

112424



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

CENTRO MEDICO NACIONAL " 20 DE NOVIEMBRE "

ISSSTE

**USO DE INDUCTORES DE MADUREZ PULMONAR EN LA PACIENTE CON DIABETES Y EMBARAZO.**

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER DIPLOMA EN LA SUBESPECIALIDAD

**MEDICINA MATERNO FETAL**

PRESENTA:

DR. LEOPOLDO CESAR SERRANO DIAZ

ASESOR:

DR. TOMAS DE JESUS MENDOZA MARTINEZ

785287



MÉXICO, D.F. 2001



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

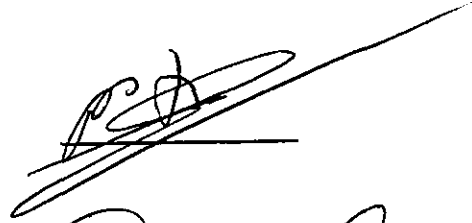
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

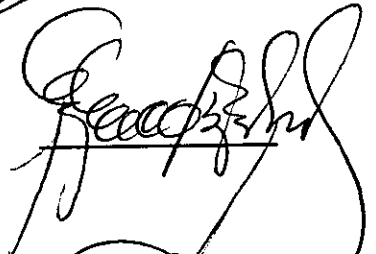
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## AUTORIZACION DE TESIS

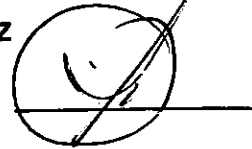
**DR. LUIS PADILLA SANCHEZ**  
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION  
CMN "20 DE NOVIEMBRE"



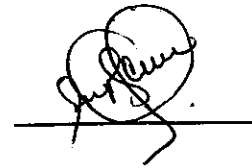
**DR. FERNANDO ESCOBEDO AGUIRRE**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO  
MEDICINA MATERNO FETAL



**DR. TOMAS DE JESUS MENDOZA MARTINEZ**  
ASESOR DE TESIS



**DR. LEOPOLDO CESAR SERRANO DIAZ**  
AUTOR



## **AGRADECIMIENTOS**

**A DIOS.** Porque sin el nada es posible

**A MI HIJO CESAR ANDRES,** por ser una bendición de Dios, con gran amor, por la espera y la comprensión que tiene hacia mí a pesar de su corta edad, por haberle quitado un tiempo que le correspondía.

**A MI ESPOSA GEORGINA,** con todo mi amor, por su confianza, espera y paciencia.

**A MIS PADRES ( CARI Y TOÑO ),** con cariño, porque como siempre incondicionales a mí.

**A MIS HERMANOS, HERMANAS,** por su cariño y confianza.

**AL DR. TOMAS MENDOZA,** por sus enseñanzas, amistad, consejos y su ayuda desinteresada.

**AL DR. FERNANDO ESCOBEDO AGUIRRE,** con mi mas profundo respeto y admiración, por la capacidad que tiene como profesional y ser humano.

**A MIS MAESTROS** quienes indudablemente formaron parte importante en mi formación **DRA. MA. DEL PILAR GARCIA, DRA. MARGARITA CAMACHO, DR. MARTIN HILTON.**

**A QFB MA. DE LOURDES JIMENEZ,** quien como siempre ayudando en forma desinteresada, formando pilar importante en nuestra formación.

**A MIS COMPAÑEROS ,** por su amistad.

**A LAS PACIENTES DEL SERVICIO DE MEDICINA MATERNO FETAL,** quienes son importantes en nuestra formación.

## INDICE GENERAL

<b>RESUMEN .....</b>	<b>1</b>
<b>MARCO TEORICO .....</b>	<b>3</b>
<b>HIPOTESIS .....</b>	<b>3</b>
<b>ANTECEDENTES .....</b>	<b>3</b>
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>12</b>
<b>JUSTIFICACION .....</b>	<b>12</b>
<b>DISEÑO .....</b>	<b>13</b>
<b>CRITERIOS DE INCLUSION .....</b>	<b>13</b>
<b>CRITERIOS DE EXCLUSION .....</b>	<b>14</b>
<b>CRITERIOS DE ELIMINACION .....</b>	<b>14</b>
<b>CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS .....</b>	<b>14</b>
<b>DESCRIPCION GENERAL .....</b>	<b>15</b>
<b>ANALISIS DE RESULTADOS .....</b>	<b>16</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>16</b>
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>18</b>
<b>DISCUSION Y COMENTARIOS .....</b>	<b>19</b>
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>20</b>
<b>APENDICE .....</b>	<b>21</b>

## **USO DE INDUCTORES DE MADUREZ PULMONAR EN LA PACIENTE CON DIABETES Y EMBARAZO.**

**\*Dr. Tomás de Jesús Mendoza Martínez-\*\* Dr. Leopoldo César Serrano Díaz \*\*\*QFB Ma. de Lourdes Jiménez Peréa-\*\*\*\* Dr. Fernando Escobedo Aguirre.**

**Servicio de Medicina Materno Fetal. Coordinación de Ginecología y Obstetricia. Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE.**

**RESUMEN.** Hasta antes de 1980 el síndrome de microatelectasias múltiples, era el más común de los problemas que enfrentaban los fetos de las pacientes diabéticas, sin embargo el advenimiento de la mejoría en los instrumentos de control metabólico, obstétrico y la posibilidad de mejorar la programación del parto hicieron declinar espectacularmente la incidencia de presentación del síndrome de 30 % hasta 3 % en diabéticas embarazadas. Nuestro hospital es un centro de concentración de tercer nivel que recibe pacientes de hospitales regionales y clínicas periféricas, las cuales llegan en descontrol metabólico, lo que favorece la presencia de factores de retraso en la maduración pulmonar.

Este estudio se realizó en el servicio de Medicina Materno Fetal del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE, en el período comprendido del 1o. de Julio de 1999 al 30 de Junio del 2000, se incluyeron un total de 56 pacientes, se realizó prueba tamiz, posteriormente prueba confirmatoria con curva de tolerancia oral a la glucosa, realizándose diagnóstico de acuerdo a los criterios de National Diabetes Data Group (NDDG), el protocolo incluyó dieta, vigilancia del control metabólico intrahospitalario con glucometrias capilares,

utilización de insulina de acuerdo a requerimientos, amniocentesis pre y postaplicación de inductores de madurez pulmonar.

En el análisis estadístico de los resultados obtenidos se aplicó: estadística descriptiva de las variables consideradas, ANOVA ( Análisis de varianza),  $t_{\text{student}}$  y prueba exacta de Fisher.

La consecuencia del uso de glucocorticoides en la pacientes con diabetes gestacional es el descontrol metabólico, caracterizado por glucometrías capilares por arriba de 200 mg/dL en forma transitoria. La edad gestacional promedio en que se estableció el diagnóstico fué a las 28 Semanas. La interrupción del embarazo ocurrió en promedio a las 36 semanas. El peso promedio de los neonatos de madres diabéticas fué de 2700 grs. Se comprobaron las modificaciones bioquímicas en los valores del perfil de fosfolípidos tensoactivos del pulmón fetal. Se observó modificación en el perfil de fosfolípidos con la aplicación de 1.5 esquemas. No se documento en ningún neonato Síndrome de Microatelectasias múltiples. La utilidad de los esteroides no se modifica en relación con pacientes no diabéticas. El uso de glucocorticoides en la paciente diabética es seguro bajo condiciones hospitalarias controladas.

**PALABRAS CLAVE:** Embarazo, Glucocorticoides, Diabetes, Glucometrias, Tensoactivo, Amniocentesis.

\* Jefe de Sección Servicio de Medicina Materno fetal \*\* Residente de segundo año subespecialidad Medicina Materno fetal \*\*\* Química Adscrita Responsable del Laboratorio de Líquido Amniótico. Servicio Medicina Materno fetal \*\*\*\* Jefe de Servicio. Medicina Materno fetal.

## **USE OF GLUCOCORTICOID THERAPY FOR LUNG MATURITY IN PATIENTS WITH DIABETES IN PREGNANCY.**

\* Dr. Tomás de Jesús Mendoza Martínez. \*\* Dr. Leopoldo César Serrano Díaz.

\*\*\* QFB Ma. de Lourdes Jiménez Peréa. \*\*\*\* Dr. Fernando Escobedo Aguirre.

Department of Fetal-Maternal Medicine, Division of Gynecology and

Obstetrics

Centro Médico Nacional " 20 de Noviembre " ISSSTE.

**SUMMARY.** Up until 1980, respiratory distress syndrome was the most common problem facing fetuses of diabetic patients. Improvement of metabolic instruments, obstetric control, and childbirth programming caused a dramatic decline in the occurrence of the syndrome from 30 % down to 3 % in pregnant diabetics. Our hospital is a tertiary level care facility that receives patients from outlying regional hospitals and periferic clinics who arrive in unstable metabolic state which favours the presence of factors that delay lung maturation.

A study was carried out by the Department of Fetal-Maternal Medicine at the " Centro Médico Nacional 20 de Noviembre " ISSSTE during the period of July 1,1999 and June 30,2000. A total of 56 patients were included. They underwent glucose screening followed by oral glucose tolerance test for diagnostic confirmation which was determined according to the guidelines of the National Diabetes Data Group ( NDDG ). Treatment included diet, in-hospital monitoring of capillary blood glucose concentration, use of insulin according to requirements, and amniocentesis



before and after application of glucocorticoids for fetal lung maturity.

For statistical analysis of the results we applied descriptive statistics of all parameters, ANOVA ( variance analysis ), t Student test and Fisher test.

Glucocorticoid therapy used in diabetic patients resulted in metabolic instability, characterized by capillary blood glucose concentration of up to 200 mg/dl in transitory form. Average age of pregnancy at diagnosis was 28 weeks. Interruption of pregnancy occurred on an average of week 36. Average weight of newborns of diabetic mothers was 2700 gr. Patients were tested for biochemical modifications in the surface-active phospholipids profile of the fetals lungs. We observed modification in the phospholipid profile with the application of 1.5 courses of glucocorticoid. We didn't document any incidence of newborn respiratory distress syndrome. Usefulness of steroids was not affected in diabetic patients in comparison with non diabetic patients. Glucocorticoid therapy is not considered risky under controlled hospital condition.

**KEY WORDS:** Pregnancy, Glucocorticoid, Diabetes, Surface-active Phospholipids, Amniocentesis.

\* Chief of section, Department of Fetal-Maternal Medicine.

\*\* Resident. Second year. Department of Fetal-Maternal Medicine.

\*\*\* Staff Chemist of Amniotic Fluid Laboratory, Department of Fetal-Maternal Medicine.

\*\*\*\* Chief of Department of Fetal-Maternal Medicine.

# **USO DE INDUCTORES DE MADUREZ PULMONAR EN LA PACIENTE CON DIABETES Y EMBARAZO**

## **MARCO TEORICO.**

Conocer el comportamiento metabólico de la paciente con Diabetes Gestacional o Intolerancia a carbohidratos con el uso de inductores de madurez pulmonar ( glucocorticoides ).

## **HIPOTESIS.**

El uso de los inductores de madurez pulmonar en la paciente con diabetes gestacional es seguro en condiciones hospitalarias controladas, y su eficiencia clínica se mantiene invariable.

