacción química la cual el resultado era absorbido a 405 NM por el espectrofotometro (Modelo Carl-Zeis PM 2DL).

Para el análisis de los resultados se consideraron algunos otros variables como la edad, gestaciones, peso, y antecedentes obstétricos, aproximando los datos obtenidos de cada grupo de acuerdo a la semana de gestación.

RESULTADOS

Durante el transcurso de captación de pacientes y el desarrollo de la investigación en el tiempo establecido, se obtuvo un total de 150 casos que incluyeron embarazos normales y embarazos de alto riesgo; cumpliendo con los requisitos establecidos.

De esta totalidad de casos, el Embarazo de Alto Riesgo en nuestro Servicio de Obstetricia de este Hospital, representó un 25% (45 casos); cifra que concuerda a lo referido en estadísticas mundiales y a fuentes obtenidas de otros hospitales de México.

En el cuadro 1 se muestra una correlación, tomando en consideración el número de embarazos normales y de alto riesgo con grupos de edades. Encontramos que ocupan primer lugar las edades entre 20-24 años, en orden de frecuencia, 25-29 años y 30-34 años en embarazos normales. Sin embargo, en el grupo de embarazos de alto riesgo ocupa primer lugar las edades de 25-29 años, invirtiéndose, posteriormente el grupo de edad de 20-24 años y conservándose el mismo lugar de frecuencia las edades de 30-34 años.

Cuadro 1.

GRUPOS DE EDADES Y EMBARAZO NORMAL Y DE ALTO RIESGO.		
EDAD	EMBARAZO NORMAL	EMB. ALTO RIESGO
15-19 a.	9 casos (6.65%)	3 casos (6.66%)
20-24 a.	57 casos (42.22%)	12 casos (26.66%)
25-29 a.	46 casos (34.07%)	14 casos (31.11%)
30-34 a.	11 casos (8.14%)	8 casos (17.77%)
35-39 a.	9 casos (6.65%)	5 casos (11.11%)
40-44 a.	2 casos (1.48%)	2 casos (4.44%)
≥ 45 a.	1 casos (0.75%)	1 casos (2.22%)

Por otra parte, también se realizó una tabla respectiva al

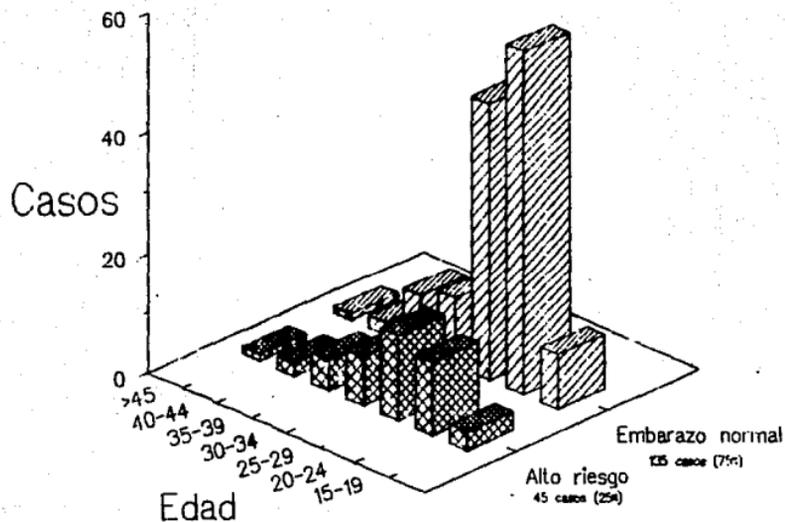


Fig. 2. Correlación de embarazo de alto riesgo y embarazo normal según grupo de edades.

número de casos de embarazo normal y de alto riesgo con las semanas de gestación [en el cuadro 2] de la siguiente manera.

Cuadro 2.

SEMANAS DE GESTACION Y EMBARAZO NORMAL Y DE ALTO RIESGO.		
SEM. DE GEST.	EMB. NORMAL	EMB. A. RIESGO
8-10 sem.	13 casos	5 casos
11-13 sem.	10 casos	4 casos
14-16 sem.	8 casos	2 casos
17-19 sem.	5 casos	1 caso
20-22 sem.	6 casos	2 casos
23-25 sem.	4 casos	2 casos
26-29 sem.	8 casos	4 casos
29-31 sem.	11 casos	3 casos
32-34 sem.	12 casos	8 casos
35-37 sem.	39 casos	10 casos
38-40 sem.	16 casos	3 casos
41-44 sem.	3 casos	1 caso
TOTAL	135 casos	45 casos

El porcentaje obtenido en cuadros anteriores de acuerdo al número de casos y embarazo de alto riesgo, fue tomado considerando el total de casos de embarazo de alto riesgo (25%); sin embargo, el porcentaje disminuye al hacer la comparación con el número de casos presentados de embarazo de alto riesgo con respecto al global de embarazos teniendo las siguientes cifras por grupo de edades (expresadas en el cuadro 3).

Como se observa, se refleja mayor patología de embarazo de alto riesgo en los grupos de edades de 25-29 años, posteriormente de 20-24 años y finalmente en las edades de 30-34 años. Esto pudiese deberse a que en estos tres grupos de edades es donde se registraron mayor número de pacientes y por consiguiente se detectaron mayor número de patologías concomitantes y adyacentes.

Cuadro 3.

EMBARAZO DE ALTO RIESGO Y PORLACION GENERAL.		
EDAD	CASOS	PORCIENTO (GLOBAL DE EMBARAZO = 180 CASOS).
15-19 años	3	1.66%
20-24 años	12	6.66%
25-29 años	14	7.77%
30-34 años	8	4.44%
35-39 años	5	2.77%
40-44 años	2	1.11%
≥ 45 años	1	0.55%
TOTAL		25%

Se analizaron por otra parte, como hecho importante, los factores de riesgo en los embarazos normales al igual que en los embarazos de alto riesgo; que, como es sabido, estos factores aumentan los peligros para la salud tanto de la madre como del hijo.

Se encontró que el 25% de los embarazos tuvieron factores de riesgo mediano y elevado, sobre todo en el grupo de embarazo de alto riesgo.

A continuación se muestran en las figuras 3, 4 y 5 la correlación de la edad con factores de riesgo: MULTIPARIDAD, PESO, y ANTECEDENTES OBSTETRICOS en embarazos normales y de alto riesgo.

De ellos podemos destacar los siguientes puntos:

1.- Referente al número de GESTACIONES obtuvimos preferencia en el grupo de edades de 20-24 años seguido de 25-29 años, de uno a dos gestas y de 3-4 gestas respectivamente en las embarazadas normales. Por el contrario, en las embarazadas de alto riesgo, las pacientes de 25-29 años, la multiparidad aumento más de 5; sin embargo entre las edades de 20-24 años conservó un

comportamiento similar al grupo control de uno a dos gestas.

a) De total de embarazadas normales como de alto riesgo se encontró:

De 1 a 2 gestas 45.55% (82 casos).

