



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARIA DE SALUD**

**HOSPITAL DE LA MUJER**

**“UTILIDAD DE LA CUANTIFICACIÓN DE CUERPOS LAMELARES EN  
LÍQUIDO AMNIÓTICO PARA DETERMINAR MADUREZ PULMONAR FETAL.  
EN PACIENTES ATENDIDAS EN EL HOSPITAL DE LA MUJER”**

**TESIS DE POSGRADO**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
MÉDICO ESPECIALISTA GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**PRESENTA: DRA. MELINA SOLÓRZANO AGUILAR**

**TUTOR: DR. MANUEL CASILLAS BARRERA**



**México, D. F. Agosto 2011**



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 PICHARDO CUEVAS

DIRECTOR

DRA. MARIA DEL CARMEN CÓRDOVA MENDOZA

SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. ESTEBAN GARCÍA RODRÍGUEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

DR. MANUEL CASILLAS BARRERA

ASESOR DE TESIS

A mi madre,

A mi esposo J. Angel,

Pero especialmente a mi estrellita en camino, mi princesa Michelle...

# I N D I C E

Título	5
Marco teórico	5
Importancia del síndrome de distrés respiratorio	5
Desarrollo pulmonar fetal y surfactante	6
Métodos para determinar madurez pulmonar fetal	8
Recomendaciones de la ACOG	12
Planteamiento del problema	12
Justificación	12
Objetivo general	13
Objetivos particulares	13
Materiales y métodos	13
Resultados	14
Discusión	15
Conclusiones	16
Referencias bibliográficas	17

# “UTILIDAD DE LA CUANTIFICACIÓN DE CUERPOS LAMELARES EN LÍQUIDO AMNIÓTICO PARA DETERMINAR MADUREZ PULMONAR FETAL. EN PACIENTES ATENDIDAS EN EL HOSPITAL DE LA MUJER.”

## MARCO TEÓRICO

### Importancia del síndrome de distres respiratorio

El síndrome de dificultad o distres respiratorio (SDR) es una enfermedad que amenaza la vida y que se presenta en recién nacidos debido a inmadurez pulmonar fetal<sup>4</sup>. Es una complicación grave del parto prematuro y principal causa de muerte neonatal temprana. Es causado por insuficiente producción de surfactante por los neumocitos tipo II en el pulmón en desarrollo, afecta hasta la quinta parte de los neonatos con bajo peso al nacer (menos de 2,500 gr.) y a dos tercios de los neonatos con muy bajo peso al nacer (menos de 1,500 gr.). Además de que los pacientes sobrevivientes se encuentran en mayor riesgo de discapacidad neurológica a largo plazo<sup>15</sup>.

En 2003 la tasa de muerte infantil por SDR en Estados Unidos de América fue de 20 por cada 100,000 nacidos vivos<sup>4, 15</sup> lo cual fue ligeramente menor que lo reportado para el 2002<sup>23</sup>. La incidencia de esta enfermedad, en los diferentes estudios ha sido de hasta el 44.2%<sup>7</sup>.

En los nacimientos pretérmino ocurre en el 10%, siendo la mayor causa de morbilidad neonatal que resulta de la inmadurez pulmonar primaria y además en hemorragia intraventricular<sup>14</sup>.

Es la causa más común de falla respiratoria en los neonatos y es inversamente proporcional a la edad gestacional al momento del nacimiento, de tal modo que a las 29 SDG está en más del 60%, a las 34 SDG es del 20%, y a las 37SDG es de menos del 5%.

Los neonatos prematuros presentan una deficiencia cualitativa y cuantitativa de surfactante, cuando se asocia a ruptura prematura de membranas, presenta una morbilidad y mortalidad significativa<sup>2, 15, 23, 25, 26</sup>.

Existen también altas tasas de complicaciones infecciosas, los recién nacidos pretérmino tienen complicaciones como displasia broncopulmonar e hiperreactividad bronquial así como susceptibilidad incrementada para el virus sincitial respiratorio durante el primer año de vida<sup>25</sup>.

La prevención de un nacimiento prematuro es la mejor forma de prevenir el SDR.

Tratar a los neonatos inmediatamente después del nacimiento con surfactante exógeno administrado endotraquealmente puede ser efectivo<sup>23</sup>.

Compete al obstetra el asegurar la madurez pulmonar en el recién nacido en riesgo de tener síndrome de distres respiratorio<sup>13</sup>.

El diagnóstico de SDR se basa en la presencia de los siguientes hallazgos: signos clínicos como aleteo nasal, quejido, retracción costal, taquipnea; requerimientos de oxígeno suplementario por más de 24 hrs y hallazgos radiográficos como son patrón reticular difuso y broncograma aéreo<sup>6,31</sup>.

En la práctica obstétrica siempre hay una posibilidad finita de SDR. Excepto en pocos casos (por ejemplo preeclampsia o corioamniotitis clínica, donde el bienestar materno - fetal se ponga en peligro), los obstetras prefieren tener evidencia de la madurez pulmonar fetal antes de realizar una terminación iatrogénica del embarazo<sup>13</sup>.

Por muchos años la fiabilidad de la madurez pulmonar fetal en madres diabéticas ha sido debatida<sup>23</sup>. Los estudios han demostrado que la maduración bioquímica del pulmón fetal está retrasada en embarazos complicados con diabetes<sup>12,24</sup>. Los mecanismos celulares responsables del retraso en la maduración pulmonar del recién nacido de mujer con diabetes no están bien definidos. La alteración metabólica en la diabetes materna está asociada con mayores complicaciones al nacimiento entre ellas el SDR<sup>12</sup>. La incidencia de SDR es alta en madres diabéticas. Las mejoras en el control glucémico y de ultrasonido aun están en debate<sup>23</sup>.