## **ANTECEDENTES.**

### **Fundamentar la utilidad de los glucocorticoides en la inducción de la madurez pulmonar.**

Hasta antes de 1980 el Síndrome de Microatelectasias Múltiples (Membrana Hialina), era el más común de los problemas que enfrentaban las pacientes embarazadas diabéticas. Sin embargo el advenimiento de mejoría en los instrumentos de control metabólico, obstétrico y la posibilidad de mejorar la programación del parto hicieron declinar espectacularmente la incidencia de presentación del síndrome de un 30 hasta un 3% en diabéticas embarazadas. Según la literatura no debe existir diferencia en la maduración pulmonar entre no diabéticas y diabéticas con estricto control (1). Existe evidencia clínica contundente acerca del rol que juegan los glucocorticoides en la inducción de la madurez pulmonar y secreción del tensoactivo.

# **USO DE INDUCTORES DE MADUREZ PULMONAR EN LA PACIENTE CON DIABETES Y EMBARAZO**

## **MARCO TEORICO.**

Conocer el comportamiento metabólico de la paciente con Diabetes Gestacional o Intolerancia a carbohidratos con el uso de inductores de madurez pulmonar ( glucocorticoides ).

## **HIPOTESIS.**

El uso de los inductores de madurez pulmonar en la paciente con diabetes gestacional es seguro en condiciones hospitalarias controladas, y su eficiencia clínica se mantiene invariable.

## **ANTECEDENTES.**

### **Fundamentar la utilidad de los glucocorticoides en la inducción de la madurez pulmonar.**

Hasta antes de 1980 el Síndrome de Microatelectasias Múltiples (Membrana Hialina), era el más común de los problemas que enfrentaban las pacientes embarazadas diabéticas. Sin embargo el advenimiento de mejoría en los instrumentos de control metabólico, obstétrico y la posibilidad de mejorar la programación del parto hicieron declinar espectacularmente la incidencia de presentación del síndrome de un 30 hasta un 3% en diabéticas embarazadas. Según la literatura no debe existir diferencia en la maduración pulmonar entre no diabéticas y diabéticas con estricto control (1). Existe evidencia clínica contundente acerca del rol que juegan los glucocorticoides en la inducción de la madurez pulmonar y secreción del tensoactivo.

## POSIBLES MECANISMOS BIOQUIMICOS DE LOS EFECTOS INDUCTORES DE LOS GLUCOCORTICOIDES EN LA MADUREZ PULMONAR FETAL.

### I.- Inducción mediada por RNAm.

La acción de las hormonas a nivel celular comienza con la reunión de esta con su receptor específico. Las hormonas pueden ser clasificadas por la ubicación de su receptor y por la naturaleza de la señal o del segundo mensajero usado para mediar la acción hormonal dentro de la célula.

Las hormonas pueden clasificarse en dos grupos de acuerdo a su composición química, solubilidad, ubicación dentro de la célula. Las hormonas del grupo I son lipofílicas y, con excepción de T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub> se derivan del colesterol. Después de su secreción, estas hormonas se unen a las proteínas transportadoras, proceso que esquivaba al problema de la solubilidad en tanto que prolonga su vida media plasmática. La hormona libre atraviesa con facilidad la membrana plasmática de todas las células y encuentra receptores en el citosol o en el núcleo de las células blanco. Se asume que el complejo ligando-receptor es el mensajero intracelular de este grupo. A este grupo pertenecen los glucocorticoides.

Estas moléculas lipofílicas difunden a través de la membrana plasmática de todas las células pero solo encuentran un receptor específico, de elevada afinidad, en las células blanco. A continuación el complejo hormona-receptor experimenta una reacción de "activación" dependiente de pH, temperatura y de la composición salina (fuerza iónica), que conducen a cambios de tamaño, conformación y carga superficial que lo vuelven capaz de unirse a la cromatina. Si esta unión y el proceso de "activación" ocurren en el citoplasma o en el núcleo, aun está en duda, pero no es crucial para comprender el proceso completo. El complejo hormona-receptor se une a regiones específicas del DNA y activa o inactiva genes específicos. Al afectar de manera selectiva la transcripción del gen y la producción de los RNAm respectivos, las cantidades de proteínas específicas son cambiadas y son influidos los procesos metabólicos.

Se ha demostrado el efecto de los estrógenos y los glucocorticoides sobre la degradación del RNAm y se sabe que los glucocorticoides afectan el procesamiento postraduccional de algunas proteínas. Sin embargo, la mayor parte de los estudios sugieren que estas hormonas ejercen su efecto predominante en la transcripción del gen.

Hay evidencia de que durante el término del último período de gestación la maduración del pulmón fetal está influenciada por los glucocorticoides circulantes y que la administración de éstos (vía exógena), aceleran la maduración pulmonar y la producción del tensoactivo en una gran variedad de especies mamíferas y que los corticosteroides han sido ampliamente usados para prevenir el SDR en los neonatos humanos.

Los mecanismos por los cuales los corticosteroides aceleran la producción del tensoactivo en el desarrollo pulmonar, no han sido todavía completamente entendidos. Sin embargo, existen estudios que demuestran que los corticosteroides, promueven la síntesis de fosfatidilcolinas de una variedad de precursores marcados. Menos certeza existe de cuales son las enzimas involucradas en la biosíntesis de fosfatidilcolinas que son afectadas por los tratamientos con glucocorticoides. También existen relativamente pocos estudios enfocados a los efectos de hormonas en el metabolismo de los lípidos, aún cuando existe evidencia de que estas sustancias también afectan la morfología pulmonar.

El ácido fosfatídico ocupa primordial punto de inicio en la *síntesis de novo* de la fosfatidilcolina y fosfatidilglicerol; puede ser sintetizado ya sea por la vía glicerol-3-fosfato o vía acil-dihidroxiacetonafosfato (*acil-DHAP*), identificada como una potencial vía alterna del glicerol-3-fosfato.

La fosfohidrolasa-fosfatidato y la fosfatidato citidiltransferasa catalizan la conversión de ácido fosfatídico a diacilglicerol y CDP-diacilglicerol. El diacilglicerol reacciona con CDP-colina, la cual es sintetizada de colina por una acción secuencial de la cinasa de colina y citidiltransferasa de fosforilcolina para rendir fosfatidilcolina, una reacción catalizada por la fosfocolin-transferasa.

Existe amplia evidencia de que la vía CDP-colina es la mayor ruta metabólica en la síntesis de novo de la fosfatidilcolina pulmonar, aun cuando la vía de la metilación de la fosfatidietanolamina es demostrable en el pulmón, es ahora generalmente aceptada como una vía de significancia menor en la formación de la fosfatidilcolina en el pulmón adulto y fetal.

La formación de fosfatidilglicerol del CDP-diacilglicerol y glicerol 3-fosfato procede en dos pasos, como se ha demostrado en estudios in vitro, con fracciones subcelulares de macerados de pulmón.

También se ha postulado que la conversión de fosfatidilglicerol puede ser catalizado por la misma enzima que es responsable de la formación del diacilglicerol de ácido fosfatídico.

Ha sido extensamente discutido que la vía de la CDP-colina produce en el pulmón predominantemente fosfatidilcolinas que contienen ácido palmítico en la posición-1 y un ácido graso insaturado en la posición-2. Estas fosfatidilcolinas insaturadas sintetizadas de novo pueden ser modificadas a dipalmitoilfosfatidilcolina por lo menos por dos mecanismos conocidos a) ciclo de desacilación-reacilación y b) un proceso de desacilación-transacilación. Ambos mecanismos pueden ser responsables de la formación de dipalmitoilfosfatidilcolina, pero la relativa importancia de estos procesos en la producción total de la lecitina tensoactiva no ha sido establecida. En recientes investigaciones con concentrados celulares alveolares tipo II aislados de pulmón adulto proveen, sin embargo, evidencia de que la reacilación es más importante que la transacilación para la síntesis de dipalmitoilfosfatidilcolina tensoactiva pulmonar.

## II. Acción mediada por AMPc.

El AMP-cíclico, (ácido 3',5'-adenílico), un nucleótido ubicuo deriva del ATP a través de la enzima adenilatociclase, desempeña un papel decisivo en la actividad de cierto número de hormonas. La concentración intracelular del AMPc es aumentada o disminuida por varias hormonas, y este efecto varía de tejido a tejido.

Se piensa que todos los efectos del AMPc en la células eucariotas son mediados por fosforilación y desfosforilación de proteínas. Es posible que el control de cualquier efecto del AMPc, incluyendo procesos tan diversos como esteroidogénesis, secreción, transporte de iones, metabolismo de grasa y carbohidratos, inducción enzimática, regulación de genes, crecimiento y replicación celular, sean conferidos por una cinasa proteínica específica, una fosfatasa específica o por substratos específicos para la fosforilación.

Las acciones causadas por hormonas que incrementan AMPc pueden ser concluidas de varias maneras, incluyendo la hidrólisis del AMPc por las fosfodiesterasas. La presencia de estas enzimas hidrolíticas aseguran un recambio rápido de la señal ( AMPc) y por lo tanto la terminación rápida del proceso biológico una vez que el estímulo hormonal ha sido eliminado.

Otras hormonas aceleran la liberación de ácidos grasos libres del tejido adiposo y elevan el valor plasmático de ácidos grasos libres aumentando la velocidad de lipólisis en los depósitos de triacilglicerol, estas incluyen adrenalina, noradrenalina, glucagon, la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), hormonas alfa y beta estimulantes de los melanocitos ( MSH), hormona estimulante del tiroides ( TSH), hormona del crecimiento (GH) y vasopresina. Muchas de estas activan a la lipasa sensible a hormonas. Para un efecto óptimo, la mayor parte de estos procesos lipolíticos requieren la presencia de glucocorticoides y hormonas tiroideas. Por si mismas, estas hormonas no aumentan la lipólisis notablemente, pero actúan como facilitadoras o permisivas con respecto a otros factores endocrinos lipolíticos.

Las hormonas que actúan rápidamente en la activación de la lipólisis es decir, catecolaminas, lo logran estimulando la actividad de la adenilatociclasa, que es la enzima que convierte el ATP en AMPc. El mecanismo es análogo al que se ocupa de la estimulación hormonal de la glucogenólisis. Al parecer, el AMPc , mediante la estimulación de la proteincinasa que depende de AMPc, convierte la triacilglicerol lipasa inactiva sensible a hormonas, en lipasa activa.

Se deduce que los procesos que destruyen o preservan el AMPc tienen efecto sobre la lipólisis. Los glucocorticoides favorecen la lipólisis por medio de la síntesis de nueva proteinlipasa pero por una vía independiente de AMPc .

Hay una correlación entre el incremento de la actividad de la citidiltransferasa de fosfato de colina y un aumento en los promedios de síntesis de fosfatidilcolina en pulmón fetal y de recién nacido.

La correlación entre la actividad incrementada de citidiltransferasa y la síntesis aumentada de difosfatidilcolina se ha demostrado en diversos estudios. Un número de hormonas tiroideas, cortisol y estrógenos aceleran la maduración pulmonar fetal y estimulan la proporción de incorporación de colina dentro de fosfatidilcolina en cultivo de tejido pulmonar. Tales hormonas también incrementan la actividad de la citidiltransferasa. El antagonismo entre los efectos del cortisol e insulina en la síntesis de fosfatidilcolina en el pulmón fetal puede ser expresado, cuando menos en parte, a nivel de citidiltransferasa de fosfato de colina ya que la insulina parte en dos el efecto estimulador de la dexametasona en la citidiltransferasa en estudios de pulmón fetal de rata. La citidiltransferasa de fosfato de colina citosólica es activada por defosforilación e inactivada por fosforilación; con pequeñas exposiciones a AMPc activan la cinasa de proteínas y esto la fosforilación, inhibiendo la síntesis de fosfatidilcolina y la citidiltransferasa microsomal. A pesar de que un efecto directo de fosforilación/defosforilación en la citidiltransferasa por si misma como una posible proteína reguladora no fue demostrada, tal regulación es consistente con el patrón general en el cual las enzimas que se involucran en reacciones biosintéticas son activadas por defosforilación y aquellas involucradas en el catabolismo por fosforilación .