De 3 a 4 gestas 40.00% (72 casos).

De + de 5 gestas 14.44% (26 casos).

b) Del grupo de Embarazos Normales se observò:

De 1 a 2 gestas 46.14% (65 casos).

De 3 a 4 gestas 42.22% (57 casos).

De + de 5 gestas 9.62% (13 casos).

c) Del grupo de Embarazo de Alto Riesgo se encontró:

De uno a dos gestas 37.77% (17 casos)

De tres a cuatro gestas 33.33% (15 casos)

De mas de cinco gestas 28.89% (13 casos).

En este último caso los porcentajes fueron homogéneos en los tres grupos de edades.

2.- En cuanto al PESO CORPORAL MATERNO antes del embarazo y durante la misma encontramos :

En general todos los grupos de edades conservaban un peso entre 45-90 kilos en ambos grupos de embarazos; sin embargo un pequeño porcentaje se inclinaba al sobrepeso. Así tenemos :

a) De total de embarazo en peso :

De menos de 45 kilos 8.33% (15 casos).

De 45 a 90 kilos 76.11% (137 casos).

De mas de 90 kilos 15.55% (28 casos).

b) Del grupo de embarazos normales

De menos de 45 kilos 5.15% (7 casos).

De 45 a 90 kilos 85.18% (115 casos).

De mas de 90 kilos 9.632% (13 casos).

c) Del grupo de embarazo de alto riesgo

De menos de 45 kilos 17.77% (8 casos)

De 45 a 90 kilos 48.88% (22 casos).

De mas de 90 kilos 33.33% (15 casos).

3.- Con respecto a ANTECEDENTES GINECÓLOGICOS se tomaron en consideración 5 puntos : MACROSOMIA, HIJOS CON BAJO PESO AL NACER, MALFORMACIONES, MUERTES PERINATALES Y ANTECEDENTE DE PRECLAMPSIA.

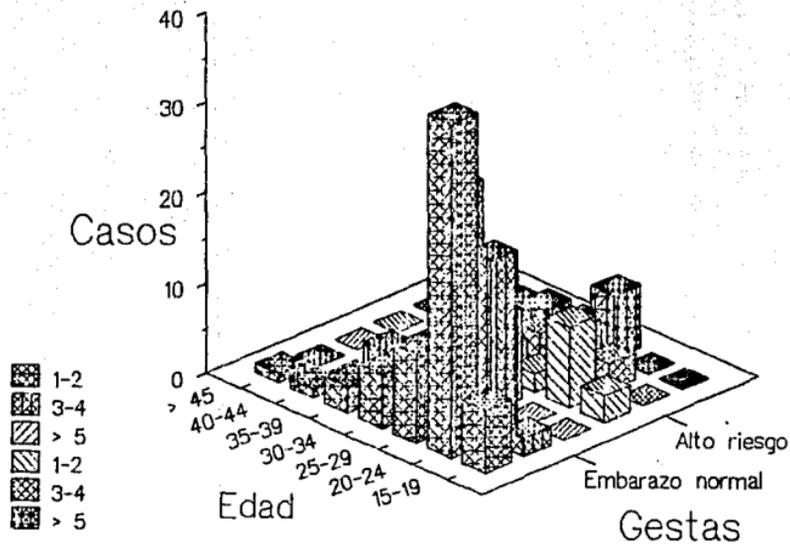


Fig. 3. Correlación de embarazo de alto riesgo y embarazo normal según grupo de edades.

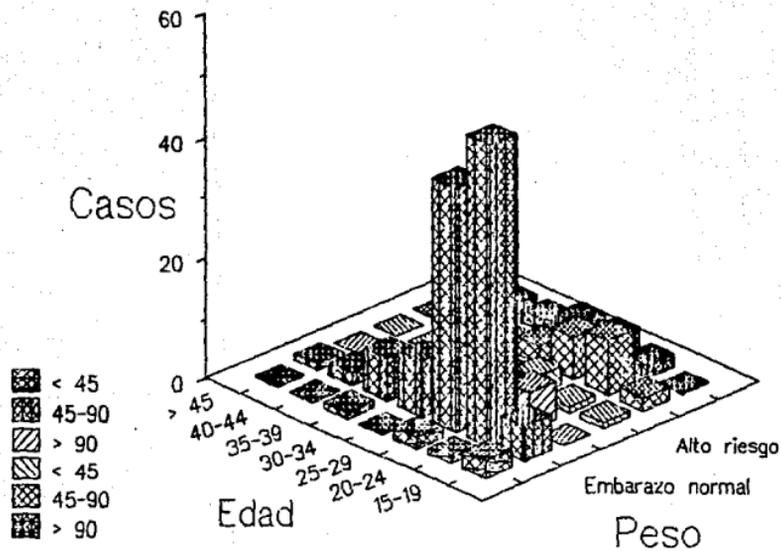


Fig. 4. Correlación de peso y grupo de edad en a) embarazo normal y, b) de alto riesgo.

Los datos obtenidos fueron :

Un 40.5% de la totalidad de embarazadas tuvieron algunos de estos antecedentes (73 casos); de los cuales un 18.32% (33 casos) correspondió al grupo de embarazadas normales, y un 22.22% (40 casos) correspondió al grupo de alto riesgo.

Del total del grupo control (normales) un 24.44% de pacientes tuvieron antecedentes obstétricos predominando los hijos de Bajo Peso al nacer con un 8.8%, seguido en orden de frecuencia las Muertes Perinatales con un 5.9%, Preclampsia un 4.4%, Macrosómicos un 2.9% y por último Malformaciones con un 2.2%

Del total del grupo de Alto Riesgo, el porcentaje aumentó considerablemente, siendo un 88.8% de pacientes con antecedentes obstétricos importantes que influyeron de algún modo en su embarazo actual. En orden de frecuencia tenemos a las Muertes Perinatales que ocupan un 33.55%; en segundo lugar, Historia de Pre-eclampsia que ocupa un 20%, Hijos de Bajo Peso al Nacer con un 17.77%, Macrosómicos y Malformaciones ocupan los mismos lugares que los anteriores con un 13.33% y un 2.2% respectivamente.

Resumiendo los ANTECEDENTES OBSTETRICOS, como lo muestra la figura 6 , se tiene del total de embarazos :

I. Macrosómicos	5.5%
II. Hijos de Bajo Peso	11.11%
III. Malformaciones	2.22%
IV. Muertes Perinatales	13.33%
V. Preclampsia	8.33%

No se registraron diferencias con factores del tipo sanguíneo, tabaquismo o toxicomanías en ambos grupos de embarazadas.