### Desarrollo pulmonar fetal y surfactante

El desarrollo pulmonar humano es un proceso finamente regulado y altamente coordinado por la morfogénesis branquial, angiogénesis y alveolización<sup>23</sup>.

El desarrollo del pulmón fetal puede dividirse en cinco estadios: embrionario, pseudoglandular, canalicular, sacular terminal y alveolar. El pulmón aparece primero como una protuberancia del intestino anterior primitivo entre los 22 y 26 días posteriores a la concepción, seguido del desarrollo de las unidades principales del pulmón. Entre las 8 y 16 semanas de gestación las vías respiratorias bronquiales principales y las unidades respiratorias asociadas del pulmón se desarrollan de manera progresiva. En esta etapa los vasos sanguíneos pulmonares también comienzan a desarrollarse de forma paralela. Entre las 17 y 25 semanas de gestación las vías respiratorias crecen, se ensanchan y se alargan (canalización). Se forman los bronquiolos terminales con agrandamientos que posteriormente dan lugar a los sacos terminales (alveolos primitivos). Estas son las unidades funcionales del pulmón (lobulillos respiratorios). En este estadio la creciente proximidad de los capilares sanguíneos inicia la interfase aire-sangre, necesaria para el intercambio efectivo de aire. Este intercambio solo se puede producir en los bronquiolos terminales. Al final del estadio canalicular se pueden observar los pneumocitos tipo I y II en los alveolos. Entre las 29 semanas y el término el volumen pulmonar aumenta cuatro veces. En el momento del nacimiento hay como promedio 150 millones de alveolos (la mitad del número esperado en la etapa adulta). El estado alveolar continúa

durante uno o dos años después del nacimiento. En el neonato prematuro, el bajo número de alveolos contribuye a la disfunción respiratoria <sup>15, 23</sup>. Durante el ciclo respiratorio, cuando la monocapa es comprimida durante la exhalación, la casi única capa de lecitina se forma en pequeños cuerpos de liposoma. Estos agregados son removidos del alveolo por endocitosis por los macrófagos pulmonares y por los pneumocitos tipo II. La mayoría de estos agregados son reciclados en cuerpos lamelares <sup>23</sup>.

El surfactante pulmonar es una mezcla heterogénea con aproximadamente 90% fosfolípidos y 10% de proteínas <sup>23, 29</sup>. Su composición varía con la edad gestacional: en estado maduro es aproximadamente un 80% de fosfolípidos, 10% de proteínas y 10% de lípidos neutros (fundamentalmente colesterol) <sup>29</sup>. El principal fosfolípido en el surfactante es la fosfatidilcolina, también llamada lecitina, que da cuenta del 50% de los fosfolípidos presentes en el surfactante, ya sea en sus formas desaturada (40 a 50%) y saturada. El fosfatidilglicerol es el segundo fosfolípido en importancia, constituyendo el 5 al 15% del total de fosfolípidos. Otros fosfolípidos relevantes son fosfatidiletanolamina (3 a 5%), fosfatidilinositol (2%) y esfingomielina (2%) <sup>23, 29</sup>. Las proteínas del surfactante llamadas A, B, C y D tienen importantes funciones. La proteína A es una proteína hidrofílica, 2 a 4% del total del surfactante, al igual que la D, glucosilada variable, con un peso molecular de 28 000 a 36 000 ambas regular en forma importante la secreción y respuesta inmune pulmonar. Las otras dos proteínas llamadas B y C tienen pesos moleculares de 8 000 y 5 000 respectivamente y son hidrofóbicas, componen 2 a 4% del surfactante. Estas proteínas hidrofóbicas juegan un papel determinante en las propiedades de activación de la tensión superficial del surfactante junto con la proteína A a la cual pueden sinergizar<sup>11, 29</sup>. Ambos están almacenados dentro de los cuerpos lamelares y eventualmente son secretados al alveolo junto con los fosfolípidos <sup>7, 23, 29, 30</sup>.

La síntesis de lecitina gradualmente incrementa desde las 28 semanas de gestación hasta que llega a un pico de producción a las 36 semanas de gestación. Similarmente, la producción de fosfatidilinositol es evidente a las 28 semanas de gestación con un pico máximo entre las 32 y 35 semanas. El último en aparecer es el fosfatidilglicerol, el cual aparece a las 36 semanas de gestación y se va incrementando hasta el término <sup>23, 30</sup>.

La capa de surfactante es en la actualidad considerada como una entidad con continua reposición de los componentes de respiración a respiración <sup>11</sup>.

La función del surfactante es disminuir la tensión superficial en el alvéolo evitando su colapso y facilitando la expansión pulmonar del recién nacido <sup>29</sup>. Es necesario para mantener la estabilidad en el momento de la expiración<sup>7</sup>. La tensión superficial pulmonar funciona para impedir la infiltración y el colapso alveolar. El surfactante pulmonar previene atelectasias en el recién nacido al disminuir la tensión superficial alveolar con la creación de una capa de lípidos que separan el gas alveolar de la superficie líquida de las células epiteliales. Esto estabiliza el alveolo y permite que los volúmenes



pulmonares sean mantenidos en la espiración. En ausencia del surfactante los pequeños alveolos se colapsan, otros se infiltran y el resto de las vías aéreas se sobredistienden, resultando en un pulmón no distensible incluso dañándose otros órganos <sup>7, 23</sup>. Con un volumen pulmonar bajo asociado con la espiración, la tensión superficial aumenta significativamente, lo que provoca atelectasia con derivación intrapulmonar posterior, desigualdad de ventilación/perfusión y finalmente insuficiencia respiratoria. La hipoxia, la acidosis y la hipotermia (problemas muy frecuentes en el neonato muy prematuro) pueden reducir la síntesis de surfactante necesaria para renovar el surfactante perdido del sistema. El sistema antioxidante pulmonar se desarrolla junto con el sistema de surfactante y la deficiencia del mismo también somete al neonato prematuro al riesgo de enfermedad pulmonar crónica <sup>11, 15, 23</sup>.

