



**CORRELACIÓN ENTRE EL PERFÍL DE FOSFOLIPIDOS
DETERMINADOS EN ASPIRADO BRONQUIAL VS LOS DETERMINADOS EN ASPIRADO
GÁSTRICO**

**UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES
CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE
I. S. S. T. E**

**TESIS
OPCIÓN DE GRADO
OBTENER EL TÍTULO EN NEONATOLOGÍA**

**ASESOR DE TESIS
DR MANUEL CAZAREZ ORTIZ
JEFE DE SERVICIO DE NEONATOLOGÍA CMN 20 NOVIEMBRE**

**DRA. ITZEN ESTHER GONZÁLEZ GALLARDO
RESIDENTE DEL V AÑO DE LA SUBESPECIALIDAD EN NEONATOLOGÍA**

Registro Departamento de Investigación: 424.2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 INVESTIGACIÓN
DEL C.M. N 20 DE NOVIEMBRE.I. S. S. S. T. E**

**DR. MANUEL CAZAREZ ORTIZ
PROFESOR TITLAR DEL CURSO DE NEONATOLOGIA**

**DR. MANUEL CAZAREZ ORTIZ
ASESOR DE TESIS**

**DRA ITZEN ESTHER GONZALEZ GALLARDO
MEDICO RESIDENTE DEL V AÑO DE NEONATOLOGIA**

INDICE.

| | |
|-------------------------|----|
| RESUMEN..... | 4 |
| SUMARY..... | 5 |
| INTRODUCCION..... | 6 |
| MATERIAL Y METODOS..... | 7 |
| RESULTADOS..... | 8 |
| DISCUSION..... | 9 |
| BIBLIOGRAFIA..... | 10 |
| TABLAS Y GRAFICAS | 11 |

Introducción: La determinación bioquímica de fosfolípidos obtenidos de aspirado gástrico en neonatos con SDR puede ser semejante al bronquial siendo una alternativa de análisis temprano de la madurez pulmonar y de manejo sustitutivo de surfactante artificial sin intervenir con la ventilación mecánica.

Objetivos: Determinación y comparación bioquímica de fosfolípidos obtenidos en líquido de aspirado bronquial y gástrico de neonatos prematuros con SDR con ventilación mecánica.

Material y método: Análisis bioquímico de fosfolípidos de aspirado bronquial y gástrico por cromatografía en prematuros menores a 2000 gramos que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal del Centro Medico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE en el período de Marzo a Octubre del 2007.

Resultados: El análisis bioquímico del perfil de fosfolípidos de aspirado bronquial y gástrico muestra que no existe diferencia estadísticamente significativa entre en ambas determinaciones, siendo todos los casos reportados como inmaduro o en transición con un valor por prueba exacta de Fisher de 1.0 para el fosfatidilglicerol y P menor a 1 para fosfatidilinositol y lecitina precipitable.

Discusión: La relación Lecitina esfingomielina en el grupo analizado fue menor a 1.7 el fosfatidil glicerol se reporto ausente en todas las muestras catalogados como líquidos inmaduros según la definición de Gluck ^{9,10,11,17} con desarrollo SDR en el 100% de los casos ^{7,10}. No se reportaron complicaciones durante la toma de aspirado gástrico siendo una estrategia fácil, útil y segura de análisis temprano de madurez pulmonar y uso de surfactante pulmonar temprano.

Introduction: The biochemical determination of obtained phospholipids of having aspired gastric in newborn with SDR can be similar to the bronchial one being an alternative of early analysis of the lung maturity and of substitute handling of artificial surfactant without intervening with the ventilation mechanics.

Objectives: Determination and biochemical comparison of phospholipids obtained in liquid of having aspired bronchial and gastric of premature newborn with SDR with ventilation mechanics.

Material and method: biochemical Analysis of phospholipids of having aspired bronchial and gastric for chromatography in premature smaller to 2000 grams than they entered to the Unit of Intensive Therapy Neonatal of the Center Medic National November 20 ISSSTE in the period of March to October of the 2007.

