



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA
HOSPITAL DE GINECO-OBSTETRICIA #3
“DR VICTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SANCHEZ”**

**“UTILIDAD DE LA CREATININA EN LÍQUIDO AMNIÓTICO COMO INDICADOR
DE SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO EN HIJOS DE MADRE
DIABETICA, ESTUDIO PILOTO”**

Folio: F-2014-3504-20
Registro: R-2014-3504-42

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA

Dr. Rogelio Robles Morales
Residente de Ginecología y Obstetricia

ASESOR
Dra. Zarela Lizbeth Chinolla Arellano
Ginecología y Obstetricia

ASESOR ASOCIADO
José Alberto Tosky Miranda
Químico farmacobiólogo

México, DF. Julio 2014



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.

DEDICATORIA

Dedico este proyecto a mi familia.

A la ayuda infinita de mi padre,
al apoyo incondicional de mi madre,
al cuidado constante de mis hermanos.

A mi esposa,
quien me ha prestado horas de nuestra vida juntos,
para mi desarrollo profesional.

Estoy eternamente en deuda con ustedes.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi asesora de tesis, la Dra. Zarela Lizbeth Chinolla Arellano, a quien le admiro no solo una gran pasión por la ginecología y obstetricia, sino también, su fuerte espíritu de lucha, su amplia habilidad para el debate, y por el ímpetu que muestra por la actualización médica continua. Le agradezco por el tiempo dedicado a mi formación como ginecoobstetra y a la culminación de este proyecto.

Agradezco a mi Jefa de División e Investigación en Salud, la Dra. María Guadalupe Veloz Martínez, por esa paciencia inigualable, esa energía interminable, y su eterna disposición para ayudarme, en todos los aspectos de mi residencia médica.

Agradezco mi investigador asociado, el QFB José Alberto Tosky Miranda por su arduo trabajo y tiempo invertido en este proyecto, y por su continua ayuda desinteresada en el procesamiento de las muestras.

¡Muchas Gracias!

AUTORIZACIÓN DE TESIS

DR. GILBERTO TENA ALAVEZ

Director General de la Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 CMN La Raza

DR. JUAN CARLOS HINOJOSA CRUZ

Director en Educación e Investigación en Salud
UMAE Hospital Ginecología y Obstetricia No.3 CMN La Raza

DRA. MARIA GUADALUPE VELOZ MARTINEZ

Jefa de la División en Investigación en Salud
UMAE Hospital Ginecología y Obstetricia No.3 CMN La Raza

DRA. ZARELA LIZBETH CHINOLLA ARELLANO

Asesor de tesis
Médico Gineco Obstetra
UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 CMN La Raza

HOJA DE DATOS

Datos del alumno

Dr. Rogelio Robles Morales

Médico Residente de Ginecología y Obstetricia

Hospital de Gineco-Obstetricia N.3 La Raza.

Dom. Av. Vallejo N. 266 y 270 Col. La Raza, Azcapotzalco, D.F.

Tel 65467202 email: rroblesmd@gmail.com

Datos del asesor responsable.

Dra. Zarela Lizbeth Chinolla Arellano

Especialista en Ginecología y Obstetricia

Hospital de Gineco-Obstetricia N.3 La Raza.

Dom. Av. Vallejo N. 266 y 270 Col. La Raza, Azcapotzalco, D.F.

Tel 57245900 Email: zareliz@hotmail.com

Datos del asesor asociado.

QFB. José Alberto Tosky Miranda.

Químico farmacobiólogo.

Laboratorio Privado.

Dom. Calle Tuxpan N. 6 piso 7 Col. Roma, Cuauhtémoc, D.F.

Tel 55647383 Email: lab_andrologia@hotmail.com

Datos de la tesis

“Utilidad de la creatinina en líquido amniótico como indicador de síndrome de distrés respiratorio en hijos de madre diabética, estudio piloto”.

Julio 2014

ÍNDICE

Abreviaturas	1
Resumen.	2
Antecedentes.....	4
Maduración pulmonar fetal y diabetes en el embarazo	4
Utilidad clínica de la creatinina en líquido amniótico para determinar madurez fetal..	5
Justificación	12
Planteamiento del problema	14
Hipótesis de estudio	14
Hipótesis nula	14
Objetivos.....	15
Objetivo General.....	15
Objetivos Específicos	15
Material y métodos	15
Lugar donde se realizará el estudio.....	15
Diseño de la investigación	15
Tipo de Estudio.....	16
Población de estudio	16
Tamaño de la Muestra.....	16
Población de Estudio	17
Criterios de selección	17
Definición de las variables	18
Análisis estadístico	20
Descripción del estudio	21
Aspectos éticos	22
Recursos	22
Recursos Humanos	22
Recursos materiales	22
Recursos financieros	23
Resultados.....	23
Características demográficas de la población estudiadas.....	23
Niveles de creatinina en LA y su relación con Distrés Respiratorio.....	25
Niveles de creatinina y Distrés respiratorio en pacientes sin diabetes.	26
Niveles de creatinina y Distrés respiratorio en pacientes con diabetes.	28
Utilidad diagnóstica de niveles de creatinina en líquido amniótico para SDR	29
Discusión	30
Conclusiones.....	33
Bibliografía.....	35
Anexos	39

Abreviaturas

Abreviatura	Significado
DM	Diabetes mellitus
DMG	Diabetes mellitus gestacional
DM1	Diabetes mellitus tipo 1
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
SDG	Semanas de gestación
FUM	Fecha última de regla
BVM	Bolsillo único vertical mayor
ILA	Índice de líquido amniótico
g	Gramos
mg	Miligramo
mcgr	Microgramo
mg/dl	Miligramo por decilitro
dL	Decilitros
mmHg	Milímetros de mercurio
S	Sensibilidad
E	Especificidad
VPP	Valor Predictivo Positivo

Resumen.

Utilidad de la creatinina en líquido amniótico como indicador de síndrome de distrés respiratorio en hijos de madre diabética, estudio piloto

Antecedentes.

La creatinina en líquido amniótico ha comprobado su utilidad como indicador de madurez fetal, y de forma indirecta como indicador de síndrome de distrés respiratorio. Sin embargo no se ha demostrado si la diabetes en el embarazo pudiera alterar los valores de creatinina en líquido amniótico, y si esto se ve vinculado con las condiciones clínicas del neonato.

Objetivos.

Determinar si existe alguna asociación entre los niveles de creatinina en líquido amniótico, y la aparición de síndrome de distrés respiratorio en el hijo de madre diabética.

Material y métodos.

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, prolectivo, abierto. Incluyendo a pacientes con diagnóstico de diabetes gestacional o pregestacional con embarazos mayores de 34 semanas de gestación por fecha de última menstruación o ultrasonido de 1er trimestre. Se recolectó líquido amniótico para la medición de creatinina y se determinó su correlación como indicador de síndrome de distrés respiratorio, correlacionándolo además con morbilidad perinatal. Se realizó un

análisis estadístico con una fase descriptiva, mediante tendencia central y de dispersión, se analizaron correlaciones mediante el Coeficiente de correlación de Pearson, y por medio de tablas de contingencia y con prueba de chi cuadrada se determinó significancia estadística de las diferencias.

Resultados.

Se analizaron pacientes con diagnóstico de DM sin distinción entre pregestacional o gestacional, independientemente del manejo metabólico (n=20). Se observó que los 2 RN (100%) que presentaron SDR tuvieron niveles de creatinina por debajo de este punto de corte, sin embargo con un total de 7 pacientes con niveles menores al punto de corte. La determinación de los niveles de creatinina en LA como prueba diagnóstica de SDR, presenta una sensibilidad de 100% (0.28–1.0 IC 95%) y una especificidad de 72.2% (0.48-0.48 IC 95%), obteniendo una tasa de falsos negativos de 0, así como VPP 28.6% y un VPN 100%

Conclusiones.

La utilidad de la determinación de creatinina en líquido amniótico como indicador de síndrome de distrés respiratorio no es significativa, pues a pesar de que el 100% de los pacientes con síndrome de distrés respiratorio presentaron niveles de creatinina en líquido amniótico $\leq 1.9\text{mg/dL}$, no todas las pacientes con estos valores de creatinina presentaron SDR, presentando alta sensibilidad con valor predictivo positivo para madurez pulmonar alto, y baja especificidad con valor predictivo negativo bajo.

