

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
I.S.S.S.T.E.



TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN

MEDICINA MATERNO FETAL

TITULO

MODIFICACION DE PRUEBAS BIOQUIMICAS DEL PERFIL DE
FOSFOLIPIDOS EN LIQUIDO AMNIOTICO CON DEXAMETASONA VS.
BETAMETASONA DE LA SEMANA 34 A 36.6 DE GESTACION EN
PACIENTES CON DIABETES GESTACIONAL E INTOLERANCIA A LOS
CARBOHIDRATOS

PRESENTA

DR. HUGO ROBERTO PEREZ CUETO SUAREZ

ASESOR

DRA. MARITZA MENDOZA MARTINEZ

COLABORACION

QBP. LILIANA FLORES CRUZ

MEXICO, D.F.

OCTUBRE 2007



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 esta 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.

DR. MAURICIO DI SILVIO LOPEZ
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION_____

DR. FERNANDO ESCOBEDO AGUIRRE
PROFESOR TITULAR DEL CURSO_____

DR. TOMAS DE JESUS MENDOZA MARTINEZ
JEFE DE ENSEÑANZA
COORDINACION DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA_____

DRA. MARITZA MENDOZA MARTINEZ
ASESORA DE LA TESIS_____

DR. HUGO ROBERTO PEREZ CUETO SUAREZ
MEDICO RESIDENTE_____

GRACIAS

Queridos Sussy, Roby, Marthita, por creer en mí, y su incondicional apoyo, Dios los bendiga.

Estimados profesores por su apoyo y por haber contribuido en mi formación profesional.

Entrañables amigos, colegas y todo aquel buen corazón mexicano, por su apoyo moral, emocional, y por haber sido parte de mi crecimiento como persona.

A mis pacientes.

A todos ustedes...

GRACIAS

A la memoria de mi tío Armando

INDICE

<u>CAPITULO</u>	<u>PAGINA</u>
I.- Resumen	1
II.- Problema	2
III.- Hipótesis	2
IV.- Marco teórico	
A.- Antecedentes	2
B.- Embriología del pulmón	3
C.- Parto pretérmino	4
D.- Diabetes gestacional e intolerancia a los carbohidratos	5
E.- Corticoides	
1.- Farmacología	5
2.- Mecanismo de acción	6
3.- Uso en el embarazo	7
4.- Betametasona Vs. dexametasona	8
F.- Amniocentesis	9
G.- Pruebas bioquímicas y técnica de extracción de Fosfolípidos	10
V.- Objetivos	12
VI.- Justificación	12
VII.- Diseño	
A.- Tipo de investigación	13
B.- Grupo de estudio	13
C.- Cédula de recolección de datos	14
D.- Descripción general del estudio	14
E.- Calendario de actividades	14
F.- Análisis de datos	14
G.- Métodos matemáticos	18
VIII.- Recursos	19
IX.- Financiamiento	19
X.- Aspectos éticos	19
XI.- Discusión	21
XII.- Conclusiones	21

XIII.- Bibliografía	22
---------------------------	----

RESUMEN

Se realizó un estudio prospectivo, transversal, observacional, comparativo, abierto con pacientes del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" durante el periodo 1º de marzo del 2007 al 8 de octubre del 2007. Se incluyeron pacientes embarazadas con producto único entre las 34 y 36.6 semanas que cursaron con intolerancia a carbohidratos o diabetes gestacional, con riesgo de interrupción del embarazo, a las que se practicó amniocentesis para estudio bioquímico de perfil de fosfolípidos en líquido amniótico. Las pacientes recibieron un esquema completo de dexametasona o de betametasona. Se realizó una segunda amniocentesis a las 48 horas de la última dosis del corticoide con la finalidad de conocer los cambios en las pruebas bioquímicas. Para cada punción se entregó un consentimiento informado para ser firmado por la paciente.

Se recabaron los siguientes datos: edad de paciente, edad gestacional del embarazo en la primera punción, patología concomitante al embarazo (diabetes o intolerancia a carbohidratos), primer y segundo reporte de perfil de fosfolípidos, corticoide utilizado. Se analizó la relación índice de lecitina esfingomielina, lecitina precipitable, fosfatidilinositol y fosfatidilglicerol. Se determinó cual corticoide produce cambios más significativos.

PROBLEMA

¿Betametasona o dexametasona, cuál corticoide produce los cambios más significativos en las pruebas bioquímicas del perfil de fosfolípidos?

HIPOTESIS

La betametasona induce cambios más significativos que la dexametasona en las pruebas bioquímicas del perfil de fosfolípidos

MARCO TEORICO

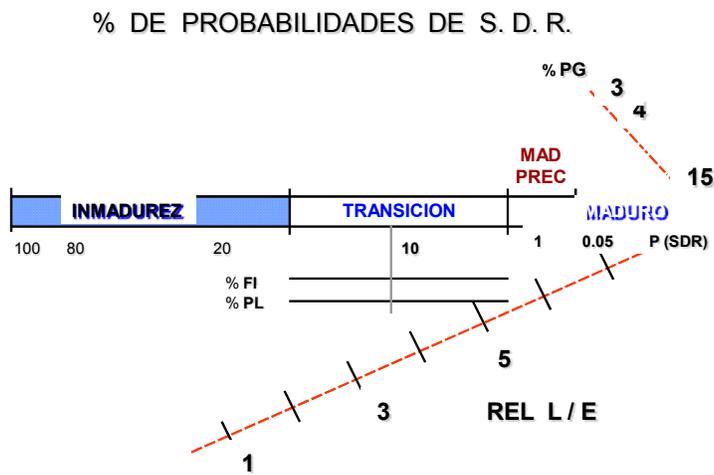
ANTECEDENTES

Desde la era de Hipócrates, 460 a 377 A.C. surgió el interés por el líquido amniótico, formulando que éste se formaba a partir de la orina fetal. Harvey en 1651 propuso que el feto intervenía en la renovación del líquido gracias a la deglución del mismo, en 1858 se hacían consideraciones del peligro del meconio en este fluido, en 1942 Sir Archibald Garrod intentó detectar errores innatos del metabolismo a partir del líquido amniótico.

En la actualidad, el líquido amniótico se ha vuelto la fuente más adecuada y disponible de información directa para conocer al feto y el medio en el que vive y crece. ⁽¹⁾

En países desarrollados, se utiliza costosa tecnología para predecir madurez pulmonar, como determinación de proteínas surfactantes A y B, o cuantificación de cuerpos lamelares en líquido amniótico.⁽⁸⁾ Sin embargo no se ha demostrado ventaja frente al método de Hallman y Kulovich utilizado en el servicio.

PRUEBAS DE MADUREZ PULMONAR



DR. EDUARDO LOWENBERGFAVELA / 1979

EMBRIOLOGIA DEL PULMON

El desarrollo de las vías respiratorias bajas ocurre en la cuarta semana de gestación. El tubo laringotraqueal desarrolla una yema pulmonar en su extremo distal. A la quinta semana del desarrollo, la yema pulmonar se divide en dos yemas bronquiales de origen endodérmico. Cada una de estas yemas dará lugar a la formación de un bronquio primario, que a su vez se dividirá en bronquios secundarios. De manera progresiva cada bronquio secundario se ramifica para formar los bronquios segmentarios. ⁽⁷⁾

El desarrollo pulmonar consta de cuatro etapas que pueden superponerse por el desarrollo pulmonar más temprano en un segmento que en otro del mismo órgano.

