

11217
1357
209 ✓



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

"ACTIVIDAD TROMBOPLASTICA EN EL LIQUIDO AMNIOTICO COMO INDICE DE MADUREZ PULMONAR"

REALIZADO EN EL HOSPITAL CENTRAL NORTE DE
CONCENTRACION NACIONAL DE PETROLEOS
MEXICANOS

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN GINECOOBSTETRICIA
P R E S E N T A :
DR. RAFAEL NUÑEZ RAMIREZ

ASESOR:
DR. VICTOR MANUEL VAZQUEZ ZARATE



MEXICO, D. F.

1988

Vobis
(Signature)

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis 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.

I N D I C E

	Páginas
INTRODUCCION	1 - 3
MADUREZ FETAL	3 - 4
DESARROLLO PULMONA FETAL	4 - 7
METODOS PARA DETERMINAR MADUREZ FETAL	7 -15
OBEJTIVO	16
MATERIAL Y METODOS	16-22
RESULTADOS	23
DISCUSION	24-27
CONCLUSIONES	28-29
BIBLIOGRAFIA	

INTRODUCCION.

La documentación del estado de madurez pulmonar fetal puede ser crucial para el manejo óptimo de la gestación comprometida, en la cual el parto pretérmino es posible, ya sea por indicaciones maternas ó fetales; ó el de término para la inducción electiva ó la operación cesárea.

Cada método para la detección de la madurez pulmonar fetal tiene ventajas significativas, ya que una predicción madura falsa puede llevar a un acontecimiento desastroso, ó la predicción de un inmadurez falsa es un error tan criticable en la cual la gestación puede comprometer al feto, ó una enfermedad materna puede ser prolongada hasta que la madurez pulmonar pueda ser documentada (1).

El avance de la medicina perinatal, actualmente permite conocer y explorar el medio ambiente fetal en muchos aspectos entre ellos; el estado de madurez pulmonar fetal, mediante estudios invasivos entre los que destaca la amniocentésis.

Son muchas las situaciones clínicas en las que interesa conocer si el feto ha alcanzado madurez pulmonar, para actuar en consecuencia, como son: retraso en el crecimiento intrauterino(2), diabetes mellitus, así mismo padecimientos maternos en los que el embarazo debe interrumpirse por representar riesgo para la vida de la madre; como placenta previa, cicatrices uterinas con inminencia de rotura, hipertensión arterial sin control médico, preeclampsia grave. Todas éstas y muchas más situaciones a las cuales se enfrenta constantemente el obstetra en las que la madurez pulmonar fetal condiciona decisión, ó la interrupción obligada sin considerar el estado fetal.

Es así, como ya en 1961 Klaus-Clements, admite la presencia del surfactante que tiene la propiedad de disminuir la tensión superficial de la interfase

aire-líquido facilitando la función respiratoria.

Posteriormente Gluck y colaboradores, en 1971 demostraron que los fosfolípidos en el líquido amniótico indicaban el grado de madurez fetal, e introdujo por primera vez la determinación de L/E (lecitina/esfingomielina).

Más tarde en 1972 Klaus-Clements hace evidente la presencia del factor surfactante, mediante la prueba de estabilidad que lleva su nombre.

Por último vale la pena mencionar los estudios que se realizan para determinar fosfatidilglicerol e inositol como pruebas de madurez fetal.

Sin embargo, a pesar de todos éstos y otros estudios no se ha podido prevenir en forma radical la presencia del Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Idiopática (S.I.R.I.). Así lo demuestran las estadísticas en las que se estima en Estados Unidos de Norteamérica desarrollan el Síndrome 1000 neonatos cada semana y en un estudio epidemiológico más reciente se señaló que unos 12,000 niños mueren del total de fallecimientos neonatales (3).

Estadísticas del Canadá revelan que el S.I.R.I., ocasiona el 19% del total de muertes neonatales. En la República Mexicana no se cuenta con estadísticas oficiales sobre éste problema, pero se deducen tomando en cuenta datos parciales confiables. Así se calcula que de los 2,400,000 nacimientos ocurridos en el país en 1975, 9.6%, fueron pretérmino, lo que significa 230,000 prematuros. Probablemente gran parte de ellos se pudieron haber prevenido, si se contara con pruebas de laboratorio más sencillas, menos laboriosas, más baratas, más precisas, que su contaminación con bacterias, meconio o sangre no interfirieran con los resultados, o bien que no tengan un alto índice de falsos nega-

tivos (4-5).

Existen reportes que hacen algunos autores sobre la utilidad de la determinación del tiempo de aceleración de tromboplastina como índice de madurez pulmonar fetal. Por lo que se presentará un estudio en el que se mostraran las grandes ventajas que tiene esta prueba sobre las que se utilizan en forma convencional (33,34,35,36,37).

MADUREZ FETAL.

La madurez fetal es un concepto que trata de definir el estado óptimo del feto en cuanto a su crecimiento físico y desarrollo funcional que le permite en el momento de nacer, tener la máxima capacidad y resistencia para sobre vivir en su vida independiente, sin menoscabo de su integridad física, biológica e intelectual (6).

Las influencias ambientales, genéticas, físicas, maternas y placentarias son capaces de modificar el ritmo de crecimiento y desarrollo fetal dando lugar a condiciones que no son congruentes con el estado de evolución del embarazo. Si además se añade el problema de la prematuridad, las posibilidades de complicaciones del neonato se incrementan siendo la insuficiencia respiratoria neonatal la responsable del 10-15% de la mortalidad perinatal y del 20 al 35% de las muertes neonatales.

Desde el punto de vista obstétrico, se han estudiado las relaciones de diversas patologías gestacionales y del trabajo de parto con la aparición y gravedad del S.I.R.I., así se estableció que la síntesis de esos compuestos sur--

factantes pulmonares, algunas entidades la aceleran como es el caso de la toxemia gravídica, la enfermedad hipertensiva renal óvascular. La diabetes tipo D, E, F, como también lo hacen algunas hormonas; cortisol, estrógenos, T3, T4, la progesterona; en cambio reducen la síntesis del factor surfactante, la glomerulonefritis no hipertensiva, la diabetes tipo A, B, C, y la acidosis, la insulina, que al inhibir el cortisol de manera indirecta, produce el mismo efecto. También se ha discutido el papel del sangrado obstétrico del último trimestre de la gestación, la cesárea, y el momento de ligadura del cordón umbilical en la producción del S.I.R.I. (54).

DESARROLLO PULMONAR FETAL.

a) DESARROLLO ANATOMICO: (Strang, 1977)

-Fase embrionaria(3-6 semanas): El primer tracto rudimentario aparece a las 3-4 semanas de la fecundación, surgiendo de la porción ventral del tubo embrionario como brote único, para posteriormente subdividirse, penetrar al mesodermo subyacente del que se formaron los anillos cartilaginosos, linfáticos y capilares. A las seis semanas aproximadamente se desarrollan la tráquea, -- bronquios principales y secundarios.

-Fase pseudoglandular(7-17 semanas); hay arborización extensa del árbol respiratorio que continúa hasta las 16 semanas. Microscópicamente el pulmón parece componerse de tejido glandular, observándose células esferoidales y cilios.

-Fase canalicular (18-24 semanas); las células se hacen cuboidales y las

paredes de los bronquios se adelgazan. Se forma un sistema rudimentario de intercambio de gases.

-Fase de saco terminal(24semanas a término): los bronquios terminales se comienzan a subdividir en tres o cuatro bronquiolos respiratorios. de los que se desarrollan el agrupamiento de sacos característicos del pulmón fetal. - Aproximadamente a las 30-32 semanas ocurren otros cambios importantes epiteliales.

El epitelio cuboidal inicia su diferenciación, dando lugar a dos tipos de células: unas de epitelio plano, los llamados neumocitos tipo I; otros de epitelio poligonal, los neumocitos tipo II, o células de Macklin tipo II (7, 8).