Results: The biochemical analysis of the profile of obtained phospholipids of having aspired bronchial and gastric sample that it doesn't exist he/she differs statistically significant among the biochemical determination in both groups, being all the cases reported as immature and in transition with a value for exact test of Fisher 1.0 for the fosfatidilglicerol and smaller P at 1 for fosfatidilinositol and precipitateable lecithin.

Discussion: The relationship esfingomieline Lecithin in the analyzed group went smaller at 1.7 without difference significant in both determinations; the fosfatidil glycerol you reports absent in all the samples classified as immature liquids according to the definition of Gluck (9,10,12) with development SDR in 100% of the cases that correlates with that reported in the literature with value positive predictive of 89% for SDR for both determinations (7, 10). In our group we don't report contamination of the samples with blood or meconio (10). Being the analysis of liquid in the one aspired gastric a strategy easy and sure of early analysis of lung maturity.

Pattle en 1955 y Clements en 1956 reportan la existencia de una sustancia en el pulmón capaz de disminuir la tensión superficial denominada Surfactante Pulmonar; Avery y Meal en 1959 señalan que el déficit de ésta sustancia era la causa fundamental del Síndrome de dificultad respiratoria (SDR), Gluck y Kulovich en 1971 demuestran que en pacientes con una relación de lecitina/ esfingomielina (L/E) mayor o igual a 2 tuvieron ausencia de SDR al nacimiento (índice predictor de madurez pulmonar entendida como ausencia de SDR en el periodo neonatal) .

El pulmón fetal produce y secreta surfactante desde donde es transportado a la nasofaringe a una velocidad de 30 a 120mg/ hr donde se mezcla con el líquido amniótico siendo deglutido ingresando al estomago desde donde puede obtenerse para su análisis.

Las Pruebas para evaluar la madurez pulmonar fetal se clasifican en bioquímicas y biofísicas.

La producción de la lecitina y la esfingomielina permanece relativamente constante a lo largo de la gestación , la incidencia de SDR es sólo del 0.5% cuando la relación L/E es de 2 y cerca del 100% si es menor a 1, el fosfatidilinositol aumenta rápidamente en el líquido amniótico hasta la semana 36 cuando empieza a descender, momento en que se incrementa la producción de fosfatidilglicerol componente menor del surfactante que aparece tardíamente en la gestación y cuya producción es mínima antes de las 34 semanas alcanzando su máxima producción cerca de la semana 39 traduciendo una etapa de máxima madurez pulmonar . En presencia de cantidades detectables de fosfatidilglicerol el riesgo de desarrollar SDR es menor al 1% teniendo un valor predictivo negativo del 100% . El valor predictivo positivo de la combinación L/E con la del fosfatidilglicerol es de 89%; siendo esta asociación el mejor predictor de madurez pulmonar. Mediante cromatografía se puede determinar el porcentaje del total de los lípidos que conforman el surfactante pulmonar en el líquido amniótico , después del nacimiento el surfactante puede analizarse bioquímicamente antes de las 48 horas.

El análisis del perfil bioquímico de los fosfolípidos en los neonatos prematuros ha permitido el estudio, la correlación y el pronostico con el Síndrome de dificultad respiratoria.

Existe poca información que avale la composición fosfolípídica de muestras obtenidas de aspirados gástricos y endotraqueales .

De una población de 25 pacientes prematuros que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Centro Medico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE en el periodo comprendido del 1º de Marzo al 30 de Octubre del 2007 con los diagnósticos de SDR se seleccionaron 9 pacientes que contaban con los criterios de inclusión del protocolo de estudio cuya información debidamente consignada en el expediente se registró en una base de datos que incluyeron a recién nacidos prematuros de menos de 2000 gramos y menores de 37 semanas de gestación que nacieron en el Centro Medico Nacional 20 de Noviembre en el periodo mencionado, con diagnóstico clínico y radiológico de SDR por déficit de surfactante que requirieron de ventilación mecánica .