Primera etapa. Pseudoglandular, que va de la semana 15 a la semana 17. Se forman bronquios y bronquiolos terminales. Se asemeja a una glándula exocrina, es únicamente estructura, todavía no es funcional y no permite intercambio de gases. No es posible la respiración. Los fetos que nacen en este periodo no pueden sobrevivir.

Segunda etapa. Canalicular, que ocurre de la semana 16 a 25. La luz de los bronquiolos crece y se vasculariza de manera importante. A la semana 24 se observa el desarrollo de bronquiolos respiratorios y conductos alveolares. Al final de esta etapa es posible la respiración por presencia de alveolos primitivos pero un producto nacido en esta edad de gestación generalmente fallece por inmadurez del aparato pulmonar así como del resto de su organismo.

Tercera etapa. Saco terminal, de la semana 24 al término del embarazo. Se desarrollan sacos terminales y se adelgaza el epitelio alveolar. Se reconocen neumocitos tipo I, y proliferan los capilares. Se reconocerán neumocitos tipo II aislados que producen factor tensoactivo pulmonar al final de la gestación. Un feto que nace prematuramente en esta etapa podrá sobrevivir si es apoyado por una unidad de cuidados intensivos.

Cuarta etapa. Alveolar, que va desde el periodo fetal tardío hasta los ocho años de vida. Los neumocitos tipo I se adelgazan de tal manera que los capilares pueden protruir dentro del alveolo. Esta membrana permite el intercambio gaseoso. Posteriormente los sacos terminales se separan entre sí rodeándose de tejido conjuntivo laxo. Un feto que nace en esta etapa del desarrollo vivirá sin dificultad. El alveolo termina su madurez después del nacimiento, con los movimientos respiratorios y la penetración de aire en su interior. ⁽¹⁵⁾

El aparato respiratorio se desarrolla de manera que pueda funcionar inmediatamente después del nacimiento. Para llevar a cabo la respiración, es necesaria una membrana alveolar delgada, capilarizada y presencia de factor tensoactivo en el interior. ⁽⁷⁾

PARTO PRETERMINO

Se define como trabajo de parto pretérmino a la presencia de 4 contracciones en 20 minutos o de 8 en 1 hora, entre la semana 22 a 36 de gestación, lo que implica cambios progresivos en cérvix con dilatación mayor o igual a 2 cm. Según la OMS, la definición de nacimiento pretérmino es aquel que ocurre después de la semana 20 y antes de cumplir la semana 37. ⁽¹⁸⁾

Existen alrededor de trece millones de partos pretérmino cada año en el mundo. Su frecuencia varía en diferentes lugares. Sin embargo **representan la causa más importante de morbilidad perinatal.** ⁽¹⁶⁾ Es resultado de un trabajo de parto espontáneo en aproximadamente 50% de los casos, como consecuencia de una rotura prematura de membranas en 30% y es iatrogénico (por complicaciones maternas y fetales) en el 20%. ⁽¹⁵⁾ La etapa que precede al parto pretérmino es la amenaza de trabajo de parto. Influyen factores socioeconómicos y culturales, entre los que destacan mujeres adolescentes embarazadas, deficiencia nutricional, fumadoras crónicas. Un estudio multicéntrico en España los años 1995 y 1996, del European Program of Occupational Risks and Pregnancy Outcome, concluye que las diferencias sociales representadas por el grado de escolaridad materna y el nivel de ingresos constituyen factores de riesgo para parto pretérmino. También se ven asociados factores como edades extremas y antecedentes obstétricos adversos. ⁽¹⁷⁾ Las infecciones urogenitales se han relacionado directamente con el trabajo de parto pretérmino.

La valoración de la actividad uterina debe ser lo más precisa posible sin dejar de lado la impresión subjetiva de la paciente. La cardiotocografía externa es el examen más adecuado para esto. Una vez confirmada la actividad uterina, se deberá valorar los cambios cervicales mediante la exploración genital. Se determina todas las características del cuello uterino, estado de membranas amnióticas, altura de presentación. ⁽¹⁷⁾

Una vez establecido el diagnóstico la secuencia de manejo incluye medidas generales, administración de agentes tocolíticos y **administración de inductores de madurez pulmonar fetal**. Los uteroinhibidores disponibles en el mercado son betamiméticos, inhibidores de prostaglandinas, antagonistas de canales de calcio, antagonistas de oxitocina y sulfato de magnesio. El objetivo del tratamiento tocolítico es prolongar la gestación y evitar el parto. No se ha demostrado que disminuya la tasa de parto pretérmino pero permite en 48 horas, mejorar la condición pulmonar fetal y si es necesario trasladar a la paciente a un tercer nivel. Los inductores de madurez pulmonar son corticoides del tipo de betametasona o dexametasona. En la actualidad es de gran controversia su uso en dosis repetidas por su eficacia y posibles efectos adversos descritos en animales y estudios retrospectivos. ⁽¹⁸⁾

DIABETES GESTACIONAL E INTOLERANCIA A CARBOHIDRATOS

Los cambios hormonales que suceden durante el embarazo condicionan un estado de resistencia a la insulina, lipólisis en ayuno, y dificultad para utilización de glucosa. ⁽⁸⁾ Estos cambios son per se diabetogénicos. La incidencia de diabetes gestacional en población mexicana oscila entre 1.6 y 12% de todos los embarazos. Es una de las principales patologías manejadas en nuestro servicio.

El diagnóstico de diabetes gestacional se basa en la realización de una curva de tolerancia a 100 gramos de glucosa anhidra por vía oral. En el servicio se utilizan los criterios de Carpenter y Coustan que son: en ayuno 95 mg/dl; a la hora 180 mg/dl; a las dos horas 155 mg/dl; a las tres horas 140 mg/dl. Dos o más valores iguales o mayores a estas cifras implican diagnóstico de diabetes gestacional. Un valor igual o mayor implica intolerancia a carbohidratos. ⁽⁶⁾

A la semana 36 del embarazo, los fetos deben encontrarse en estado “maduro con precaución” según las gráficas de Gluck y Kulovich. ⁽⁸⁾ En un estudio realizado en el 2005 en el servicio de Medicina Materno Fetal del CMN “20 de Noviembre” se observó que hasta el 60 % de los casos de diabetes gestacional e intolerancia a carbohidratos, con adecuado control metabólico, cursaban con retraso en la madurez pulmonar en al menos 60% de los casos, demostrado con pruebas bioquímicas del perfil de fosfolípidos.

De no detectarse y tratarse oportunamente este evento, se vería incrementada la incidencia de síndrome de microatelectasias múltiples, con aumento de morbimortalidad neonatal y consumo de recursos en unidades de terapia intensiva neonatal. ⁽⁸⁾

El estudio anteriormente mencionado demuestra que el comportamiento en relación a madurez pulmonar fetal en diabéticas gestacionales e intolerantes a carbohidratos es similar, por lo que actualmente, el protocolo de manejo es el mismo en ambos grupos de pacientes en el servicio de Medicina Materno Fetal.