Estas células se encuentran en el hombre a las 24 semanas y se caracterizan por su capacidad para fabricar el surfactante, que aparece como gránulos osmiofílicos en los cuerpos laminares del citoplasma (9).

b)DESARROLLO BIOQUIMICO:

Los aspectos bioquímicos del desarrollo pulmonar fetal han sido ampliamente estudiados en los últimos años, desde que Pattie (1955), observó que el líquido del edema pulmonar del conejo, contenía una proteína insoluble capaz de lograr tensiones muy bajas en la superficie (10).

Desde entonces los diferentes fosfolípidos producidos en el pulmón por los neumocitos tipo II han sido identificados. Incluyen fosfatidilcolina 79%, fosfatidilglicerol 6%, fosfatidil inositol 6%, fosfatidiletanolamina 5%, esfingomielina 1% y fosfatidilserina 1%. El sistema surfactante es complejo y comprende también lípidos neutros, apoproteínas y sales (King,1974) (10) .

La biosíntesis de los fosfolípidos ha sido estudiada en detalle, desde que Gluck describió originalmente dos caminos para la biosíntesis de la fosfatidilcolina: uno supuestamente activo en el feto inmaduro, implicando producción por la metilación progresiva de la fosfatiletanolamina, y otra que funciona en el feto maduro, comprendiendo la incorporación de la colina activada, dentro del diacilglicerol. Hoy en día se considera que la forma de metilación no es importante en el pulmón, sugiriendo Van Golde(1976), que mientras la incorporación de colina produce una importante cantidad de fosfatidilcolina, -- una gran parte se fabrica remodelando el fosfatodiacilcolina, insaturado mediante ciclos de acilación - desacilación(10). Estas vías necesitan de una gran variedad de enzimas como la colina fosfato-citidil-transferasa, lisofosfatídico-ácido-acil-transferasa y la lisolecitina-aciltransferasa.

La producción del surfactante en algunos animales y posiblemente en el hombre, parece encontrarse bajo la influencia de la corteza suprarrenal con liberación de éste producto a partir de los depósitos de los neumocitos tipo II, pudiendo también ser función de las catecolaminas, en particular de la adrenalina. En las semanas 27-8, las células maduras tipo II, secretan activamente surfactante hacia los espacios por exocitosis, sin embargo aún no se ha establecido la verdadera alveolización. En la semana 30-33 el pulmón comienza a alveolizar rápidamente existiendo una verdadera alveolización en la semana 34-36 Después de la semana 37 en adelante, el pulmón se encuentra maduro anatómicamente y funcionalmente.

El surfactante es vertido al espacio aéreo, hipofarínge y posteriormente al líquido amniótico.

c) DESARROLLO FISIOLÓGICO:

El desarrollo de la actividad de la pared torácica total fué estudiada - en primer lugar por Barcroft y otros siendo revisada por Lewis y Boylan(1979) Pueden observarse algunos esfuerzos respiratorios irregulares precozmente durante el embarazo quizás a las 11semanas(Body,1976), pero se hacen gradualmente más regulares a medida que avanza la gestación Aproximadamente a las 34 semanas de gestación se observa un porcentaje de 30 a 90 movimientos torácicos por minuto asunto sobre el que generalmente ocupará al menos el 50% del tiempo de observación de fetos sanos.

Presumiblemente, estos movimientos de la pared torácica tienen la función de preparar al feto para la vida extrauterina habiendo discutido Boddy - la posibilidad de que la presencia de un patrón de respiración regular puede ser un indicador útil de que los pulmones son funcionalmente maduros, aunque se esté a la espera de su confirmación. Es interesante que, la observación de la falta de movimientos en un feto anencefálico, se han asociado con niveles bajos de surfactante intraalveolar, pero con cuerpos laminares tipo II cargados con gránulos osmiofílicos, sugiriendo que no ha existido liberación(10)

DETERMINACION DE MADUREZ PULMONAR FETAL MEDIANTE AMNIOCENTESIS

Esta necesidad de estimar la madurez pulmonar fetal puede solucionarse en gran parte mediante la determinación directa de los fosfolípidos pulmonares. Varios grupos han demostrado que pueden hallarse en el líquido amniótico(Scarpelli,1967;Blazenski,Pomerani y Goodman,1968;Nelson, 1969).

Sin embargo la naturaleza de los fosfolípidos del líquido amniótico permaneció en duda hasta que Gluck y colaboradores (1974), demostraron que la mi

tad de los ácidos grasos de los fosfolípidos era idéntica en el líquido amniótico y exudado traqueal, y en un estudio, utilizando monos, se demostró que la ligadura traqueal en el feto daba lugar a una disminución de la concentración de lecitina en el líquido amniótico (10).

RELACION LECITINA / ESFINGOMIELINA (L/E).

Estos dos componentes del líquido amniótico han sido tomados muy en cuenta por varios autores, ya que constituyen un parámetro de utilidad para la predicción de madurez pulmonar fetal.

En los embarazos de evolución normal y a medida que la gestación progresa la secreción de lecitina se incrementa (11,12,13).

Es sabido que las concentraciones de lecitina son bajas en la semana 32, pero a partir de ésta, presenta un incremento rápido. Todo lo contrario de la esfingomielina que es muy estable en sus valores, solo presentando un pico leve en las 28-30 semanas de gestación (11,12).

Gluck (13,14), ha sugerido que la relación lecitina-esfingomielina en el líquido amniótico provee un índice útil para calificar la maduración pulmonar fetal. Los estudios realizados en amniocentésis secuenciales y ante la ausencia de enfermedad obstétrica o médica en la madre, con un índice de 1.0 de lecitina esfingomielina, el pulmón no alcanzará su madurez hasta pasado un mes. Entre 1.0 y 1.5 el período se extiende a 3 semanas y con índice 1.5 y 2 desde unos días hasta una semana, estableciéndose por varios autores, que una relación de lecitina-esfingomielina de 2 en el líquido amniótico nos indica madurez pulmonar.

Reportes recientes señalan que una concentración superior a 3.5 mg/100 ml permiten establecer una neta separación entre aquellos neonatos que presentan S.I.R.I., de los que no la presentaron (11). Sin embargo, éstos presentan fuentes de error, a saber:

- 1.- Considerando que el 60% del material tensioactivo del surfactante no es tomado en cuenta por el índice lecitina-esfingomielina, no es sorprendente que los índices de falsa madurez para la relación L/E dependiendo de la edad gestacional vayan del 0 al 13%, y los índices falsos inmaduros, del 58 al 81% (1,15).
- 2.- Pruebas positivas falsas que se observan con la relación L/E, tanto cuando se consideró que el horizonte crítico ≥ 3.5 ; como cuando se empleó el límite ≥ 2.0 (16).
- 3.- Se requiere una técnica especial, expertos, tiempo y costo para la prueba (17).
- 4.- La contaminación con sangre y meconio interfieren en los valores (17), existiendo reportes, que la contaminación con meconio la eleva (11), y, otros, que disminuyen la relación L/E.
- 5.- Las muestras de líquido amniótico tomadas por vía vaginal para la relación L/E por su contaminación con moco y bacterias.

DETERMINACION DEL FOSFATIDILGLICEROL.

En experimentos hechos en animales se han encontrado cantidades apreciables de fosfatidilglicerol, un fosfolípido al que se le atribuye actividad surfactante en el pulmón de fetos maduros (38-39). También se ha encontrado en el líquido amniótico de humanos hacia el final del embarazo (40).

Se ha demostrado que aparece cerca de la trigésima séptima semana en embarazos normales y más tempranamente hasta en la vigésima novena, en embarazos complicados (18). Se pensó que reducía considerablemente el número de falsos negativos, sin embargo, en un estudio realizado por el Dr. Lerdo de Tejeda y colaboradores (18), se observó un 14.29% de falsas negativas.