Se excluyeron del estudio aquellos prematuros que teniendo SDR no nacieron en el Centro Medico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE o que fueran portadores de malformaciones congénitas mayores (alteraciones cromosómicas incompatibles con la vida o que interferían con la función cardiopulmonar) y/o que contaran con reporte de amniocentesis previa de madurez pulmonar . Se excluyó un paciente y se eliminó también uno. Se tomaron muestras de aspirado gástrico y traqueobronquial simultáneamente antes de la administración de la primera dosis de surfactante artificial mediante una trampa de Lee, realizando el lavado y el aspirado bronquial mediante un sistema cerrado y estéril , con un máximo de 5 ml de solución isotónica de cloruro de sodio al 0.9 % templada , agitándola para asegurar su homogenización. Se realizó análisis bioquímico por cromatografía bidimensional en capa en las primeras 72 hs de haber tomado la muestra, procesándose de inmediato o en su defecto se conservaron en refrigeración mientras fueron procesadas en el Laboratorio de Medicina Materno Fetal. Fueron sometidas a tres fases de identificación de Fosfolípidos : Separación, purificación e identificación de los fosfolípidos a través de su cristalización en placa de sílica-gel en forma individual, bidimensional reportando el líquido como inmaduro, en transición, maduro o maduro con precaución (tabla 1) de acuerdo a valores porcentuales de los cromatogramas. Se realizó análisis estadístico con la Prueba Exacta de Fisher y T student considerando el tamaño de la muestra y parámetros a evaluar.

En la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Centro Medico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE durante el período comprendido de Marzo a Octubre del 2007 ingresaron un total de 25 pacientes prematuros menores a 32 semanas de gestación con peso menor a 2000 gramos de los cuales 11 tuvieron el diagnóstico clínico o radiológico de Síndrome de Dificultad Respiratoria de los cuales se excluyeron y eliminaron 2 pacientes, siendo un total de 9 los pacientes incluidos en el estudio: 5 pacientes correspondieron al género femenino y 4 al masculino. Los rangos de los pesos al nacimiento fueron de 880 a 1716 gramos con una media de 1347 gramos y una SD \pm 295, la edad gestacional varió entre de entre 27.5 a 32.3 semanas por Capurro con un promedio de 30.4 semanas y una DS \pm 1.6 semanas, las horas de vida al momento de tomar las muestras variaron de 2 a 18 horas con un X de 5.4 horas DS de 5.5 un ES de 1.9. Las evaluaciones de Apgar al minuto y cinco minutos fueron de 5 a 7 y 8 a 9 respectivamente; y todos recibieron alguna dosis de esteroides antenatales como dexametasona (1 ciclo= 6 dosis de 8mg cda 8 hrs) o betametasona (1 ciclo= 2 dosis de 12 mg cada 24 hrs) Con betametasona se administraron 6 esquemas completos y con dexametasona ninguno completo. Las patologías maternas más frecuentemente encontradas fueron la preeclamsia severa, embarazo múltiple, edad materna avanzada, diabetes gestacional y la infección materna. Los reportes de los perfiles de fosfolípidos fueron reportados como Inmaduro y en Transición en todos los casos ver tabla 3; Por clasificación radiológica los grados de las membranas fueron GI: n=1, GII :n=3, GIII :n=3, GIV :n=2; El reporte del perfil bioquímico de los fosfolípidos en los aspirados bronquiales (ET) y gástricos (G) respectivamente fueron: Para la relación Lecitina /Esfingomielina menor a 1.8 en ambas determinaciones, para la lecitina precipitable endotraqueal N= 5 pacientes, el X= 44%; DS de \pm 3, ES \pm 1.5, gástrico N= 7 con X = 45%; DS \pm 3, ES \pm 1.1 con Tst=0.6, P:0.58 para ambos grupos; el Fosfatidil inositol ET: N=5, con X =16.8%, DS \pm 2.8, ES \pm 1.2., G: con N= 6 un X 16.8%, DS \pm 3.2, ES \pm 1.3; El Fosfatidil-glicerol ET N=6 fue negativo y en el G: N=7 también se reportó negativo con valor de P determinado mediante prueba exacta de Fisher en 1

Los nueve pacientes fueron sometidos a ventilación mecánica con un promedio de estancia en ésta de 7.5 días con DS \pm 8.2 y ES \pm 2.7.