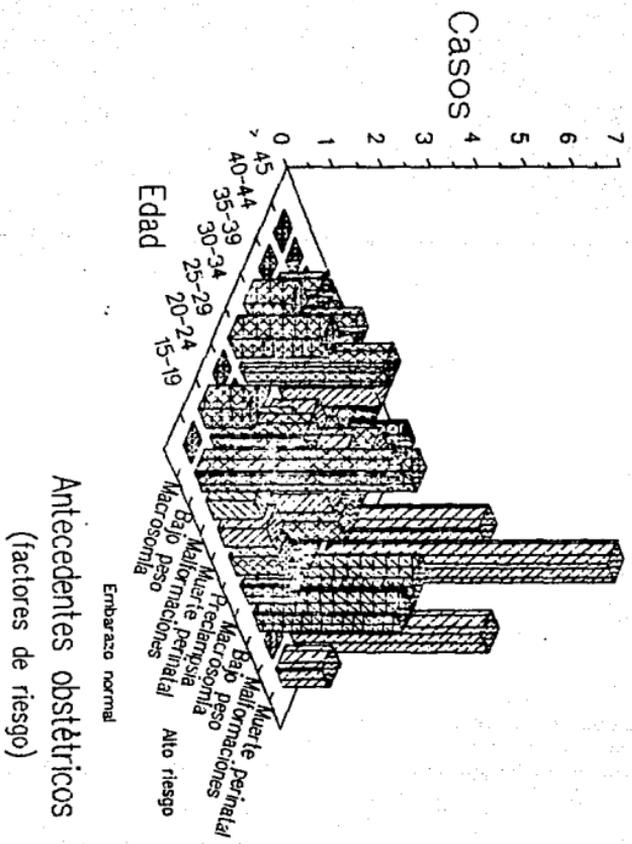


Fig. 5. Correlación entre antecedentes obstétricos y grupo de edad en a) embarazo normal y b) de alto riesgo.

Los datos obtenidos fueron :

Un 40.5% de la totalidad de embarazadas tuvieron algunos de estos antecedentes (73 casos); de los cuales un 18.33% (33 casos) correspondió al grupo de embarazadas normales, y un 22.22% (40 casos) correspondió al grupo de alto riesgo.

Del total del grupo control (normales) un 24.44% de pacientes tuvieron antecedentes obstétricos predominando los hijos de Bajo Peso al nacer con un 8.0%, seguido en orden de frecuencia las Muertes Perinatales con un 5.9%, Preclampsia un 4.4%, Macrosómicos un 2.9% y por último Malformaciones con un 2.2%

Del total del grupo de Alto Riesgo, el porcentaje aumentó considerablemente, siendo un 88.8% de pacientes con antecedentes obstétricos importantes que influyeron de algún modo en su embarazo actual. En orden de frecuencia tenemos a las Muertes Perinatales que ocupan un 33.55%; en segundo lugar, Historia de Pre-eclampsia que ocupa un 20%, Hijos de Bajo Peso al Nacer con un 17.77%, Macrosómicos y Malformaciones ocupan los mismos lugares que los anteriores con un 13.33% y un 2.2% respectivamente.

Resumiendo los ANTECEDENTES OBSTETRICOS, como lo muestra la figura 6 , se tiene del total de embarazos :

I. Macrosómicos	5.5%
II. Hijos de Bajo Peso	11.11%
III. Malformaciones	2.22%
IV. Muertes Perinatales	13.33%
V. Preclampsia	8.33%

No se registraron diferencias con factores del tipo sanguíneo, tabaquismo o toxicomanías en ambos grupos de embarazadas.

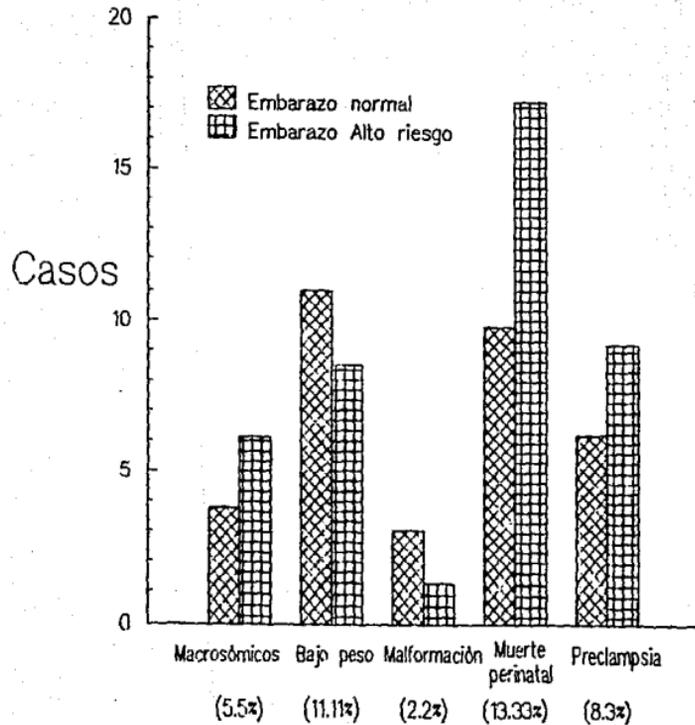


Fig. 6. Factores de riesgo por embarazo normal y embarazo de alto riesgo en conjunto.

Dentro de las patologías concomitantes y adyacentes en el grupo de embarazo de Alto Riesgo se determinaron cinco tipos:

Cuadro 4.

1- Malformaciones	3 casos	6.00%
2- Patologías Concomitantes (diabetes, hipertiroidismo, nefropatías, cardiopatías, etc)	6 casos	12.00%
3- Amenaza de Parto	8 casos	16.00%
4- Hemorragias Obstetricas (Amenaza de Aborto, Placenta Previa)	12 casos	24.00%
5- Hipertensión (Hipertensión crónica y los estadios de preclampsia).	16 casos	32.00%

Estas cifras anteriores comparadas al total de embarazos de Alto Riesgo

Cuadro 5.

a- Malformaciones	1.66%
b- Patologías Concomitantes	3.33%
c- Amenaza de Parto	4.44%
d- Hemorragias Obstetricas	6.66%
e- Hipertensión	8.88%

Porcentajes mínimos ocupa el primer lugar de patología como causa de Embarazo de Alto Riesgo la enfermedad Hipertensiva Aguda del Embarazo alrededor del 10%. Lo anterior se registra en el siguiente Figura No. (7) por grupo de edad.