### III. Influencia de insulina en el efecto inductor de glucocorticoides. Papel de los precursores: ácidos grasos, glucosa, glicerol y glucógeno.

Se ha mencionado ya la evidencia del antagonismo entre la acción de los glucocorticoides e insulina en la producción fetal del tensoactivo pulmonar.



La insulina puede ser, aun más, la hormona que tiene un efecto inhibitor en la maduración pulmonar.

La glucosa tiene un papel fundamental en la biosíntesis de fosfolípidos pulmonares. En el adulto es metabolizada principalmente a lactato y  $\text{CO}_2$ ; sólo en cantidades mínimas se convierten en lípidos. Sin embargo, en el tejido pulmonar fetal la biosíntesis de lípidos a partir de la glucosa es el triple que en el adulto; además una parte importante, de los átomos de carbono de la glucosa que van a parar a lípidos está incorporado a ácidos grasos. Como los carbonos de la glucosa están incorporados principalmente a fosfolípidos (74 a 80 %), la incorporación de glucosa es 7 a 8 veces mayor en ácidos grasos durante el período fetal y neonatal, pudiera tener un significado especial para la biosíntesis del tensoactivo. Algunos autores han señalado que la administración de cortisol a fetos de conejo aumenta la incorporación de la glucosa en la fosfatidilcolina de pulmón. Además empleando un sistema de pulmón perfundido han obtenido datos que sugieren que la hipoglucemia puede originar una síntesis muy disminuída de ácidos grasos incorporados a fosfolípidos. En condiciones normales la porción del glicerol de la fosfatidilcolina proviene de la glucosa, sin embargo en el pulmón fetal y del neonato cuando un número mayor de carbonos de la glucosa pasa a los ácidos grasos, el glicerol circulante pudiera pasar a ser un precursor de fosfolípidos pulmonar. Precursores tales como la glucosa y el glucógeno son incorporados dentro de los fosfolípidos después del catabolismo a fosfato de dihidroxiacetona. El glicerol puede ser incorporado como glicerol-3-fosfato después de la fosforilación por la cinasa de glicerol a pesar de que ésta se pensó inicialmente que estaba ausente del tejido pulmonar, se demostró una actividad significativa de la misma en los neumocitos tipo II.

Estos sustratos pueden también ser metabolizados a acetyl-CoA y convertidos en ácidos incorporados a los pasos de acilación. Los ácidos grasos exógenos pueden ser incorporados similarmente. Hay evidencia de que ambos mecanismos del metabolismo del fosfato de dihidroxiacetona operan en el tejido pulmonar y en los neumocitos tipo II.

Hadjiinova y cols. prestaron atención fisiológica a la insulina y al papel fisiopatológico de la hiperinsulinemia. Corroboraron que in vitro, en el pulmón de rata la insulina estimula la síntesis de fosfatidilcolina e incrementa netamente la incorporación de ácido mirístico y ácido palmítico en la fracción de lecitina tensoactiva en un plazo de una hora.

Sin embargo la observación al cabo de tres horas, demostró que el contenido pulmonar de fosfolípidos se encontraba sin cambios, pero los ácidos grasos de la lecitina se habían modificado, las fracciones mirísticas y palmítica habían disminuido y había aumentado el contenido de ácidos grasos insaturados incluyendo oléico, linoleico y araquidónico. Se han demostrado receptores de insulina en pulmón fetal; la insulina, sin embargo, actúa directamente en el pulmón fetal estimulando la síntesis de los fosfolípidos de membrana a expensas de los fosfolípidos tensoactivos. Se ha observado también que altas concentraciones de insulina inhiben la síntesis de fosfatidilcolina en los neumocitos tipo II. La insulina reduce el efecto estimulador de los glucocorticoides en la síntesis de la fosfatidilcolina. Hay evidencia de que este antagonismo puede servir al menos parcialmente expresado a nivel de colin-fosfato-citidiltransferasa.

Se ha observado que en el epitelio alveolar inmaduro las células tipo II, tiene como característica particular un abundante contenido de reservas de glucógeno; se identifica también el aparato de Golgi, el cual indica una potencial función secretora. A medida que van apareciendo los cuerpos lamelares de inclusión, se observa una disminución del contenido de glucógeno, aun antes de una maduración funcional.

El glucógeno sirve como un precursor para el aporte de glicerol y ácidos grasos componentes de los fosfolípidos. Existe evidencia de que las enzimas de la glucólisis, fosforilasa de glucógeno y fosfofructocinasa son inhibidas por ATP y estimuladas por ADP. La regulación en el pulmón puede ser similar a otros órganos, aun cuando la activación de la síntesis de fosfolípidos puede incrementar un gasto de energía y estimular el rompimiento de glucógeno.

Además el glucógeno del suero es una continua fuente de nutrientes, tales como glucosa, ácidos grasos y glicerol. Los fetos son mucho más dependientes de la glucosa como fuente de energía y existe un ingreso activo de glucosa y una relativa discriminación de ácidos grasos por la placenta. De acuerdo con esto, el pulmón fetal tiene una alta demanda de glucosa y una lipogénesis activa.

La disponibilidad de algunos de los precursores de lípidos o de lipoprotein lipasa en el endotelio pulmonar pueden ser críticos en el control de la producción del tensoactivo pulmonar fetal.

### **Efectos de la diabetes sobre la madurez pulmonar.**

La madurez pulmonar en fetos de madres diabéticas ha sido estudiado en modelos animales. Estos fetos exhiben madurez pulmonar retardada, determinada por criterios morfológicos, mecanismos pulmonares, actividad superficial del material obtenido por lavado pulmonar y contenido de fosfatidilcolina disaturada y otras fracciones fosfolípicas determinadas en el líquido amniótico y que manifiestan la disminución en la síntesis de fosfatidilcolina pulmonar fetal, fosfatidilcolina disaturada y fosfatidilglicerol así como aumento en el contenido de glucógeno pulmonar, se reporta disminución en la actividad de la enzima fosfocolincitidiltransferasa.

### **Otras complicaciones del embarazo de la diabética que justifican la inducción.**

Los factores que influyen en el aumento de la morbilidad y mortalidad materna incluyen complicaciones como hipoglucemia, cetoacidosis, enfermedad vascular, complicaciones tiroideas e hipertensión.

El pronóstico fetal sigue siendo un reto. Las complicaciones neonatales comprenden: prematurez, alteraciones metabólicas, trastornos cardiorrespiratorios (síndrome de dificultad respiratoria, miocardiopatía), alteraciones hematológicas (hiperbilirrubinemia, policitemia), problemas morfológicos (macrosomía y malformaciones).

## **Efectos secundarios del uso de glucocorticoides como inductores de madurez pulmonar.**

Estimulan a nivel general la formación de glucosa, disminuyendo la utilización periférica y promoviendo su almacenamiento como glucógeno, promueven la gluconeogénesis por acciones periféricas y hepáticas.

Tienen efectos secundarios como hiperglucemia, glucosuria y trastornos hidroelectrolíticos.

Su uso prolongado puede ser causa de supresión de la función hipofisoadrenal, osteoporosis.

### **OBJETIVOS.**

- Identificar los efectos que tienen los esteroides en el control metabólico de la paciente diabética.
- Identificar como se modifica el perfil de fosfolípidos (hacia la madurez pulmonar) con el uso de esteroides.
- Identificar repercusiones que pudieran tener los esteroides en el neonato.
- Identificar la condición metabólica de la paciente diabética en el puerperio.
- Identificar el promedio de esquemas que se necesita para lograr madurez pulmonar.

### **JUSTIFICACION.**

La diabetes gestacional descontrolada puede generar una elevada morbimortalidad, la complicación principal que se presenta en estas pacientes el parto pretérmino y el Síndrome de Microatelectasias Pulmonar que se presenta hasta en un 30 % . Nuestro hospital es un centro de concentración de tercer nivel que recibe pacientes de hospitales regionales y clínicas periféricas las cuales llegan en descontrol metabólico, lo que favorece la presencia de factores de retraso en la maduración pulmonar ( hiperinsulinemia, hiperglucemia ). Por lo cual es importante iniciar un control metabólico estricto ( Dieta, insulina, vigilancia biofísica), y la realización de amniocentesis para determinar el perfil

de madurez pulmonar, lo que nos permite reducir del 30 al 3 % las complicaciones mencionadas.

## **DISEÑO.**

### **Tipo de Investigación.**

Observacional, Longitudinal, Prospectiva.

### **GRUPO DE ESTUDIO.**

Pacientes embarazadas diabéticas atendidas en el Servicio de Medicina Materno-Fetal del CMN "20 DE NOVIEMBRE", ISSSTE, quiénes se diagnosticaron y recibieron manejo a partir de la 28ava. semana de gestación, bajo los criterios diagnósticos de Diabetes Gestacional.

### **TAMAÑO DE LA MUESTRA.**

Se captaron 56 pacientes embarazadas con diagnóstico de Diabetes Gestacional e Intolerancia a los Carbohidratos, en el período del 1o. de julio de 1999 al 31 de julio de 2000.

### **CRITERIOS DE INCLUSION.**

- Pacientes que se les diagnosticó Diabetes Gestacional y/o Intolerancia a Carbohidratos según los criterios del National Diabetes Data Group (NDDG).
- Pacientes que se controlaron en el servicio de Medicina Materno Fetal a partir de la semana 28.
- Pacientes que aceptaron la realización de la amniocentesis pre y post-administración de inductores de madurez fetal.
- Pacientes que se resolvió el embarazo en el servicio de Medicina Materno Fetal.

### **CRITERIOS DE EXCLUSION.**

- Pacientes que a pesar de ser diabéticas no requirieron inductores de madurez pulmonar o en quienes no se les realizó amniocentesis.

### **CRITERIOS DE ELIMINACION.**

- Pacientes a las cuales no se les resolvió en el embarazo en el servicio.

### **CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS.**

- Nombre
- Edad
- Expediente General
- Expediente Perinatal
- Semanas de gestación a la que se diagnosticó
- Dieta en calorías
- Insulina: tipo y dosis
- Edad gestacional de amniocentesis pre-tratamiento
- Edad gestacional de amniocentesis post-tratamiento.
- Número de esquemas aplicados
- Tipo de esteroide utilizado
- Si se presentó o no descontrol metabólico
- Resultado de perfil de fosfolípidos pre-tratamiento
- Resultado de perfil de fosfolípidos post-tratamiento
- Fecha de resolución del embarazo
- Vía de nacimiento
- Apgar
- Peso
- Resultado de gasometría
- Resultado de enzimas de escape
- Destino del recién nacido
- Evolución del recién nacido
- Tiempo de estancia de la madre
- Tiempo de estancia del recién nacido
- Complicaciones maternas
- Resultado de Curva de Tolerancia Oral a la Glucosa en el puerperio.