En nuestro estudio no tuvimos muestras contaminadas con sangre o meconio que pudieran dar falsos negativos ⁸, no encontramos diferencia significativa entre el perfil de fosfolípidos de aspirado gástrico y traqueal para la relación Lecitina/ Esfingomielina, lecitina precipitable, fosfatidil inositol y fosfatidil glicerol en donde la relación Lecitina/Esfingomielina fue menor a 1.7 y se reportó ausente la determinación de fosfatidil glicerol en los dos grupos de estudio los cuales presentaron diferentes grados de membrana hialina ^{7,10,11,15}.

En nuestro grupo los esquemas completos de inductores de madurez pulmonar el mayor tiempo de latencia posterior a la última dosis de esteroide antes de la interrupción del embarazo parecen estar relacionados con el menor grado de enfermedad de membrana hialina y número de dosis de surfactante exógeno requerido ^{15,16}. En nuestro estudio el tiempo transcurrido entre la última dosis de esteroide antenatal y el momento del nacimiento osciló entre 1 y 13 días dependiendo de la evolución clínica, con un promedio de 5 días. De los 25 neonatos prematuros que ingresaron a UCIN durante el periodo de estudio el 23% fueron casos de SDR con diferentes grados de membrana hialina ¹. Las complicaciones relacionadas a la toma de las muestras de aspirados endotraqueales fueron: Desaturación transitoria en 11% de los casos y en ninguno en los gástricos ¹. La duración de la ventilación mecánica osciló entre 9 horas y 21 días, siendo el mayor tiempo relacionado con el grupo de menor edad gestacional y menor a 1500 gramos. En los neonatos con menos de 1500 gramos las complicaciones observadas fueron: Persistencia del conducto arterioso, sepsis, enterocolitis, hemorragia intraventricular y displasia broncopulmonar (tabla 2) siendo las condiciones maternas en el grupo de estudio: Pre eclampsia, edad materna avanzada, embarazo múltiple, diabetes gestacional, infección materna, otras. Un periodo de latencia de 48 hrs entre la última dosis de esteroide antenatal y la dosis de 1.5 esquemas completos reportada en la literatura parece estar relacionada con modificaciones en el líquido pulmonar y menor riesgo de SDR observado en nuestro estudio (tabla 1).^{1,14}.

La técnica de obtención de muestras de aspirado gástrico no presentó complicaciones durante la toma siendo una estrategia útil para el análisis bioquímico temprano de madurez pulmonar y el uso de surfactante pulmonar profiláctico, dejando abierto este estudio para su continuación y ampliación de la muestra.