Se registró mayor número de casos hipertensivos inducidos por el embarazo entre las edades de 25-29 años y mayor número de hemorragias obstétricas entre las edades de 20-24 años.

Para la cuantificación de la Leucina Amino Peptidasa se hicieron determinaciones de la misma en suero materno a diferentes semanas de gestación tratando de homologar la misma en ambos grupos de embarazos.

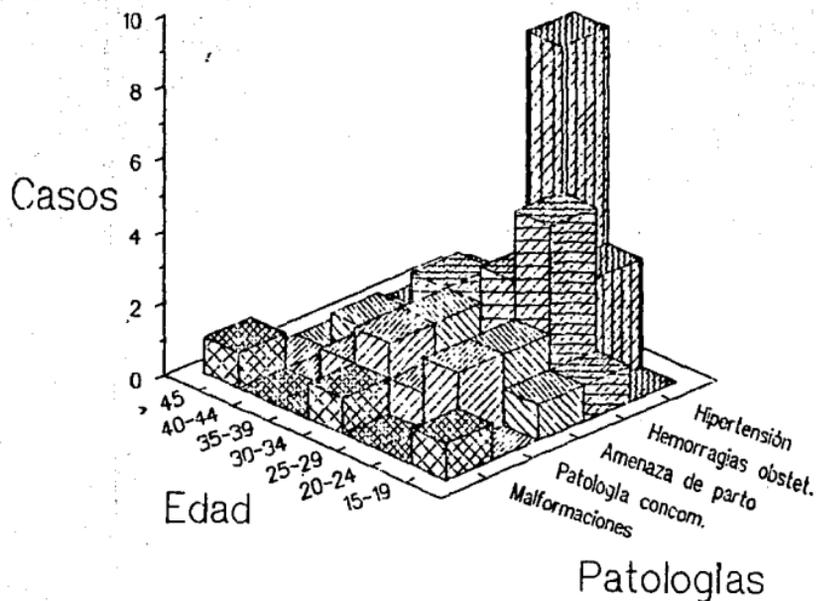


Fig. 7. Embarazo de alto riesgo y patologías concomitantes actuales.

Cuadro 6.

QUANTIFICACION DE LA LEUCINA AMINO PÉPTIDASA EN SUERO MATERNO A DIFERENTES SEMANAS DE GESTACION	
SEMANAS	LAP SERICA MATERNA
8-10	17--25 UI.
11-13	18--30 UI.
14-16	18--36 UI.
17-19	26--48 UI.
20-22	30--55 UI.
23-25	40--58 UI.
26-28	60-103 UI.
29-31	68-110 UI.
32-34	80-120 UI.
35-37	90-130 UI.
38-40	99-140 UI.
41-44	89-130 UI.

Dentro de la patología actual del Embarazo de Alto Riesgo se analizaron el comportamiento de la Leucina Amino Péptidasa en cada una de las patologías :

En la ENFERMEDAD HIPERTENSIVA AGUDA DEL EMBARAZO, se determinaron varios estadios, como lo muestra el Cuadro No. (6). Se registró niveles altos de LAP a partir de la semana 8 en los casos de hipertensión Arterial Crónica asociada al embarazo. Desde el segundo trimestre los niveles de LAP se multiplicaron en comparación a los niveles normales registradas en embarazos normales. En la mitad de los casos con Hipertensión Inducida por el Embarazo, todos los casos presentaron, alzas en las cuantificaciones de LAP a partir de la semana 33 especialmente en los casos de Preclampsia Leve y Moderada hasta el término del embarazo. En los casos de Preclampsia Severa se obtuvo un comportamiento similar al inicio del embarazo; sin embargo, todos los casos presen-

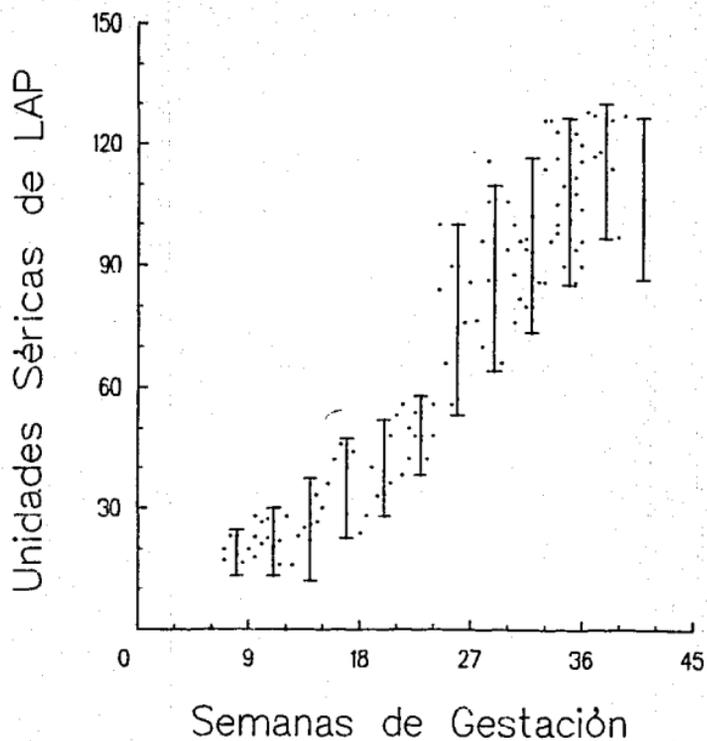


Fig. 8. Determinaciones séricas de LAP en suero materno del grupo control.

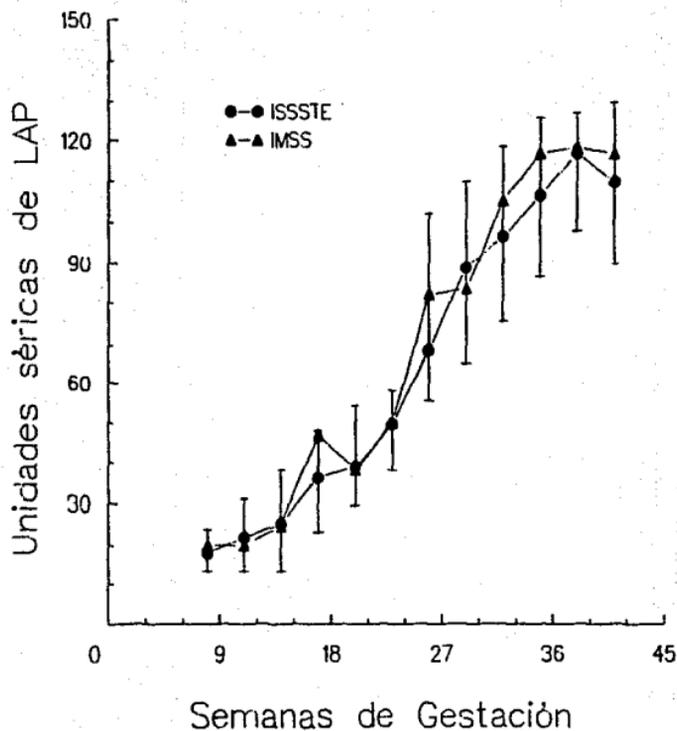


Fig. 9. Comparación de niveles séricos de LAP en embarazo normal.

taron alzas más tempranas a partir de la semana 31 para posteriormente disminuir los niveles séricos de LAP después de la semana 35.