Antecedentes

Maduración pulmonar fetal y diabetes en el embarazo

Desde hace ya más de 30 años la morbilidad pulmonar en neonatos se ha vinculado a aquellos embarazos complicados con diabetes. Se han reportado un riesgo relativo tan elevado como 23.7 para síndrome de distrés respiratorio. (1)

Actualmente se sugiere que es el descontrol de la diabetes la que aumenta el riesgo de morbilidad neonatal. Esto pudiera comprobarse con algunos estudios que reportan la posibilidad de presentar perfiles de inmadurez pulmonar fetal en amniocentesis comparando pacientes con pobre control de diabetes vs no diabéticas en pacientes de término con un riesgo relativo hasta del 16.5. A su vez han comparado pacientes con adecuado control vs no diabetes con un riesgo relativo tan alto como 3.81 en pacientes de termino, e incluso comparando aquellas con pobre control vs adecuado control de diabetes reportando un riesgo relativo tan alto como 4.33 en pacientes de termino. (2)

Algunos otros autores han comparado el uso de otros marcadores bioquímicos de madurez pulmonar fetal en líquido amniótico como lo son, densidad óptica, cuerpos lamelares, test de Clemens, reportando que no hay diferencia estadística entre pacientes, diabéticas en control, diabéticas en descontrol, y no diabéticas. (3) Y otros han comparado la producción de fosfolípidos en líquido amniótico reportando un índice de lecitina/esfingomielina, y fosfatidilinositol sin cambios en comparación de pacientes con diabetes y embarazo vs no diabéticas, y reportando además

cambios marcados en la producción de fosfatidilglicerol, encontrando que su producción se encuentra retrasada en pacientes con diabetes. (4)

Estos estudios tienen en común el que sólo se evaluaron los componentes bioquímicos de líquido amniótico, sin embargo en ninguno se reporta alguna morbilidad neonatal vinculada con la prematuridad. Por esta razón no podemos afirmar que el perfil de madurez pulmonar fetal en líquido amniótico en las pacientes diabéticas esté vinculado o no con la presencia clínica de la morbilidad neonatal, como el síndrome de distrés respiratorio.

Utilidad clínica de la creatinina en líquido amniótico para determinar madurez fetal

Aunque son múltiples las patologías que se presentan en el hijo de madre diabética, hay algunas otras que se encuentran vinculadas con el nacimiento previo al término de los mismos. Estos tienen mayor relevancia por su calidad de “prevenibles”, el síndrome de distrés respiratorio, mayormente vinculado con el hijo de madre diabética, la enterocolitis necrotizante y la hemorragia intraventricular. (5)

Estas complicaciones se encuentran clasificadas según su tiempo de aparición en las de corto plazo. Su incidencia va desde el 93% para el síndrome de distrés respiratorio, en un 11% para enterocolitis necrotizante y la hemorragia intraventricular severa del 12 al 15%. (6)

Síndrome De Distrés Respiratorio

El síndrome de distrés respiratorio, previamente conocido con enfermedad de la membrana hialina, es la principal causa de complicación respiratoria neonatal. Esta se presenta de forma secundaria a la deficiencia de surfactante. Su presentación se reduce con el aumento de la edad gestacional, se considera que una edad menor a 30 semanas de gestación tiene el mayor riesgo. En general se debe a la inmadurez pulmonar por lo que si no se puede evitar el parto pretérmino, deberá prevenirse o disminuir la severidad de presentación con el uso de corticoesteroides prenatales, administración temprana de surfactante y la aplicación de aire con presión positiva continua. (6) (7)

Sin embargo a pesar de su vínculo con la inmadurez pulmonar, el síndrome de distrés respiratorio queda altamente vinculado con la madre diabética, reportándose en la literatura hasta un riesgo relativo de 23.7. (1) Además existe un vínculo con grado de control metabólico reportándose una mayor incidencia en pacientes con descontrol metabólico en comparación con aquellos en control estricto, aunque en algunos otros este vínculo no se ha comprobado. (2) (3) (4)

Enterocolitis Necrotizante

La enterocolitis necrotizante representa la emergencia gastrointestinal más común en el recién nacido. Es un desorden manifestado por necrosis isquémica en la mucosa intestinal. La prematurez es el factor de riesgo de mayor importancia, hasta el 90% de los casos se presenta en productos pretérmino, esto aparentemente predispuesto por un tracto gastrointestinal inmaduro, un sistema inmune deficiente, y una barrera mucosa inmadura que predisponen a la penetración bacterial y el

sobrecrecimiento bacteriano. (7); (8) En el caso de los productos pretérmino tardío, su incidencia aumenta cuando se encuentra asociada a otros factores de riesgo, como la diabetes gestacional. (9)

Hemorragia Intraventricular

La hemorragia intraventricular es una causa importante de daño cerebral en el producto pretérmino. Esta tiene un impacto negativo directo en el desarrollo neurológico. Aunque la incidencia ha ido en disminución con el paso de los años, continua siendo relevante, sobre todo debido a que la tasa de supervivencia de los nacidos pretérmino es mayor y continúan teniendo riesgo de hemorragia durante el periodo perinatal. Se ve reflejado en meta-análisis sistemáticos que el uso de corticoesteroides prenatales reduce la incidencia de hemorragia intraventricular sin importar el grado de severidad del mismo (Tabla 1), así como la severidad disminuye con el aumento de la edad gestacional. (10) (11)

Tabla 1. Clasificación de la hemorragia interventricular.		
Severidad	Grado	Descripción.
Leve	I	Hemorragia limitada a la matriz germinal, o hemorragia intraventricular menor al 10% del área ventricular
	II	Hemorragia intraventricular en el 10 al 50% del área ventricular
Severa	III	Hemorragia intraventricular que compromete más del 50% del área ventricular, con ventrículos laterales usualmente distendidos
	IV	Con hemorragia parénquimal en cualquier lugar y cantidad.

Mortalidad Perinatal

Todas estas complicaciones se ven involucradas en la mortalidad perinatal. Aunque no identificadas, por si solas los problemas respiratorios incluyendo el síndrome de distrés respiratorio es causal de aproximadamente el 52.2% de las muertes en productos de 22 a 31 semanas de gestación. Dentro de las mismas semanas de gestación, la enterocolitis necrotizante dentro del grupo de causas gastrointestinales, causa de aproximadamente el 4.4% y la hemorragia intraventricular categorizada de forma independiente es causal del 11.7% aproximadamente. (6)· (11)· (12)·

Abordaje de la madurez pulmonar fetal

Actualmente se han reportado por diferentes autores acerca de otros métodos no invasivos para determinar la madurez pulmonar fetal, principalmente a través de flujometría doppler y volúmenes funcionales pulmonares in útero. (13) Sin embargo, continúan en estudio pues presentan un rango de dispersión que hace que sus resultados sean relativamente confiables, pero hace falta mayor evidencia. Es por esto que aún se considera a las pruebas bioquímicas del LA como las pruebas estándar para determinar la probable madurez pulmonar del feto. (13)· (14)

En la etapa prenatal, puede realizarse la evaluación de la madurez pulmonar del feto con diversos métodos bioquímicos, o con la detección de celularidad durante la evaluación de una muestra de líquido amniótico. Entre ellos la relación de lecitina/esfingomielina, Test de Clements (dosificación de fosfolípidos en el líquido

amniótico), densidad óptica, recuento de cuerpos lamelares y la determinación de creatinina entre otros. (15)

Los cuerpos lamelares son estructuras concéntricas que son producidas por los neumocitos tipo II, los cuales son secretados hacia el líquido pulmonar fetal, para posteriormente salir hacerse presentes en el LA. Están estructurados por fosfolípidos, de tamaño muy pequeño, similar al tamaño de las plaquetas, principio por el cual pueden ser cuantificados utilizando un cuantificador comercial de plaquetas. (16) Los intervalos del punto de corte que han reportado diversos autores para determinar madurez pulmonar fetal, oscilan a partir de entre 30,000-50,000/μL. (17)

Se ha reportado una variabilidad como el umbral para una cuantificación de cuerpos lamelares para definir la madurez pulmonar fetal, debido a las diferencias entre la velocidad y la longitud al centrifugar el LA. Sin embargo, una cuantificación igual a las cifras anteriores se correlaciona con madurez pulmonar fetal. Diversos autores han reportado el conteo de cuerpos lamelares con una sensibilidad y valor predictivo negativo entre el 80 y 100%, pero con baja especificidad. (16) Siendo similar a la prueba de índice de Lecitina/ Esfingomielina (L/S) y el fosfatidilglicerol. La ventaja de esta prueba respecto a las previas, radica en que es útil en caso de que la muestra sea contaminada por sangre hemolisada o meconio, sin embargo, los eritrocitos intactos pueden interferir con determinaciones exactas. (16) (18)

Los estudios han demostrado una sensibilidad y especificidad así como el valor predictivo positivo y negativo la han reportado entre 100%, 96%, 70% y 90%

respectivamente. Además de que catalogan esta prueba como rápida y objetiva, realizada casi por cualquier laboratorio. (16) (18)