CORTICOIDES

FARMACOLOGIA

La betametasona es un glucocorticoide de depósito que tiene importante efecto mineralocorticoide e inmunosupresor. Contiene 6mg de fosfato y 6mg de acetato. El fosfato le confiere su potencia que es aproximadamente 4 a 6 veces mayor que la hidrocortisona. El acetato le permite su liberación prolongada por lo que hasta siete días posteriores a su aplicación se encuentran niveles séricos adecuados. ⁽²⁰⁾ Alrededor del 90% se une de manera reversible a proteínas plasmáticas como la albúmina. Se metaboliza en el hígado. Su vida media plasmática es de 5 horas, biológica es de 36 a 54 horas. Una dosis de 0.6 mg de betametasona equivale a 20 mg de hidrocortisona o 5 mg de prednisona. El acetato de betametasona es lentamente soluble, pero las sales de fosfato de cualquier principio activo son solubles más libremente. ⁽²⁾ Alrededor de 1% se excreta diariamente por vía renal. ⁽¹³⁾

La dexametasona es un glucocorticoide 25 veces más potente que la hidrocortisona, con poco efecto mineralocorticoide. Una vez en plasma se une a proteínas 68% con vida media de 4 horas y vida biológica de 36 a 54 horas. La sal fosfato la hace más soluble y favorece su rápida disponibilidad una vez administrada. Al igual que los otros corticoides, la dexametasona se une a receptores de esteroide en el citoplasma celular para ejercer su efecto antiinflamatorio por bloqueo de producción de leucotrienos y prostaglandinas. Su metabolismo es hepático y su excreción es renal. ⁽¹³⁾

Los dos corticoides tienen estructura química similar, excepto por la presencia de un grupo metilo en la dexametasona.

Ambos fármacos pueden producir efectos secundarios en ámbito endocrinológico, neurológico, dermatológico, gastroenterológico, nefrológico, hidroelectrolítico. Los posibles efectos secundarios descritos en la madre son: hiperglucemia, edema agudo de pulmón, susceptibilidad a infección y supresión suprarrenal. Los posibles efectos secundarios en el feto descritos son: aumento en diferenciación celular, aumento de la involución del timo y de infección neonatal, disminución de la división celular, del crecimiento fetal, mielinización y madurez neurológica,

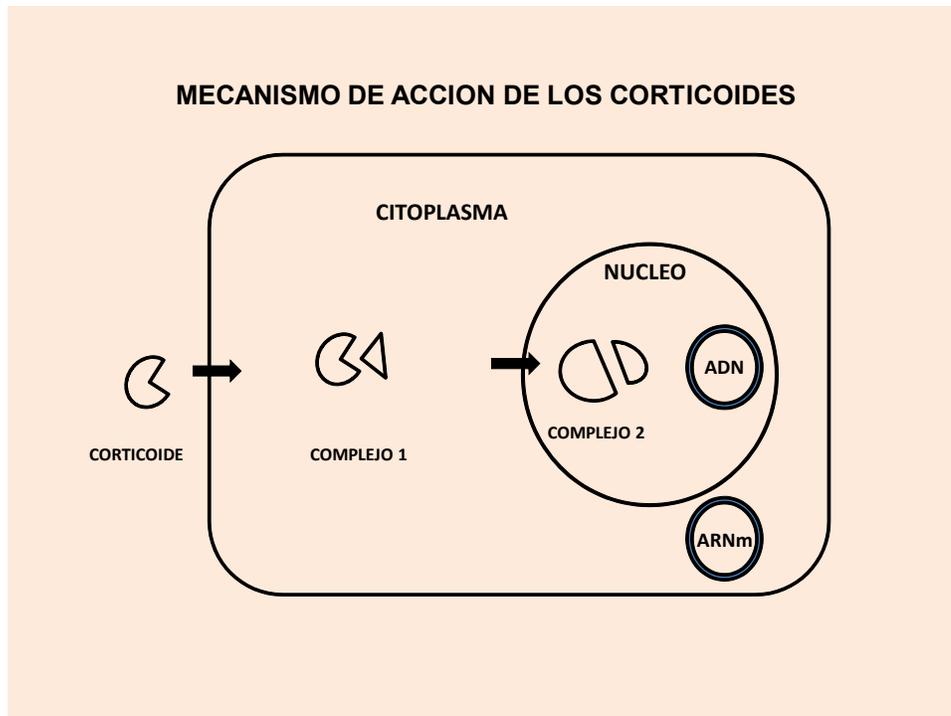
respuesta a las células T. Estos efectos adversos en madre y producto se asocian probablemente a dosis repetidas de corticoides. ⁽¹¹⁾

MECANISMO DE ACCION

De manera uniforme se acepta que el primer paso es la unión a proteínas citoplasmáticas específicas. Las proteínas receptoras del citoplasma tienen afinidad por esteroides. Estos estudios han sido realizados en animales de experimentación. ⁽⁶⁾ Este complejo migra hacia el núcleo celular donde se liga a un segundo receptor proteico. A este nivel provoca síntesis de proteínas transcribiendo ADN a ARNm. El complejo glucocorticoide receptor se une a sitios específicos de ADN y origina transcripción de moléculas de ARNm para la síntesis de proteínas específicas, por ejemplo proteínas surfactantes B y C, que tienen importante participación en desarrollo y función pulmonar. Los glucocorticoides endógenos regulan componentes del surfactante como proteínas B y C que junto a fosfolípidos son indispensables para disminuir la tensión superficial en el alveolo pulmonar. En general los corticosteroides actúan incrementando la secreción de surfactante pulmonar a nivel de neumocito tipo II. Su alta liposolubilidad le permite un paso rápido a través de la membrana celular. Esto facilita que el corticoide interactúe con receptores a nivel nuclear. La unión al receptor, induce reacciones de desmetilación, con lo que se incrementa la duplicación y transcripción del ADN. El resultado final es una actividad de síntesis proteica aumentada en el neumocito II, con elevación en la producción de fosfatidilglicerol, fosfatidilcolina y de las proteínas SP-A y SP-B. Los trabajos de Liggins demostraron que, una sola dosis de corticoide, era capaz de incrementar la secreción de surfactante pulmonar hasta siete días posteriores a su administración. ⁽²⁰⁾

También pueden favorecer el desarrollo estructural pulmonar mediante mayor producción de elastina, colágena, y adelgazamiento de tabiques alveolares para facilitar el intercambio de gases. ⁽¹⁴⁾

La influencia farmacológica y bioquímica de los corticoides antenatales se manifiesta por una mayor elasticidad y manejo de mayores volúmenes pulmonares, como resultado de la incrementada producción de surfactante.



USO EN EL EMBARAZO

Hace más de una década se conoce el efecto benéfico que tienen los corticoides en la maduración pulmonar fetal. Se han estudiado varios de ellos, entre los más importantes podemos mencionar la dexametasona y la betametasona.

Las instituciones han visto impresionante mejoría en la evolución de los neonatos pretérmino, de madres que habían recibido corticoides. Es así que son el medicamento de elección antenatal cuando se trata de inducir la maduración pulmonar fetal en los servicios de obstetricia.

Se llevó a cabo una serie de estudios clínicos entre 1972 y 1995, en un intento de definir la utilidad de los glucocorticoides prenatales en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria del neonato. ⁽¹⁴⁾

El uso de corticoides antenatales como inductores de madurez pulmonar fetal, está basado en el meta-análisis de Crowley con 18 ensayos aleatorizados y no aleatorizados, estudio publicado en la base Cochrane.