## **DESCRIPCION GENERAL.**

La detección de trastornos del metabolismo de carbohidratos es un programa prioritario en el Servicio de Medicina Materno -Fetal, por lo que a todas las pacientes se les realiza el examen de tamiz metabólico de glucosa con una carga de 50 g, a partir de las 20 semanas de gestación ó antes si tienen factores de riesgo para desarrollar la enfermedad, en aquellas que tienen valores normales en límites superiores se realiza nuevo tamiz entre las 24 y 28 semanas de gestación ó bien tres semanas después de haberse realizado el primero. Si éste se encuentra alterado el siguiente paso es realizar una Curva de Tolerancia Oral a la Glucosa con una carga de 100 g. De acuerdo a los criterios del National Data Diabetes Group (NDDG) para establecer el diagnóstico (7, 8, 9, 10 y 11), con dos valores alterados se identifica como Diabetes Gestacional ; un valor alterado, como Intolerancia a los Carbohidratos.

El manejo y tratamiento en este caso, consiste en lo siguiente:

- Iniciar el control con dieta,
- Vigilancia del control metabólico intrahospitalariamente con glicemias capilares medidas con un glucómetro ("Point of care test"), pre y post-prandiales, en el desayuno, comida, cena y colación
- Se realiza Amniocentesis pre aplicación de inductores (glucocorticoides)
- Se realiza Amniocentesis post aplicación de inductores (glucocorticoides)

**Nota: este procedimiento requiere de autorización firmada por la paciente, internamiento y donadores.**

## ANALISIS DE RESULTADOS.

El análisis estadístico de los resultados obtenidos comprenderá: Estadística descriptiva de las variables consideradas, ANOVA (Análisis de Varianza), **t student** y **Prueba Exacta de Fisher**

### RESULTADOS:

Se relaciona el resultado de las glicemias capilares tomando como valor crítico 200mg/dL (ver discusión), con el descontrol metabólico en aquellas pacientes que se les administró glucocorticoides e insulina, y se aplicó una **Prueba Exacta de Fisher**, encontrando un  $p < .000001$ , altamente significativa, para esta asociación.

En la Tabla No. I, se observan los resultados obtenidos en las variables consideradas como relevantes en el presente estudio. Se presenta el análisis estadístico descriptivo: media, desviación estándar, número de observaciones y rango de cada una de ellas.

Se realizó una prueba de hipótesis **t student** para establecer si existen diferencias estadísticamente significativas entre la edad gestacional a la cual se tomo la muestra de líquido amniótico para evaluar el perfil de fosfolípidos tensoactivos del pulmón fetal, previo a la administración de glucocorticoides como inductores de la madurez pulmonar fetal y el promedio de edad gestacional de la toma de muestra del mismo material biológico, post-tratamiento con estos inductores, observandose una  $p < .0001$ , altamente significativa.

Así mismo, se compararon por esta prueba de hipótesis **t student**, cada uno de los valores del perfil de fosfolípidos, encontrando diferencias significativas entre: Relación L/E, Lecitina Precipitable y Fosfatidil Glicerol, con  $p < .005$ , pero no así con respecto al fosfatidil Inositol ( $p = .06$ , N.S.).



En las Figuras No. 1, 2, 3 y 4, se observan los cambios en los **valores promedio por semana gestacional** de cada uno de los componentes del Perfil Pulmonar Fetal (Relación L/E, % Lecitina Precipitable, % Fosfatidil Glicerol y % Fosfatidil Inositol) Pre-Tratamiento y Post-Tratamiento. El incremento se hace más significativo entre la semana 35 y 37. Es de notar que este cambio en el caso del Fosfatidil Glicerol , de un valor de **0 a 12 %** caracteriza la influencia del glucocorticoide ya que esto sucede en un período gestacional relativamente corto de aproximadamente 2 semanas.

En el caso del Fosfatidil Inositol, dado su comportamiento donde normalmente sucede un incremento (hasta el 25%) nuevamente entre las 35 y 37 semanas de gestación, éste decae, cuando se inicia la síntesis de fosfoglicerol en el mismo período.

En las Figuras No. 5 a la No. 18, se ilustran los resultados de los Fosfolípidos Pulmonares de los **casos individuales** de aquellas pacientes donde se realizó punción amniótica antes y después del tratamiento ya que éstas se realizaron en diferentes etapas de edad gestacional.

Se observa que en aquellos casos donde las edades gestacionales eran muy tempranas la respuesta no era tan inmediata y contundente, sobre todo en la proporción de **Fosfatidil Glicerol** donde ésta se mantiene en **0 %**.

Se asoció la presencia o ausencia de Sepsis neonatal, con la administración del glucocorticoide (dexametasona), nuevamente aplicando una **Prueba Exacta de Fisher** ( $p = .73$ , N.S.) no se encontró diferencia estadísticamente significativa.

## CONCLUSIONES.

1. La consecuencia del uso de glucocorticoides en la paciente con diabetes gestacional es el descontrol metabólico, en el presente estudio el 99 % de las pacientes presentaron descontrol metabólico, caracterizado por glucometrías capilares por arriba de 200 mg/dl en forma transitoria durante la administración del esquema de glucocorticoide (48 - 72 hs.), sin exceder en ningún caso los 250 mg/dL. Ninguna de estas pacientes desarrollo cetoacidosis diabética, por lo que su uso es seguro bajo condiciones hospitalarias controladas.

2. La edad gestacional promedio en que se estableció el diagnóstico fue a las 28 semanas de gestación.

3. La interrupción del embarazo ocurrió en promedio a las 36 semanas de gestación.

4. El peso promedio de los neonatos de madres diabéticas fue de 2 700 grs. (no hubo malformaciones ni macrosomía)

5. Se comprobaron las modificaciones bioquímicas en los valores de los componentes del Perfil de Fosfolípidos Tensoactivos del Pulmón Fetal.

6. Se pudo observar franca modificación en el perfil de fosfolípidos hacia la madurez pulmonar con la aplicación de 1.5 esquemas promedio por paciente, esta observación requiere comprobación posterior.

7. No se documentaron casos con Síndrome de Microatelectasias Múltiples en ningún neonato de las madres portadoras de diabetes gestacional que recibieron inductores de madurez pulmonar .

8. Dos casos presentaron sepsis neonatal, que consideramos fue causada por la patología subyacente ( ruptura prematura de membranas ).

9. La utilidad de los esteroides no se modifica en relación con pacientes no diabéticas.

## DISCUSION Y COMENTARIOS.

Continua siendo un motivo de controversia el uso de inductores de madurez pulmonar en pacientes portadoras de trastornos en el metabolismo de carbohidratos por el efecto conocido de hiperglicemia, efectivamente, dicho efecto no se elimina, sin embargo lo que tratamos de demostrar es que con una adecuada vigilancia, **hospitalizando** a la paciente y estableciendo un sistema de control a través de glucometrías capilares, dieta y aplicación de insulina de acción rápida cuando es necesario, se optimiza el efecto inductor del esteroide. Bajo estas condiciones la administración de glucocorticoides es segura y se convierte en un elemento de vital importancia para obtener un mejor resultado perinatal.

Diversos autores señalan como valor crítico de hiperglicemia 120 mg/dL. El total de las pacientes que estudiamos, superaron esta cifra crítica. Sin embargo el valor que establecemos de descontrol hasta 200 mg/dL, se considera seguro ya que es transitorio y durará entre 48 a 72 horas, retornando a la normalidad al cesar el efecto del inductor. No se permitió que ninguna de las pacientes superara los 250 mg/dL.

Los cambios bioquímicos observados en el Perfil de Fosfolípidos Tensoactivos del Pulmón Fetal, deben ser sujetos a un análisis posterior para determinar en términos de velocidad la inducción de maduración pulmonar.

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

## **BIBLIOGRAFIA.**

- 1.- Hollingsworth, D . Pregnancy. Diabetes and Birth. Williams & Wilkins, 2a. Ed., 1992: pp 264-265.
- 2.- Olof T., Christian B., and Ulf E. Lung Maturation in Fetuses of Diabetic Rats. *Pediatr Res.* Vol. 14 1980: pp 1192-1195.
- 3.- Marie FR., Raymond KN., John PH and cols. Association between maternal diabetes and the respiratory distress syndrome in the newborn. *The New England Journal of Medicine.* Vol. 294. No. 7, 1976: pp 357 - 360
- 4.- Fiorelli A. Valdez J. J. , Jiménez GS. Diabetes Mellitus en el embarazo. *Complicaciones médicas en el embarazo.* 1996:pp165.
- 5.- Reece EZ., Ulf. Patogenia de las malformaciones congénitas vinculadas con la diabetes. *Clínicas de Ginecología y Obstetricia. Temas actuales.* Vol. 1 1996:pp 29-44.
- 6.- Goodman and Gillman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. *Hormonas y antagonistas hormonales.* 7a. Ed. 1996: pp 1385 - 1411.
- 7.- Steven G., Lauren H, Louis S. And cols. Management of Diabetes by obstetrician-gynecologists. *Obstetrics & Gynecology.* May. 1998:pp 643-647.
- 8.- Braithwaite SS., Walter G. Barr M. and cols. Managing diabetes during glucocorticoid therapy. *Diabetes.* Vol. 104 No. 5. 1998: pp 163 - 171
- 9.- Mezger BE., Coustan D., The Organizing committee. Summary and recommendations of the fourth international workshop-conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes care.* 1998: pp B161-B167.
- 10.- Barry D., Gabbe S. Gestational Diabetes. *Clinical Diabetes.* 1998: pp 187-194
- 11.- Report of the expert committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 1997: pp 117-131.
- 12.- Kjos S.L.; Buchanan T. A. Gestational Diabetes Mellitus. *The New England Journal of Medicine.* Vol. 341, No. 23, 1999: pp 1749 - 1753.

# **A P E N D I C E**

## TABLA No. 1

### ANALISIS ESTADISTICO DESCRIPTIVO

	Mean	Std. Dev.	Std. Error	Count	Minimum	Maximum	# Missing
EDAD MAT	34.296	4.721	.642	54	22.000	43.000	5
SG DX	28.987	4.462	.619	52	20.000	36.500	7
DIETA/CAL	1821.429	203.101	29.014	49	1400.000	2300.000	10
% HB/GLICOS	4.175	1.136	.171	44	3.210	8.600	15
SG PUN PRE TX	34.519	2.392	.423	32	29.000	37.200	27
L/E	2.219	.564	.100	32	1.000	3.600	27
%Lp	50.719	8.486	1.500	32	30.000	72.000	27
%FG	1.000	2.527	.447	32	0	8.000	27
%FI	15.219	9.058	1.601	32	0	38.000	27
SG PUN POS TX	35.754	1.984	.405	24	31.300	38.500	35
L/E 2	3.124	1.033	.211	24	1.700	6.000	35
%Lp 2	59.042	6.689	1.365	24	47.000	70.000	35
%FG 2	5.917	5.492	1.121	24	0	16.000	35
%FI 2	17.792	4.925	1.005	24	0	23.000	35
No. ESQUEMAS PRE	1.435	.896	.187	23	0	4.000	36
No. ESQUEMAS PO ST	1.346	1.231	.241	26	0	4.000	33
PESORN	2708.900	577.455	81.664	50	1230.000	4050.000	9
DIAS DE ESTAN. RN	7.042	8.336	1.203	48	2.000	43.000	11
DIAS DE ESTAN. MATER.	6.551	6.433	.919	49	2.000	29.000	10