Dentro de las pruebas que se realizan desde hace muchos años y han permanecido, se encuentra la determinación de la Densidad óptica. Esta prueba se basa en la cuantificación de pigmentos biliares en el líquido amniótico, la cual se ha determinado mediante espectro-fotometría, donde se verifica la absorción de luz a una longitud de onda de 650nm. en el líquido amniótico. (19) El aspecto turbio del líquido es directamente proporcional a la concentración de los fosfolípidos. Si obtenemos un dato de diferencia de densidad óptica mayor a 0.15, asumimos que el feto está maduro. Sin embargo este estudio no se debe evaluar si el líquido amniótico presenta contaminación con sangre o meconio. La sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo y negativo en esta prueba 95%, 70%, 97% y 51% respectivamente. (20)

Creatinina en líquido amniótico para determinar madurez fetal

La concentración de creatinina aumenta en el LA progresivamente durante el embarazo y muestra la evolución de la maduración renal del feto entre las 36 y 37 semanas, los valores promedios en algunas series están entre 1.40 y 1.60 mg/dl. En otras series las concentraciones mayores a 2.0 mg/dl de creatinina en LA sugieren gestaciones de más de 36 semanas o una funcionalidad renal adecuada. Desde los estudios iniciales reportados por Pitkin y Zwirek (1967), (21) Harrison (1973), Posteriormente entre las 38 y 40 SDG puede oscilar entre 2.0 y 2.5 mg/dl. (21) Por lo que se ha utilizado esta medición para determinar la madurez de un feto,

a pesar de que sea indicador específico de la función renal, ya que un índice entre 1.5 - 1.9 mg/dL se asocia a síndrome de dificultad respiratoria, y síndrome de distrés respiratoria (antes Membrana Hialina) en un 50 % a 75% de los RN, con un valor predictivo positivo para madurez fetal de 84%. (22) (23) La relación directa del síndrome de distrés respiratorio es aun imprecisa, sin embargo una serie, el valor de creatinina por debajo del punto de corte se presentó en 5 de los 6 casos de síndrome de distrés respiratorio. (24) En esta prueba igual que el resto en LA se debe considerar que la contaminación con sangre puede cambiar los niveles de creatinina por el contenido adicional de fosfolípidos que aporta el plasma materno; generando falsos positivos para madurez pulmonar. (21) (23) (25) (26) Hasta el momento ninguna prueba antes mencionada se ha establecido como estándar de oro para determinar madurez fetal, sin embargo en el caso de la creatinina, los estudios que se han reportado fueron realizados hace más de 15 años en su mayoría, donde el diseño y el proceso para la determinación bioquímica haya generado información aun no concluyente.

A pesar de que se han determinado nuevas tecnologías como propuestas como prueba de madurez fetal, la factibilidad y los recursos con que se cuentan en diferentes sitios de atención médica la disponibilidad de las mismas es complicada, así como también que los valores predictivos de diagnóstico del resto de las pruebas no difieren entre ellas. (Tabla 2)

Tabla 2. Comparación de pruebas de madurez fetal			
Prueba diagnóstica	Punto de corte	VPP como Prueba madurez pulmonar fetal.	VPN para inmadurez pulmonar fetal
INDICE DE LECITINA/ESFINGOMIELINA	>2.0	95-100%	33-50%
FOSFATIDILGLICEROL	≥0.5	95-100%	23-53%
CUERPOS LAMELARES	50,000	97-98%	29-35%
DENSIDAD OPTICA	≥0.15	97%	51%
CREATININA	2.0	84%	4.2%
Bibliografía.			
- <i>A comparison of the amniotic fluid cytology, lecithin/sphingomyelin ratio and creatinine in predicting fetal maturity at term.</i> O. TYDKN, S. BERGSTROM, G. LINDMARK ET AL. 1981, <i>Acta Obstet Gynecol Scand</i> , Vol. 60, págs. 63-69.			
- <i>The use of the amniotic fluid lecithin/sphingomyelin (L/S) ratio, creatinine concentration and Nile blue sulphate testes, individually and in combination, in the assessment of fetal lung maturity.</i> R. M. ROME, S. C. SIMMONS, MARGARETE BEARNE, ET AL. 1976, <i>British Journal of Obstetrics and Gynaecology</i> , Vol. 83, págs. 441-446.			
- <i>Amniotic fluid OD 650 level and its sensitivity and specificity in prediction of fetal lung maturity.</i> KHAZARDOOST S, SHAFAT DR, SHAFAT M. 2009, <i>Tehran University Medical Journal</i> , Vol. 66, págs. 704-707.			
- <i>Assessment of fetal lung maturity.</i> JONATHAN GILLEN-GOLDSTEIN, MD. ANDREW P MACKENZIE, MD, EDMUND F FUNAI, MD. 2014, en UpToDate. Revision de la literature hasta: May 2014.			

Justificación

La diabetes es un problema en crecimiento, ya que la morbi-mortalidad perinatal en las pacientes embarazadas es elevada, y representa un problema de salud pública. Uno de los principales problemas detectados es el retraso de la madurez pulmonar fetal al nacimiento, asociado a distrés respiratorio que aunado a la inmadurez de otros órganos y tejidos al nacimiento, genera repercusiones propias en el neonato (largas estancias intra-hospitalarias en unidades de cuidados neonatales, enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular, etc.) creando así la necesidad de confirmar la madurez pulmonar del feto con una prueba confiable y accesible, antes de la interrupción del embarazo. Teniendo así, la oportunidad de evaluar la aplicación de esteroides para prevenir dichas complicaciones en las pacientes con embarazo asociado al embarazo. Existen varios métodos diagnósticos para predecir la madurez fetal, entre ellos la determinación de lípidos en líquido amniótico, velocimetría doppler, madurez placentaria y fetometría por

ultrasonido. Sin embargo, el grado de madurez placentaria, fetometría y doppler (el cual no se han establecido puntos de cohorte), son inespecíficos y modificables en pacientes diabéticas, debido a la gran incidencia de productos con tamaño mayor al percentil por la propia enfermedad, cambios anatómicos en el tejido placentario y por lo tanto su interpretación ultrasonográfica y la poca reproducibilidad de estudios hemodinámicos.

En cuanto a la determinación de algunos componentes de líquido amniótico como lo son los lípidos, la relación lecitina/esfingomielina, la densidad óptica, y el conteo de cuerpos lamelares presentan variabilidad según la técnica montada en cada laboratorio, además de no contar con la disponibilidad en todos los hospitales, debido a diferencias de equipo, personal y horarios para la realización de dichas técnicas. Al contrario la determinación de creatinina en líquido amniótico es una prueba rápida y accesible en todo hospital de 2do y tercer nivel con disponibilidad total de horario, que ha probado su validez para evaluar la madurez pulmonar fetal.

Sin embargo, se desconoce si los valores de creatinina en pacientes diabéticas son útiles clínicamente para determinar madurez pulmonar fetal y como indicador de síndrome de distrés respiratorio. Por esta razón consideramos necesario establecer si existe correlación entre los niveles de creatinina en líquido amniótico embarazadas con diabetes y síndrome de distrés respiratorio.

Planteamiento del problema

Existen hasta al momento estudios con pruebas de madurez fetal en líquido amniótico, basadas técnicas previamente descritas. En donde se prueba que los niveles de creatinina aumentan conforme avanza la edad gestacional, llegando a convertirse en una prueba confiable para valorar la madurez pulmonar fetal, sin embargo se desconoce si pudiese presentarse alguna diferencia en las pacientes diabéticas, debido a que no hay estudios que sustenten estas diferencias. Además si este tiene alguna correlación clínica con morbilidad neonatal propias de la prematuridad, principalmente con el síndrome de distrés respiratorio pacientes diabéticas. Es por que surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Existe correlación clínica entre la creatinina en líquido amniótico y la incidencia de síndrome de distrés respiratorio en embarazadas con diabetes?

Hipótesis de estudio

El nivel de creatinina en líquido amniótico es menor en productos de madres diabéticas que presentan síndrome de distrés respiratorio.

Hipótesis nula

El nivel de creatinina en líquido amniótico es igual en productos de madres diabéticas que presentan síndrome de distrés respiratorio y en los que no presentan síndrome de distrés respiratorio.

Objetivos

Objetivo General

Evaluar la utilidad clínica de la creatinina en líquido amniótico como indicador de síndrome de distrés respiratorio en embarazadas con diabetes.

Objetivos Específicos

- Determinar la concentración de creatinina en líquido amniótico en embarazadas de término y de pretérmino tardío con diabetes
- Determinar si existe alguna correlación clínica de los niveles de creatinina en líquido amniótico y la presencia de distrés respiratorio, en embarazadas con diabetes.

Material y métodos

Lugar donde se realizará el estudio

El presente estudio se realizó en la UMAE del Hospital de Gineco-obstetricia No. 3 Dr. Víctor Manuel espinosa de los Reyes Sánchez del CMNR del Instituto Mexicano del Seguro Social La Raza, en los servicios de Obstetricia, Pediatría y Quirófano.