Se reunieron más de 3700 recién nacidos. Los estudios compararon el uso de 24 mg de betametasona, 24 mg de dexametasona, y 2 g. de hidrocortisona contra un placebo, en embarazadas que se esperaba tuvieran un parto pretérmino. La revisión concluyó que el uso de corticoides prenatales disminuye en casi 50% la incidencia de dificultad respiratoria del recién nacido. La disminución más

relevante ocurrió en neonatos con más de 48 horas pero menos de 7 días de la primera dosis del corticoide. Los datos mencionados corresponden a la dexametasona y betametasona. Los datos obtenidos para la hidrocortisona no mostraron efectos relevantes. ⁽¹⁴⁾ El análisis mostró un subgrupo de embarazadas con factor de riesgo como la diabetes gestacional entre otros, y concluyó que los corticoides puede alterar el control metabólico de las pacientes.

En 1993 el Royal College of Obstetricians and Gynecologists, los National Institutes of Health, y en 1994 el Consensus Conference, puntualizan recomendaciones para el uso de corticoides antenatales. Uno de los puntos establecidos es la dosis del medicamento. Se recomienda betametasona como acetato o como fosfato, o dexametasona como fosfato. ⁽²⁾⁽¹⁰⁾⁽¹⁴⁾

El esquema recomendado es betametasona 2 dosis intramusculares, cada una de 12 mg. separadas de 24 horas. o dexametasona 6 mg. cada 12 horas. En ambos casos la suma del corticoide es de 24 mg. ⁽²⁾

Las dosis establecidas en el servicio de Medicina Materno Fetal están basadas en tesis y trabajos de investigación propios y son dexametasona 8 mg. cada 8 horas vía intravenosa por 6 dosis, o betametasona 12 mg vía intramuscular cada 24 horas durante dos días. El periodo de latencia es hasta las 48 horas después de la última dosis.

BETAMETASONA VS DEXAMETASONA

Son los fármacos de elección cuando se trata de inducir maduración pulmonar fetal. Existe controversia acerca de cuál corticoide es el adecuado. Como se reviso anteriormente son similares desde el punto de vista farmacológico, sin embargo puede haber diferencias en cuanto al efecto esperado y la presencia de efectos secundarios. La betametasona y dexametasona cruzan la barrera placentaria. La concentración fetal alcanza 33% de betametasona de la circulación materna. Ambos tienen adecuada vida en plasma, mayor a la prednisona. ⁽¹⁶⁾

Los National Institute of Health y el American College of Obstetricians and Gynecologists y el National Institute of Health, recomiendan cualquier corticoide prenatal, sin embargo hay pruebas cada vez más numerosas que prefieren la betametasona. ^{(14) (5)}

Estudios en fetos de ratones demostraron mayor eficacia de la betametasona para acelerar la maduración pulmonar fetal. ^{(2) (5)}

Algunos estudios favorecen a la betametasona debido a sus efectos benéficos sobre propiedades mecánicas sobre el pulmón, independientemente de la influencia sobre el surfactante alveolar. ⁽¹⁵⁾

Además de los favorables efectos de la betametasona, se han estudiado posibles efectos tóxicos de la dexametasona. Hay teorías que intentan explicar la toxicidad de la dexametasona, asociándola a que se utilizan conservadores de tipo sulfito. Este componente es responsable de muertes neuronales in vitro e in vivo en ratones expuestos a dosis elevadas del corticoide, mientras que con la betametasona, no se visualizaron estos efectos. Otra teoría se basa en que la dexametasona es absorbida rápidamente y alcanza altas concentraciones en plasma en poco tiempo siendo éste el motivo del daño neuronal observado. ⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾

Los efectos adversos por su uso, descritos tanto en modelos animales como en observaciones en humanos son principalmente, un retardo en la mielinización del nervio óptico e incremento de los fenómenos de apoptosis en neuronas de la región del hipocampo. También se ha descubierto que puede favorecer la degeneración astrogial y reducir la respuesta cerebral ante la hipoxia. ⁽²⁰⁾

AMNIOCENTESIS

Se trata de la punción de la membrana amniótica a través de la pared abdominal para obtener una muestra de líquido amniótico. Su finalidad es diagnóstica básicamente y algunas veces terapéutica. ⁽¹⁾

El procedimiento se realiza en el área de procedimientos especiales del servicio de Medicina Materno Fetal, previa firma del formato de consentimiento informado. Ingresa en un área aséptica especial para procedimientos invasivos. El estudio se realiza en condiciones estrictas de antisepsia. El procedimiento es guiado ultrasonográficamente con el fin de identificar adecuadamente las estructuras intrauterinas, cavidad amniótica, ubicación de la placenta y posición fetal. Se utiliza una aguja Espinocan N° 21 para obtener una muestra 10 cc. de líquido amniótico.

Las probables complicaciones de este examen son: infección intrauterina, amenaza de parto pretérmino, lesión de alguna estructura vascular incluyendo placenta y microtransfusión fetomaterna. Se ha reportado que la frecuencia de estos accidentes son de 0.1%. En el servicio se realizan medidas preventivas como el reposo y si es necesario un inhibidor de prostaglandinas. Las pacientes son egresadas a las 24 horas posteriores a la punción, salvo que hayan presentado alguna complicación.



AMNIOCENTESIS GUIADA POR ULTRASONIDO

PRUEBAS BIOQUIMICAS Y TECNICA DE EXTRACCION DE FOSFOLIPIDOS

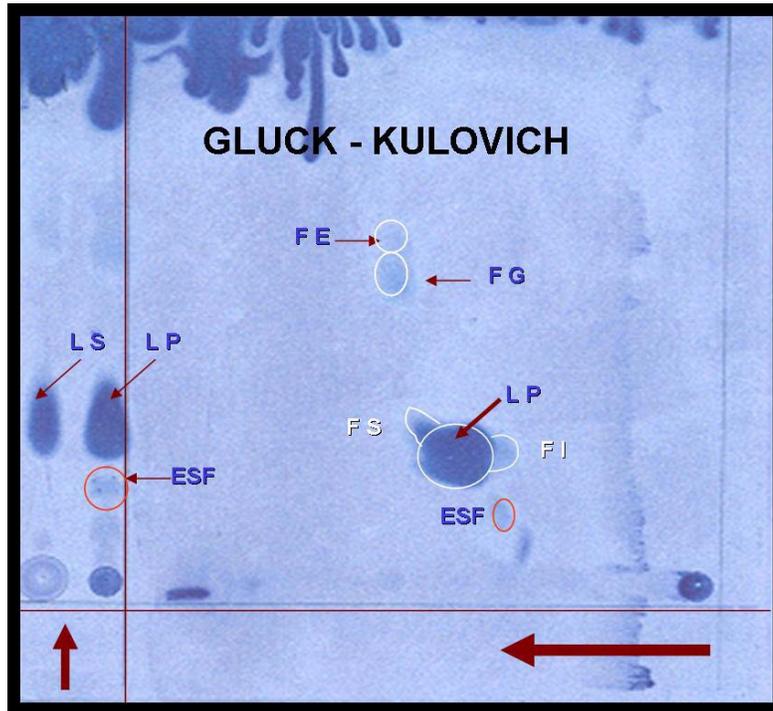
Disponemos de métodos biofísicos y bioquímicos para determinar la madurez pulmonar fetal. Las pruebas bioquímicas incluyen relación lecitina esfingomielina (LE), lecitina precipitable (LP), fosfatidil inositol (PI) y fosfatidilglicerol (PG).