Las atelectasias causadas por deficiencia de surfactante en combinación con las pequeñas unidades respiratorias, resulta en perfusión pero en alveolos no ventilados lo que conduce a hipoxia, hipercapnia y acidosis. Estas condiciones producen vasoconstricción de las arterias pulmonares, que unido con el cortocircuito de derecha a izquierda por el foramen oval y el ductus arterioso disminuye el flujo sanguíneo pulmonar, resultando en daño isquémico pulmonar creando deficiencia secundaria de surfactante y exacerbando la enfermedad <sup>23</sup>.

El surfactante es secretado por los neumocitos tipo II en forma de cuerpos lamelares vía exocitosis<sup>6, 7, 23, 28</sup>. Los cuerpos lamelares se han encontrado en varias especies incluyendo humanos, ratas, conejos, corderos, cerdos y perros <sup>11</sup>. Los cuerpos lamelares, aparecen entre las 22 y 24 semanas<sup>28</sup>. El surfactante es almacenado en el citoplasma de los neumocitos tipo II en forma de cuerpos lamelares que son secretados al espacio alveolar donde expanden la capa de surfactante en la superficie alveolar. Pero también pueden pasar al líquido amniótico y por lo tanto encontrarse en el líquido amniótico <sup>23</sup>. Los cuerpos lamelares se vuelven más grandes y numerosos conforme avanza la gestación, son continuamente secretados en el interior del alveolo fetal y con los movimientos respiratorios fetales hacia el líquido amniótico <sup>7</sup>. Sin embargo el surfactante contenido en el líquido amniótico no incrementa hasta la semana 32 sugiriendo que la secreción de cuerpos lamelares no coincide con su aparición <sup>23</sup>.

El entendimiento de la fisiología del desarrollo pulmonar fetal inició en 1950 llevando a desarrollar estudios para evaluar la madurez pulmonar fetal en el útero. Debido a que el líquido pulmonar contribuye a la formación de líquido amniótico, la cantidad de surfactante en los pulmones fetales puede ser estimada al medir las cantidades de surfactante en el líquido amniótico <sup>23</sup>.

#### Métodos para determinar madurez pulmonar fetal

El manejo y pronóstico perinatal de los embarazos de alto riesgo, se basa principalmente en la estimación certera de la madurez pulmonar fetal, contribuyendo enormemente al manejo clínico de los recién nacidos pretérmino <sup>23, 28, 30</sup>.

La mayoría de los estudios que evalúan madurez pulmonar fetal han sido usados en embarazos complicados donde, por diferentes enfermedades, se acelera o se retrasa la producción de surfactante <sup>6</sup>. Los análisis de laboratorio son requeridos regularmente para determinar el estado de la madurez pulmonar fetal cuando las complicaciones maternas o fetales hacen evidente y posible un nacimiento pretérmino <sup>3,8</sup>.

El uso de estudios para determinar la madurez pulmonar fetal en embarazos mayores de 32 semanas de gestación ha sido sugerido como una guía de manejo <sup>2</sup>.

El laboratorio clínico juega un papel muy importante ayudando al médico a establecer las estrategias obstétricas a seguir, al poder realizar la determinación temprana del potencial del SDR a través de la comprobación de la madurez pulmonar fetal <sup>28, 29, 30</sup>.

Las técnicas más aceptadas para evaluar la madurez pulmonar fetal son la relación lecitina/esfingomielina, la determinación de fosfatidilglicerol, ambas realizándose por cromatografía en capa fina. Otros métodos para estimar madurez pulmonar fetal incluyen: estabilidad de la espuma (test de Clements), determinación de la absorbancia de líquido amniótico a 650nm, fluorescencia polarizada, métodos de inmunoaglutinación y enzimáticos para medir lecitina, esfingomielina y fosfatidilglicerol, así como cuantificación de los cuerpos lamelares. Estas pruebas difieren en cuanto a su confiabilidad clínica, tiempo requerido para realizarlas y experiencia del personal, así como en costos de equipo e implementos. De acuerdo a esto, la utilidad clínica varía con los diversos procedimientos <sup>28, 30</sup>.

Sin embargo los ensayos mencionados consumen un tiempo estimado entre 10 minutos y 4 hrs <sup>28</sup>.

Para que fueran clínicamente útiles, los estudios para madurez pulmonar fetal deberían tener una alta sensibilidad diagnóstica para inmadurez y un alto valor predictivo negativo para madurez <sup>23</sup>.

La amniocentesis es aceptada como el método de obtención de líquido amniótico para los estudios de madurez pulmonar fetal <sup>26</sup>. Sin embargo también puede ser colectada por medio de especuloscopia por vía vaginal si se presenta la ruptura prematura de membranas. Siendo una técnica no invasiva y pudiendo ser la única opción en el seguimiento de oligohidramnios secundario<sup>2</sup>.

Se consideran como "estándar de oro" el porcentaje de fosfatidilglicerol y la relación L/E, que fueron descubiertos por Gluck et al en 1971 <sup>6, 13, 29, 31</sup>.