Diseño de la investigación

El diseño es de un estudio piloto, transversal analítico para evaluar la utilidad de creatinina en líquido amniótico como indicador de síndrome de distrés respiratorio,

en embarazos de 34 semanas de gestación o más. Determinando el nivel de creatinina en líquido amniótico obtenido trans-cesárea.

Tipo de Estudio

- Por el control por el investigador: Observacional
- Por la medición de las variables: Transversal
- Por la captación de datos: Prolectivo
- Por la estrategia de intervención: Abierto

Población de estudio

Se incluyeron pacientes con edad gestacional mayor de 34 semanas de gestación por ultrasonido y/o fecha de última menstruación, con diabetes (gestacional y pregestacional) y sin diabetes, en los diferentes servicios del hospital de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Gineco-obstetricia No.3. A quienes se les interrumpió el embarazo vía cesárea, los días en los que se encuentren presentes los investigadores.

Tamaño de la Muestra

Se utilizó un muestreo no probabilístico por conveniencia, que incluyó a las pacientes que cumplieron con criterios de selección, en el periodo de marzo-mayo del 2014, en los días que se encontraron presentes los investigadores.

Población de Estudio

- Mujeres con embarazo de 34 semanas de gestación o más por fecha de última menstruación o ultrasonido de primer trimestre con diagnóstico de diabetes (gestacional o pregestacional).
- Mujeres con embarazo de 34 semanas de gestación o más por fecha de última menstruación o ultrasonido de primer trimestre sin diabetes.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Pacientes con embarazo igual o mayor a 34 semanas de gestación.
- Con diagnóstico de diabetes gestacional o pregestacional.
- Cualquier edad materna

Criterios de exclusión

- Diagnóstico de malformaciones congénitas pulmonares o renales prenatales.
- Recién nacidos que por valoración de Capurro sean de 33.6 semanas o menos.

Criterios de eliminación

- Recién nacido al que se diagnostique malformación congénita pulmonar o renal al nacimiento.

- Que la muestra de líquido amniótico sea contaminada por sangre materna y/o meconio.
- Que no acepten la toma de la muestra.

Definición de las variables

Tabla 3. Definición de las Variables				
VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE Y ESCALA DE MEDICION	FORMA DE CODIFICACION
Embarazo a término	Mayor a 37 semanas de gestacional.	Embarazo mayor de 37 semanas confirmados por valoración de Capurro.	Dependiente Cualitativa Dicotómica	1. Si 2. No
Embarazo de pretérmino tardío	Embarazo de 34.0 a 36.6sdg	Embarazo de 34.0 a 36.6 semanas confirmado por valoración de Capurro.	Dependiente Cualitativa Dicotómica	1. Si 2. No
Diabetes gestacional	Es una alteración de la tolerancia a la glucosa de severidad variable que comienza o es reconocida por primera vez durante el embarazo en curso. La cual tiene criterios diagnósticos. (Anexos)	Se determinó DMG según los criterios diagnósticos descritos (Ver anexos).	Dependiente Cualitativa Dicotómica	1. Si 2. No
Diabetes pregestacional	Alteración de la tolerancia a la glucosa crónica, que se determina antes del embarazo. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Glucosa sérica en ayuno mayor a ≥ 126 mg/dL ▪ Hemoglobina Glucosilada ≥ 6.5 % ▪ Glucosa sérica aleatoria ≥ 200 mg/dL 	Se determinó la DM según los criterios diagnósticos. (Ver anexos)	Dependiente Cualitativa Dicotómica	1. Si 2. No

Síndrome de distrés respiratorio	Se debe a una deficiencia de tensoactivo que origina una menor distensibilidad pulmonar, atelectasias y desajuste V/Q.	Se determinara cuando el pediatra realice este diagnóstico de acuerdo a hallazgos clínicos y signos radiológicos	Dependiente Cualitativa Dicotómica	1. Si 2. No
Hemorragia inter-ventricular	La hemorragia inter-ventricular (HIV) consiste en sangrado de la matriz germinal y las regiones peri-ventriculares del cerebro	Se determinara cuando el pediatra realice este diagnóstico de acuerdo a hallazgos clínicos y por USG	Dependiente Cualitativa Dicotómica	1. Si 2. No
Enterocolitis necrotizante	Enfermedad del RN multifactorial caracterizada por edema, ulceración y necrosis de la mucosa gastro-intestinal y sobre- infección bacteriana de la mucosa.	Se determinara cuando el pediatra realice este diagnóstico de acuerdo a hallazgos clínicos, radiográficos o paraclínicos	Dependiente Cualitativa Dicotómica	1. Si 2. No
Puntaje Silverman y Anderson	Es un examen que valora la función respiratoria de un <u>recién nacido</u> , basado en cinco criterios.	<p>Puntaje que otorga el pediatra para valorar si existe dificultad respiratoria de acuerdo a la presencia de los siguientes signos:</p> <ol style="list-style-type: none"> Movimientos toraco-abdominales <ul style="list-style-type: none"> Rítmicos y regulares = 0 puntos <u>Tórax</u> inmóvil y <u>abdomen</u> en movimiento = 1 punto Tórax y abdomen suben y bajan con discordancia = 2 puntos Tiraje intercostal <ul style="list-style-type: none"> No se aprecia = 0 puntos Discreto = 1 punto Acentuado y constante = 2 puntos Retracción xifoidea <ul style="list-style-type: none"> No se aprecia = 0 puntos Discreta = 1 punto 	Dependiente Cualitativa Ordinal	<ol style="list-style-type: none"> 0 puntos, sin <u>asfixia</u> ni dificultad ad respiratoria. 1 a 3 puntos: leve. 4 a 6 puntos, moderada. 7 a 10 puntos severa.

		<ul style="list-style-type: none"> - Acentuada y constante = 2 puntos 4. Aleteo nasal - No se aprecia = 0 puntos - Discreta = 1 punto - Acentuada y constante = 2 puntos 5. Quejido espiratorio - No se aprecia = 0 puntos - Leve = 1 punto - Acentuada y constante = 2 puntos 		
Puntaje de Apgar	Examen clínico donde se realiza una prueba medida en 5 estándares sobre el recién nacido para obtener una primera valoración simple y clínica del estado general del neonato después del parto.	El recién nacido es evaluado de acuerdo a cinco parámetros <u>fisiológicos</u> simples, que son: Esfuerzo respiratorio, frecuencia cardíaca, tono muscular, reflejos y color de piel. A cada parámetro se le asigna una puntuación entre 0 y 2, sumando las cinco puntuaciones se obtiene el resultado del test, realizándose al minuto y cinco minutos.	Dependiente Cualitativa Ordinal	1.>7 normal 2. 4-6 Compromiso fetal. 3.0-3 Urgencia neonatal

Análisis estadístico

Una vez recolectados los datos y codificados en la hoja de cálculo correspondiente se procedió a su análisis mediante el programa SPSS v. 21.0. Se realizó en una primera fase descriptiva mediante medidas de tendencia central y de dispersión. Se analizaron las características clínicas y demográficas de los dos grupos de tratamiento para establecer la homogeneidad de ambos mediante prueba de *chi cuadrada* para variables cualitativas y *prueba de t de Student* para variables cuantitativas con distribución normal y para aquellas sin normalidad la prueba *U de*

Mann-Whitney. En todos los casos un nivel de significancia estadística alfa menor o igual a 5% ($p \leq 0.05$) y un intervalo de confianza de 95%.

Descripción del estudio

Se identificaron aquellas pacientes con embarazo mayor o igual a 34 semanas de gestación por fecha de última menstruación o ultrasonido de 1er trimestre, programadas para interrupción del embarazo vía cesárea, durante los meses de marzo-mayo del 2014 los días que se encontraron en labores los investigadores. Al cumplir con los criterios de selección se invitó a las paciente a participar en el estudio y se les explicó el mecanismo de toma de muestra y el estudio bioquímico que se realizaría; todo esto descrito en el consentimiento informado (Anexo 1). La carta de consentimiento informado se le otorgó a la paciente para su lectura y firmar en caso de aceptar participar. Durante la realización del procedimiento de cesárea, el cirujano durante la histerotomía previa amniorrexis se obtuvo una muestra de por lo menos 3ml de líquido amniótico por medio de aspiración evitando su contaminación con material hemático. Posterior a la toma se trasladó el líquido amniótico a un tubo estéril de 5ml previamente rotulado con nombre completo y numero de afiliación de la paciente, y se envolvió en papel aluminio para la protección contra la luz. Posteriormente se centrifugó la muestra a 2500 revoluciones por minuto durante 10 minutos y se tomó el sobrenadante, y posteriormente se llevó a cabo la determinación de creatinina por medio de la técnica descrita en el apartado de anexos.