Cuadro 7.

CASOS DE HIPERTENSION ASOCIADO A EMBARAZO DE ALTO RIESGO.		
TIPO	CASOS	DETERMINACION
.Hipertensión Crónica	2	Elevada
.Preclampsia Leve	4	Elevada
.Preclampsia Moderada	3	2 Elevada 1 Baja
.Preclampsia Severa	7	3 Elevada

Dentro de la HEMORRAGIAS OBSTETRICAS, a diferencia de la patología anterior, observamos que la LAP tuvo un comportamiento de bajas: como se muestra en el cuadro (7) siguiente:

Cuadro 8.

CASOS DE HEMORRAGIAS OBSTETRICAS Y EMBARAZO DE ALTO RIESGO.		
TIPO	CASOS	DETERMINACIONES SERICAS DE LAP
. Amenaza de Aborto	7	Bajas 1° trimes. = 4 2° trimes. = 3
. Placenta Previa	5	Bajas

En las MALFORMACIONES detectadas por ultrasonografía obstétrica y por determinación sérica de Alfa Feto Proteína, la Leucina Aminoc Peptidasa se elevó en los tres casos registrados como lo muestra la figura No. (11).

En lo que se refiere a los casos de AMENAZA DE PARTO Y PATOLOGIAS

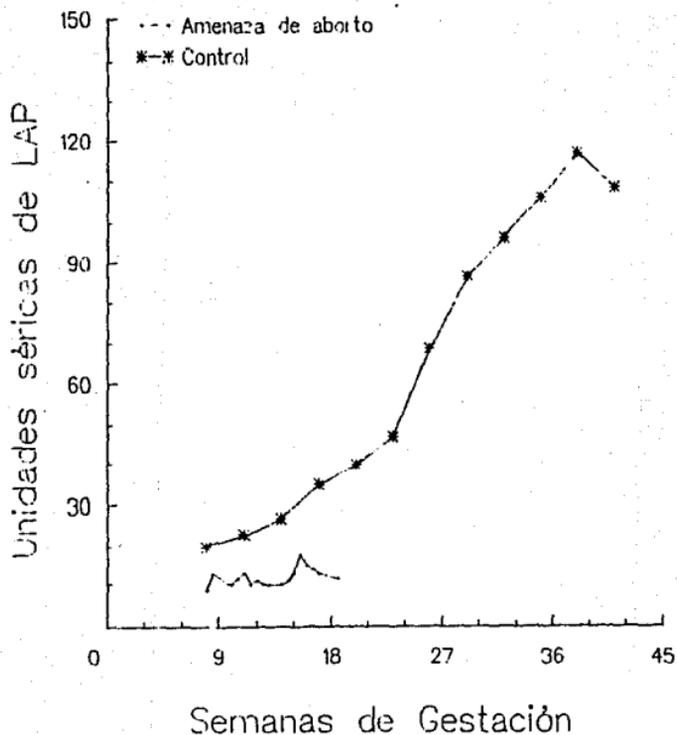


Fig. 10a. Actividad sérica de la LAP en enfermedad hipertensiva del embarazo, hemorragias obstétricas, y en embarazo de alto riesgo en relación al grupo control.

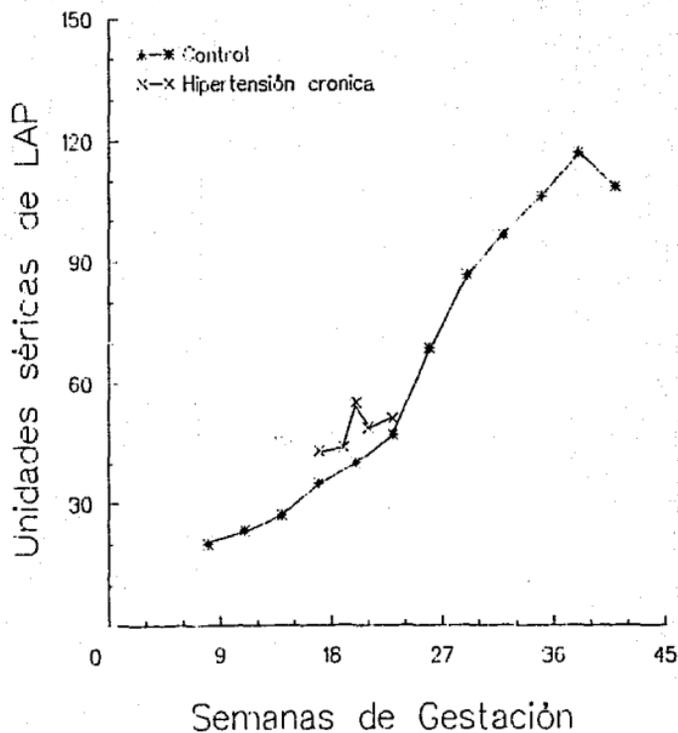


Fig. 10b. Actividad sérica de la LAP en enfermedad hipertensiva del embarazo, hemorragias obstétricas, y en embarazo de alto riesgo en relación al grupo control.

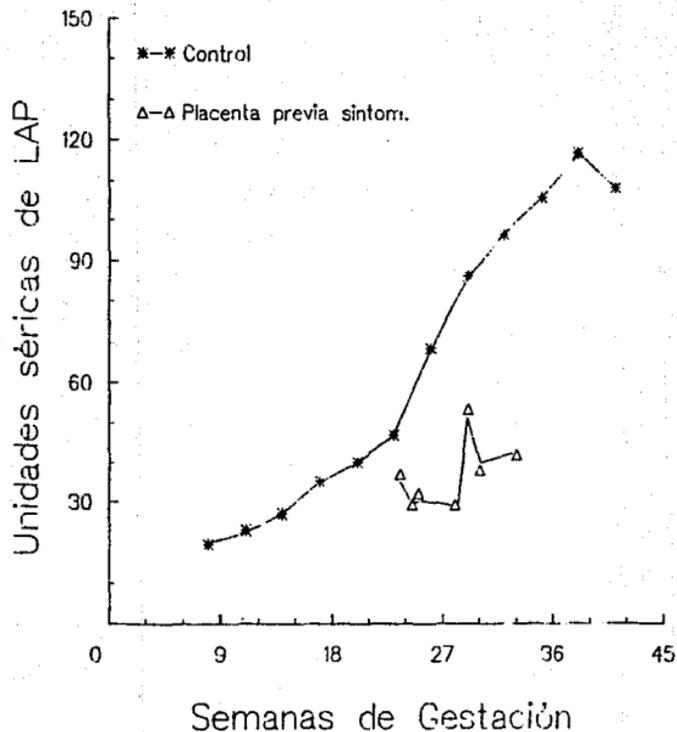


Fig. 10c. Actividad sérica de la LAP en enfermedad hipertensiva del embarazo, hemorragias obstétricas, y en embarazo de alto riesgo en relación al grupo control.