- 1.- Crowley P. Antenatal corticosteroid: A Meta-analysis of the randomized trials 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;(173-1):322.
- 2.-Chávez RG ,Lozano CV, Gómez GM, Peralta RM, Valdez AA, Vidal BS. Correlación de los antecedentes de obstétricos con la mortalidad neonatal. *Bol. Med. Hosp. Inf Méx.* 1986;(43):359..
- 3.-Clements JA, Avery ME. Lung Surfactant and Neonatal Respiratory Distress. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;(157): 59-66.
- 5.-Perkins WR, Dause RB, Parente RA, Minkey SR, Neuman KC, y cols .Role of lipid polymorphism in pulmonary surfactant. *Science* .1996; 273(5273):330
- 6.- Donald A, Dale E, Van W, EdD, Wormer,William P. Predicting Respiratory Distress by Thin-Layer Chromatography of the Newborn Gastric Aspirate.
- 7.- Schmidt E, Wolfgang K,Peen D. The role of phosphatidylglycerol in phospholipids analysis of tracheal and gastric aspirate in premature infants. *J. Perinat. Med.* 1987;(15):31 – 35.
- 8.- Hallman M, Feldman B, Kirkpatrick E, Gluck L. Absence of phosphatidylglycerol in respiratory distress syndrome in the newborn. *Pediatr Res.* 1977;(11):719
- 9.-Kanto W, Borer J, Roloff D. Postnatal changes in the L/S ratio of tracheal aspirates from infants with severe respiratory distress syndrome. *J Pediatr.* 1974 ;(84) :921.
- 10.-Amstrong D, De Van W, Gideon W. Predicting respiratory distress by thin-layer chromatography of the newborn gastric aspirate. *Obstet Gynecol.* 1976;(48):35
- 11.-Barr P, Oenkins P, Baum J. Lecithin/sphingomyelin ratio in hypopharyngeal aspirate of newborn infants. *Arch Dis Child.* 1975; (50):70.
- 12.-Sarkozi L, Kovacs H,Szell L. Comparative clinical evaluation of three methods for the estimation of surfactant in hypopharyngeal aspirates of newborn infants. *Clin Chem* . 1975; (21):950
- 13.-Sende P. Prediction of respiratory –distress syndrome by shake test in newborn gastric aspirate. *N Engl J Med.* 1975;(294): 1113-15.
- 14.-HallmanM,Kulovich M, Kirkpatrick E,Sugerman R. Gluck L.Phosphatidylinositol and phosphatidylglycerol in amniotic fluid:Indices of lung maturity. *J. Obstet Gynecol.* 1976;(125):613-617.
- 15.-Piper J.Oded L.Does maternal diabetes delay fetal pulmonary maturity.*Am J Obstet Gynecol* 1993;(168):783-6.
- 16.-Cazarez M,Romero S. Impacto del uso de esteroides antenatales sobre la morbimortalidad de neonatos prematuros. *Ginecol Obst Mex* 2000;67(7):296-230.

| No de Paciente | Dosis de Esteroide Antenatal (Dexametasona/Betametasona) | Grado de Membrana Hialina | Reporte de Perfil de Fosfolipidos ET/G | Tiempo de Ventilación Mecánica |
|----------------|--|---------------------------|--|--------------------------------|
| 1 | 1/1 | III | Inmaduro/Inmaduro | 21 días |
| 2 | 0/4 | I | Transición/transición | 3 días |
| 3 | 0/2 | IV | Transición/transición | 23 hrs |
| 4 | 0/2 | III | Inmaduro/Inmaduro | 20 días |
| 5 | 0/2 | II | Transición/transición | 20 hrs |
| 6 | 2/0 | II | NSD | 9 hrs |
| 7 | 1/2 | II | Inmaduro/Inmaduro | 12 días |
| 8 | 0/2 | IV | Transición/Transición | 5 días |
| 9 | 0/6 | II | NSD/transición | 5 días |

Tabla 1 Correlación clínica de SDR ,dosis de esteroide antenatal, perfil de fosfolipidos y tiempo de ventilación mecánica.