Aspectos éticos

Este estudio se llevó a cabo de acuerdo a los principios éticos que tienen origen en la declaración de Helsinki y serán consistentes con las buenas prácticas clínicas y los requisitos reglamentarios aplicables. El investigador principal se apegará a las disposiciones institucionales y a las de la Ley General de Salud y la norma oficial mexicana del expediente clínico 004-SSA-2012 y las guías de práctica clínica sobre diabetes y embarazo SSA-IMSS. Para ingresar a una paciente al estudio se obtuvo su consentimiento informado por escrito, otorgado libremente por cada paciente y tendrán prioridad sobre los intereses de la ciencia.

Recursos

Recursos Humanos

Se contó con un Investigador principal Médico Residente de la especialidad de Ginecología y Obstetricia, un Investigador responsable y dos Colaboradores Químico Farmacobiólogo (Laboratorio del propio hospital y uno externo) quienes realizaron las mediciones de creatinina.

Recursos materiales

Se contó con los recursos necesarios para llevar a cabo el proyecto.

Recursos financieros

Se realizó el estudio por medio de recursos del hospital, del investigador y colaboradores, no requirió de financiamiento.

Resultados

Características demográficas de la población estudiadas.

Se analizó a la población de estudio en dos grupos. Un grupo de pacientes con diagnóstico de diabetes gestacional o pregestacional y otro sin diabetes en el embarazo y que a su vez cumplieron con los criterios de inclusión de embarazo igual o mayor a 34 semanas de gestación, de cualquier edad materna, y con recién nacidos que por valoración de Capurro sean mayores a 34 semanas. Posterior a verificar los criterios de eliminación (Tabla 4) los grupos se conformaron de 20 hijos de madres diabéticas y 43 hijos de madres no diabéticas.

	Criterios de inclusión	Criterios de Eliminación	Total
Diabetes y embarazo	26 pacientes	- 1 Muestra hemolisada - 5 Muestra contaminada	20 pacientes.
Sin diabetes y embarazo	52 pacientes	- 1 Capurro \leq 33.6SDG - 1 Malformación renal - 3 Muestra hemolisada - 4 Muestra contaminada	43 pacientes

La población total de estudio presentó un mínimo de 16 y máximo de 52 años de edad, con una media de 31.3 ± 7.1 con diferencia estadísticamente significativa en su análisis por grupo (Tabla 5). Se trató de pacientes con 2.14 ± 1.1 gestas y $1.57 \pm .73$ cesáreas como media incluyendo la cesárea en la cual se realizó la toma de muestra. Se presentó una edad gestacional con una media de 38.1 ± 1.3 , con una talla de 49.95 ± 2.6 cm como media, un peso de 3133.49 ± 515.8 g como media notando que no hay diferencia significativa por grupos en cuanto a peso y a talla (Tabla 5).

Tabla 5. Características generales de la paciente estudiadas por grupo.				
Variable	Total	Sin DM (n=43)	Con DM (n=20)	Valor de P
Edad materna (años) media \pm DE	31.3 ± 7.1	29.9 ± 6.48	34.2 ± 7.1	* 0.035
Edad gestacional amenorrea (SDG) media \pm DE	38.1 ± 1.37	38.2 ± 1.8	37.8 ± 1.8	*0.221
Edad gestacional capurro (SDG) media \pm DE	38.1 ± 1.5	38.1 ± 1.8	37.5 ± 1.2	**0.017
Peso del RN (grs) media \pm DE	3133.5 ± 515.8	2943.1 ± 541	3457.5 ± 417	*0.001
Talla (cm) media \pm DE	49.9 ± 2.7	49.3 ± 3.0	50.9 ± 2.2	*0.056
Apgar Minuto 1 media \pm DE	7.6 ± 0.98	7.6 ± 0.6	7.4 ± 1.3	*0.189
Apgar Minuto 5 media \pm DE	8.8 ± 0.54	8.7 ± 0.45	8.3 ± 2.02	*0.144
Silverman Minuto 1 media \pm DE	< 1.0	< 1.0	<1.0	*0.762
Género del RN	F: 31 M: 32	F: 26 M: 17	F: 5 M: 15	.009

*Prueba T student, ** U de Mann-Whitney

En la valoración inicial del recién nacido se encontró una media de calificación por Capurro de 38.08 ± 1.52 con diferencia estadísticamente significativa por grupos (Tabla 5). Con diagnóstico de 5 casos de síndrome de distrés respiratorio, 1 de

hemorragia interventricular, 1 de enterocolitis necrotizante. En la valoración integral del recién nacido por Apgar encontramos al minuto 1 caso de urgencia neonatal y 5 de compromiso fetal y 57 casos de estado normal, y al minuto 5 un solo caso de compromiso fetal y 62 calificaciones en rango de normalidad.

En la valoración de Silverman-Anderson al minuto de vida se presentaron 12 casos de dificultad respiratoria leve y 51 casos en rango de normalidad, y al minuto 5 encontramos 24 casos de dificultad respiratoria leve y 39 casos normales. En ninguna de estas evaluaciones del recién nacido se encontraron diferencias significativas por grupo (Tabla 5).

Niveles de creatinina en LA y su relación con Distrés Respiratorio.

Realizando una tabulación cruzada para las pacientes del estudio, se observó que del total de pacientes estudiadas (n=63) y utilizando un punto de corte de creatinina en LA menor a 1.9mg/dL para determinar datos indirectos de inmadurez y riesgo de SDR, se observó que los RN que presentaron SDR todos tuvieron niveles de creatinina por debajo del punto de corte, considerando la población total de pacientes con DM y sin DM. (Tabla 4)

Tabla 6. Niveles de creatinina usando 1.9 mg/dL como punto de corte para SDR				
		Distrés Respiratorio		Total
		No	Si	
Niveles de Creatinina en LA	≤ 1.9 MG/DL	26	5	31
	≥ 2.0 MG/DL	32	0	32
Total		58	5	63

Utilizando el paquete estadístico XLSTAT 2014.4.02, confirmamos los cálculos, además se determinó la razón de verosimilitud positiva, la razón de verosimilitud negativa y los IC a 95% en el total de las pacientes sin distinción enfermedad por DM. Donde se determinaron un total de 31 pacientes con niveles de creatinina por debajo de 1.9 mg/dL, de ellas, solo 5 RN presentaron datos clínicos de SDR.

El rendimiento de la determinación de los niveles de creatinina en LA como prueba diagnóstica de SDR, presentan una sensibilidad de 100% (0.5–1.0 IC 95%) y una especificidad de 42% (0.42-0.62 IC 95%), obteniendo una tasa de falsos negativos de 0. (Tabla 7)

Tabla 7. Total de la población de estudio.			
		Intervalos de confianza 95%	
Estadística	%	Límite inferior	Límite superior
Bien clasificados	58.7	0.466	0.709
Mal clasificados	41.3	0.291	0.534
Sensibilidad	100.0	0.506	1.000
Especificidad	55.2	0.425	0.672
Tasa de falsos positivos	44.8	0.324	0.572
Tasa de falsos negativos	0.000	0.000	0.000
Prevalencia	07.9	0.013	0.146
VPP (valor Predictivo Positivo)	16.1	0.032	0.291
VPN (Valor Predictivo Negativo)	100.0	1.000	1.000
LR+ (razón de verosimilitud positiva)	2.231	1.677	2.968
LR- (razón de verosimilitud negativa)	0.000		

Niveles de creatinina y Distrés respiratorio en pacientes sin diabetes.

En las pacientes sin DM estudiadas (n=43), utilizando el punto de corte de 1.9mg/dL (como prueba positiva para determinar datos indirectos de inmadurez y riesgo de

SDR), se observó que los 3 RN presentaron SDR tuvieron niveles de creatinina por debajo de este punto de corte, siendo un total de 24 de 43 pacientes quienes tuvieron niveles de creatinina menor 1.9 mg/dL. (Tabla 8)

Tabla 8. Población sin DM. Niveles de creatinina usando 1.9 mg/dL como punto de corte para SDR

		Distrés Respiratorio		Total
		Si	No	
Niveles de Creatinina en LA	≤ 1.9 MG/DL	3	21	24
	≥ 2.0 MG/DL	0	19	19
Total		3	40	43

En cuanto a las pacientes sin DM se registró un total de 43 pacientes, donde el rendimiento de la determinación de los niveles de creatinina en LA como prueba diagnóstica de SDR, presentan una sensibilidad de 100% (0.38–1.0 IC 95%) y una especificidad de 47.5% (0.33-0.62 IC 95%), obteniendo una tasa de falsos negativos de 0. (Tabla 9)

Tabla 9. Población sin DM

Estadística	%	Intervalo de confianza 95%	
		Límite inferior (95%)	Límite superior (95%)
Bien clasificados	51.2	0.362	0.661
Mal clasificados	48.8	0.339	0.638
Sensibilidad	100	0.380	1.000
Especificidad	47.5	0.330	0.625
Tasa de falsos positivos	52.5	0.377	0.673
Tasa de falsos negativos	0.000	0.000	0.000
Prevalencia	07.0	0.000	0.146
VPP (valor Predictivo Positivo)	12.5	0.000	0.257
VPN (Valor Predictivo Negativo)	100.0	1.000	1.000
LR+ (razón de verosimilitud positiva)	1.905	1.418	2.558
LR- (razón de verosimilitud negativa)	0.000		

Niveles de creatinina y Distrés respiratorio en pacientes con diabetes.