Para la extracción de fosfolípidos del líquido amniótico, se utiliza el método descrito por Bligh y Dyer. Un volumen de muestra de líquido amniótico con una solución de metanol-cloroformo en relación 1:2. El extracto seco obtenido, se precipita con acetona obteniéndose dos fases, una sólida y una líquida, las cuales se emplean para la identificación de diversas fracciones de fosfolípidos pulmonares por cromatografía bidimensional en capa fina, empleando cromatofolios de sílica gel 60F254. ⁽⁸⁾

El perfil de fosfolípidos y sus modificaciones en el embarazo en mujeres sanas fue descrito en 1976 por Louis Gluck y Marie Kulovich, así como la modificación probabilística de síndrome de dificultad respiratoria al nacimiento propuesta por el Dr. Lowenberg y colaboradores durante los años ochenta. Se trata de un diagrama que explica de manera práctica las concentraciones de fosfolípidos según la semana de gestación y determina la probabilidad de desarrollar síndrome de microatelectasias múltiples al nacimiento. ⁽¹⁾

Se considera la relación L/E de 2.8 y fosfatidilglicerol mayor de 3% para estimar un producto pulmonarmente maduro.

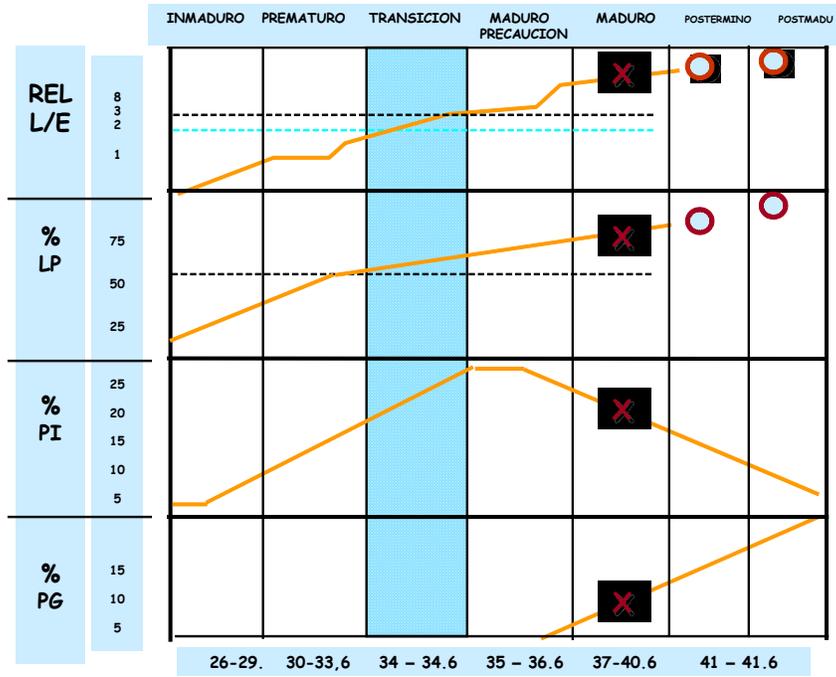
MODIFICACION DE LAS PRUEBAS BIOQUIMICAS DEL PERFIL DE FOSFOLIPIDOS EN LIQUIDO AMNIOTICO CON DEXAMETASONA VS. BETAMETASONA DE LA SEMANA 34 A 36.6 DE GESTACIÓN EN PACIENTES CON DIABETES GESTACIONAL E INTOLERANCIA A LOS CARBOHIDRATOS



CROMATOFOLIO EN CAPA FINA

VALORES NORMALES DE FOSFOLÍPIDOS

MODIFICACION DE LAS PRUEBAS BIOQUIMICAS DEL PERFIL DE FOSFOLIPIDOS EN LIQUIDO AMNIOTICO CON DEXAMETASONA VS. BETAMETASONA DE LA SEMANA 34 A 36.6 DE GESTACIÓN EN PACIENTES CON DIABETES GESTACIONAL E INTOLERANCIA A LOS CARBOHIDRATOS



Fuente: Louis Gluck. Univ. De California. San Diego. La Jolla

OBJETIVOS

- Comparar el reporte de pruebas bioquímicas del perfil de fosfolípidos en líquido amniótico antes y después de un esquema de corticoide con betametasona o dexametasona en pacientes con diabetes gestacional o intolerancia a carbohidratos.
- Determinar cuál corticoide induce los cambios más significativos en las pruebas bioquímicas del perfil de fosfolípidos.

JUSTIFICACION

El parto pretérmino es un problema mundial de salud pública, que se complica gravemente con dificultad respiratoria al nacimiento lo que conlleva a estancias prolongadas de los neonatos en las unidades de cuidados intensivos. Está relacionado con alta morbilidad perinatal, elevados costos económicos para familias y comunidades. En el mundo ocurren cerca de trece millones de partos pretérmino por año. ⁽¹⁶⁾ En países desarrollados alcanza el 10% y en países subdesarrollados puede llegar hasta 40% en zonas más pobres.

En México, la mortalidad perinatal ha disminuido los últimos 20 años, pero existen regiones marginadas donde no se aplica esta afirmación. Un reporte del seguro social en Yucatán habla de un incremento de 21% en nacimientos pretérmino del año 1995 al 2004. ⁽¹⁶⁾

En el 2001 el Instituto Nacional de Perinatología, reportó una incidencia de 6.1% de neonatos menores a 2500 g., siendo el bajo peso al nacer la quinta causa de muerte entre cero y cuatro años. En 2002 la cifra ascendió a 19.7% de nacimientos prematuros. ⁽⁵⁾

El Hospital General de México en 1995 a 2001 reportó 4.18% de nacimientos pretérmino de un total de 57,431 recién nacidos. Del grupo de los pretérmino, ingresaron a unidad de cuidados intensivos 67.5%. De este grupo fallecieron 46.7%. La mayoría tenía entre 30 a 32 semanas de gestación. La estancia en la UCIN fue de hasta diez días. Se egresó a 53% de ellos y el resto falleció.

El impacto económico es alarmante. Tomando como ejemplo los países desarrollados, vemos que los costos para manejo de prematuros alcanzan el 57% del total para atención neonatal. En 2005 se hablaba de \$ 560,000.00 por neonato pretérmino. En México, un estudio en el hospital de ginecología y obstetricia Luis Castelazo Ayala del IMSS, reporta costos para manejo de prematuros con variación desde \$ 56,375 pesos con siete días de promedio de internamiento en cuidados intensivos, en comparación con \$ 2,272.00 de internamiento por día en cunero normal. ⁽¹⁷⁾

Como vemos, pese a que los últimos años la tecnología ayudó a mejorar las unidades de terapia intensiva neonatal, vemos que la morbilidad en productos prematuros es elevada. La pobreza es un factor de riesgo determinante para el nacimiento pretérmino. Es evidente que el uso de inductores de madurez pulmonar fetal mejora el pronóstico de vida de estos seres. Su uso es parte del protocolo de manejo de la amenaza de parto pretérmino. No solo favorecen la vía aérea, sino disminuyen la incidencia de hemorragia intraventricular. Es nuestro deber encontrar el medicamento más eficaz para esto, y al mismo tiempo el más inocuo para la madre y el feto.