El índice L/E y el fosfatidilglicerol, evaluado usando cromatografía o aglutinación por inmunología <sup>2</sup>, son exámenes de alto costo, laboriosos, cuya realización requiere de personal especializado en la técnica por lo que es dependiente del operador y de disponer del tiempo necesario para obtener el resultado (aproximadamente 4 horas), además de que no se puede procesar en muestras contaminadas con sangre o con meconio <sup>5, 7, 28, 29, 31</sup>. Por este motivo se recomienda, que sea utilizado en ocasiones que potencialmente pueda cambiarse la conducta a seguir según el resultado de las pruebas. De allí que sea de diametral importancia el conocer exactamente la conducta

sugerida para cada resultado posible <sup>29</sup>. Debido a esto, se hace necesario el desarrollo de métodos que determinen madurez pulmonar fetal de una manera rápida, exacta, precisa y económica <sup>30</sup>.

En 1972, Clements y colaboradores idearon una prueba semicuantitativa (prueba de Clements, shake test o prueba de la espuma) para determinar la cantidad aproximada de material tensoactivo y correlacionar ésta con la maduración pulmonar fetal y el riesgo de desarrollar SDR al nacer, utilizando la propiedad biofísica del surfactante, que fue exitosamente empleada en la búsqueda de un método rápido y de bajo costo para determinar madurez pulmonar fetal. La capacidad del surfactante de mantener una burbuja estable es una función de la tensión superficial en la interfase aire – solvente <sup>34</sup>. Reportaron un procedimiento que implicaba mezclar líquido amniótico con etanol al 95% agitando posteriormente y observando la presencia de un anillo de burbujas. Un año después de esta descripción, Edwards y Baillie propusieron una modificación del procedimiento utilizando etanol 100% y alterando el volumen final del etanol hasta rangos de 47.5 a 50%. Mientras que el método de Clements et al. ocasionalmente producía un resultado falsamente maduro en un neonato que posteriormente desarrollaba SDR, el método de Edwards y Baillie demostró una sensibilidad del 100% <sup>23</sup>.

La posibilidad de desarrollar el síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido es del 0.35% si se produce burbujas y la concentración de etanol es del 47%, por tanto el índice de la estabilidad de la espuma es positivo con una concentración de etanol del 47% es un predictor de maduración pulmonar fetal mejor que un índice L/E <sup>35</sup>.

En 1989 Dubin presentó los cuerpos lamelares como una atractiva alternativa al índice L/E ya que el resultado estaba disponible en poco tiempo, fácil, sencilla y con menor costo comparado con L/E <sup>28, 32, 35</sup>.

Se han realizado varios estudios para comparar el conteo de los cuerpos lamelares con el test de L/E desde los años 90, para encontrar un método más fácil y económico para predicción de madurez pulmonar fetal. Llegando a conclusiones como que el conteo de cuerpos lamelares se compara favorablemente con el análisis de fosfolípidos en la predicción de madurez pulmonar fetal, que es práctico y de fácil realización con excelente valor predictivo para madurez (98%) <sup>4, 35</sup>.

El conteo de cuerpos lamelares en líquido amniótico puede efectuarse sobre un pequeño volumen de muestra, además es independiente del operador <sup>28</sup>.

Los cuerpos lamelares pueden ser medidos con un contador hematológico automatizado. La mayor ventaja de los cuerpos lamelares es que se puede tener resultado con solo 0,5 ml. de líquido amniótico <sup>8</sup>. Los cuerpos lamelares representan una forma de almacenamiento ya que son paquetes con capas concéntricas de fosfolípidos <sup>31</sup>. La similitud de los cuerpos lamelares (1 a 5 micrómetros) con el tamaño de las plaquetas (2 a 5 micrómetros) permite el uso de un contador hematológico para cuantificar la concentración de cuerpos lamelares en el líquido amniótico <sup>28, 31</sup>. Así como las plaquetas, su valor se reporta en miles. Esta técnica, conocida como conteo de cuerpos lamelares,

es usada para estimar la producción de surfactante y por lo tanto predecir la madurez pulmonar fetal<sup>4</sup>. La capacidad de realizar un conteo de cuerpos lamelares con un analizador hematológico hace ampliamente disponible, económico, rápido y fácil su uso con poco volumen <sup>3, 4, 5, 7, 8, 9, 23, 26, 32</sup>.

La mayoría de los estudios refieren que posterior a la toma de líquido amniótico por medio de amniocentesis, la muestra debe ser centrifugada por 3 minutos a 2,000 rpm con la finalidad de remover restos celulares. El sobrenadante posteriormente debe colocarse en otro tubo plástico y ser aspirado automáticamente para la realización del conteo de cuerpos lamelares. Tomando como inmaduro menos de 30,000 cuerpos lamelares/ $\mu$ L y como maduro con más de 30,000/ $\mu$ L <sup>18, 28, 32</sup>.

Las probabilidades para presentar SDR dependen de la edad gestacional y del crecimiento fetal especialmente en madres diabéticas. Desde que se demostró que los cuerpos lamelares consumen menos tiempo y dinero que el índice L/S pueden ser considerados como la primera opción en la evaluación de la madurez pulmonar fetal <sup>9, 10</sup>.

Los cuerpos lamelares se mantienen estables por lo menos por dos semanas a temperaturas de 4°C y 10 días a temperatura ambiente. Este efecto de congelamiento no está lo suficientemente claro hasta el momento <sup>23</sup>.

Además las muestras por lo general se usan inmediatamente después de su obtención, obtenidas 72 horas antes del nacimiento, la congelación no está recomendada <sup>4, 23</sup>.