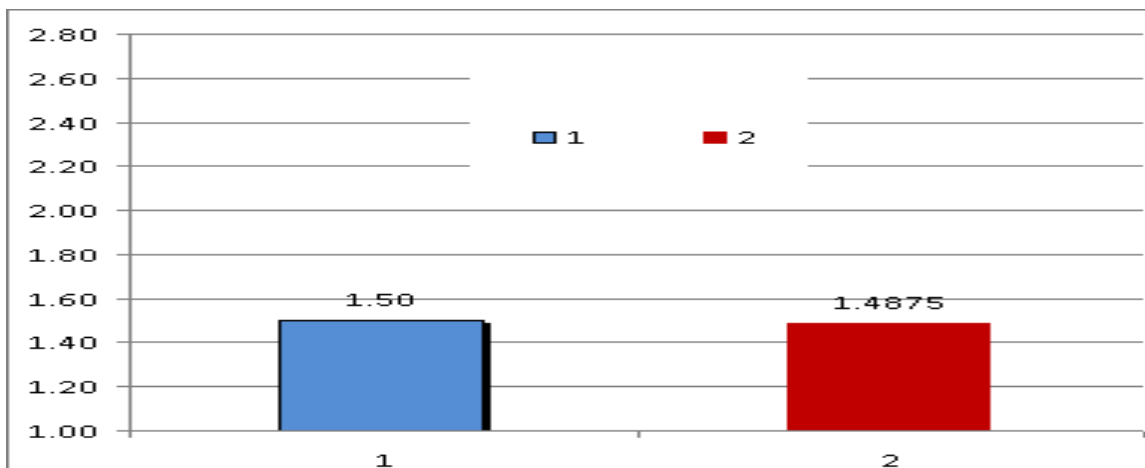
NSD (No se determinó).

| COMORBILIDAD ASOCIADA | MENORES DE 1000g. N = 2 | MAYORES DE 1000 - < 1500 g N = 4 | MAYORES DE 1500 - < 2000 g N=3 |
|------------------------------------|-------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| PERSISTENCIA DE CONDUCTO ARTERIOSO | 1 | 2 | 0 |
| SEPSIS NEONATAL | 1 | 0 | 2 |
| DISPLASIA BRONCOPULMONAR | 2 | 0 | 0 |
| ENTEROCOLITIS | 1 | 0 | 1 |
| HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR O LEM | 0 | 1 | 0 |
| HIPERBILIRRUBINEMIA | 2 | 4 | 2 |
| MUERTE | 0 | 1 | 0 |

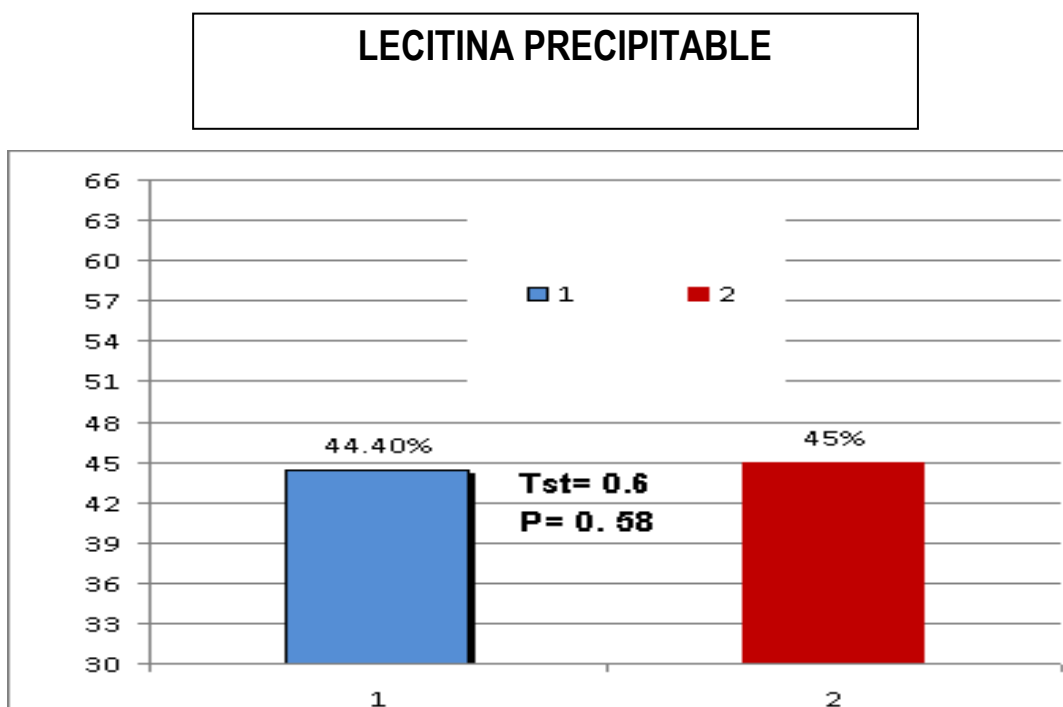
Tabla 2 Morbimortalidad de los neonatos de la población estudiada. N=9.