La ausencia de fosfatidilglicerol en el líquido amniótico se asocia a un 43% de neonatos que desarrollan S.I.R.I., sin embargo, su sola presencia no asegura lo contrario, requiriendo tener más de 2% del contenido global de los fosfolípidos, principalmente en los casos de diabetes, isoimmunización materno-fetal y embarazos menores de 36 semanas (19).

Otros inconvenientes es el de no ser método sencillo, se necesita de una buena tecnología y el tiempo requerido es largo.

TIEMPO DE ACELERACION DE TROMBOPLASTINA EN EL LIQUIDO AMNIOTICO.

Probablemente la inquietud sobre la actividad tromboplástica en el líquido

amniótico surge cuando se encontró embolismo causado por este líquido asociado con coagulación intravascular diseminada, una complicación bien conocida que - ocurre en el embarazo avanzado ó en el parto (20,21).

Experimentos con animales demuestran que la infusión intravenosa de líquido amniótico en embarazos a término produce los mismos fenómenos que el embolismo por líquido amniótico, mientras que la infusión de líquido amniótico de embarazos pretérmino no produce los efectos de embolismo (22).

Desde hace tiempo en 1903, Bondi, (23), indicó que el líquido amniótico - aceleraba los procesos de coagulación.

Posteriormente en 1926, Meyer describió, los síntomas del daño respiratorio y choque cardiovascular asociado con la infusión de líquido amniótico durante el trabajo de parto (24).

A partir de éstas premisas, son muchos los estudios que se realizaron para explicar los efectos de la infusión de líquido amniótico.

Steiner y Lushbaugh en 1941 (24), fueron los primeros en describir el síndrome de embolismo por líquido amniótico en 8 mujeres, reportaron más tarde un caso de muerte materna debido a ésta entidad (25), aunque tiempo antes ya había sido reportados algunos casos (26). Estos usualmente son ataques de comienzo - súbito con falla respiratoria aguda que frecuentemente provoca muerte rápida. - si las pacientes sobreviven al episodio agudo, un período de hemorragia con depresión de los factores de la coagulación y activación del sistema fibrinolítico ocurre (27). El sangrado que se presenta es suficientemente severo y rápido

para causar la muerte.

Estos mismos autores mostraron el embolismo por líquido amniótico con microémbolos, particularmente en pulmones y que esos émbolos contenían epitelio escamoso, vérnix y meconio(28).

La infusión de líquido amniótico rico en escamas y vérnix en animales de experimentación, como conejos, perros, produce un cuadro similar de embolismo (Steiner y Lushgaugh; 1941; Cron, 1952), (28).

En 1949 Weiner, Reid y Roby examinaron el líquido amniótico de 21 mujeres obtenidos al tiempo del parto y demostraron que una parte tan pequeña de líquido amniótico, diluida en 20 partes de sangre total normal podría acortar el tiempo de coagulación desde un tercio hasta la mitad del valor original (29).

Así mismo observaron que el tiempo de coagulación de la sangre hemofílica con adición de líquido amniótico, queda reducido al mismo nivel que el plasma normal.

Concluyendo que el líquido amniótico se comporta como un factor tromboplástico. Con este motivo de investigar más a fondo la naturaleza del factor procoagulante en el líquido amniótico, se investigaron 50 pacientes que variaban entre las 12 y 40 semanas de gestación y de manera particular se encontró que las células escamosas, el moco, etc., de los especímenes no centrifugados acortaron el tiempo de recalcificación. De igual forma, cuando se tomaron tres diferentes muestras de líquido amniótico fraccionado con sulfato de amonio y se adicionaron plasma normal, o plasma deficiente en uno ó mas factores de

coagulación variaba mucho, pues los tiempos de reclacificación del plasma - deficiente en factores como el VII-X solamente se acortaron ligeramente y - los plasmas con deficiencia del factor V permanecieron sin cambios, sin formación de coágulos sobre un tiempo de 20 minutos (29).

También concluyeron que debe haber otra ó una substancia parecida a la tromboplastina para causar éste fenómeno y que no solamente se debe a la presencia de lípidos. Sin embargo estudios realizados por Carl P. Weiner sugiere que el aumento de fosfolípidos en el líquido amniótico sí actúa, como factor procoagulante, ya que la concentración de fosfolípidos limita la activación de los factores VII y V in vitro (30).

Phillips y Davidson en un estudio de líquidos amnióticos que fueron fraccionados y concentrados por precipitación de sulfato de amonio, encontraron - que los concentrados son capaces de acortar el tiempo recalcificado del plasma normal o deficiente de factores XI - IX- VIII y VII y que la deficiencia en plasma del factor X y V disminuyen significativamente. Esto indicó que - ese procoagulante del líquido amniótico es un activador del factor X y que - funciona en alguna manera similar cuando se adicionaba el factor Russell's - Viper Venon (RVV), veneno de víbora, apareciendo un incremento conforme la - gestación avanzaba (30). Concluyen también que la cantidad procoagulante del líquido amniótico claro es probablemente insuficiente para causar una coagulación intravascular significativa (30).

Estos resultados de Phillips y Davidson estimularon a varios investigadores a aplicar el efecto procoagulante en el líquido amniótico y plasma para

predecir la madurez pulmonar. Con tal motivo Hastwell reportó determinaciones de madurez pulmonar con tiempos de coagulación acelerado en los cuales - el líquido amniótico se adicionaba a sangre fresca y sugirieron que el material tromboplástico consistía en un fosfolípido inespecífico que se liberaba de las células dañadas (30).

Investigaciones realizadas por H. Yafee y colaboradores usando una modificación de Quick demostraron que el líquido amniótico tiene actividad tromboplástica y esta actividad fue basada con la progresión del embarazo. En los casos de embarazos patológicos como los asociados a diabetes, toxemia e incompatibilidad al factor rh, los valores de la actividad tromboplástica en el líquido amniótico no mostraron diferencias con los de embarazo normal (31).

En siete de los casos de embarazos postmaduros, la actividad tromboplástica del líquido amniótico fue igual a 45 segundos, en tanto que los embarazos de pretérmino mostraron una actividad tromboplástica del líquido amniótico menor de 45" (31). Esto demuestra que el factor procoagulante aumenta a medida que progresa el embarazo.

Es el líquido amniótico maduro, rico en cantidades crecientes de fosfolípidos libres y tromboplastina, producto de la degeneración y descamación - de las células fetales, las que aceleran el proceso de coagulación (32).

De igual forma G.B. Hastwell, M.R. C.D.G., en 1978 comentan que las tromboplastinas son complejos de proteínas fosfolipídicas no específicas liberadas por las células dañadas, que actúan promoviendo la conversión de protombina a trombina y finalmente de fibrinógeno a fibrina (32).

Ambos sistemas, el intrínseco y el extrínseco de coagulación intravascular requiere de fosfolípidos para servir como catalizadora de superficie cargadas negativamente para acelerar el proceso de coagulación (33).

La determinación del tiempo de aceleración de tromboplastina en el líquido amniótico, se compara favorablemente con otras pruebas para determinar madurez fetal, por su simplicidad y confiabilidad (32).

OBJETIVO.

El objetivo de éste trabajo, es comparar la efectividad y confiabilidad que el porcentaje de Actividad Tromboplástica en líquido amniótico nos brinda - como nueva alternativa para determinar madurez pulmonar fetal, comparandolo con los índices de lecitina esfingomielina y fosfatidilglicerol, tomando en cuenta_ que estas pruebas tienen una alta confiabilidad como indicadores de madurez pul_ monar fetal.

MATERIAL Y METODOS.