DISEÑO

TIPO DE INVESTIGACION

Estudio de tipo observacional, con dos cortes transversales a lo largo del tiempo, prospectivo, comparativo y abierto.

GRUPO DE ESTUDIO

Criterios de inclusión

- Pacientes con embarazo de 34 a 36.6 semanas
- Embarazos con producto único
- Pacientes con intolerancia a carbohidratos o diabetes gestacional
- Pacientes con autorización para cada procedimiento
- Pacientes con perfil de fosfolípidos antes y después del uso de corticoide
- Riesgo de interrupción del embarazo antes de llegar al término

Criterios de exclusión

- Pacientes que reciben otro tipo de inductores de maduración pulmonar fetal
- Pacientes que recibieron corticoides antes de llegar al servicio
- Pacientes con datos de corioamnioitis, hipertensas
- Pacientes que no acepten las dos punciones

Criterios de eliminación

- Punciones fallidas
- Muestra de líquido insuficiente
- Nacimiento antes de la segunda punción
- El primer perfil reporta madurez pulmonar

CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS

- Número de caso
- Fecha de primera punción
- Nombre de la paciente
- Edad de la paciente
- Edad gestacional a la primera punción

- Diagnósticos concomitantes al embarazo
- Reporte del primer perfil de fosfolípidos
- Corticoide utilizado (betametasona o dexametasona)
- Reporte del segundo perfil de fosfolípidos
- Observaciones

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

Se realizó el presente estudio en el servicio de Medicina Materno Fetal del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre". Se incluyeron pacientes con embarazo de 34 a 36.6 semanas que cursaban con intolerancia a los carbohidratos o diabetes gestacional, con probabilidad de interrupción antes de llegar al término del embarazo.

CALENDARIO DE ACTIVIDADES

Marzo a octubre del 2007: colección de datos

Octubre 2007: análisis de datos

Noviembre 2007: primera presentación

ANALISIS DE DATOS

Se incluyeron en la investigación 15 pacientes de las que 8 fueron eliminadas. En 4 casos porque el primer informe reportó madurez pulmonar, en 2 casos la punción fue fallida, en 1 caso la paciente no aceptó el procedimiento y en 1 caso se produjo el nacimiento antes de las 48 horas.

Una vez que se obtuvo el real universo de estudio se procedió al análisis de datos que fue realizado de la siguiente manera:

Se consideró fase 1 al primer reporte de fosfolípidos y fase 2 al segundo reporte.

Se consideró como fármaco B a la betametasona y fármaco D a la dexametasona.

El método fue aplicado a cada uno de los cuatro fosfolípidos reportados y se relacionó a la fase y al fármaco utilizado y a ambos, obteniendo así en tres ocasiones un valor p.

En el caso del índice de lecitina esfingomielina, observamos una p significativa en relación al fármaco y a la fase; y asociando ambas variables. Esto indica que el incremento del valor del fosfolípido puede deberse al tiempo de evolución como a la aplicación del fármaco. Gráfico 1 Tabla 1.

GRAFICO 1

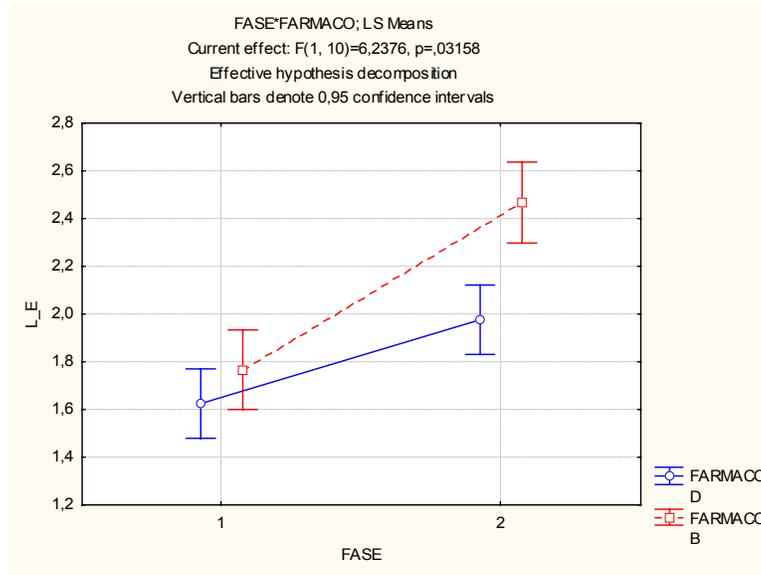


TABLA 1

Univariate Tests of Significance for L E (Tesis en Excel) Sigma-restricted parameterization Effective hypothesis decomposition					
Effect	SS	Degr. of Freedom	MS	F	p
Intercept	52,59524	1	52,59524	3124,470	0,000000
FASE	0,94500	1	0,94500	56,139	0,000021
FARMACO	0,34381	1	0,34381	20,424	0,001109
FASE*FARMACO	0,10500	1	0,10500	6,238	0,031581
Error	0,16833	10	0,01683		

La lecitina precipitable muestra una situación diferente, observamos una p significativa en cuanto a la fase, no así en cuanto al fármaco o con ambas variables asociadas. Este dato nos habla de que el incremento de este fosfolípido pudo haberse debido a la simple evolución del embarazo en el tiempo, y no al fármaco utilizado. Gráfico 2 Tabla 2.

GRAFICO 2

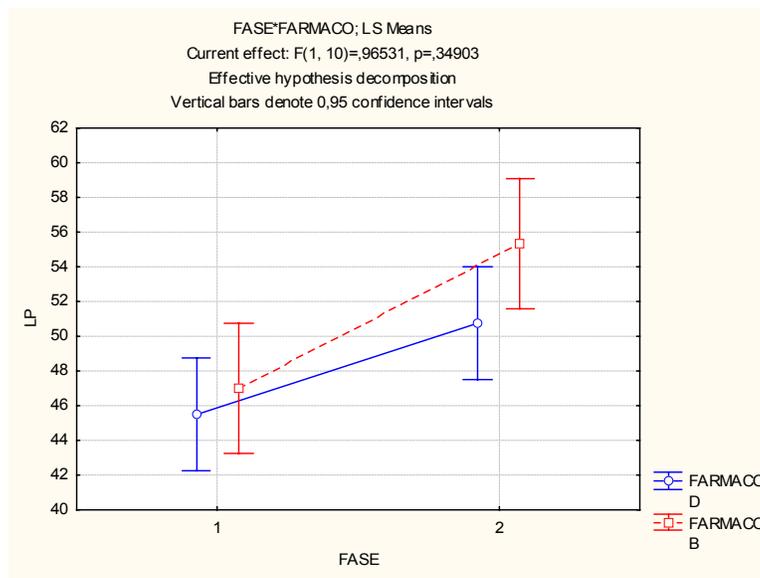


TABLA 2

Effect	Univariate Tests of Significance for LP (Tesis en Excel) Sigma-restricted parameterization Effective hypothesis decomposition				
	SS	Degr. of Freedom	MS	F	p
Intercept	33801,72	1	33801,72	4004,152	0,000000
FASE	158,15	1	158,15	18,734	0,001493
FARMACO	31,72	1	31,72	3,758	0,081290
FASE*FARMACO	8,15	1	8,15	0,965	0,349026
Error	84,42	10	8,44		

El fosfatidilinositol es un caso similar. El valor p es significativo en la fase 1, pero en cuanto al fármaco a ambas variables asociadas. Esto nos indica que el incremento en el valor de éste fosfolípido puede deberse al tiempo de evolución del embarazo antes que a la aplicación del fármaco. Gráfico 3 Tabla 3.