# RELACION LECITINA/ESFINGOMIELINA

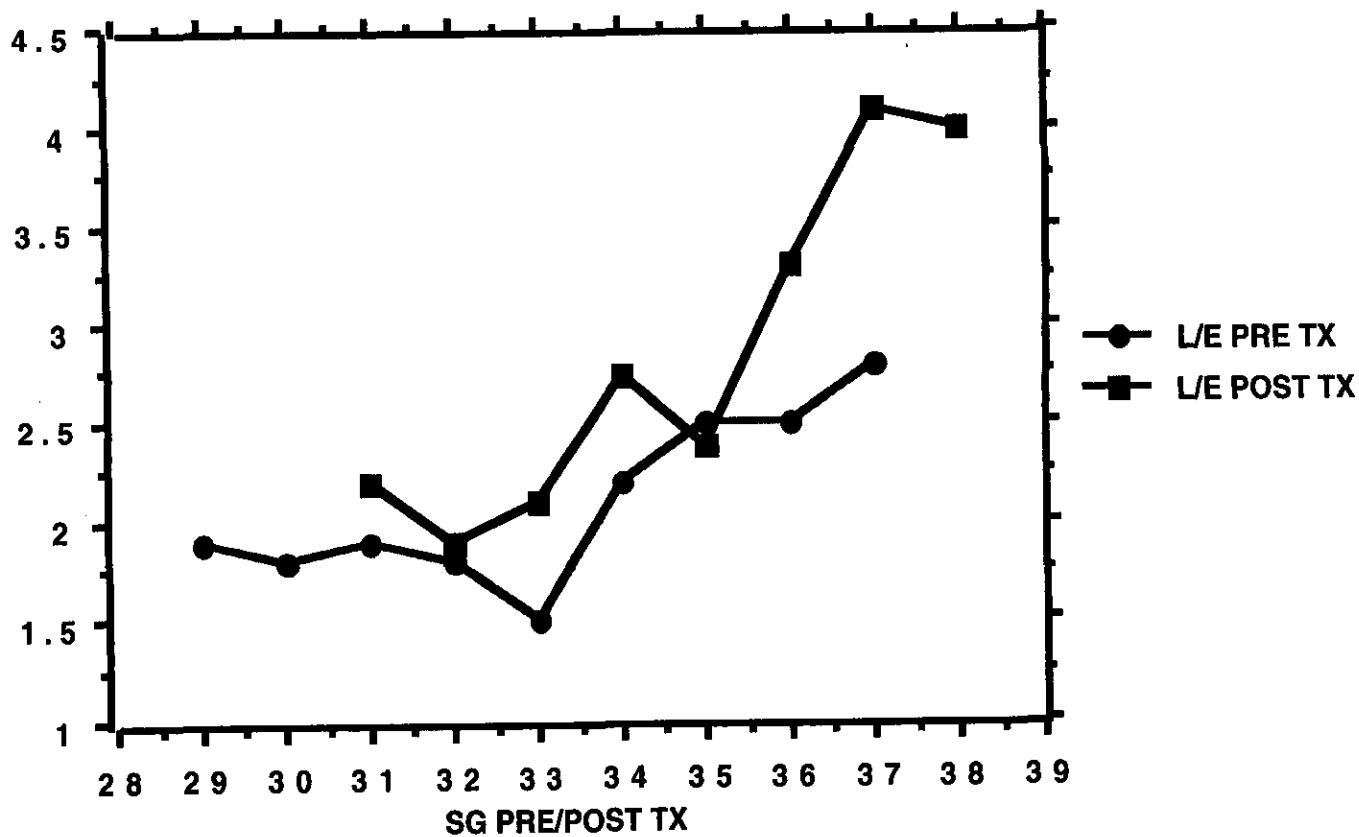
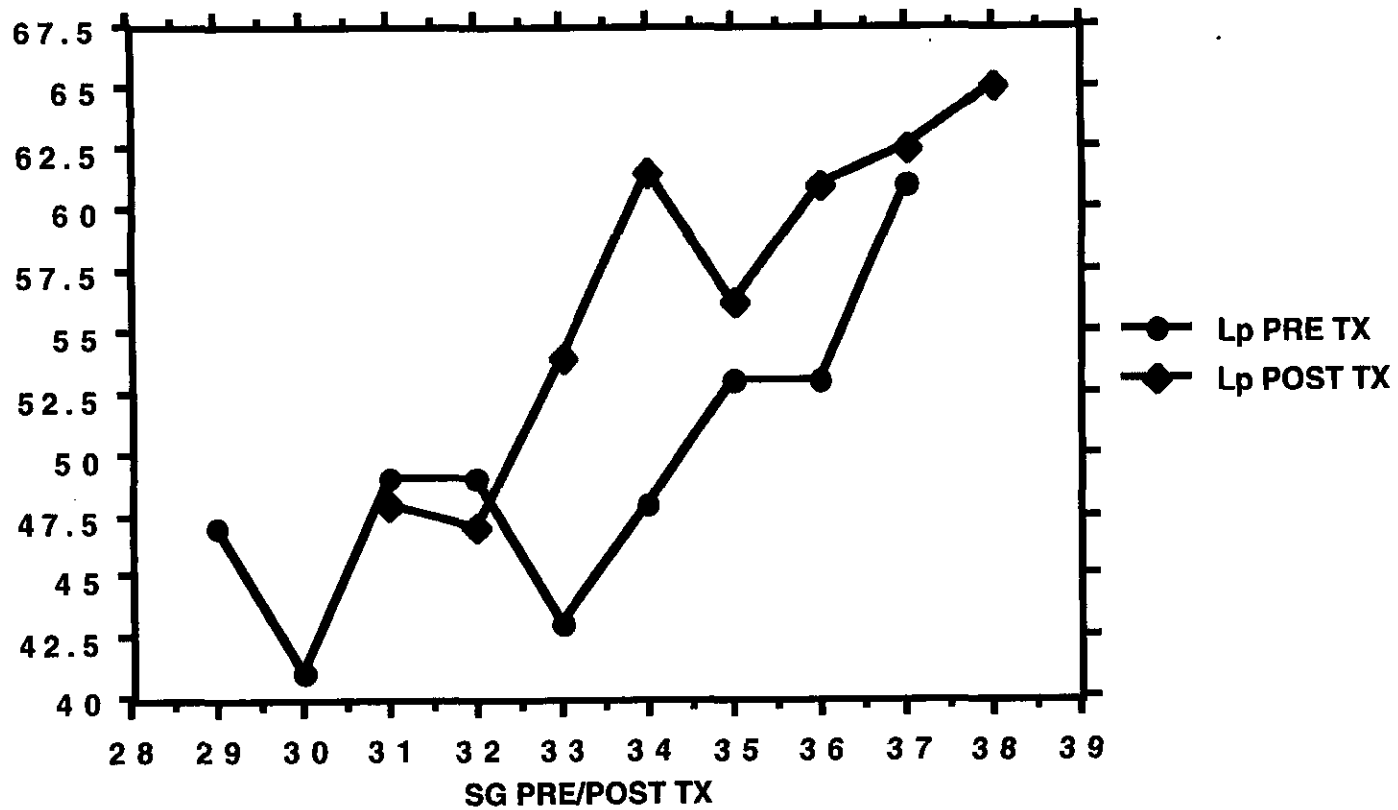


Figura No. 1

**% LECITINA PRECIPITABLE**



**Figura No. 2**



% FOSFATIDIL GLICEROL

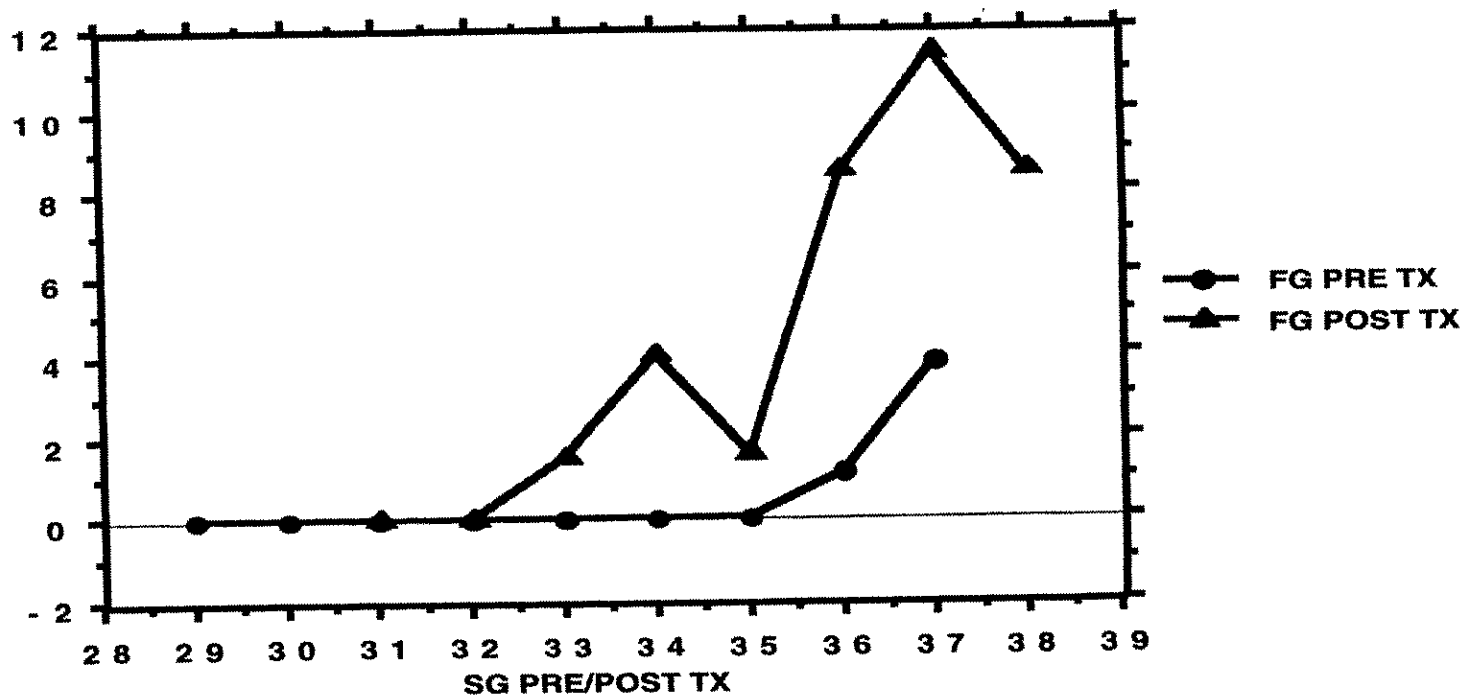
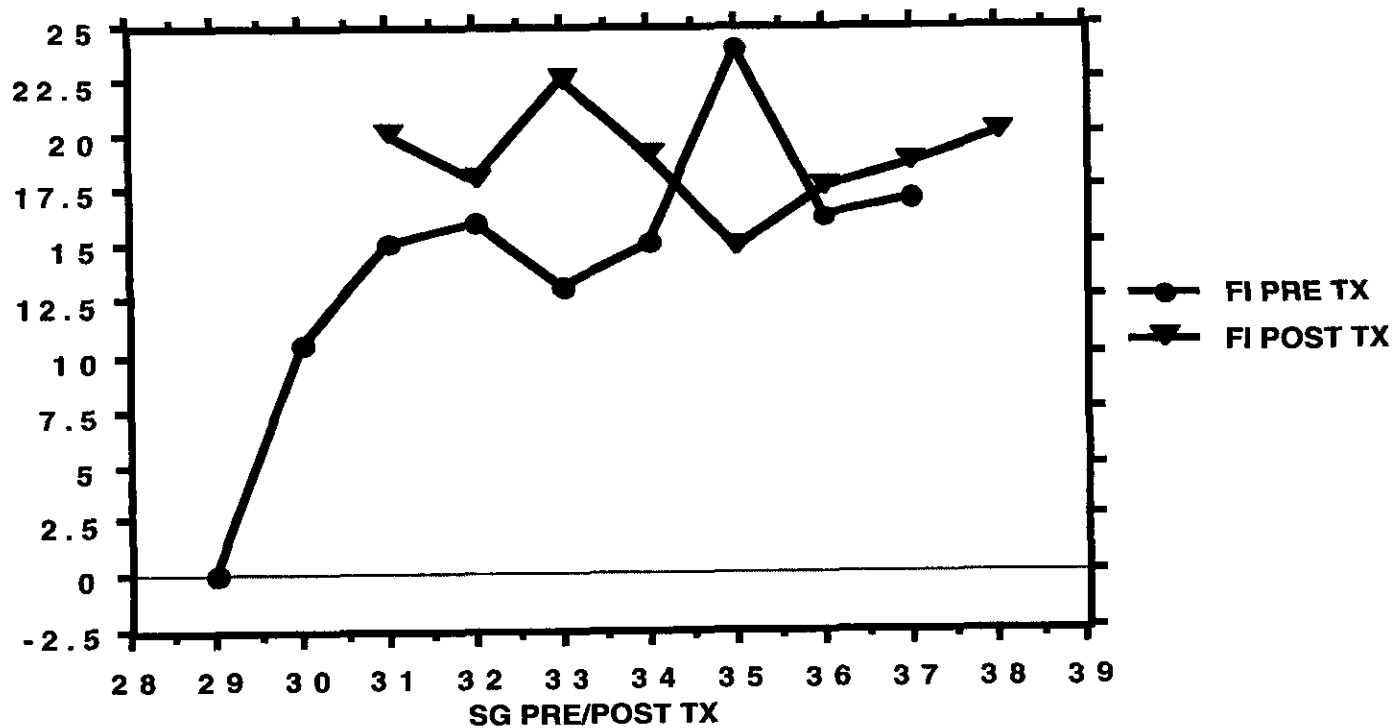