En forma prospectiva, durante el período comprendido del 1o. de Octubre de 1986 al 30 de Noviembre de 1987, se estudiaron 35 pacientes embarazadas en-- tre las 30 y 43 semanas de gestación; 32 con producto único y 3 con embarazo -- gemelar, dando un total de 38 recién nacidos. Las edades maternas fluctuaron en_ tre los 18 y 35 años (ver tabla No. 1 y No. 3). En este estudio se incluyeron - pacientes con diversos números de gestaciones (ver tabla No. 2), 4 presentaron - embarazo normal, y 31 embarazos fueron de alto riesgo caracterizados por; 9 con cesárea iterativa; 7 con desproporción cefalopélvica y cesárea anterior; 4 con_ diabetes gestacional; 3 con embarazo gemelar; 1 con polihidramnios; 1 embarazo_ con antecedente de miomectomía; 1 con embarazo prolongado; 1 con infertilidad_ previa por aborto habitual; 1 con cardiopatía congénita (Síndrome de Marfan); 1 - con amenaza de parto pretérmino; 1 con isoimmunización; 1 con preeclampsia leve (ver tabla no.5).

El embarazo se resolvió por vía vaginal en 6 de los casos y por cesarea en 29, las indicaciones de resolución del embarazo fueron precisas de acuerdo y particularmente a cada caso (ver tabla No. 6).

El peso de los recién nacidos osciló entre 1580 y 3800 grs. con un promedio de 2680 grs. con apgar promedio de 8-9 al minuto y a los 5 minutos. La mortalidad de los recién nacidos fue del 10.8% y la mortalidad del 2.7% (ver tabla No. 8).

Se obtuvieron muestras de líquido amniótico por amniocentesis, 12 con técnica transabdominal, previa identificación de la placenta por ultrasonografía, 20 por vía transesférica y 3 por vía transvaginal. Se excluyeron dos muestras contaminadas con sangre y meconio (tabla No. 4).

El lapso entre el estudio y el parto varió entre una hora y tres días. La determinación de fosfatidilglicerol y relación Lecitina/Esfingomielina se subrogaron a Laboratorios Biomédicos, utilizando el método Kulovich, modificado por Borer, efectuándose en un total de 20 casos. En todos los casos se determinó el tiempo de actividad tromboplástica, utilizando un medidor electrónico marca Behring Fibrintimer 4.4 F 662, reactivo de cloruro de calcio 0.025M, pool de plasmas normales del día de la determinación de la actividad tromboplástica y se efectuó de la siguiente manera:

1.- Se centrifugó el líquido amniótico durante 10 minutos a 3000 RPM, separando el sobrenadante, se colocó 0.1 ml de líquido amniótico y 0.1 ml de CaCl_2 al 0.025M, incubándose a 37 grados centígrados por 5 minutos.

2.- Se agregó 0.1 ml. de pool de plasma normal a la mezcla de líquido amniótico y Ca C12 iniciándose inmediatamente la medición del tiempo de coagulación en el medidor electrónico, registrándose la lectura en 2 ocasiones y sacándose un promedio entre ambas.

3.- La fórmula utilizada fué la siguiente ya que los Pools de plasmas normales del día son diferentes.

$$\frac{\text{Testigo X 100}}{\text{Problema}} = \% \text{ de actividad trombotoplástica.}$$

TABLA No.1

Total de casos= 35

Edad	Número	Porcentaje
15-19 años	3	8.5
20-24 años	9	25.7
25-29 años	14	40.0
30-35 años	9	25.7

TABLA No.2

Total de gestaciones * 35

Gestas	Casos	%
I	4	11.4
II	16	45.7
III	10	28.5
IV	3	8.5
V	1	2.8
VI	1	2.8

TABLA No.3

Edad gestacional por amenorrea

Se manas	Número	Porcentaje
30	1	2.8
33	1	2.8
34	1	2.8
36	4	11.4
37	7	20.0
38	7	20.0
39	8	22.8
40	3	8.5
41	2	5.7
43	1	2.8

TABLA No. 4

Técnica de extracción del líquido amniótico

Técnica	Número	Porcentaje
Transabdominal	12	34.2
Transcesarea	20	57.1
Transvaginal	3	8.5

TABLA No. 5

CLASIFICACION DE EMBARAZOS:

	Número	Porcentaje
EMBARAZOS NORMALES	4	11.4
EMBARAZOS DE ALTO RIESGO	31	88.6
cesárea iterativa	9	25.7
desproporción cefalopélvica	7	20.0
diabetes gestacional	4	11.4
gemelar	3	8.5
polihidramnios	1	2.8
miomectomía	1	2.8
embarazo prolongado	1	2.8
infertilidad previa	1	2.8
cardiopatía	1	2.8
amenaza de parto pretérmino	1	2.8
isoimmunización	1	2.8
preeclampsia leve	1	2.8
Total (alto riesgo)	<u>31</u>	<u>88.6</u>

TABLA N° 6
RESOLUCION OBSTETRICA:

	N° de casos	Porcentaje
Cesárea	29	82.8%
Parto vaginal	6	17.1

TABLA N° 7
COMPLICACIONES DE LOS RECIEN NACIDOS

	Número	Porcentaje
S. I.R.I.	0	0
Muerte por sepsis	1	2.7
Ictericia	1	2.7
Lesión del S.N.C.	1	2.7
Taquípnea	1	2.7
Atresia Intestinal	1	2.7

RESULTADOS.

De las 35 muestras de líquido amniótico, en 30 casos (85.7% del total de la muestra), se encontró un porcentaje de actividad tromboplástica, mayor del 40%, con productos sin S.I.R.I., con gestaciones entre 36 y 43 semanas. En 5 casos (14.28%), con gestaciones entre 30 y 39 semanas mostraron una Actividad Tromboplástica entre el 20 y 40% obteniéndose productos con ausencia de S.I.R.I. lo cual nos indica una falsa inmadurez. (ver figura No. 1).

Aplicándose el método estadístico "t" de Students la $P = / 0.0005$ lo cual muestra que este estudio es estadísticamente significativo.

Cabe mencionar que el 90% de las pacientes embarazadas a quienes se les -- practicó el porcentaje de Actividad Tromboplástica, fueron de alta riesgo, no existiendo diferencia significativa con los resultados de las embarazadas de evolución normal.

Con respecto al perfil de fosfolípidos, la relación Lecitina/esfingomielina, en los 20 casos (100%), resultó ser mayor de 2 y con productos sin S.I.R.I., en cuanto al fosfatidilglicerol, estuvo presente en todas las muestras con ~~o~~ negatividad al S.I.R.I.

Comparando los resultados del índice de Lecitina-Esfingomielina con el -- porcentaje de Actividad Tromboplástica, en el primero, todas las muestras fueron mayor de 2, en cambio los resultados del porcentaje de Actividad Tromboplástica, variaron del 23.3% hasta el 83.3% en diferentes edades gestacionales, dando un -- total de 15 muestras (75.0%) con Actividad Tromboplástica mayor del 40% y 5 (25%),

CUADRO NUMERO 1

RELACION DEL % DE ACTIVIDAD TROMBOPLASTICA EN EL LIQUIDO AMNIOTICO Y SEMANAS DE GESTACION :

Semanas de gestación	Pool de plasma normal	Problema (Líquido Amniótico)	Porcentaje de Actividad tromboplástica
38	24"	76"	31.5
30	27"	94"	28.6
39	29"	55"	52.7
34	27"	104"	25.9
40	28"	29"	96.5
39	27"	35"	77.1
39	27"	43"	62.7
36	39"	48"	81.2
37	41"	157"	26.1
38	40"	53"	75.4
38	40"	51"	78.4
43	30"	63"	47.6
38	40"	85"	47.0
39	40"	60"	66.6
37	41"	84"	48.8
39	27"	107"	25.2
39	40"	55"	72.7
36	40"	75"	53.3
37	41"	64"	64.0
38	40"	65"	61.5
39	40"	64"	62.5
38	40"	68"	58.8
40	40"	56.3"	71.0
33	27"	114"	23.6
40	40"	64"	62.5
36	40"	90"	44.4
38	40"	68"	58.8
41	41"	60"	68.3
39	40"	59"	67.7
39	41"	68"	60.2
36	40"	98"	40.8
41	40"	48"	83.3
37	44"	62"	70.9
37	45"	62"	72.5
37	45"	94"	47.8
37	51"	102"	50.0