| 1. PRUEBAS BIOQUÍMICAS DE MADUREZ PULMONAR FETAL "Perfil de Fosfolípidos Pulmonares" | INMATURO | TRANSICION | MADURO CON PRECAUCION | MADURO |
|---|--------------------|-------------------|------------------------------|---------------|
| a) RELACION LECITINA/ESFINGOMIELINA | ≤ 1.5 | 1.6 – 2.0 | 2.0 – 2.7 | ≥ 2.8 |
| b) LECITINA PRECIPITABLE | $\leq 45\%$ | 46 – 50% | 50 – 65% | $\geq 66\%$ |
| c) FOSFATIDIL INOSITOL | $< 18\%$ | 18 – 25% | 20 – 25% | $< 25\%$ |
| d) FOSFATIDIL GLICEROL | NEGATIVO (AUSENTE) | $\leq 3\%$ | 3 – 6% | $> 6\%$ |

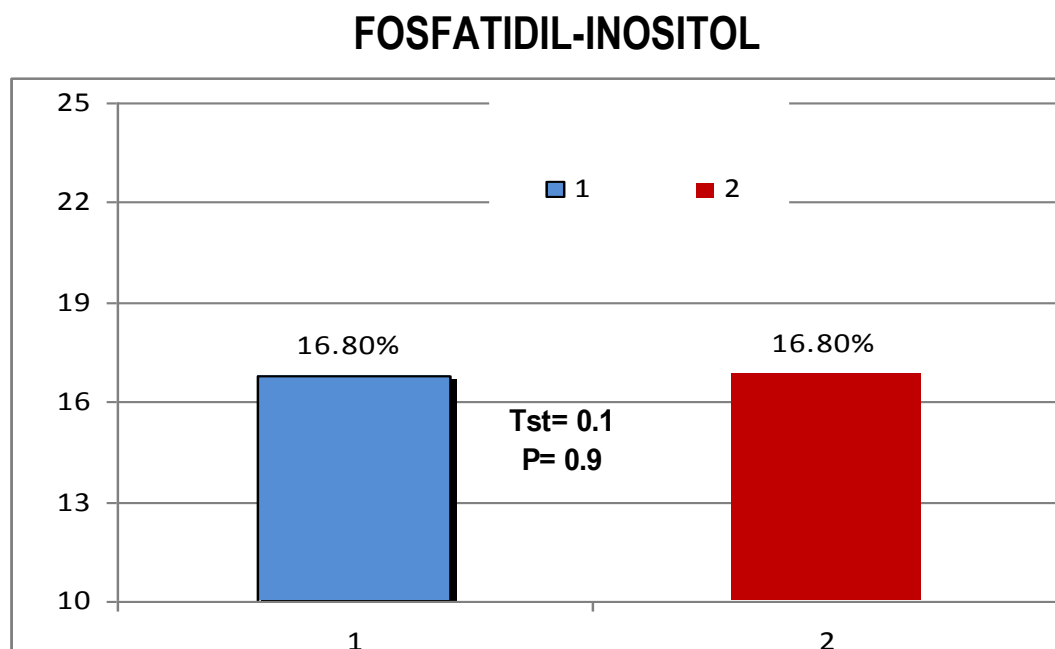
RELACIÓN LECITINA/ ESFINGOMIELINA



Grafica 1 Determinación bioquímica de Fosfolípidos Lecitina /Esfingomielina entre el aspirado endotraqueal (1) gástrico (2).



Grafica 2. Determinación bioquímica de lecitina precipitable en aspirado endotraqueal (1) y gástrico (2).



Grafica 3. Determinación bioquímica de fosfatidil- inositol en aspirado endotraqueal (1) y gástrico (2).