Figura No. 3

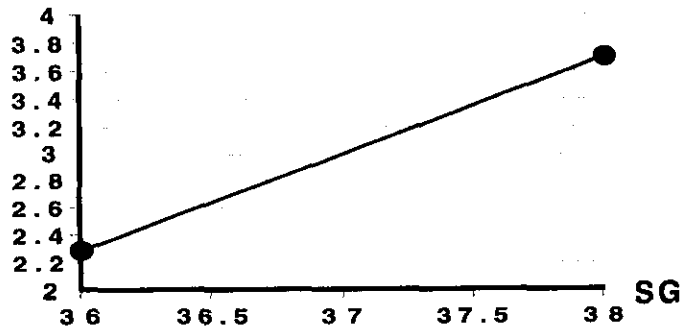
**% FOSFATIDIL INOSITOL**



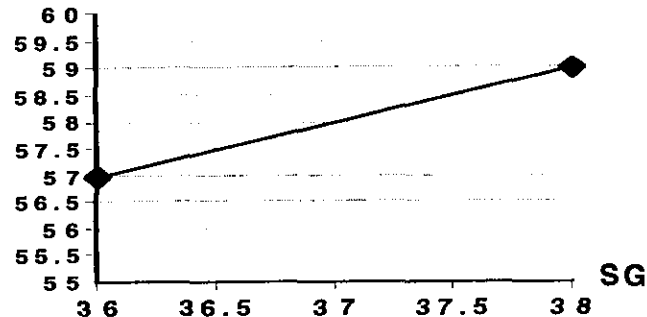
**Figura No. 4**

# RESULTADOS DEL PERFIL DE FOSFOLIPIDOS EN LIQUIDO AMNIOTICO PRE y POST TRATAMIENTO CON INDUCTORES DE MADUREZ PULMONAR

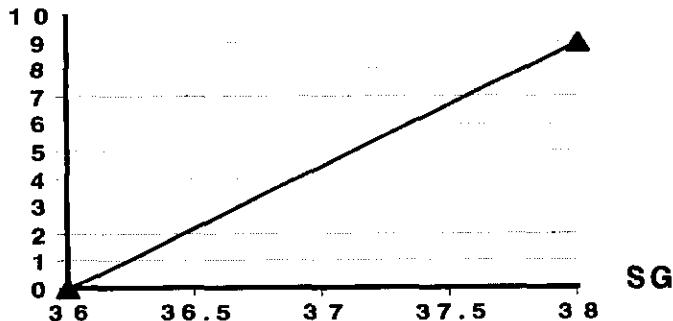
RELACION L/E



% LECITINA PRECIPITABLE



% FOSFATIDIL GLICEROL



% FOSFATIDIL INOSITOL

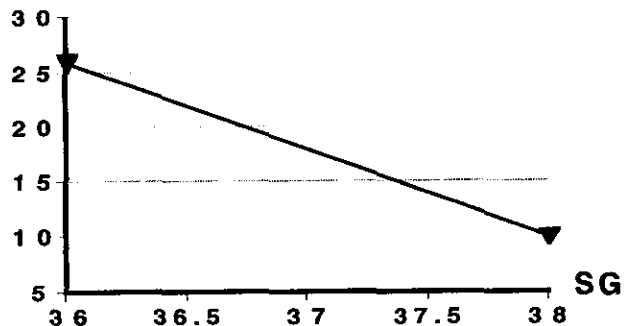
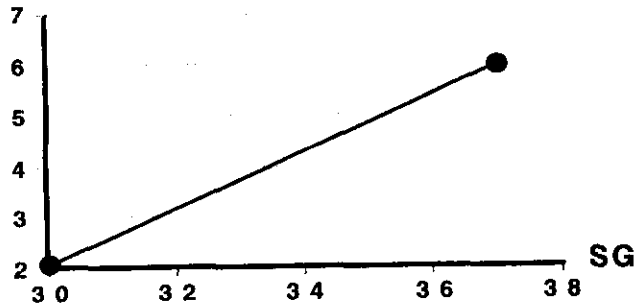


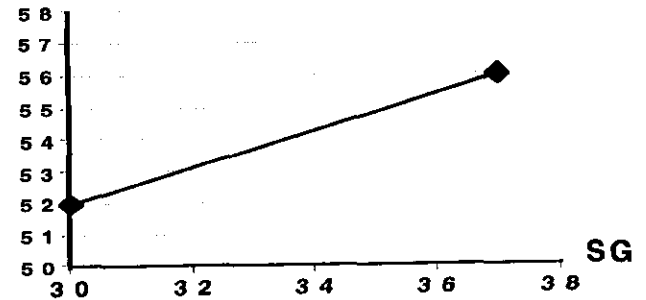
Figura No. 5

# RESULTADOS DEL PERFIL DE FOSFOLIPIDOS EN LIQUIDO AMNIOTICO PRE y POST TRATAMIENTO CON INDUCTORES DE MADUREZ PULMONAR

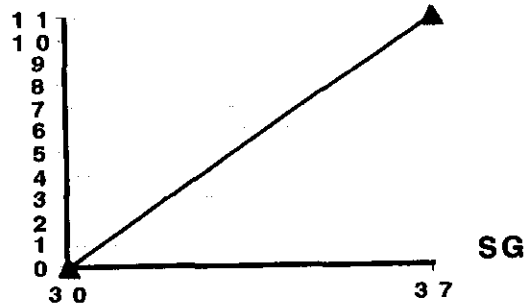
## RELACION L/E



## % LECITINA PRECIPITABLE



## % FOSFATIDIL GLICEROL



## % FOSFATIDIL INOSITOL

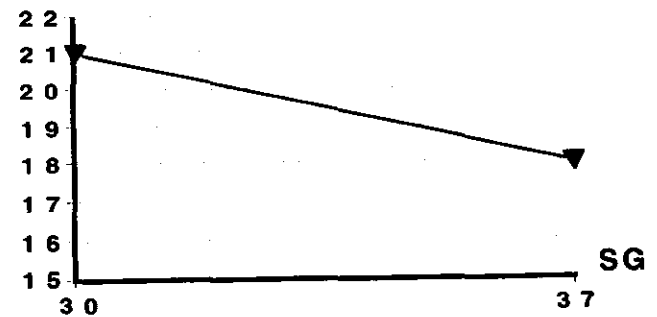
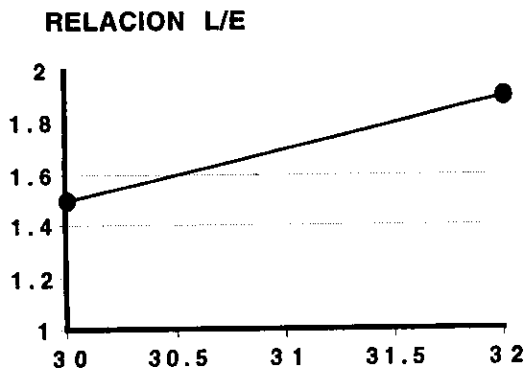
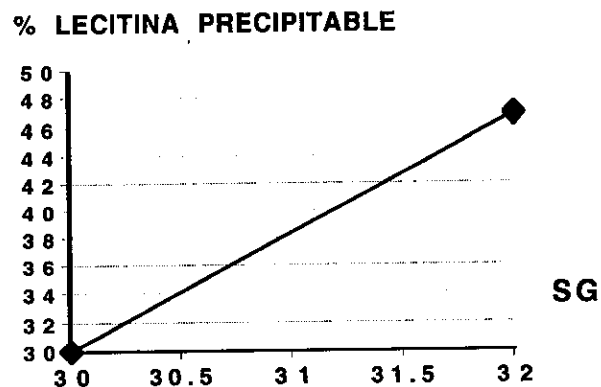


Figura No. 6

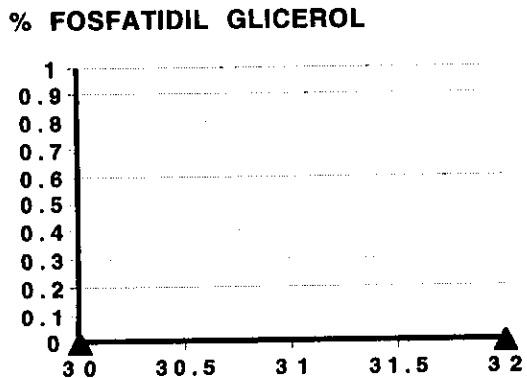
# RESULTADOS DEL PERFIL DE FOSFOLIPIDOS EN LIQUIDO AMNIOTICO PRE y POST TRATAMIENTO CON INDUCTORES DE MADUREZ PULMONAR