CUADRO NUMERO 1

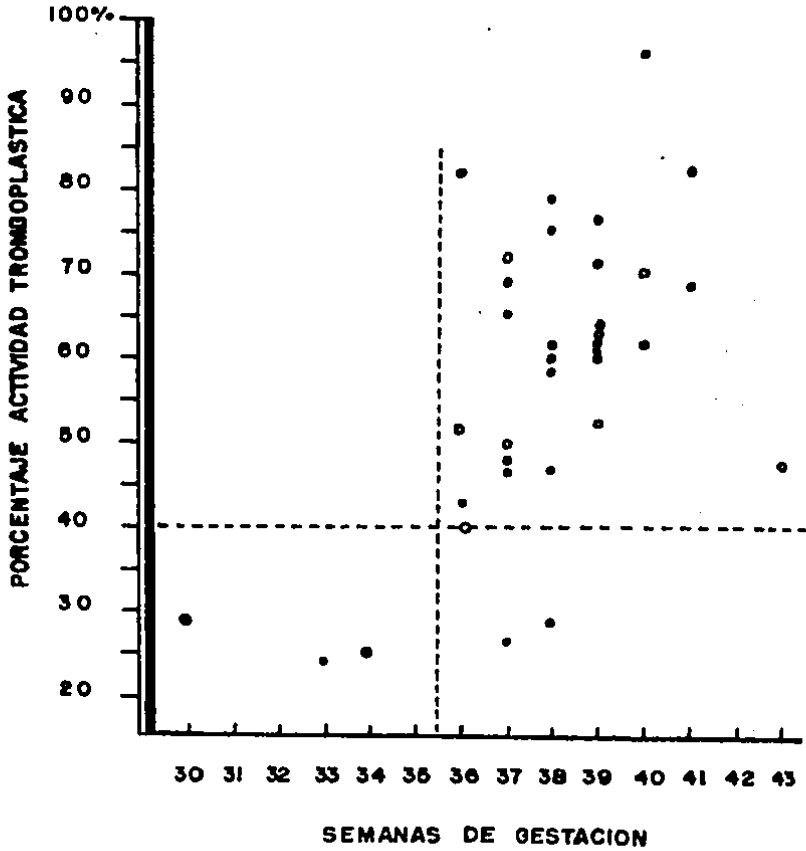
RELACION DEL % DE ACTIVIDAD TROMBOPLASTICA EN EL LIQUIDO AMNIOTICO Y SEMANAS DE GESTACION :

Semanas de gestación	Pool de plasma normal	Problema (Líquido Amniótico)	Porcentaje de Actividad tromboplástica
38	24"	76"	31.5
30	27"	94"	28.6
39	29"	55"	52.7
34	27"	104"	25.9
40	28"	29"	96.5
39	27"	35"	77.1
39	27"	43"	62.7
36	39"	48"	81.2
37	41"	157"	26.1
38	40"	53"	75.4
38	40"	51"	78.4
43	30"	63"	47.6
38	40"	85"	47.0
39	40"	60"	66.6
37	41"	84"	48.8
39	27"	107"	25.2
39	40"	55"	72.7
36	40"	75"	53.3
37	41"	64"	64.0
38	40"	65"	61.5
39	40"	64"	62.5
38	40"	68"	58.8
40	40"	56.3"	71.0
33	27"	114"	23.6
40	40"	64"	62.5
36	40"	90"	44.4
38	40"	68"	58.8
41	41"	60"	68.3
39	40"	59"	67.7
39	41"	68"	60.2
36	40"	98"	40.8
41	40"	48"	83.3
37	44"	62"	70.9
37	45"	62"	72.5
37	45"	94"	47.8
37	51"	102"	50.0

CUADRO NUMERO 2

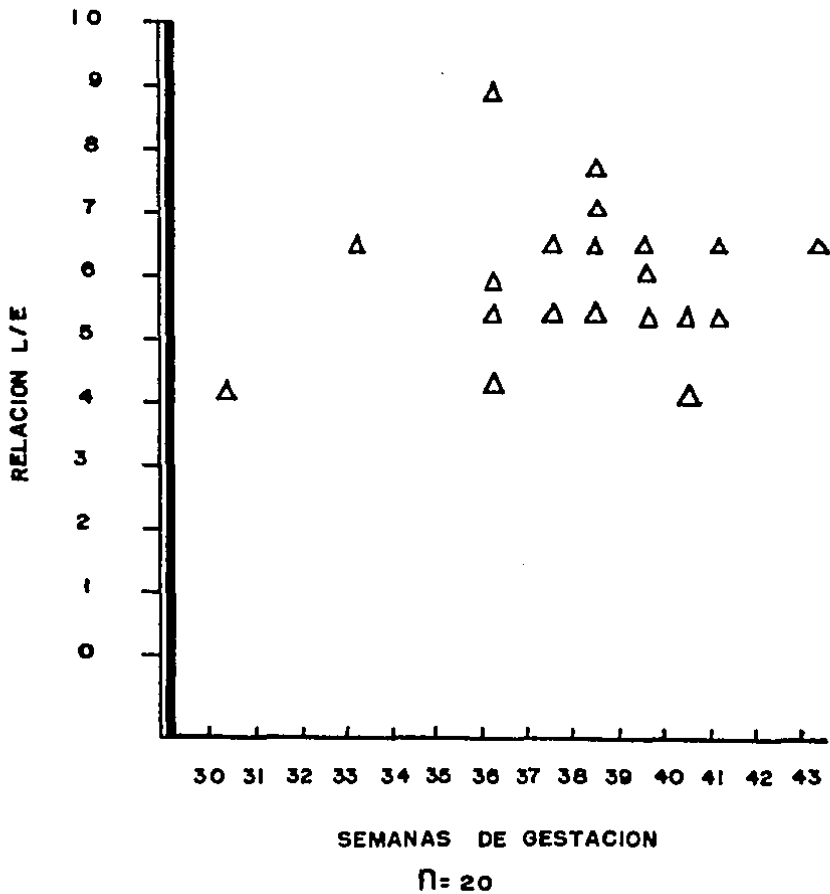
SEMANA DE GESTACION	TIEMPO DE ACTIVIDAD TROMBOPLASTICA	RELACION L/E	FOSFATIDILGLICEROL
30	28.6 %	3	2.0
33	23.6	5	2.1
36	81.2	4	2.0
36	53.3	4	1.6
36	44.4	3	2.8
36	40.8	7	1.3
37	26.1	5	2.5
37	48.8	4	1.5
38	61.5	5	1.5
38	58.8	6	1.8
38	58.8	4	2.0
38	31.5	5	1.7
39	67.7	4	2.1
39	60.2	4	1.8
39	25.2	5	1.9
40	71.0	2.8	1.2
40	62.5	4	1.5
41	68.3	4	2.1
41	83.3	5	1.5
43	47.6	5	1.5

GRAFICA DE ACTIVIDAD TROMBOPLASTICA (O)