Se reclutó para el estudio pacientes con diagnóstico de DM sin distinción de pregestacional y gestacional, independientemente del manejo metabólico (n=20), se observó que los 2 RN (100%) de los RN que presentaron SDR tuvieron niveles de creatinina por debajo de este punto de corte. Con un total de 7 pacientes con niveles menores al punto de corte (Tabla 10).

Tabla 9. Niveles de creatinina usando 1.9 mg/dL en pacientes con DM

		Distrés Respiratorio		Total
		Si	No	
Niveles de Creatinina en LA	≤ 1.9 MG/DL	2	5	7
	≥ 2.0 MG/DL	0	13	13
Total		2	18	20

El grupo de pacientes con DM (n=20) mostró que el rendimiento de la determinación de los niveles de creatinina en LA como prueba diagnóstica de SDR, presentan una sensibilidad de 100% (0.28–1.0 IC 95%) y una especificidad de 72.2% (0.48-0.48 IC 95%), obteniendo una tasa de falsos negativos de 0, así como VPP 28.6% y un VPN 100%. (Tabla 11)

Tabla 11. Población con DM (Pregestacional y Gestacional)

Estadística	%	Límite inferior (95%)	Límite superior (95%)
Bien clasificados	75.0	0.560	0.940
Mal clasificados	25.0	0.060	0.440
Sensibilidad	100.0	0.289	1.000
Especificidad	72.2	0.487	0.876
Tasa de falsos positivos	27.8	0.091	0.465
Tasa de falsos negativos	0.000	0.000	0.000
Prevalencia	100.0	0.000	0.231
VPP (valor Predictivo Positivo)	28.6	0.000	0.620
VPN (Valor Predictivo Negativo)	100.0	1.000	1.000
LR+ (razón de verosimilitud positiva)TVP	3.600	1.709	7.582
LR- (razón de verosimilitud negativa)TVN	0.000		

Utilidad diagnóstica de niveles de creatinina en líquido amniótico para Síndrome de Distrés Respiratorio

Por lo que sugieren los resultados del estudio piloto que esta prueba es muy sensible y muy útil cuando su resultado es negativo, es decir, cuando la creatinina en LA es igual o mayor a 2 mg/dl se puede presumir que el producto no desarrollara SDR. Sin embargo, la especificidad es muy baja sobre todo en las pacientes sin DM que es de tan solo el 45%, con un VPP de tan solo 12.5%. (Tabla 12).

PACIENTES	NIVELES		SDR		Total
			No	Si	
DIABETES	Creatinina	≤1.9 mg/dL	5	2	7
		≥ 2.0mg/dL	13	0	13
	Total		18	2	20
SIN DIABETES	Creatinina	≤1.9 mg/dL	21	3	24
		≥ 2.0mg/dL	19	0	19
	Total		40	3	43
TOTAL	Creatinina	≤1.9 mg/dL	26	5	31
		≥ 2.0mg/dL	32	0	32
	Total		58	5	63

Frecuencia de SDR entre hijos de madres con DM y sin DM

Se determinó con la prueba de Chi cuadrada de tendencia lineal la frecuencia entre los hijos de madre con DM y los hijos de madres sin DM, donde el porcentaje de SDR fue mayor (10%) en hijos de madres con DM, que en hijos de madres sin DM (7%), pero con un valor de p sin significancia estadística al compararlos. Obteniendo un OR de 1.0 para SDR en hijos de madres con DM. (Tabla 13).

	SDR n (%)	Sin SDR (5)	Odds Ratio
DM	2 (10)	18 (90)	1.000
Sin DM	3 (7)	40 (93)	0.675
Valor p	0.666	58	
Prueba de Chi cuadrada de tendencia lineal			

Discusión

La diabetes, es una de las patologías que afectan comúnmente al embarazo, reportándose con una prevalencia del 18% a nivel internacional, con algunas variantes según grupos étnicos y raciales. Aunado a las complicaciones propias de la diabetes en la madre, se reportan múltiples complicaciones en el hijo de madre diabética como la macrosomía y el peso grande para edad gestacional, trauma fetal al nacimiento, mortalidad perinatal, y complicaciones metabólicas y respiratorias al nacimiento. (27) El síndrome de distrés respiratorio es la patología pulmonar fetal mayormente asociada al hijo de madre diabética. Con estudios que reportan esta asociación desde hace más de 30 años, estimándose un riesgo relativo como factor independiente en población general de 23.7 (1).

Con el advenimiento de nuevos protocolos de manejo para la paciente con diabetes en el embarazo, se demostró que existe una asociación directa entre el control glicémico y la incidencia de síndrome de distrés respiratorio en pacientes con adecuado control glicémico vs madres sin diabetes generándose un riesgo relativo de 3.81 agregándose un riesgo relativo de 4.33 en comparación con las de pobre control. (2).

En este estudio se encontró una asociación mayor del síndrome de distrés respiratorio a diabetes, presentándose en el 10% de los hijos de madres diabéticas y solo en el 7% de los hijos de madres sin diabetes. Esto sin diferencia estadística significativa probablemente porque al tratarse de pacientes manejadas en 3er nivel con acceso a manejo especializado en base a requerimientos de insulina y dieta hablamos de pacientes con un control glicémico adecuado durante el embarazo al

parecer. Sin embargo, se encontró que existió una edad gestacional por Capurro menor en los hijos de madres con DM promedio 37.2 SDG, pero con un peso al nacimiento mayor. Por lo que podría explicar que en las pacientes con DM tendrán un riesgo mayor de presentar la interrupción del embarazo a menor edad gestacional con mayor riesgo de SDR sin tener posible relación por la propia enfermedad como se ha descrito en la literatura.

La determinación de la madurez pulmonar fetal, continúa siendo uno de los retos más grandes en la práctica de la obstetricia. El valor social y médico que tiene el poder predecir que el producto presentará una patología pulmonar es invaluable. Ya que el pulmón es uno de los últimos órganos fetales en adquirir una madurez estructural y funcional, el acercamiento a la madurez pulmonar fetal cobra importancia a la hora de decidir el momento apropiado para la interrupción iatrogénica de un embarazo. (28) Actualmente los existen algunos marcadores bioquímicos en líquido amniótico, que han demostrado en la literatura universal su valía, por su asociación con la madurez pulmonar fetal. El conteo de cuerpos lamelares, el índice Lecitina/esfingomielina, el fosfatidilglicerol, y la densidad óptica, son algunos de los mencionados, teniendo en común la dificultad de su realización, ya sea porque requiere de personal capacitado, preparación específica de la muestra, o equipo especial. Además de la dificultad en su realización, estas pruebas han demostrado en múltiples estudios que son de utilidad para la identificar madurez pulmonar fetal, sin embargo son pobres indicadores de síndrome de distrés respiratorio (Tabla 2). (28)

La medición de la creatinina en líquido amniótico es una prueba ampliamente accesible en cualquier laboratorio, y sin importar la institución, ya que la técnica laboratorio no difiere de la cuantificación de creatinina en suero (Anexo 4). En nuestro estudio, al igual que la literatura internacional, la cuantificación de creatinina en líquido amniótico confirma su utilidad como indicador madurez pulmonar fetal, ya que encontramos que en el 100% de los hijos de madres incluidas en el protocolo, que obtuvieron niveles igual o por encima del punto de corte (≥ 2.0 mg/dL) no se presentó el síndrome de distrés respiratorio.

En cuanto a la utilidad de los niveles de creatinina en líquido amniótico como indicador de síndrome de distrés respiratorio, solo se había analizado de forma secundaria sin sustento analítico y/o estadístico. (24) En la población total de pacientes, se observó que los niveles de creatinina del 100% de los recién nacidos que presentaron síndrome de distrés respiratorio se encontraban en el rango sugerido por los investigadores, como punto de corte (≤ 1.9 mg/dL), indicativo para síndrome de distrés respiratorio. Por medio de los análisis estadísticos previamente descritos se determinó una sensibilidad del 100% (0.5 – 1.0 IC 95%) con una baja especificidad de 42% (0.42 – 0.62 IC 95%) con una tasa de falsos negativos de 0 en la población total del estudio.