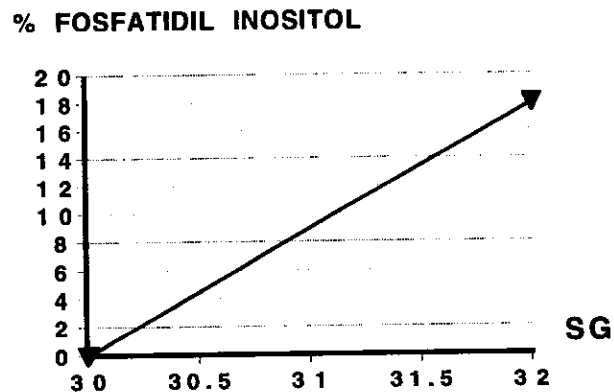
SG



SG



SG

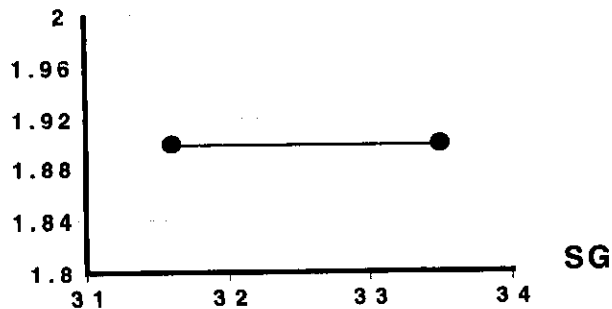


SG

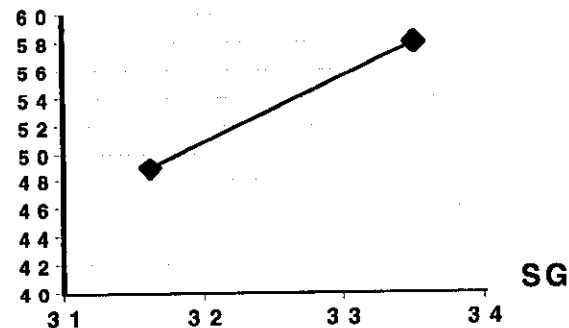
Figura No. 7

# RESULTADOS DEL PERFIL DE FOSFOLIPIDOS EN LIQUIDO AMNIOTICO PRE y POST TRATAMIENTO CON INDUCTORES DE MADUREZ PULMONAR

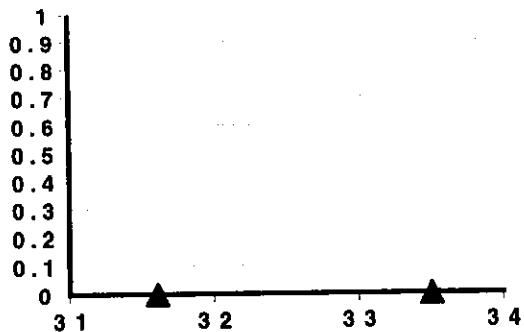
RELACION L/E



% LECITINA PRECIPITABLE



% FOSFATIDIL GLICEROL



% FOSFATIDIL INOSITOL

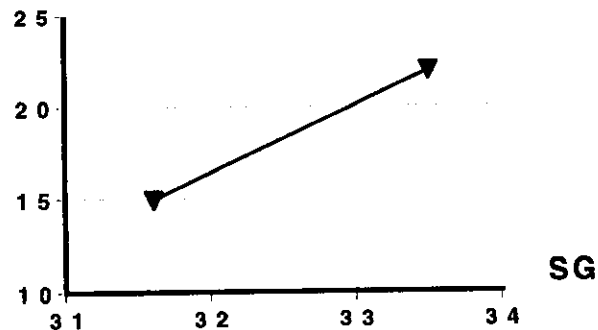


Figura No. 8

# RESULTADOS DEL PERFIL DE FOSFOLIPIDOS EN LIQUIDO AMNIOTICO PRE y POST TRATAMIENTO CON INDUCTORES DE MADUREZ PULMONAR

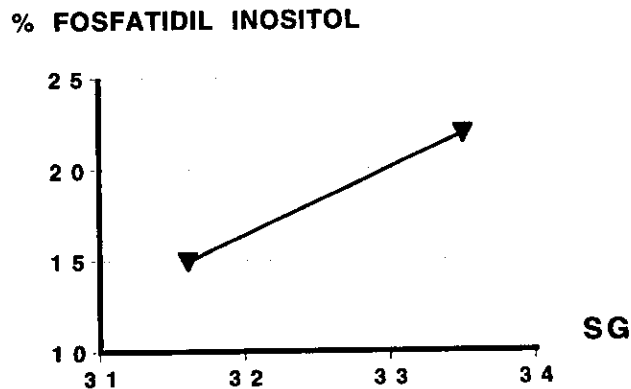
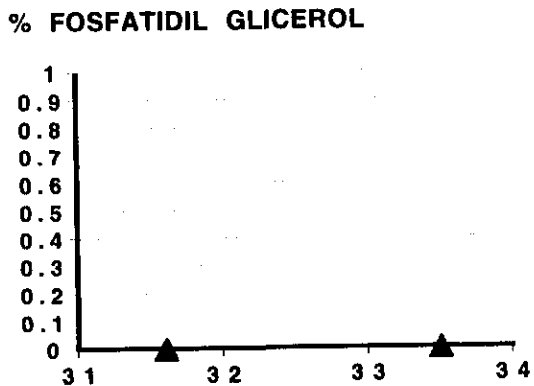
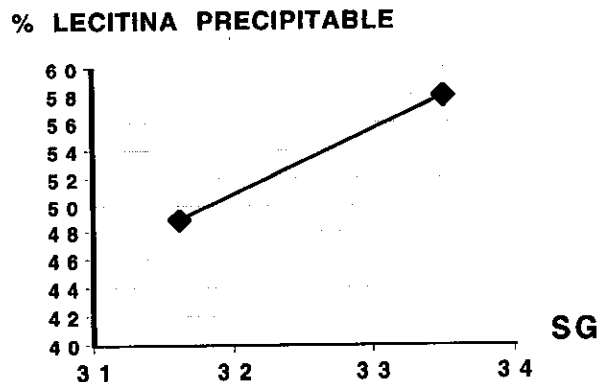
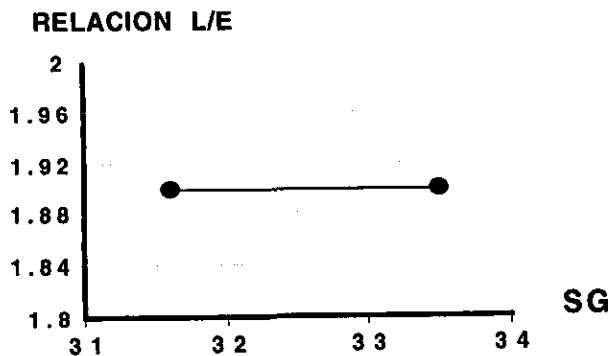
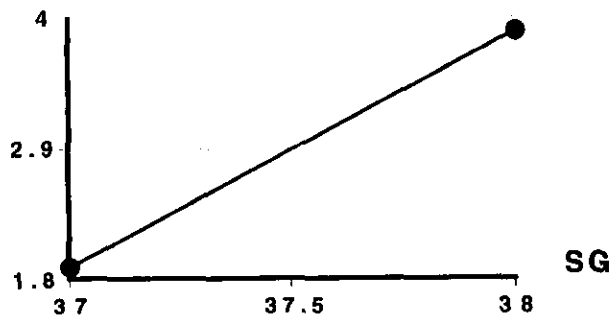