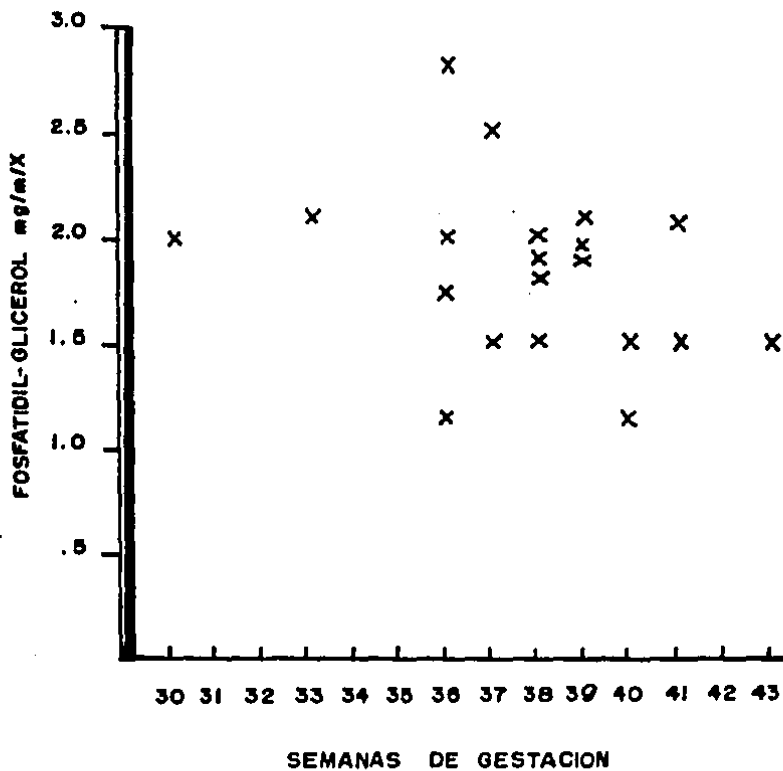


n = 35

GRAFICA DE RELACION L/E (Δ)

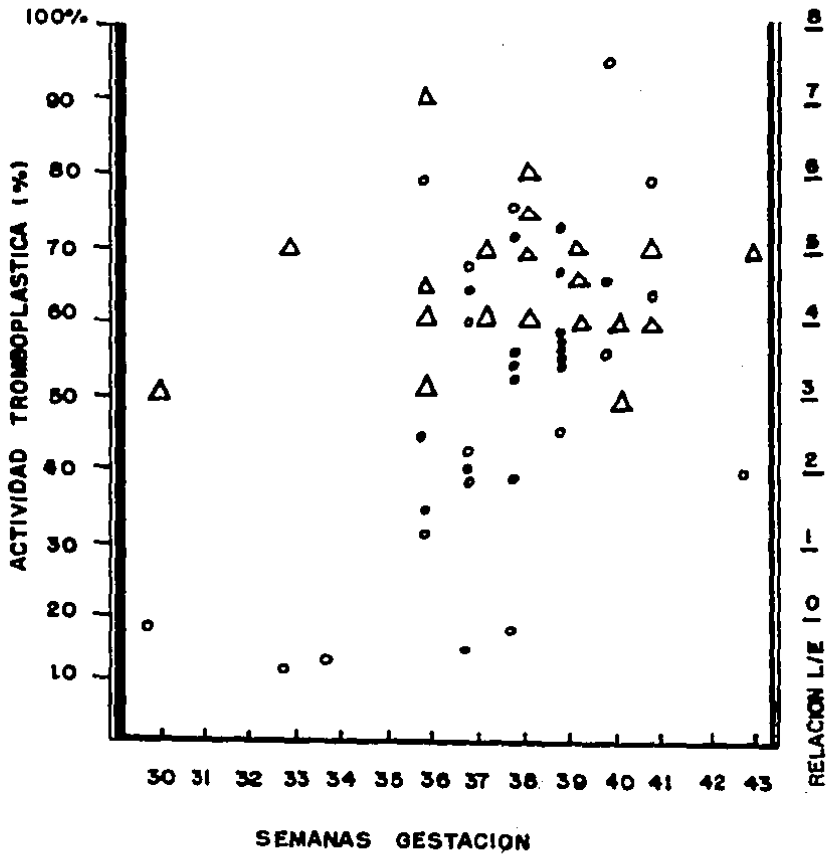


GRAFICA DE FOSFATIDIL-GLICEROL (X)



$\bar{n} = 20$

GRAFICA DE ACTIVIDAD TROMBOPLASTICA
Y RELACION L/E (A)



(O) n = 35

(Δ) n = 20

DISCUSION:

Los fosfolípidos componen en más del 80% del material surfactante pulmonar. El Dipalmitoil-Lecitina compone el 50% de estos fosfolípidos. Entonces la relación Lecitina/Esfingomielina refleja predominantemente Dipalmitoil-Lecitina cuantificando sólo el 50%; lo que posiblemente explica los altos reportes de falsa inmadurez. Además la medición L/E requieren equipo especial, técnicos expertos y un relativo alto costo por cada prueba. Los contaminantes del líquido amniótico (sangre y meconio) alteran las determinaciones (51-52).

Los problemas que se presentaban con los métodos comunes para detección de -madurez pulmonar motivaron a buscar nuevas técnicas.

Bondi en 1903 notó un efecto procoagulante del líquido amniótico en el plasma (23).

Phillips y Davidson descubrieron que al adicionar líquido amniótico al plasma deficiente en factor 7 resultaba una normalización del tiempo de Protombina de -manera similar que cuando se adicionaba el veneno viperino de Russells. Los efectos procoagulantes del líquido amniótico sugirieron a aquellos investigadores que la activación ocurría en el factor 10. Los resultados promovieron varias investigaciones aplicadas al efecto procoagulate del líquido amniótico en plasma para predecir la madurez pulmonar fetal (28).

Hastwell reportó determinación de la madurez pulmonar fetal por aceleración del tiempo de coagulación; prueba en que se adicionó líquido amniótico a sangre --

fresca total. El sugirió que el material tromboplástico consistía en un complejo fosfolípido-proteína no específica liberado de las células dañadas.

La activación del tiempo parcial de tromboplastina por el líquido amniótico está basado en los efectos procoagulantes del líquido amniótico sobre la cascada intrínseca de la coagulación en la que la concentración de fosfolípidos activa los factores VIII y V (29).

La reducción de la actividad tromboplástica por adición de fosfolípidos -- pudiera por lo tanto ser proporcional a la concentración de fosfolípidos en líquido amniótico. Esto es apoyado estadísticamente con una correlación significativa entre actividad tromboplástica y relación L/E. Sin embargo se ha demostrado que el perfil de fosfolípidos en embarazos normales difiere de aquellos patológicos (41).

La sangre y el meconio contienen fosfolípidos, un factor que explicaría su efecto en las pruebas de coagulación de Hastwell quienes no centrifugaron sus muestras, estos contaminantes son eliminados por centrifugación. No existen falsas predicciones en muestras contaminadas con sangre y meconio cuando se determina actividad tromboplástica (53).

Existen varias publicaciones recientes (33,34,35,36,37), que apoyan el método de la actividad tromboplástica como indicador de madurez pulmonar fetal, con -- más ventajas sobre los métodos bioquímicos. Además existe un reporte de la utilidad de esta prueba basada en el incremento de la actividad tromboplástica conforme avanza la gestación para la predicción de embarazos prolongados para el diagnóstico de postmadurez (37).

La tromboplastina es un material complejo con alto contenido de fosfolípidos. La lecitina y Esfingomiellina son dos fosfolípido asociados con tromboplastina (48).

La lecitina se incrementa durante la gestación especialmente desde la semana 8. Esto podría ser asociado al incremento de la actividad tromboplástica en el líquido amniótico (31). Así desmostrado en nuestro estudio ya que la relación L/E fue mayor de 2 en todas las determinaciones y la actividad tromboplástica se incrementó.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio demuestran la actividad-tromboplástica en el líquido amniótico y un mayor incremento de la semana 36- al término. Los valores del tiempo de actividad tromboplástica demuestran una alta correlación entre ésta y la progresión del embarazo.