GRAFICO 3

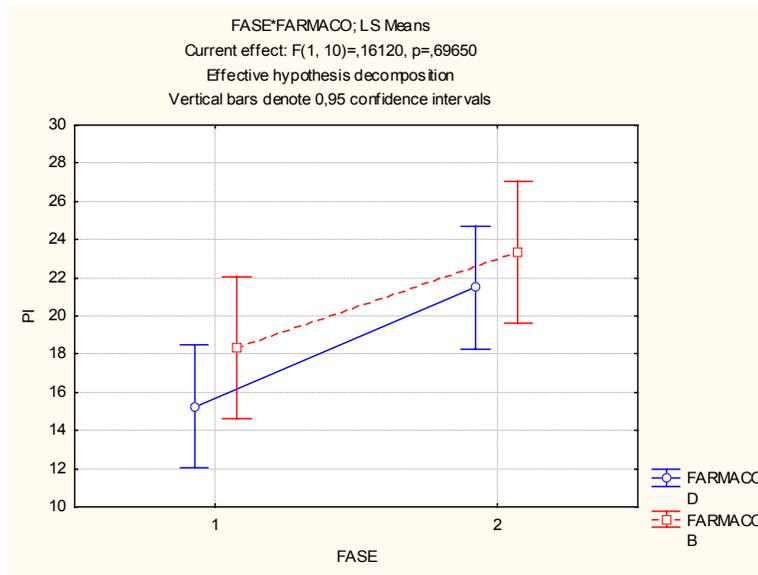


TABLA 3

Effect	Univariate Tests of Significance for PI (Tesis en Excel) Sigma-restricted parameterization Effective hypothesis decomposition				
	SS	Degr. of Freedom	MS	F	p
Intercept	5270,720	1	5270,720	634,3896	0,000000
FASE	108,482	1	108,482	13,0570	0,004741
FARMACO	20,720	1	20,720	2,4939	0,145368
FASE * FARMACO	1,339	1	1,339	0,1612	0,696502
Error	83,083	10	8,308		

En cuanto al fosfatidilglicerol, observamos un valor p significativo en ambas variables, fase y fármaco, pero no es significativo al asociar las dos variables. Este dato, en inicio incongruente, puede deberse al escaso universo utilizado, pero nos habla de que el incremento del valor del fosfolípido se debe tanto a la evolución en el tiempo como a la administración del fármaco. Grafico 4 Tabla 4.

GRAFICO 4

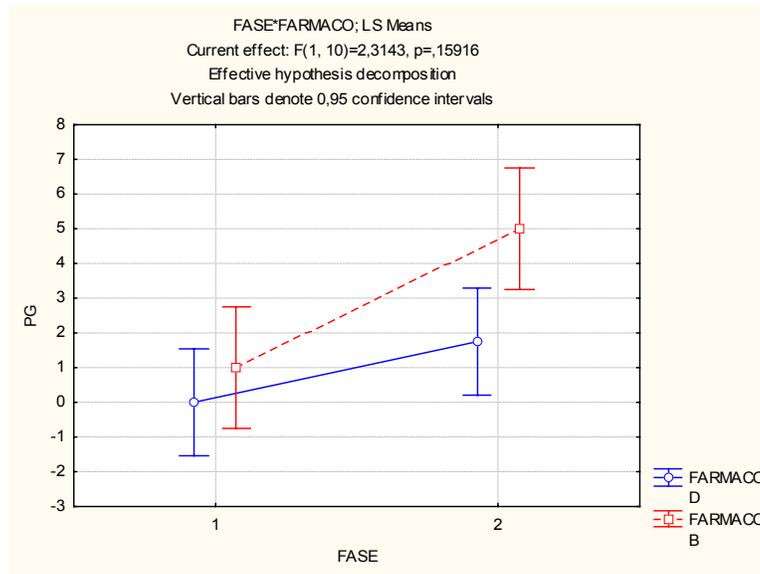


TABLA 4

Univariate Tests of Significance for PG (Tesis en Excel) Sigma-restricted parameterization Effective hypothesis decomposition					
Effect	SS	Degr. of Freedom	MS	F	p
Intercept	51,48214	1	51,48214	27,45714	0,000379
FASE	28,33929	1	28,33929	15,11429	0,003021
FARMACO	15,48214	1	15,48214	8,25714	0,016568
FASE * FARMACO	4,33929	1	4,33929	2,31429	0,159161
Error	18,75000	10	1,87500		

METODOS MATEMATICOS

El método utilizado para el estudio de variables y resultados fue el de análisis de varianza de dos factores ANOVA y prueba de comparaciones múltiples de Fisher, que comparan promedios entre dos grupos.

RECURSOS

HUMANOS

- Personal del servicio

FISICOS

- Material básico de quirófano
- Aguja espinocan N° 21
- Jeringa 20cc para obtención de muestra
- Equipo de ultrasonido Pie Medical Modelo Corvus 260 de alta definición
Transductor bidimensional de 3.5 – 5 MHz
- Material de laboratorio

FINANCIAMIENTO

No se requirió, el manejo farmacológico y los reactivos del laboratorio son los de rutina en el protocolo de amenaza de parto pretérmino, proporcionado por el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.

ASPECTOS ETICOS

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PROCEDIMIENTO

AMNIOCENTESIS

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

A QUIEN CORRESPONDA:

Los abajo firmantes hemos solicitado a los médicos del servicio de Medicina Materno Fetal del CMN “20 de noviembre” que efectúen estudio de líquido amniótico del embarazo que cursa actualmente la paciente.

Sabemos que las sustancias que se pueden analizar son: perfil de fosfolípidos para determinar madurez pulmonar fetal, y/o espectrofotometría y/o cultivos.

Las sustancias por analizar se encuentran en el líquido amniótico, el cual se obtiene por medio de un procedimiento llamado amniocentesis transabdominal que consiste en la punción de la pared abdominal y uterina de la madre, utilizando una aguja de tamaño y calibre específicos para este tipo de estudios, guiados por ultrasonido, hasta llegar a un sitio donde se obtenga una cantidad determinada de líquido amniótico para su análisis.

Si el primer resultado de la amniocentesis reporta un estadio retrasado de la maduración pulmonar, será administrado un medicamento para favorecer esta última. El procedimiento será realizado por segunda vez para valorar el efecto de este medicamento.

Explicado y entendido aceptamos:

1.- Que aunque la amniocentesis transabdominal es una técnica de utilidad comprobada, usada ampliamente, se considera extraordinariamente pequeño el peligro para la madre o el feto, y no se puede garantizar que el procedimiento no produzca lesión a cualquiera de ellos, o de que no inicie el trabajo de parto, lo que se trataría de controlar utilizando fármacos indicados para cada caso.

2.- Que puede fracasar cualquier intento particular para obtener líquido amniótico por amniocentesis transabdominal.

3.- Que cualquier intento para obtener una muestra para cultivo de microorganismos en el líquido amniótico puede fracasar porque los medios de cultivo pueden no ser los específicos para algún germen en particular o no estar disponibles en el momento en que el estudio se realice.