Muchos resultados de estudios y meta análisis han examinado la utilidad clínica del conteo de cuerpos lamelares. Estos estudios demostraron que el funcionamiento del conteo de cuerpos lamelares es igual o mejor que el índice de L/E. <sup>23, 26</sup>.

La determinación de los cuerpos lamelares es un método fidedigno para confirmar madurez pulmonar fetal <sup>33</sup>.

Los estudios han demostrado que el rendimiento del conteo de cuerpos lamelares es igual o mejor que el bien establecido índice de L/E <sup>4, 26</sup>. Se ha reportado la sensibilidad de conteo de cuerpos lamelares en rangos de 83 a 100% y una especificidad con rangos de 54 a 89%, un valor predictivo positivo de 36% y un valor predictivo negativo de 100% dependiendo del método de corte utilizado <sup>4, 18, 26</sup>. Son preferibles que el análisis de fosfolípidos pues son rápidos, objetivos, baratos además de que pueden realizarse en el laboratorio de cualquier hospital <sup>32</sup>.

El conteo de cuerpos lamelares lleva menos de 10 minutos en su realización, la cual ofrece ventajas sobre los estudios con fosfolípidos, especialmente cuando la decisión de prolongar o interrumpir el embarazo está presente. El costo de realizar el conteo de cuerpos lamelares es menor que la mitad

del índice L/E <sup>8</sup>. Si se encuentra un feto considerado como maduro, consume más tiempo y dinero el realizar el índice L/E y fosfatidilglicerol los cuales son innecesarios <sup>8</sup>.

Tanto el conteo de cuerpos lamelares como el índice de estabilidad de la espuma, test de Clements, son buenos predictores de madurez pulmonar fetal sin embargo los cuerpos lamelares son baratos, rápidos y requiere una muestra más pequeña de líquido amniótico que el índice de estabilidad de la espuma <sup>7</sup>.

En los embarazos complicados, la realización de cuerpos lamelares es reproducible respecto al costo-beneficio para determinar la madurez pulmonar fetal <sup>8</sup>.

### Recomendaciones de la "American Congress of Obstetricians and Gynecologist" (ACOG)

En 1996 la ACOG recomendó una secuencia de estudios para determinar la madurez pulmonar fetal. Esta recomendación se utilizó debido a que un resultado maduro con cualquier de los test para madurez pulmonar fetal es fuertemente predictivo de la ausencia de SDR, y poca información puede ser obtenida con estudios adicionales. Recomendándose que un método rápido debe realizarse si el resultado es claramente inmaduro o en transición tampoco deben realizarse más pruebas <sup>4</sup>.

Debido a que no hay diferencias en los usos clínicos de estos estudios, puede ser apropiado utilizarlos como primera línea en la secuencia recomendada por la ACOG <sup>4</sup>. Estas recomendaciones también fueron sugeridas por otros grupos. Se recomienda un método rápido como lo es el conteo de cuerpos lamelares como primera prueba, y si los resultados reportan franca inmadurez no deben realizarse más estudios. Los resultados que son indeterminados o que estén cerca de los puntos de corte requieren más estudios adicionales <sup>23</sup>. Sin embargo también la ACOG enfatiza que un resultado que reporta madurez no elimina el riesgo de SDR <sup>23</sup>.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Los recién nacidos con enfermedad respiratoria constituyen un grupo de pacientes que ocupa un alto porcentaje las Unidades de Cuidados Intensivo Neonatal. El SDR se presenta tanto en países desarrollados como en países subdesarrollados con una frecuencia que varía del 15 al 50%. Por lo que es premisa del obstetra documentar la madurez pulmonar fetal en la etapa prenatal utilizando las pruebas disponibles a su alcance.

## **JUSTIFICACIÓN**

Ya que nuestro hospital no cuenta con los recursos técnicos para evaluar la madurez pulmonar fetal como son la relación lecitina/esfingomielina, la determinación de fosfatidilglicerol, determinación de la absorbancia de líquido amniótico a 650nm, métodos de inmunoaglutinación y enzimáticos para

medir lecitina, esfingomielina y fosfatidilglicerol es necesario e importante conocer, analizar y utilizar otras pruebas para documentar la madurez pulmonar fetal como son el conteo de cuerpos lamelares y el índice de Clements.

## **OBJETIVO GENERAL**

Determinar la utilidad de la cuantificación de cuerpos lamelares en líquido amniótico para predecir madurez pulmonar fetal en la población de nuestro hospital.

## **OBJETIVOS PARTICULARES**

- Determinar la utilidad del conteo de cuerpos lamelares como indicador de madurez pulmonar fetal.
- Comparar el resultado de la cuantificación de los cuerpos lamelares con el test de Clements.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y transversal, utilizándose los expedientes clínicos de las pacientes atendidas en el servicio de embarazo de alto riesgo de nuestro hospital en el periodo de noviembre del 2008 a diciembre del 2010, a las cuales se les realizó amniocentesis diagnóstica para corroborar madurez pulmonar fetal.

Se incluyeron las pacientes que cursaban el tercer trimestre de la gestación, en quienes era necesario documentar la madurez pulmonar fetal, analizándose conteo de cuerpos lamelares, test de Clements, cuyo embarazo se resolvió en las primeras 72 hrs. posteriores a la realización de la amniocentesis y que fue posible analizar la evolución del recién nacido. Documentándose la presencia de SDR en base a los criterios clínicos (aleteo nasal, quejido inspiratorio, retracción costal y xifoidea), uso de oxígeno suplementario por más de 24hrs y hallazgos radiográficos (patrón reticular difuso y broncograma aéreo), así como ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales.