El surfactante pulmonar de la secreción respiratoria que los fetos vierten al expirar al líquido amniótico ha sido cuidadosamente estudiado por varios autores entre los que destacan Gluck y Shesley como indicadores de madurez pulmonar fetal. Los componentes del surfactante es una serie de fosfolípidos ha -- biendo sido extensamente estudiado la relación lecitina esfingomiellina. Sin embargo se encontró que la relación lecitina esfingomiellina no era fidedigna en embarazos complicados especialmente en diabéticas; rh sensibilizadas y toxemia (43,44,45). Muller y Heubach reportan un 18% de incidencia de S.I.R.I. en infantes de madres diabéticas con relación L/E mayor de 2. (46); además la relación L/E es alterada por la presencia de sangre ó meconio ya que contienen fosfolípidos.(47).

En nuestro estudio todas las determinaciones de la relación L/E fue mayor de 2 sin encontrar incidencia de S.I.R.I.

Diversos autores han encontrado que la determinación de Fosfatidilglicerol en líquido amniótico reduce considerablemente el número de pruebas falsas negativas. Esto es de casos que presentan fosfatidilglicerol negativo y que desarrollan S.I.R.I. Es obvio que el número de pruebas de madurez pulmonar fetal que resulten falsas negativas aumentará entre más tiempo transcurra entre la amniocentésis y el parto.

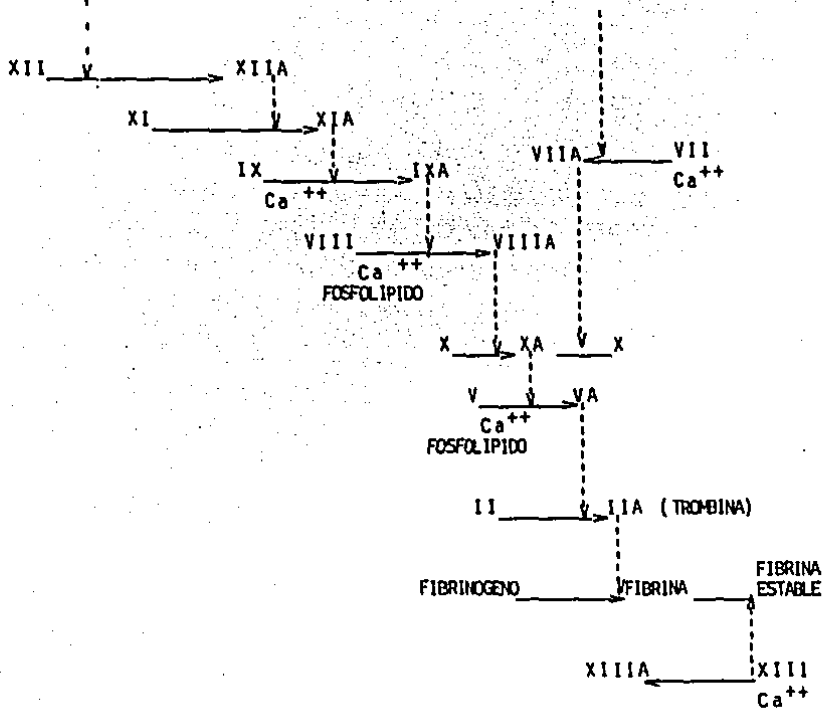
En nuestro estudio la determinación de Fosfatidilglicerol estuvo presente en todas las muestras no existiendo incidencia del S.I.R.I. Bustos y asociados en su serie de 90 embarazos complicados con preeclampsia, diabetes y ruptura prematura de membranas ningún recién nacido desarrolló S.I.R.I. cuando el Fosfatidilglicerol estuvo presente (41).

INTRINSECA

EXTRINSECA

SUPERFICIE DE CONTACTO

TROMBOPLASTINA TISULAR



ESQUEMA DE COAGULACION

CONCLUSIONES:

En nuestro estudio el porcentaje de Actividad Tromboplástica que sugiere madurez pulmonar fetal es del 40% en adelante, con una falsa negatividad de un 14.28% tanto en embarazadas normales como de alto riesgo.

El perfil bioquímico de madurez pulmonar fetal de fosfolípidos en nuestra población estudiada, reveló una relación LE mayor de 2, en todas las pruebas, y el fosfatidilglicerol estuvo presente también en el total de la muestras, lo -- que nos da una seguridad del 100%.

La necesidad de una prueba simple y rápida para predecir madurez pulmonar fetal, sin que se encuentre alterada por meconio ó sangre, es la mostrada en - este estudio, la prueba es económica, sencilla que puede ser elaborada en este Hospital, y constituye un valioso auxiliar complementario ó alternativo para el diagnóstico de madurez pulmonar fetal.

Demuestra la prueba ser un buen indicador de madurez pulmonar, con mayor - sencillez que otras ya comentadas; pero se requiere de un número mayor de pacientes para establecer límites de inmadurez, ya que no se presentó ningún caso de S.I.R.I., y no se puede concluir el límite inferior de porcentaje de Actividad - Tromboplástica para diagnosticar inmadurez pulmonar.

Se sugiere una nueva batería de pruebas de líquido para establecer parámetros que nos indiquen postmadurez ya que nuestra población estudiada fue insuficiente para esta entidad.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

En nuestra muestra, se verificó la presencia de actividad tromboplástica a partir de las 30 semanas de gestación, así como también el incremento conforme progresaba la gestación.

El presente estudio queda como base para que en el futuro con mayor población estudiada se establezcan límites de inmadurez y dismadurez en el embarazo - prolongado.

BIBLIOGRAFIA.

1. CARL P. WEINER M.D. JOHN BRANDT M.D.
A modified activated partial thromboplastin time with the use of amniotic -
fluid. Am.J. Obstet Gynecol 144:234,1982.
2. HOBEL, C.J. HYVARINEN, M.
Abnormal fetal heart rate patterns and acid-base balance in low birth weight
infants in relation to respiratory distress syndrome.
Am. J. Obstet Gynecol. 39.83,1972.
3. DIAZ DEL CASTILLO, E. Pediatría Perinatal, 2a. ed. Nueva Editorial Interame -
ricana, México, 1983.
4. KENISTON, R.C.: Noland, G.L. and Pernold, : the effect of blood meconium and
temperature on the rapid surfactant test. Obstet. Gynecol. 46:442 1976.
5. LOZAND DE LAGARZA, J.C.: Indicadores de madurez pulmonar fetal, Monografía, -
Departamento de Investigación en Medicina Perinatal. Hospital de Ginecoobs-
tetricia No.4 del I.M.S.S. México, 1978.
6. KARCHMER, S.: SHOR PINSKER V.: Perspectiva de la inducción de la madurez -
fetal. Ginecoobstetrica de México. Vol. 44, año XXXIII, Num. 202,223,233,
1976.

7. BUHI, W.C.: SPELLACY, W.N.: Effects of blood or mecanism on determination of the amniotic. Fluid lecitin esfingomyelin ratio. Am. J. Obstet, Gynecol 1; - 321, 1975.
8. STHALMAN, M.T. GRAY M.E.: Desarrollo anatómico y maduración de los pulmones. Clínicas de Perinatología . 2:181, 1978.
- 9.10. GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA, Temas actuales. vol 2, 1984.
El Bebé pequeño.
11. TASK FORCE on predictors of fetal maturati on S.S. department of health - service national Institutes of health, Report ,Feb.1979.
12. HALLMAN, M. : Development of the fetal lung. J. Perinat. Med. 5:3,1977.
13. GLUCK, L: KULOVICH, M.: BORER, R.: ANDERSON G.G.: SPELLACY, W.
Diagnosis of the respiratory distress syndrome by amniocentesis. Am J. Obstet Gynecol. 109:440, 1971.
14. GLUCK; L. KULOVICH, M. Measuring the functional maturation of the fetus - with the lecitin/ sphingomyelin ratio. En Year Book Obstetrics and Gynecol. Chicago 1972. 256.
15. EARREL OM, HAMOSH M. The biochemistry of fetal lung development. Clin Perinatol. 5: 197, 1978.
16. SAUNDERS, B.I.S. : KULDVICH, H.S.: GLUCK, L: Valoración prenatal de la maduración pulmonar fetal. Clínicas de Perinatología 2:231. 1987B.