4.- Que habrá casos especiales en que deba repetirse la amniocentesis cuando:

4.1.- Habiéndose utilizado fármacos inductores de madurez pulmonar fetal, se deba verificar su efecto

4.2.- Cuando se deba cuantificar en forma seriada la concentración de bilirrubina en caso de isoimmunización al factor Rh

4.3.- Descompresiva en caso de polihidramnios

4.4.- Para amnioinfusión en caso de oligohidramnios

5.- En caso diferente se explicara la técnica a detalle.

Al reconocer plenamente la posibilidad de estos peligros y limitaciones de las técnicas de análisis de líquido amniótico de nuestro futuro hijo, hemos decidido que se intente la punción y en consecuencia la solicitamos.

Por tanto liberamos a los médicos del servicio de Medicina Materno Fetal de cualquier responsabilidad como resultado de los factores y peligros de la técnica según se ha mencionado y asumimos los riesgos inherentes al procedimiento.

NOMBRE Y FIRMA DE LA PACIENTE _____

NOMBRE Y FIRMA DEL FAMILIAR RESPONSABLE _____

TESTIGO 1
Nombre y firma

TESTIGO 2
Nombre y firma

MEXICO DF. a _____ de _____ de 2007.

DISCUSION

La muestra se dividió en tres grupos dependiendo de la semana de gestación que cursaban al momento del estudio, 34, 35, o 36. **Dentro de los datos obtenidos se observa que todas las pacientes fueron incluidas cursando la semana 36 de gestación, por lo que el análisis se llevó a cabo sólo en este grupo.**

Es necesario aclarar que los resultados obtenidos son preliminares y nos ofrecen una perspectiva del camino que va a tomar la investigación. Esto debido a que se trata del inicio de un trabajo a largo plazo y que hasta el momento no son estadísticamente significativos por el número reducido de pacientes.

Las conclusiones nos muestran que la betametasona produce mayores cambios en el perfil de fosfolípidos. Este cambio es más evidente en uno de los cuatro parámetros cuantificados en laboratorio. Sin embargo da lugar a controversia que en el resto de los fosfolípidos, en el que también se observa modificación, el método estadístico concluya que el incremento del valor del fosfolípido se deba tanto a la aplicación del corticoide como al tiempo transcurrido en el estudio del momento de la primera hasta la segunda punción.

El estudio queda abierto para darle continuidad y así corroborar los cambios encontrados en una mayor población, que nos confirme la hipótesis planteada a favor de la betametasona demostrándola con pruebas bioquímicas, dato científico que no existe en la literatura mundial, con el objetivo final de brindar un beneficio a las pacientes de nuestro servicio y de México.

CONCLUSION

Se comparó el reporte de pruebas bioquímicas de perfil de fosfolípidos antes y después de la administración de betametasona o dexametasona.

Es evidente que la betametasona produce cambios más significativos en el perfil de fosfolípidos.

Describiendo los cambios de cada fosfolípido, observamos que el índice de lecitina esfingomielina es el que incrementa más su valor con la administración del fármaco.

El resto de los fosfolípidos también presenta cambios a favor de la betametasona, pero no queda claro si esto depende del fármaco o del tiempo de evolución del embarazo.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Escobedo Aguirre, Jiménez Perea. Madurez pulmonar fetal; Memorias de la IX reunión de la Asociación Mexicana de Estudios Perinatales A.C.; 1986; 84-108.
- 2.- Alan H. Jobe, Roger F. Soll. Choice and dose of corticosteroid for antenatal treatments. American Journal of Obstetrics and Gynecology; 2004; Vol. 190, Num. 4; Copyright © Mosby, Inc.
- 3.- Crowther CA, Harding J. Dosis repetidas de corticoesteroides prenatales administradas a mujeres con riesgo de parto prematuro para la prevención de enfermedades respiratorias neonatales; Cochrane library plus, Oxford.
- 4.- Fariba A., Kellie M., Cols. Repeated doses of antenatal corticosteroids in animals: A systematic review. American journal of obstetrics and gynecology; 2004; Vol. 186; Num. 4. Mosby.
- 5.- Acevedo S. Beneficio de la terapia con inductores de madurez pulmonar. En: Ahued Ahued JR. Prematurez Un enfoque perinatal; México; 2004; Instituto Nacional de Perinatología; 64-90.
- 6.- Morales P. Retraso en la madurez pulmonar fetal en pacientes con embarazo complicado por diabetes gestacional o intolerancia a los carbohidratos; Tesis de postgrado; UNAM; 2004.
- 7.- Moore – Persaud; Embriología clínica; quinta edición; 1995.
- 8.- Mendoza TJ., Morales MP. Retraso en la madurez pulmonar fetal en embarazadas complicadas con diabetes gestacional; Ginecol Obstet Mex. 2005; Vol.73; Num.4.
- 9.- Crowley P. Antenatal corticosteroid therapy: A meta-analysis of the randomized trials 1972 to 1994. 1995; AMOG; Vol.173; Issue 1.
- 10.- Crowley P. Antenatal corticosteroids; current thinking; BJOG; 2003; 110 Suppl. 20; 77-8.
- 11.- Aceleración farmacológica de la madurez pulmonar fetal; Protocolos SEGO; Prog. OBstet. Ginecol. 2003; 46(10); 476-9.
- 12.- Ballabh et al. Pharmacokinetics of betamethasone in twin and singleton pregnancy. 2002; Clinical Pharmacology and Therapeutics.
- 13.- PLM. Diccionario de especialidades farmacéuticas; Ed. 251; 2005.

14.- Matthew J., Bizzarro e Ian Gross. Efectos de las hormonas sobre el desarrollo pulmonar fetal. En: Clínicas de Gin. y Obst.; Temas actuales; Endocrinología del embarazo; 2004; Vol.31 N°4:899-910.

15.- Villanueva Egan LA. Epidemiología y costos del parto pretérmino. En: Grupo mexicano de consenso. Manejo Clínico de la amenaza de parto pretérmino; Ginecología y Obstetricia de México; 2007; Vol.75; Supl. 1; 4-9.

16.- Di Renzo; Cabero Roura; Univ. Perugia, Perugia Italia. Pautas para el manejo del parto pretérmino espontáneo; Hosp. Vall D'Hebron, Barcelona España.

17.- Cabero Roura L.; Fabre Rodríguez E. Diagnóstico y tratamiento del parto pretérmino. En: Grupo mexicano de consenso. Manejo Clínico de la amenaza de parto pretérmino; Ginecología y Obstetricia de México; 2007; Vol.75; Supl. 1; 29-36.

18.- Grupo mexicano de consenso. Consenso sobre el manejo clínico de la amenaza de parto pretérmino. En: Grupo mexicano de consenso. Manejo Clínico de la amenaza de parto pretérmino; Ginecología y Obstetricia de México; 2007; Vol.75; Supl. 1; 37-47.

19.- Perichart O.; De La Vega P.; Ortega C. Fisiopatología y atención nutricia de pacientes con diabetes gestacional. Ginecol. Obstet. Mex. 2006; 74: 218-23

20.- Aguirre Barrera O. Inductores de madurez pulmonar fetal. Estado actual. En: Karchmer S.; Fernández Del Castillo C. Obstetricia y Medicina Perinatal; Temas selectos. COMEGO. 2006; Tomo I: 195-202.