Se excluyeron las pacientes a las cuales se les realizó amniocentesis cuyo embarazo se resolvió en más de 72 horas después de la realización de la misma y aquellas en las que no pudo obtenerse su expediente o en las cuales la información no estaba completa.

Para el análisis estadístico se utilizaron tablas de 2 x 2 para encontrar los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

## RESULTADOS

Se incluyeron un total de 71 pacientes, a las cuales se realizaron pruebas de madurez pulmonar fetal. Al 100% de estas pacientes se les realizó test de Clements (grupo I), en tanto que al 60% se les realizó también determinación de cuerpos lamelares (grupo II) se procedió a determinar sensibilidad y especificidad de ambas pruebas, así como valor predictivo positivo y negativo de cada una de ellas utilizando tablas de 2x2 mediante el programa epiinfo.

El grupo I (test de Clements) (n = 28), la paridad fue de  $2 \pm 1.2$  embarazos, la edad materna fue de  $25 \pm 1.5$  años, la edad gestacional promedio al momento de la amniocentesis y de la resolución del embarazo fue de  $35 \pm 3.2$  semanas de gestación, el Capurro fue de  $37 \pm 2.7$  semanas, el peso al nacer fue de 2 900 gr. la sensibilidad del test de Clements fue de 88.8%, con especificidad de 88.7%, valor predictivo positivo de 53% y valor predictivo negativo de 98%, con una  $\text{Chi}^2$  de 28.4 y una  $p < 0.05$ .

El grupo II (cuerpos lamelares) (n = 43), la paridad fue de  $3.11 \pm 1.9$  embarazos, la edad materna fue de  $26.5 \pm 1.6$  años, la edad gestacional promedio al momento de la amniocentesis y de la resolución del embarazo fue de  $36.43 \pm 3.6$  semanas de gestación, el Capurro fue de  $38.2 \pm 2.3$  semanas, el peso al nacer fue de 3,259.21 gr.

Para la determinación de cuerpos lamelares se compararon 2 puntos de corte, considerando como maduro más de 30,000 cuerpos lamelares/ $\mu\text{L}$  y más de 50,000 cuerpos lamelares/ $\mu\text{L}$ . Encontrando con el punto de corte de más de 30,000 cuerpos lamelares/ $\mu\text{L}$  una sensibilidad de 33%, una especificidad de 100%, un valor predictivo positivo de 100% y un valor predictivo negativo 85%. En tanto que con un punto de corte de más de 50,000 cuerpos lamelares/ $\mu\text{L}$  una sensibilidad de 88.8%, una especificidad de 91%, un valor predictivo positivo de 72% y un valor predictivo negativo de 96%, con una  $\text{Chi}^2$  28.4 con una  $p < 0.05$ .

	<u>TEST DE CLEMENTS</u>	<u>CUERPOS LAMELARES</u>	
Paridad	$2 \pm 1.2$ gestas	$3.11 \pm 1.9$ gestas	
Edad materna	$25 \pm 1.5$ años	$26.5 \pm 1.6$ años	
Semanas de gestación al momento de la amniocentesis	$35 \pm 3.2$ semanas de gestación	$36.43 \pm 3.6$ semanas de gestación	
Capurro	$37 \pm 2.7$ semanas	$38.2 \pm 2.3$ semanas	
Peso del recién nacido	2,900 gramos	3,259.21 gramos	
		> 30,000/ $\mu\text{L}$	> 50,000/ $\mu\text{L}$
Sensibilidad	88.8%	33%	88.8%
Especificidad	88.7%	100%	91%
Valor predictivo positivo	53%	100%	72%
Valor predictivo negativo	98%	85%	96%

Para ambos grupos se encontró una media para la interrupción del embarazo de 36 semanas de gestación, con una media de peso al nacer de 2,414gr. media de paridad de  $2.1 \pm 7.1$  hijos, edad de la paciente  $26.4 \pm 6.9$  años, la media de recién nacidos con inmadurez respecto a las pruebas diagnósticas en semanas de gestación fue de  $35.2 \pm 2.5$  y finalmente la media de interrupción del embarazo respecto a todas las pacientes fue de  $36 \pm 3.7$  semanas de gestación.

## DISCUSIÓN

La prevención del SDR y todas sus complicaciones por medio de la obtención de informes precisos y confiables respecto al grado de madurez pulmonar fetal en embarazos de alto riesgo es el objetivo principal del obstetra, así como establecer el momento más oportuno para finalizar el embarazo.

Este estudio se diseñó para identificar la utilidad de la cuantificación de cuerpos lamelares como una prueba diagnóstica de madurez pulmonar fetal, debido a las ventajas que tiene sobre otras pruebas entre ellas ser más económica, rápida, objetiva e independiente del operador, tal como se reporta en la literatura, además de que nuestro hospital no cuenta con otros recursos para realizar otras pruebas de madurez pulmonar fetal como sería el índice lectina/esfingomielina, siendo indispensable utilizar los recursos a nuestro alcance a favor de las pacientes.

Para el test de Clements nuestro estudio encontró una sensibilidad de 88.8%, especificidad de 88.7%, un valor predictivo positivo de 53%, y un valor predictivo negativo de 98%, encontrándose discordancia con lo reportado en la literatura, ya que de acuerdo a los estudios de Edwards y Baillie [23, 33, 34] se reporta una sensibilidad de 100%, donde cabe mencionar que esta discordancia puede deberse a errores metodológicos respecto a la dilución, error humano ya que como se ha mencionado es un método operador dependiente. Sin embargo, a pesar de esto, puede considerarse como un método válido para determinar la madurez pulmonar fetal. Utilizando esta prueba diagnóstica nuestro estudio encontró que aquellas pacientes con fetos considerados como inmaduros, Clements con menos de 3 tubos positivos, la presencia de SDR fue del 11.2% (n=8), en tanto que los fetos considerados como maduros, con Clements de 3 o más tubos positivos, la presencia de SDR fue del 1.4% (n=1).