En este estudio piloto se pretende analizar la utilidad de los niveles de creatinina menores o iguales a 1.9mg/dL, como indicador para síndrome de distrés respiratorio en hijos de madres diabéticas. Encontramos que en los hijos de madre diabéticas

el 28.7% de las pacientes con niveles por debajo del punto de corte presentaron SDR, y el 71.4% de las pacientes por debajo del punto de corte no lo presentaron. En cuanto a las pacientes no diabéticas el solo el 12.5% de las pacientes con valores de creatinina por debajo del punto de corte presentaron SDR y el 86.5% no lo presentaron. (Tabla 12)

En cuanto a la evaluación de las variables analizadas, se encontró que la calificación de Apgar, Silverman-Anderson, la incidencia de enterocolitis necrotizante y hemorragia intraventricular, no tienen correlación con ninguno de los grupos, ni asociación con los niveles de creatinina en líquido amniótico.

Tabla 11. Valores de la creatina en LA como prueba diagnóstica de SDR						
Población	Sensibilidad %	Especificidad %	VPP %	VPN %	TVP %	TVN %
	(IC 95%)	(IC 95%)	(IC 95%)	(IC 95%)	(IC 95%)	(IC 95%)
Total	100%	55.2	16	100		
DM	100%	72%	28%	100%	28.6	100
SIN DM	100%	47.5%	12.5%	100%	12.5	100

Conclusiones

El análisis de los resultados de este estudio piloto reflejan que la prueba es muy útil y altamente sensible cuando el resultado es negativo, traduciéndose esto en que si los niveles de creatinina se encuentra ≥ 2.0 mg/dL la posibilidad de que presente síndrome de distrés respiratoria es casi nula.

Sin embargo su uso como indicador de síndrome de distrés respiratorio no es tan claro, pues a pesar de que el 100% de los pacientes con síndrome de distrés respiratorio presentaron niveles de creatinina en líquido amniótico $\leq 1.9\text{mg/dL}$, no todas las pacientes con estos valores de creatinina presentaron SDR, expresado por una especificidad baja sobre todo en hijos de madres no diabéticas.

Es indudable que al obtener una muestra estadísticamente significativa estas dudas pudieran aclararse, tal parece que los niveles de creatinina en líquido amniótico tendrá la misma aplicación clínica que los demás marcadores bioquímicos utilizados en líquido amniótico, es decir, alta sensibilidad con valor predictivo positivo para madurez pulmonar alto, y baja especificidad con valor predictivo positivo para inmadurez baja.

Bibliografía

1. **MARIE F. ROBERT, RAYMOND K. NEFF, JOHN P. HUBBELL, ET AL.** "*Association between Maternal Diabetes and the Respiratory-Distress Syndrome in the Newborn*". N Engl J Med, Vol. 294, pp. 357-360, 1976.
2. **JEANNA M. PIPER, MD, AND ODED LANGER, MD.** "*Does maternal diabetes delay fetal pulmonary maturity?*" Am J Obstet Gynecol, Vol. 168, pp. 783-786, 1993.
3. **ANA KARINA CRISTIUMA DE LUCA, CRISTIANE YOSHIE NAKAZAWA2, BEATRIZ CAMARGO AZEVEDO, ET AL.** "*Influence of glycemic control on fetal lung maturity in gestations affected by diabetes or mild hyperglycemia*". Acta Obstetricia et Gynecologica, Vol. 88, pp. 1036-1040, 2009.
4. **THOMAS R. MOORE, MD.** "*A comparison of amniotic fluid fetal pulmonary phospholipids in normal and diabetic pregnancy*". Am J Obstet Gynecol, Vol. 186, pp. 641-650, 2002.
5. **OLSON EB, HARTILNE JV, SCHNEIDER JM, ET AL.** "*The use of Amniotic fluid bubble stability, L/S ratio, and creatinine concentration in the assessment of fetal maturity*". Am J Obstet Gynecol, Vol. 122, pp. 755-760, 1975.
6. **CHARLES J LOCKWOOD, MD.** "*Overview of preterm labor and birth*". En: *UpToDate*. [Online] Abril 04, 2014. [Cited: Abril 10, 2014.]
7. **FIRAS SAKER MD, RICHARD MARTIN, MD.** "*Prevention and treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants*". En: *UpToDate*. [Online] Febrero 20, 2014. [Cited: Abril 15, 2014.]
8. **GEORGE T MAND, MD.** "*Short-term complications of the premature infant*". En: *UpToDate*. [Online] Abril 15, 2014. [Cited: Abril 15, 2014.]

9. **MS SHEILA M GEPHART, DR. JACQUELINE M. MCGRATH, DR JUDITH A. EFFKEN, ET AL.** *"Necrotizing Enterocolitis Risk: State of the Science"*. Adv Neonatal Care, Vol. 12, pp. 77-89, 2012.
10. **SCHANLER, RICHARD J.** *"Pathology and pathogenesis of necrotizing enterocolitis in newborns"*. En: UpToDate. [Online] Agosto 15, 2013. [Cited: Abril 15, 2014.]
11. **LISA M ADCOCK, MD.** *"Management and complications of intraventricular hemorrhage in the newborn"*. En: UpToDate. [Online] Abril 03, 2014. [Cited: Abril 15, 2014.]
12. **CORCHIA C, FERRANTE P, DA FRÉ M, ET AL.** *"Cause-Specific Mortality of Very Preterm Infants and Antenatal Events"*. J Pediatr, Vol. 162, pp. 1125-1132, 2013.
13. **COBO T, BONET-CARNE E, MARTÍNEZ-TERRÓN M, ET AL.** *"Feasibility and reproducibility of fetal lung texture analysis by automatic quantitative ultrasound analysis and correlation with gestational age"*. Fetal Diagn Ther, Vol. 31, pp. 230-236, 2012.
14. **PALACIO M, COBO T, MARTÍNEZ-TERRÓN M, ET AL.** *"Performance of an automatic quantitative ultrasound analysis of the fetal lung to predict fetal lung maturity"*. Am J Obstet Gynecol, Vol. 207, pp. 504 e1-5, 2012.
15. **LEE J, PARK JS, NORWITZ ER, ET AL.** *"Identification and characterization of proteins in amniotic fluid that are differentially expressed before and after antenatal corticosteroid administration"*. Am J Obstet Gynecol, Vol. 202, pp. 388 e1-10, 2010.

16. **STIMAC T, PETROVIC O, KRAJINA P, ET AL.** "*Fetal lung maturity and lamellar body count*". International Journal of Gynecology & Obstetrics, Vol. 119, p. s716, 2012.
17. **KHAZARDOOST S, YAHYAZADEH H, BORNA S, ET AL.** "*Amniotic fluid lamellar body count and its sensitivity and specificity in evaluating of fetal lung maturity*". Journal of Obstetrics and Gynaecology, Vol. 25, pp. 257-259, 2005.
18. **PIAZZE JJ, MARANGHI L, CEREKJA A, ET AL.** "*Amniotic fluid lamellar body counts for the determination of fetal lung maturity: an update*". Journal of Perinatal Medicine, Vol. 33, pp. 156-160, 2005.
19. **MOODLEY S, LIU JH, CHERIKS RC, MILLER RK, MERRIT TA, ET AL.** "*Fetal pulmonary maturity: Relationship between optical density (650 nm) to the lecithin/sphingomyelin ratio and phosphatidylglycerol in amniotic fluid*". International Journal of Gynecology & Obstetrics, Vol. 21, pp. 199-203, 1983.
20. **KHAZARDOOST S, SHAFAT DR, SHAFAT M.** "*Amniotic fluid OD 650 level and its sensitivity and specificity in prediction of fetal lung maturity*". Tehran University Medical Journal, Vol. 66, pp. 704-707, 2009.
21. **HARRISON, R.** "*Amniotic fluid creatinina levels in the normotensive and pre-eclamptic patient*". The Journal of Obstetrics and Gyneacology of the British Commonwealth, Vol. 1973, pp. 338-339, 1973.
22. **O. TYDKN, S. BERGSTROM, G. LINDMARK ET AL.** "*A comparison of the amniotid fluid cytology, lecithun/sphingomyelin ratio and creatinine in predicting fetal maturity at term*". Acta Obstet Gynecol Scand, Vol. 60, pp. 63-69, 1981.
23. **HODARI AA, MARIONA F, HOULIHAN R, ET AL.** "*Creatinine Transport in the Maternal-Fetal Complex*". Obstet Gynecol, Vol. 41, pp. 47-55, 1973.

24. **R. M. ROME, S. C. SIMMONS, MARGARETE BEARNE, ET AL.** "*The use of the amniotic fluid lecithin/sphingomyelin (L/S) ratio, creatinine concentration and Nile blue sulphate testes, individually and in combination, in the assessment of fetal lung maturity*". *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, Vol. 83, pp. 441-446, 1976.
25. **WILLIAMS LH, MAILHOT EA, HENSLEIGH PA.** "*Elevated Amniotic Fluid Creatinine*". *Obstet Gynecol*, Vol. 57, pp. 2S-5S, 1981.
26. **BEGNEAUD WP, HAWES TP, MICKAL A.** "*Amniotic Fluid Creatinine for prediction of fetal maturity*". *Obstet Gynecol*, Vol. 34, pp. 7-13, 1969.
27. **DONALD R. COUSTAN, LOIS JOVANOVIĆ.** "*Diabetes mellitus in pregnancy: Screening and diagnosis*". *En: Uptodate*. [Online] Marzo 07, 2014. [Cited: Junio 20, 2014.]
28. **JONATHAN GUILLEN-GOLDSTEIN, ANDREW P MACKENZIE, EDMUND F FUNAI.** "*Assessment of fetal lung maturity*". *En: Uptodate*. [Online] Febrero 11, 2014. [Cited: Junio 20, 2014.]