17. CABERO L. Métodos de control de la madurez fetal Perinatología Clínica 4, 1980.
18. LERDO DE TEJEDA, A.: Determinación de fosfatidilglicerol en líquido amniótico como prueba de madurez pulmonar, Gynecol. Obstet. Mex. 48;283,1-4 1980.
19. SHOR PINSKER, V.: El problema diagnóstico de la madurez fetal. 1972.
20. Steiner PE Lushbaugh C.C.: Maternal pulmonary embolism by amniotic fluid J.Am. Med. Assoc 117:1245, 1941.
21. RATNOFF OD. VOSBURGH GJ: Observation on the clotting defect in amniotic fluid embolism, M. England J.Med. 247:970,1952.
22. ADAMSON R. MUELLER-HERICHE E. MEYERS R.E.: The ononocuosness of amniotic fluids Infusion in the pregant Rhesus monkey. Am J. Obstet Gynecol. 109 977, 1971.
23. BONDI, J,Z. : Geburshile Gynaekol, 27:633 , 1903.
24. STEINER, P/E. and LUSBAUGH, C.C.: J.A.M.A. 117:1245,1941.
25. STEINER P.E. LUSBAUGH,C.C. AND FRANK,H./A.Am. J . Obstet .Gynecol. 58:802, 1949.
26. AGUILLON, A. ANDJI ES, A. GARYSON, A. and RICE G.J.: Obstet, Gynecol Survey 17:619, 1962.

27. BELLER, F.K. DOUGLAS, G.W. DEBROVNER, C.H. AND ROBINSON, R.: Am J. Obstet Gynecol. 87: 48, , 1963.
28. HASTWELL, G.B. : Amniotic fluid thromboplastic activity as an index of fetal maturity. Preliminary report. Aust. N.Y.S. Obstet . Gynecol. 14:196-198, 1974.
29. PHILLIPS , L.L.: DAVIDSON,E.L: procoagulant properties of amniotic fluid, Am. J. Obstet. Gynecol. 113(7): 911-919, 1972.
30. WEINER, C.P.: BRANDT, J.: A modified activated partial thromboplastin - time with the use of amniotic fluid. Preliminary report of a new technique for detection of fetal lung maturity. Am J. Obstet. Gynecol. 144(2):234-240 1982.
31. YAFEE,H.:ELDOR A.: HORNSHTEIN,E, AND SADOSKY,E.: Thromboplastic activity in amniotic fluid during pregnancy. Obstetric and Gynecology. Vol 50, No.4 454-456, 1977.
32. HASTWELL,G.B.: M.R.C.D.G.: Accelerated clotting time.An amniotic fluid thromboplastic activity index of fetal maturity. Am. J.Obstet Gynecol. Vol. Number 6, 650-653, 1978.
33. MONTEROLA R.D.;LEAL G.;SALVESTRINI;IBARRA C.: Valoración de la actividad - tromboplástica del liquido amniótico como índice de la edad gestacional en embarazos normales. Rev. Chil Obstetr Ginecol (Chile) 1984 49(3) P:156-68.

34. MARINUV B.;GLAUMAKOVA. ;Thromboplastin of the amniotic fluid as a criterion of fetal maturity in normal pregnancy. AKUSH GINEKOL (Bulgaria) 1984 23 (5) P 392-6
35. RATH W; BEHBENHANI; ULBRICH. Relation between procoagulant activity and fetal lung maturity in amniotic fluid.
Z Geburtshilfe Piranatal (Germany, west) ; sep-oct 1984;188(5)p218-2.
36. HIGUCHI M; HIRAMO H; MAKI M. The thromboplastic activity of lung surfactant in amniotic fluid and its application to prenatal assessment of fetal lung maturity. Tohoku J. Exp. Med.;Mar 1981;133(3) P 267-73.
37. YAFEE H; HAY AM E.;SADOWNY E: Thromboplastic activity of amniotic fluid in term and postmature gestation. Obstet Gynecol,Ap 1981 57(4) p 490-2
38. BODY D.R. AND GRAY G.M. The isolation and characterization of phosphatidylglycerol and structural isomers from pig lung. Chem Phys Lipids 1:254.1967
39. HALLMAN M AND GLUCK L.: The biosynthesis of phosphatidyl glycerol in the lung of the developing rabbit. Fed Proc. 34:274 1975.
40. HALLMAN M. KULOVICH M.V, KIRPATRICK E SUGARMAN R Y GLUCK L.
Phosphatidyl inositol (PI) and phosphatidyl glycerol in amniotic fluid indices of lung maturity. Am J. Obstet Gynecol 125:613 1976.
41. BUSTOS R KULOVICH M.V; GLUCK L. GARBE S.G.: Significance of phosphatidylglycerol in amniotic fluid in complicated pregnancies. Am J. Obstet Gynecol 133 899; 1979

42. WARREN C. PLANCHE M.D.;SEBASTIAN FARO; RITA LETELLIER: Phosphatidyl glycerol en fetal lung maturity. Am J. Obstet Gynecol: 144:167;1982.
43. CUNNINGHAM M.D.;DESAI H.S.: THOMPSON ET AL.: Amniotic fluid phosphatidylglycerol in diabetic pregnancies. Am J Obstet Gynecol. 131:719-1978.
44. SING E J, NIERA AND ZUSPAN F.P. Studies of human amniotic fluid phospholipids in normal diabetic and drug abuse pregnancies. Am J. Obstet Gynecol 119 623 1974.
45. GABBE S.G.;LOWENSEHN R.I.;METSMAN J.H. :Lecithin/sphingomyelin ratio in pregnancies complicated by diabetes mellitus. Am J. Obstet Gynecol 128:757 1977.
46. MUELLER-HEUBACH E. CARITIS EDELSTONE.: L/S ratio in amniotic fluid and its value for the prediction of neonatal RDS in pregnant diabetic women. Am J Obstet Gynecol 130:28 1978.
47. STEADMAN C. CRAWFORD. S SATATEN E. : Managment of preterm premature of membranes assessing amniotic fluid in the vagina for phosphatidylglycerol. Am. J. Obstet Gynecol 140:34;38,1981.
48. POGOSBEKOVA S.D.; OVARIAYAN SS, orsepyan: Phopholipids and trhornboplastina of varios parts of the brain in normal conditions and following stimulation whith adrenaline. Biull Eksp Biol. Med. 80:6-8 August 1975.

49. O' BRIEN W.F. AND CEFALO R.C.: Clinical applicability of amniotic fluids - test for fetal pulmonic maturity. Am J. Obstet Gynecol 136:135 1980.
50. ELRAD H.BEYDOUN, S.N. HAGEN J.H.; Fetal pulmonary maturity as determination by phluorescent poliration of amniotic fluid. Am J. Obstet Gynecol. 132: 681, 1978.
51. BUHL W.C. AND SPELLACY W.H.; Effects of blood or meconium on the determination of the amniotic fluid lecithin/ sphingomielin ratio. AmJ. Obstet Gynecol 121, 321 , 1975.
52. GIBBONS J.M. JR; HUNTLEY T.E AND CORRAL: Effects of maternal blood contamination on amniotic fluid analysis. Obstet and Gynecol 44; 657 1974.
53. TAMURA R K, SABBAGHA, R.E. VALSRUB: Preterm fetuses whith premature labor o RPM show disminuied growth in scientific abstract. Twenthy-nine Annual Meeting of the Society for Gynecologic Investigation; Dallas Texas. Marsch 24-27 1982 (Abst No. 405).