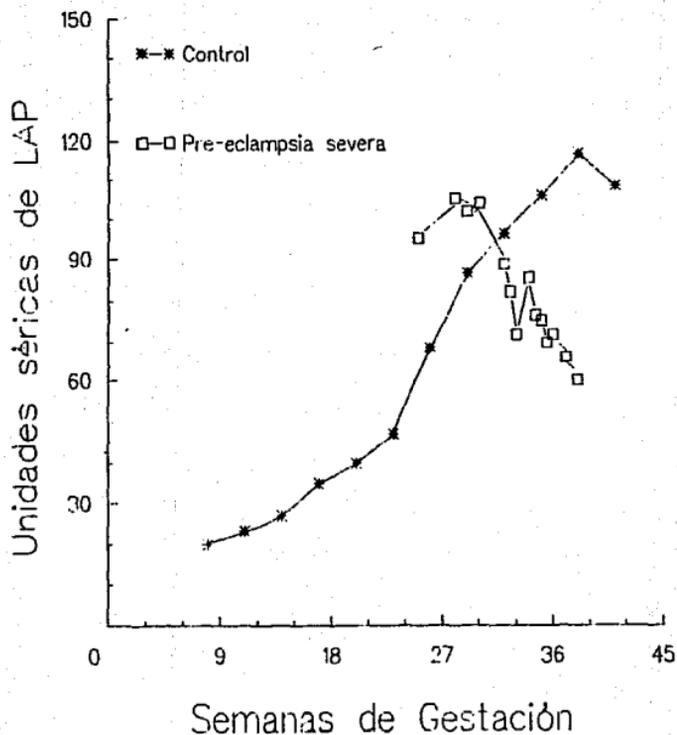


Fig. 10d. Actividad sérica de la LAP en enfermedad hipertensiva del embarazo, hemorragias obstétricas, y en embarazo de alto riesgo en relación al grupo control.

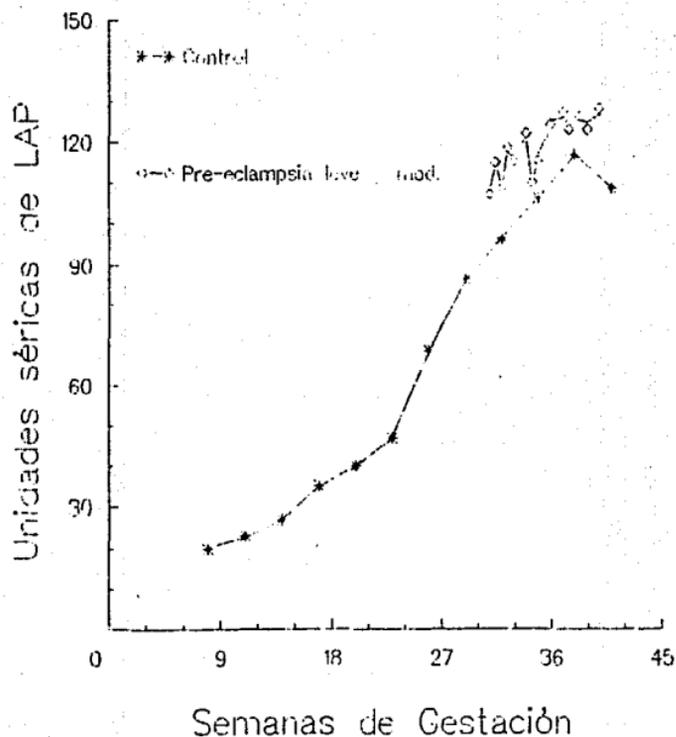


Fig. 10e. Actividad sérica de la LAP en enfermedad hipertensiva del embarazo, hemorragias obstétricas, y en embarazo de alto riesgo en relación al grupo control.

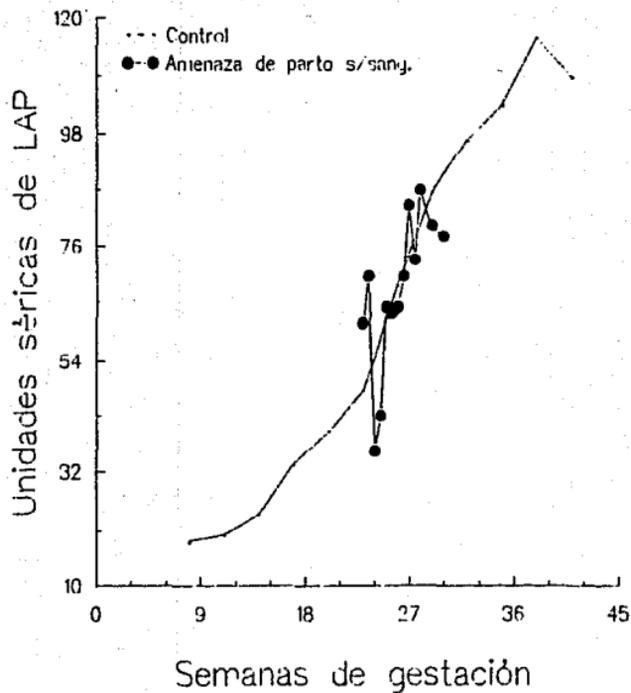


Fig. 11a. Actividad sérica de LAP en patologías adyacentes, amenaza de parto y malformaciones congénitas en comparación al grupo control.