Anexos

Anexo 1: Consentimiento informado.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"
HOSPITAL DE GINECOOBSTETRICIA NUM. 3

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EXTRACCION DE LÍQUIDO AMNIOTICO

México, D.F. a..... del mes de.....de 2014

Nombre de la paciente: _____

No. Afiliación: _____

Información general: Se me ha explicado sobre el estudio en el que se me propone participar, que consiste en realizar pruebas de madurez pulmonar de mi bebé por medio del estudio del líquido amniótico, y dar seguimiento a su evolución en los primeros días de vida. La muestra de líquido amniótico se tomará durante el procedimiento quirúrgico de cesárea por medio de aspiración. El tipo de anestesia requerida para el procedimiento de cesárea, será indicada por el anesthesiólogo.

En qué consiste la toma de muestra: Se me ha explicado que la toma de muestra de mi líquido amniótico será durante la realización de mi cesárea, y consiste en tomar un aproximado de 3 a 5ml líquido amniótico que equivale a más o menos una cucharada, por medio de aspiración y para su estudio posterior, justo antes de que nazca mi bebe, y una vez abierto mi útero, y se me explica que el líquido amniótico al nacer al bebe no tiene utilidad y es desechado por lo que no afectara a mi bebe la toma de líquido antes de que nazca; También se me ha explicado que la técnica puede fracasar por no conseguir la extracción de líquido o en caso de ser cesárea urgente y por beneficio mío y de mi bebé no se tome la muestra. La muestra de líquido amniótico solo nos informara de la presencia o no de madurez fetal y no sirve para el diagnóstico de alguna enfermedad.

Riesgos de la toma de muestra: La técnica de toma de la muestra no presenta ningún riesgo agregado al procedimiento de cesárea, sin embargo a pesar de la adecuada elección de la técnica y su correcta realización, pueden presentarse efectos indeseables, o inesperados, por lo que de presentarse alguna complicación el cirujano e investigador tomaran la decisión de no tomar la muestra. Además se le unen aquellos incidentes comunes derivados de toda intervención de cesárea que puedan afectar los órganos y sistemas ya que ningún procedimiento invasivo está absolutamente exento de contingencias importantes, incluyendo el de mortalidad, sin embargo la posibilidad es bastante infrecuente. De cualquier forma si ocurriera una complicación o evento inesperado, debe saber que todos los medios técnicos de esta unidad médica de alta especialización están disponibles para intentar solucionarlos, los que en caso de ser necesarios yo autorizo en este mismo documento realicen las medidas consideradas para la resolución de cualquier incidente, aceptando así la libertad prescriptiva de los médicos tratantes.

Compensación: Entiendo que no recibiré compensación de ningún tipo por participar en el estudio, así como no tendrá ningún costo las pruebas que se realicen con la muestra de líquido amniótico que done.

Confidencialidad: Comprendo que los resultados en caso de ser relevantes en mi padecimiento se me darán a conocer a la brevedad posible. Las pruebas se discutirán conmigo y será confidencial conforme lo señala la ley.

La participación es voluntaria: Me han explicado que la participación en este estudio es voluntaria. Si decido abandonar el estudio, esto no será obstáculo para ningún tratamiento que esté recibiendo o tenga que recibir, y no afectará mis consultas médicas actuales o futuras en los servicios médicos que ofrece el IMSS.

Estoy satisfecha con la información recibida, he podido formular toda clase de preguntas que he creído conveniente y me han aclarado todas las dudas planteadas.

En consecuencia yo..... doy mi consentimiento para la realización de estudio de madurez pulmonar en líquido amniótico.

Firma de la paciente

Nombre completo y Firma del médico

Nombre del representante legal en caso de incapacidad de la paciente, con indicación del carácter con el que interviene (esposo, padre, madre, tutor, etc.)

.....

Firma del representante legal

TESTIGO 1: TESTIGO 2:.....

Nombre completo y firma de dos testigos.

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Con fecha Revoco el consentimiento prestado y no deseo proseguir con la realización de estudio de madurez pulmonar en líquido amniótico, procedimiento que doy con esta fecha por finalizado.

Firma de la paciente

Firma del médico

Nombre del representante legal en caso de incapacidad de la paciente, con indicación del carácter con el que interviene (esposo, padre, madre, tutor, etc.)

.....

Firma del representante legal

TESTIGO 1:..... TESTIGO 2:.....

Nombre completo y firma de dos testigos.

Anexo 2: Hoja de captura de datos

DATOS DE LA PACIENTE

Código		Fecha	
Nombre		Afiliación	
Edad		G P A C	
SDG X FUR		SDG x Capurro	
DATOS DE LA MUESTRA			

Características de líquido	Claro	Claro grumoso	Meconio
Líquido amniótico	ILA	Pool (Chamberlain)	
Membranas	Integras	Rotas	
Creatinina			
DATOS DEL EMBARAZO			
Esquema esteriodes	Si	No	Latencia completa
EHIE	Si	No	Tipo
DMG Dm2	Manejo		
RCIU	Si	No	
APP			
Sufrimiento fetal			
Otras			
DATOS GENERALES DEL RN			
SEXO		PESO	
CAPURRO		TALLA	
LÍQUIDO AMNIÓTICO		PLACENTA	
MALFORMACIONES			
CONDICIONES FETALES	AL NACIMIENTO	24 HRS	72HRS
APGAR			
SILVERMAN			
ADMON F. SURFACTANTE			
ENTEROCOLITIS			
S.D. R.			
HEMORRAGIA I-VENT.			
ENTEROCOLITIS			
OTRAS			

Anexo 3. Glosario

Criterios diagnósticos de Diabetes gestacional

- Cuando la embarazada presenta dos o más glucemias en ayunas iguales o superiores a 100mg/dl (5.5 mmol/L) (ayuno de 8 horas).
- Valor de la glucosa plasmática a los 120 minutos de la CTG mayor a 140mg/dL (7.8 mmol/L) o más.
- De 24 a 28SDG Curva de tolerancia a la glucosa con 75g de glucosa oral. En ayuno: ≥ 92 mg/dL. O a la hora: ≥ 180 mg/dL. O a las dos horas: ≥ 153 mg/dL (IADPSG 2010)

Anexo 4. Método clorimétrico para la determinación de creatinina en suero o desproteinización.

Fundamentos del método:

El método se basa en la reacción de Jaffé, aprovechándose el ácido pícrico como desproteinizante. Se mide fotocolorimétricamente a 510 nm. La absorbancia del cromógeno formado por la reacción entre la creatinina y el picrato alcalino previa desproteinización con ácido pícrico.

Metodología:

En un tubo de centrifuga colocar 0.75 mL de líquido amniótico y 3.75 mL de ácido pícrico. Mezclar por inversión, dejar reposar durante 10 minutos y centrifugar de 5 – 7 minutos a 3000 rpm.

Reacción de color

	Blanco	Standard	Desprot. Suero	Orina (dll.)
Desprot.	---	---	3.0 ml	---
Standard	---	0.50 ml	---	---
H ₂ O dest.	1.25 ml	0.75 ml	---	0.75 ml
Orina dll.	---	---	---	0.50 ml
Ac. Pícnico	1.75 ml	1.75 ml	---	1.75 ml
Sol. NaOH	0.50 ml	0.50 ml	0.50 ml	0.50 ml

Mezclar por inversión y dejar los tubos a 25 °C durante 20 minutos. Leer en espectrofotómetro en las siguientes condiciones:
- Long. de onda: 510 nm o filtro verde (500-540).
- Cero de absorbancia: agua destilada.

Nota: Puede trabajarse si se desea con menor cantidad de muestra;
y mantener una relación de 1:6

Cálculo de resultados:

$$\text{creatinina mg/l} = 20 \text{ mg/l} \cdot \frac{\text{Amuestra}}{\text{Astandard}}$$
$$\text{creatinina } \mu\text{mol/l} = 177 \text{ } \mu\text{mol/l} \cdot \frac{\text{Amuestra}}{\text{Astandard}}$$

Observaciones:

- La reacción es altamente sensible a la temperatura; por lo cual, debe mantenerse lo más cercana posible a 25°C
- Puede observarse escasas partículas en el sobrenadante posterior a la desproteinización las cuales no interfieren en la determinación.