En nuestro estudio la sensibilidad para cuerpos lamelares, como predictor de madurez pulmonar fetal, se encontró en 33 y 88.8%, especificidad fue del 100% y del 91%, el valor predictivo positivo fue de 100% y 72%, así como el valor predictivo negativo fue de 85% y 96% para puntos de corte de  $> 30,000$  y  $> 50,000$  cuerpos lamelares/ $\mu\text{L}$  respectivamente, esto es acorde con lo reportado en la literatura en varios estudios previos [4, 18, 26] en donde se reportan los siguientes valores: sensibilidad 83 a 100%, especificidad 54 a 89%, valor predictivo positivo 36%, valor predictivo negativo 100%. Utilizando esta prueba diagnóstica nuestro estudio encontró que aquellas pacientes



con fetos considerados como inmaduros, tomando en cuenta el punto de corte de menos de 50,000 cuerpos lamelares/ $\mu\text{L}$ , la presencia de SDR fue del 18.6% (n=8).

De acuerdo a los resultados obtenidos en nuestro estudio es recomendable tomar como punto de corte, respecto a cuerpos lamelares  $> 50,000/\mu\text{L}$  para diagnóstico de madurez pulmonar fetal ya que se aumenta significativamente la sensibilidad de esta prueba.

Comparando los resultados obtenidos con el test de Clements y con el conteo de cuerpos lamelares se observa que ambas pruebas tienen una adecuada certeza diagnóstica.

El SDR fue diagnosticado en nuestro estudio en el 12.6% (9 casos en total), siendo que la incidencia reportada en la literatura varía entre 7 y 14% [18] a lo cual es acorde.

La edad gestacional media en la cual se interrumpió el embarazo, fue de 35.2 semanas, siendo acorde a lo reportado por encontrado en la literatura por Kuerten [18] en donde reportan 35.1 semanas.

No se encontró información en estudios previos respecto a datos epidemiológicos como la edad de la paciente, la paridad, y el Capurro del RN.

Aparentemente el SDR es más frecuente en mujeres que en hombres, sin embargo se requieren más estudios para determinar este hallazgo.

## CONCLUSIONES

El uso del conteo de cuerpos lamelares es útil en embarazos de alto riesgo, es una prueba útil considerando un punto de corte para nuestra población de  $> 50,000/\mu\text{L}$ , es un método eficiente, económico e independiente del operador, fácil de realizar en cualquier unidad hospitalaria que cuente con un contador hematológico y estadísticamente válido para evaluar el estado pulmonar fetal.

El test de Clements sigue siendo aun una herramienta válida para determinar madurez pulmonar fetal, y más aun cuando se realiza en conjunto con el conteo de cuerpos lamelares.

Tanto el conteo de cuerpos lamelares, como el test de Clements tienen una adecuada certeza diagnóstica aplicable a nuestra población.

Existen pocos estudios respecto el uso clínico de conteo de cuerpos lamelares y resultado perinatal, así como escasa información respecto a las características sociodemográficas de las pacientes en

estudio. Así como conocer si es o no más frecuente el SDR en recién nacidos femeninos o masculinos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reinser D, Landers S. Collaboration between obstetricians and neonatologist: perinatal safety programs and improved clinical outcomes. *Clin Perinatol* 2010; 37: 179 – 188.
2. Gleaton K, White J, Koklanaris N. A novel method for collecting vaginal pool for fetal lung maturity studies. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201: 408.e1-4.
3. Chapman J, Ashwood E, Feld R, Wu A. Evaluation of two – dimensional cytometric lamellar body counts on the ADVIA 120 hematology system for estimation of fetal lung maturation. *Clinica Chimica Acta* 2004; 340: 85 – 92.
4. Haymond S, Luzzi V, Parvin C, Gronowski A, A direct comparison between lamellar body counts and fluorescent polarization methods for predicting respiratory distress syndrome. *Am J Clin Pathol* 2006; 126: 894 – 899.
5. Lewis P, Lauria M, Dzieczkowsky J, Utter G, Dombrowski M. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 3: 387 – 391.
6. Roiz – Hernandez J, Navarro – Solis E, Carreón – Valdez E, Lamellar bodies as a diagnostic test of fetal lung maturity. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2002; 77: 217 – 221.
7. El – Aal A, Elkhirshy A, Atwa S, El – Kabsh M. Lamellar body count as a predictor of neonatal lung maturity in high risk pregnancies. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2005; 89: 19 – 25.
8. DeRoche M, Ingardia C, Guerrete P, Wu A, LaSala C, Mandavilli S. The use of lamellar body counts to predict fetal lung maturity in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 4: 908 – 912.
9. Wijberger L, Huisjes A, Voorbij H, Franx A, Bruinse H, Mol B. The accuracy of lamellar body count and lecithin/sphingomyelin ratio in the prediction of neonatal respiratory distress syndrome: a meta – analysis. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2001; 108: 583 – 588.
10. Dublin S. Characterization of amniotic fluid lamellar bodies by resistive – pulse counting: relationship to measures of fetal lung maturity. *Clin Chem* 1989; 35: 612 – 616.
11. Froh D, Ballard P, Williams M, Gonzales J, Goerke J, Odom M, Gonzales L. Lamellar bodies of cultured human fetal lung: content of surfactant protein A (SP-A), surface film formation and structural transformation in vitro. *Biochimica et biophysica acta* 1990; 1052: 78 – 89.
12. Tekesin I, Anderer G, Hellmeyer L, Kohler S, Kuhnert M, Schmidt S. Fetal lung development in pregnancies of diabetic women assessed by quantitative ultrasonic tissue characterization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 731 – 737.
13. Karcher R, Sykes E, Batton D, Uddin Z, Ross G, Hockman E, Shade G. Gestational age – specific predicted risk of neonatal respiratory distress syndrome using lamellar body count