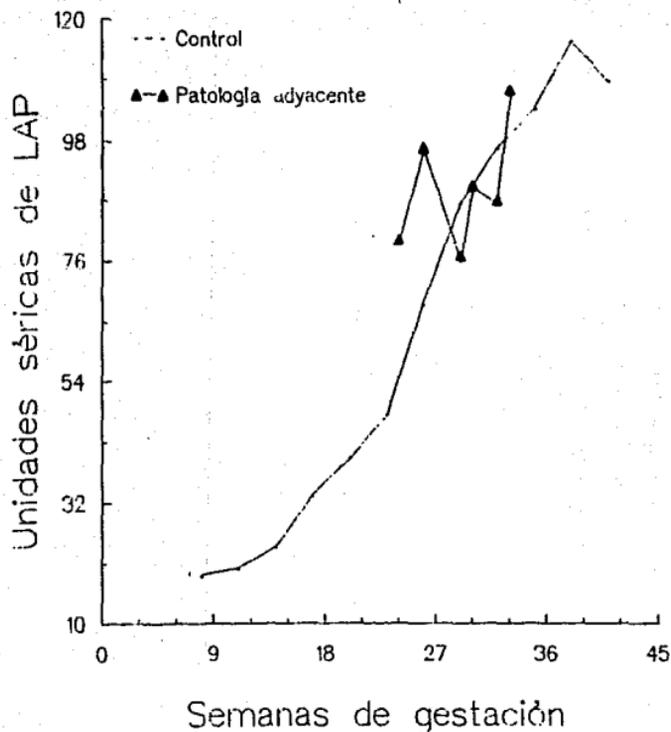


Fig. 11b. Actividad sérica de LAP en patologías adyacentes, amenaza de parto y malformaciones congénitas en comparación al grupo control.

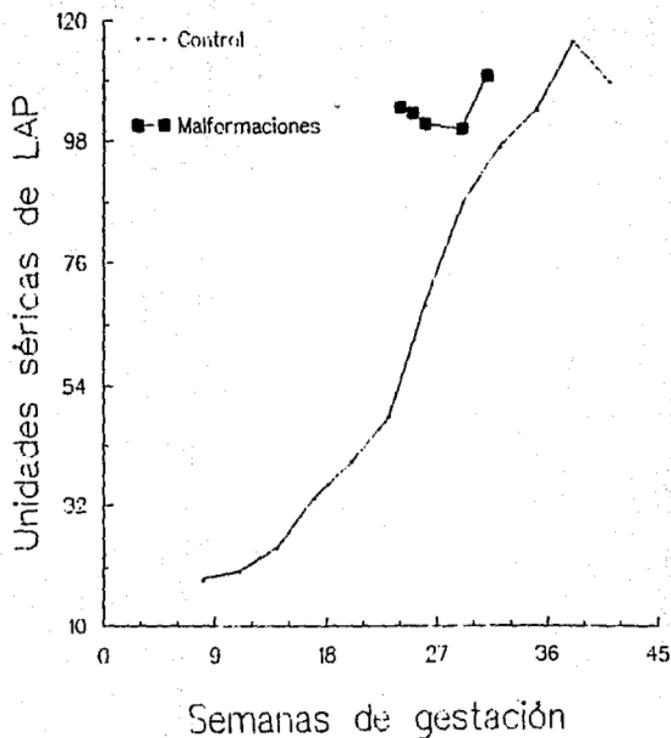


Fig. IIc. Actividad sérica de LAP en patologías adyacentes, amenaza de parto y malformaciones congénitas en comparación al grupo control.

CONCOMITANTES (diabetes, hipertiroidismo, nefropatías, cardiopatías), la Leucina Amino Peptidasa no registró diferencias significativas comparadas a las concentraciones séricas en embarazos normales como se muestra en la Figura No. (11).

CONCLUSIONES

Fundamentados en los resultados obtenidos en nuestra investigación realizada en el Servicio de Obstetricia del Hospital Regional General "Ignacio Zaragoza", comparadas con las fuentes obtenidas de la literatura mundial, podemos considerar que la enzima Leucina Amino Peptidasa constituye un elemento de apoyo de laboratorio relativamente fácil, disponible, eficaz y simple para evaluar la funcionabilidad placentaria y de allí predecir a tiempo alguna patología que comprometa la Unidad Fetoplacentaria otorgando asistencia médica oportuna y adecuada en la resolución de los casos latentes en el Embarazo de Alto Riesgo.

Concluimos en nuestro estudio que un 25% de la población derechohabiente en nuestra unidad hospitalaria son portadoras de embarazo de Alto Riesgo. De la población de embarazadas que acudieron al Servicio, detectamos que la Leucina Amino Peptidasa tuvo importancia en los casos de Hipertensión Aguda del Embarazo, algunas de ellas asociadas con Retardo del Crecimiento Intrauterina. Tuvo también auge en segundo lugar en los casos de Hemorragia Obstétrica aunque con un comportamiento diferente. El antecedente de Muerte Perinatal fue un factor relevante en los casos de Embarazo de Alto Riesgo en la cual la causa de las muertes, un gran porcentaje se desconocía.

Los Retardos de Crecimiento Intrauterino generalmente asociados a productos de bajos peso al nacer ocupó un lugar importante como factor predisponente; el antecedente de pre-eclampsia

no ocupó un lugar relevante.

Otros antecedentes como la multiparidad y edades avanzadas o tempranas influyeron en menor grado en el riesgo actual de un embarazo.

Se acepta hoy en día que mientras más severo es el cuadro de la paciente preclámptica, los niveles de varios marcadores de la función placentaria se encontraran alteradas con decremento de la actividad enzimática y de las hormonas elaboradas por ella misma.

No obstante, hemos visto, al igual que otros investigadores que los niveles de la Leucina Amino Peptidasa placentaria en la preclámptica leve y en las manifestaciones tempranas de la preclampsia severa se encuentran mas elevadas que en el embarazo normal. Esto puede sugerir un estado de autoprotección reaccionando con el aumento de los niveles de Leucina Amino Peptidasa Placentaria como mecanismo antagonista de la estimulación anómala del sistema Renina Angiotensina a nivel de la circulación materna o la Unidad Fetoplacentaria.

Sin embargo ya en etapas tardías de la preclampsia severa la actividad de esta enzima desciende bruscamente, pudiendo deberse a que una vez que la paciente manifieste un estado de hipertensión severa, el aporte sanguíneo hacia la placenta se reduce y por lo tanto esto conlleva una vasoconstricción que se traduce en una Hipofunción Placentaria.

Finalmente podemos afirmar que el aumento de la actividad de la LAP placentaria en las pacientes preclámpticas severas se traduce

en la degeneración o depósito de fibrina o infartos placentarios que permite la liberación de esta enzima hacia la circulación materna, dato que no es posible obtener por cordocentesis para evaluar el perfil biofísico fetal, pues la Leucina Amino Peptidasa no atraviesa la barrera placentaria.

La LAP es un elemento de laboratorio disponible, práctico, eficaz y económico para valorar la función placentaria.

También se encontró que es altamente significativo para predecir riesgos que puedan comprometer la Unidad Fetoplacentaria.