- and surfactant – to – albumin ratio in amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1680 – 1684.
14. Loehle M, Schwab M, Kadner S, Maner K, Gilbert J, Brenna T, Ford S, Nathanielsz P, Nijland M. Dose – response effects of betamethasone on maturation of the fetal sheep lung. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 186.e-7.
  15. Dalziel R. Corticoesteroides prenatales para la aceleración de la maduración del pulmón fetal en mujeres con riesgo de parto prematuro. *The Cochrane Collaboration* 2008; 2:2-82.
  16. Gronowski A. Contemporary issues in fetal lung maturity testing. *Clinical Biochemistry* 2011; 44: 458 – 459.
  17. Pizzae J, Anceschi M, Brancato V, Cosmi E. Testing for fetal lung maturity. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 1997; 59: 255 – 256.
  18. Kuerten B, De Souza E, Justo C, Pinto C. Evaluation of fetal lung maturity by lamellar bodies counting in amniotic fluid. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2010; 32: 112 – 117.
  19. Ridsdale R, Post M. Surfactant lipid synthesis and lamellar body formation in glycogen – laden type II cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004; 287: L743 – L751.
  20. Grenache D, Wilson A, Gross A, Gronowski A. Clinical and laboratory trends in fetal lung maturity testing. *Clinica Chimica Acta* 2010. 411: 1746 – 1749.
  21. Jancelewicz T, Harrison M. A History of Fetal Surgery. *Clin Perinatol* 2009; 36: 227 – 236.
  22. Wijberger L, Kleine M, Voorbij H, Arabin B, Brunise H, Visser G, Bossuyt P. Prediction of fetal lung immaturity using gestational age, patient characteristics and fetal lung maturity test: a probabilistic approach. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 281: 15 – 21.
  23. Grenache D, Gronowski A. Fetal lung maturity. *Clinical Biochemistry* 2006; 39: 1 -10.
  24. Mendoza – Martínez T, Morales – Morales M, Jimenez – Perea M, Escobedo Aguirre F. Retraso en la madurez pulmonar fetal en embarazadas complicadas con diabetes gestacional. *Ginecol Obstet Mex* 2005; 73: 183 – 193.
  25. Loftin R, Habli M, Snyder C, Cormier C, Lewis D, DeFranco Emily. Late preterm birth. *Rev Obstet Gynecol* 2010; 3: 10 – 19.
  26. Salim R, Zafran N, Nachum Z, Garmi G, Shalev E. Predicting lung maturity in preterm rupture of membranes via lamellar bodies count from a vaginal pool: a cohort study. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2009; 7: 1 – 5.
  27. Lee J, Shin P, Norwitz E, Jae B, Park C, Kwan J, Chul H. Identification and characterization of proteins in amniotic fluid that are differentially expressed before and after antenatal corticosteroid administration. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 388.e1 – 10.
  28. Perego M, Briozzo G, Duarte C. Conteo de cuerpos lamelares en líquido amniótico: evaluación como test rápido para la predicción de la madurez pulmonar fetal. *Rev. Hosp. Mat. Inf Ramon Sardá* 2000; 19: 60 – 66.
  29. Pino P, Oyarzun E, Vidal R, Kato S, Carvajal J. Comparación del índice lecitina/esfingomielina versus fosfatidilglicerol en la evaluación de la madurez pulmonar fetal. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2002; 67: 476 – 480.

30. Martínez V, Jimenez M, Schosinsky K. Comparación de la determinación enzimática de fosfolípidos que contienen colina con otras pruebas para evaluación madurez pulmonar fetal. *Rev Costarric Cienc Med* 1999; 20.
31. Neerhof M, Haney E, Silver R, Ashwood E, Lee I, Piazze J. Lamellar body counts compared with traditional phospholipid analysis as an assay for evaluating fetal lung maturity. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 305 – 9.
32. Neerhof M, Dohnal J, Ashwood E, Lee I, Anceschi M. Lamellar body counts: A consensus on protocol. *American college of Obstetricians and Gynecologist* 2001; 97: 318 – 320.
33. Ljubic V, Radunovic N, Stefanovic A, Opalic J. Quantitative analysis of lamellar bodies in amniotic fluid as fetal pulmonary maturity indicator. *Pubmed [serie en internet]*. 2009; 66(2): 113-5.
34. Hernandez M, García P, Cerda G, Rodriguez E, Gonell J. Test de Clements más conteo de cuerpos lamelares en líquido amniótico como prueba válida en comprobación de predicción en madurez pulmonar fetal. *Rev Med Dom* 2005; 2: 201 – 204.
35. Brandell L, Sepúlveda W, Araneda H. Prueba de Clements en contenido gástrico de recién nacidos en la predicción de madurez pulmonar. *Rev Chil Pediatr* 1990; 61: 299 – 302.
36. Segovia A, Miller E, Oyarzún M, Donoso P. Validez de la prueba de Clements en presencia de sales biliares en líquido amniótico. *Rev Chil Pediatr* 1989; 55: 69 – 71.