Por lo anterior, es factible dar un manejo oportuno a todas las embarazadas de alto riesgo; su finalidad está encaminada a reducir la tasa de morbilidad perinatal, por ser un método no invasivo.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- CLINICAS DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA Vol 3 1985. pags 206-214.
- 2.- Danforth D.N., TRATADO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA, 1987, Editorial Interamericana, 4ª Ed., pags 790-814.
- 3.- Fattah A., Mohyi A., Famzia K., LAP ACTIVITY IN MATERNAL AND PLACENTA OF NORMAL PREGNANCY AND IN PRE-ECLAMPSIA, Acta Obstet Gynecol Scand., 1976 55 pags 457-47.
- 4.- Floyd W.S., Woods C., COMPARATIVE EVALUATION OF OXYTOCINASE AND LAP DURING NORMAL PREGNANCY. 1973 41(4) pags 553-555.
- 5.- Ito T.H., Narita O., Tomoda Y., EFFECT OF MICROSOMAL LAP FROM HUMAN PLACENTAL ON PRESSOR RESPONSE TO ANGIOTENSIN (A-II), Exp. Clin. Endocrinol., 1987, Sep. 90(2), pags 206-212.
- 6.- Masuda T., Sakata H., Takagi S., STATISTICAL ANALYSIS OF U-E3, LAP, HSAP IN TOXEMIA, 1983, Sep. 33(9), pags 1535-1594.
- 7.- Mondragón H.C., GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA BASICA, 1983, Editorial Trillas, 3ª Ed. pags 225-227.
- 8.- Mullan D.P., URINARY EXCRETION OF LAP IN PREGNANCY. J. Clin. Path., 1967 20 pags 660-664.
- 9.- Narita O., Tomoda Y., Saiki N., ESTIMATION OF P-LAP IN PREGNANCY SERA, 1984 Dec., 36 (12) pags 2605-2612.
- 10.- Niswander K.R., MANUAL DE OBSTETRICIA. 1990, Editorial Salvat. 3ª Ed., pags 31-43.
- 11.- Nomura S., Hotta R., Ito Y., Asada Y., EFFECTS OF PROGESTERONE AND ESTRADIOL ON LAP ACTIVITIES IN THE PREGNANCY SERUM AND PLACENTA, Exp. Clin. Endocrinol., 1989 Apr 93(1) pags 90-92.
- 12.- Okano S., Sakura H., Oya M., HUMAN PLACENTAL LAP AS A HYPOTENSIVE AGENT, Experientia, 1982 38 pags 821.
- 13.- Sakura H., CHANGES IN PLASMA RENIN ACTIVITY (PRA), ANGIOTENSIN I AND P-LAP ACTIVITY DURING NORMAL PREGNANCY, 1983 April 35 (4) pags 545-549.
- 14.- Sakura H., Nuto H., INACTIVATION OF OXYTOCIN AND ANGIOTENSIN II BY P-LAP, 1982 Apr 34 (4) pags 545-547.

**TESIS CON
FALLA DE CUBRIR**

15.- Sakura H., Yoshino M., Oya M., SIMULTANEOUS DETERMINATIONS OF PLASMA OXYTOCIN AND SERUM P-LAP DURING LATE PREGNANCY, Clin. Biochem, 1982, Jun. 13(3), page 141-145.

16.- Scandalius J., HUMAN SERUM LAP, 1982 50(4) page 153-156.

17.- Simu G., Merfu L.O., L'ACTIVITE DE LA LAP DANS LE DIFFERENTS SECTEURS DU PLACENTA, Gyn. Obstet. Paris. 1969, Vol 68 (1) page 107-112.

18.-Taira H., Narita O., Tomoda Y., PLASMA ANGIOTENSIN I AND P-LAP IN PRE-ECLAMPSIA, Arch Gynecol, 1935, 23e(3), page 165-172.

19.- TEMAS ACTUALES DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA Vol 1, 1990 page 355-359.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

PROPUESTAS

La finalidad de protocolo de estudio es la de poder continuar con los objetivos enumerados, enmarcar una muestra representativa de la población y poder de esta forma estandarizar los lineamientos básicos a futuro.

Como proposiciones se tiene :

a.- Que la determinación de la Leucina Amino Peptidasa se disponga como método de diagnóstico de laboratorio para identificar en forma temprana (8 semanas) la Enfermedad Hipertensiva del Embarazo o Hipertensión Crónica que puede poner en peligro el binomio. esto significa incorporar dentro de los exámenes básicos en la mujer embarazada este estudio.

Tomando en consideración que la primera causa de muerte es ésta patología y que se encuentra en 5-15% de total de mujeres embarazadas que llegan a presentar esta patología, se diagnostique tempranamente para reducir la morbimortalidad perinatal.

b.- Bajo este criterio es importante que se apliquen las hojas de Valoración de Riesgo Reproductivo que se tiene en experiencia dentro de la histórica del Hospital para objetivizar a la población que es sujeto de referencia a nuestro Servicio.

c.- Considerando el 20% del total de embarazadas terminan en aborto y que de este porcentaje, el 80% es debida a malformaciones congénitas, determinaciones bajas se debe dar el manejo conveniente a la cual corresponde.

Respecto a lo anterior y con la observación de que las placentas previas sangrantes terminaron en partos o cesareas prematuras, esta misma cifra baja es pronóstico para el producto.

d.- Otra determinación elevada que debemos tener presente es en la enfermedad metabólica : diabetes, que nos indica alarma y peligro de descontrol.

En cuanto a esta misma desviación, es decir cifras elevadas, las malformaciones no debe perderse de vista ya que constituye el 5% de defectos al nacimiento.

PRESUPUESTO

Para llevar a cabo dicha investigación y hacerla valedera se hace necesario contar con recursos para su ejecución.

RECURSOS HUMANOS : contando al personal de laboratorio, tanto químicos y técnicos que ayudan en la elaboración de dicho material.

RECURSOS MATERIALES : Minicomputadora, escritorio, papel, lapices como material didáctico de apoyo. El sustrato B-14 de Leucina Amino Peptidasa (arylamidasa). Espectrofotometro Marca Zeis Modelo PM2 DL.

Todo este material es proporcionado por el Hospital.

Cuadro 12..

P A T O L O G I A S						
EDAD	MALFOR MACION	PATOLOG CONCOMIT	AMENAZA PARTO	HEMORR OBSTET	HIPER TENSION	TOTAL
15-19	1	-	1	1	-	3
20-24	-	2	2	5	3	12
25-29	-	1	1	3	9	14
30-34	1	2	2	1	2	8
35-39	-	1	1	2	1	5
40-44	-	-	1	-	1	2
≥45	1	-	-	-	-	1
TOTAL	3	6	8	12	16	45

Cuadro 13.

--