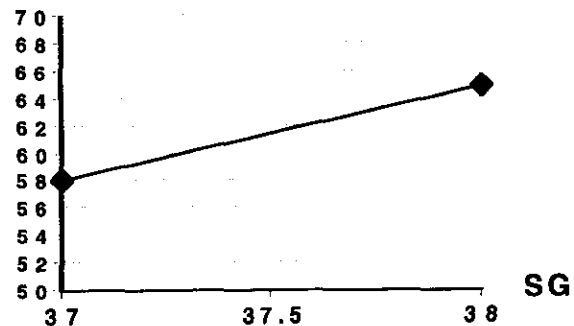
Figura No. 8

# RESULTADOS DEL PERFIL DE FOSFOLIPIDOS EN LIQUIDO AMNIOTICO PRE y POST TRATAMIENTO CON INDUCTORES DE MADUREZ PULMONAR

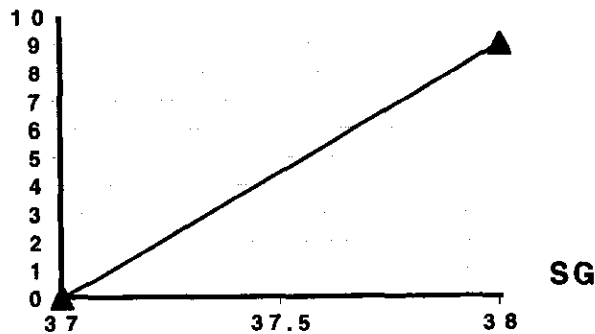
RELACION L/E



% LECITINA PRECIPITABLE



% FOSFATIDIL GLICEROL



% FOSFATIDIL INOSITOL

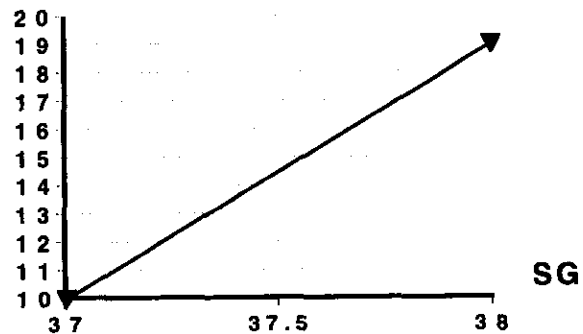


Figura No. 9



# RESULTADOS DEL PERFIL DE FOSFOLIPIDOS EN LIQUIDO AMNIOTICO PRE y POST TRATAMIENTO CON INDUCTORES DE MADUREZ PULMONAR

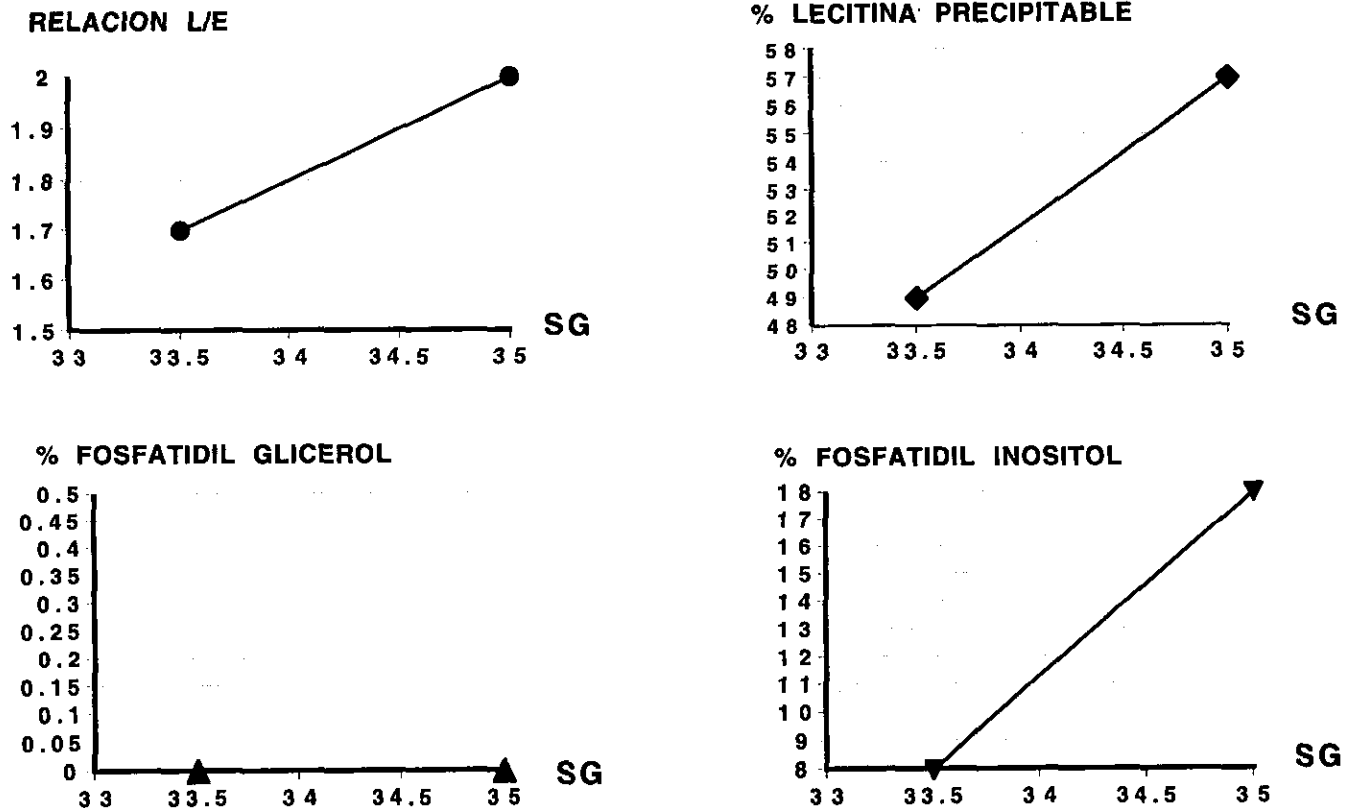


Figura No. 10

# RESULTADOS DEL PERFIL DE FOSFOLIPIDOS EN LIQUIDO AMNIOTICO PRE y POST TRATAMIENTO CON INDUCTORES DE MADUREZ PULMONAR

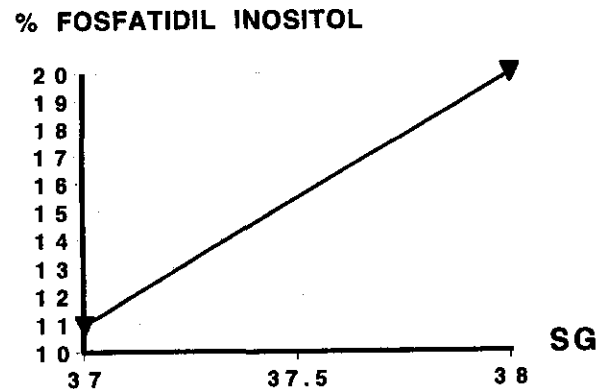
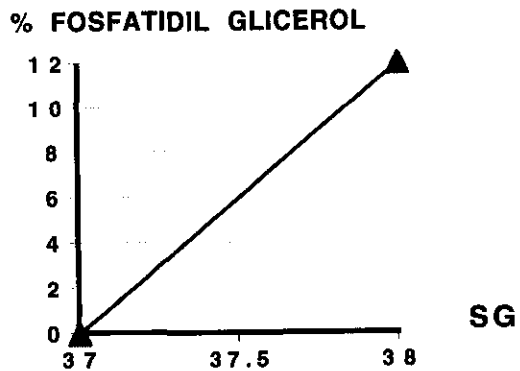
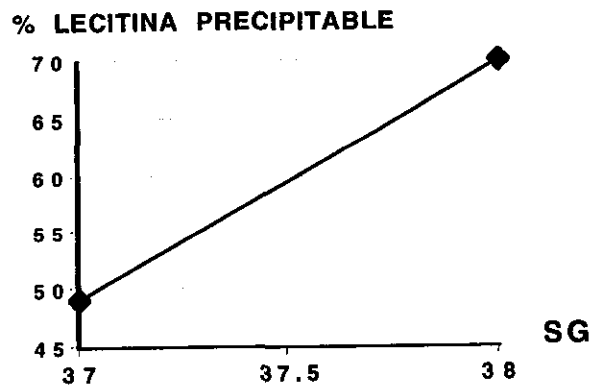
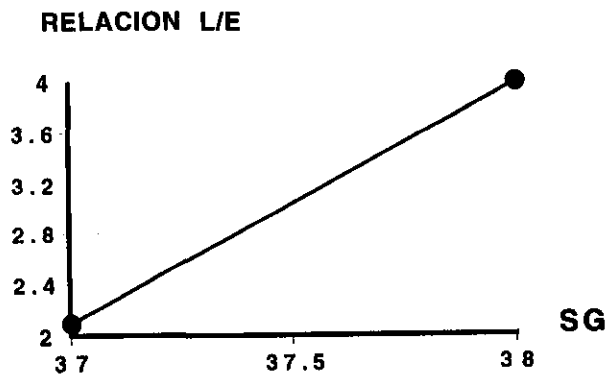


Figura No. 11

# RESULTADOS DEL PERFIL DE FOSFOLIPIDOS EN LIQUIDO AMNIOTICO PRE y POST TRATAMIENTO CON INDUCTORES DE MADUREZ PULMONAR

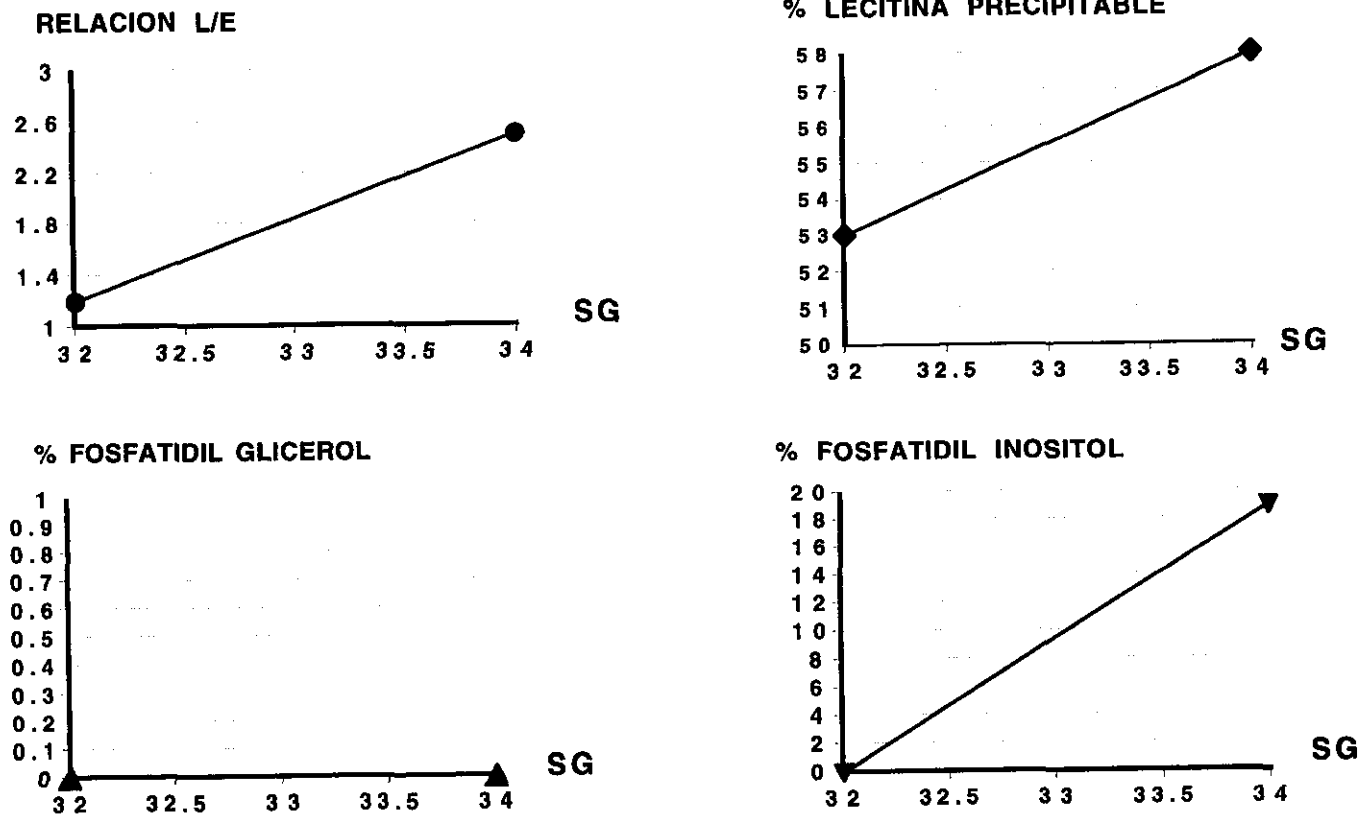
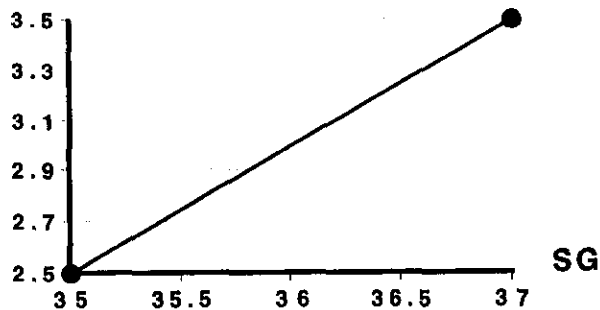


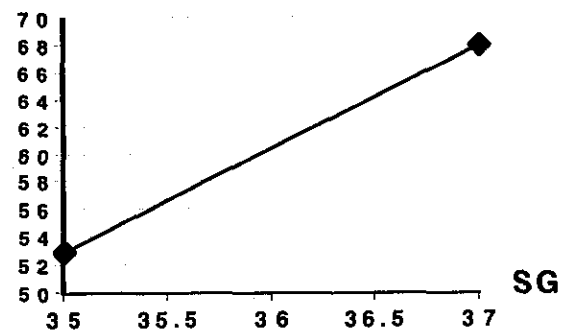
Figura No. 12

# RESULTADOS DEL PERFIL DE FOSFOLIPIDOS EN LIQUIDO AMNIOTICO PRE y POST TRATAMIENTO CON INDUCTORES DE MADUREZ PULMONAR

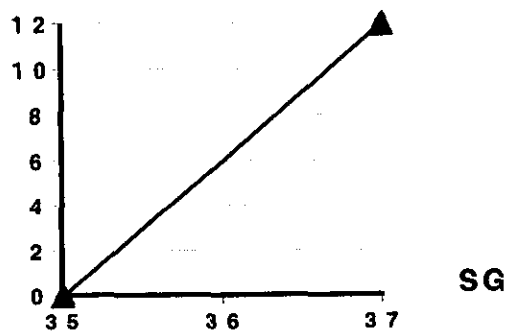
RELACION L/E



% LECITINA PRECIPITABLE



% FOSFATIDIL GLICEROL



% FOSFATIDIL INOSITOL

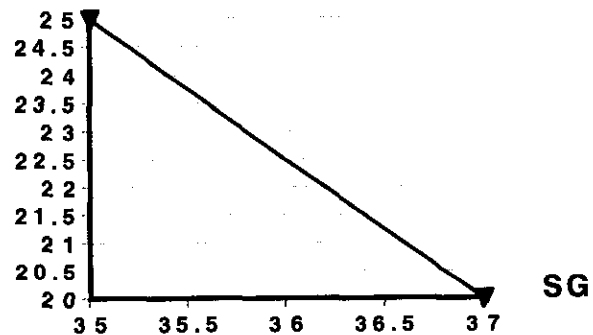


Figura No. 13

# RESULTADOS DEL PERFIL DE FOSFOLIPIDOS EN LIQUIDO AMNIOTICO PRE y POST TRATAMIENTO CON INDUCTORES DE MADUREZ PULMONAR

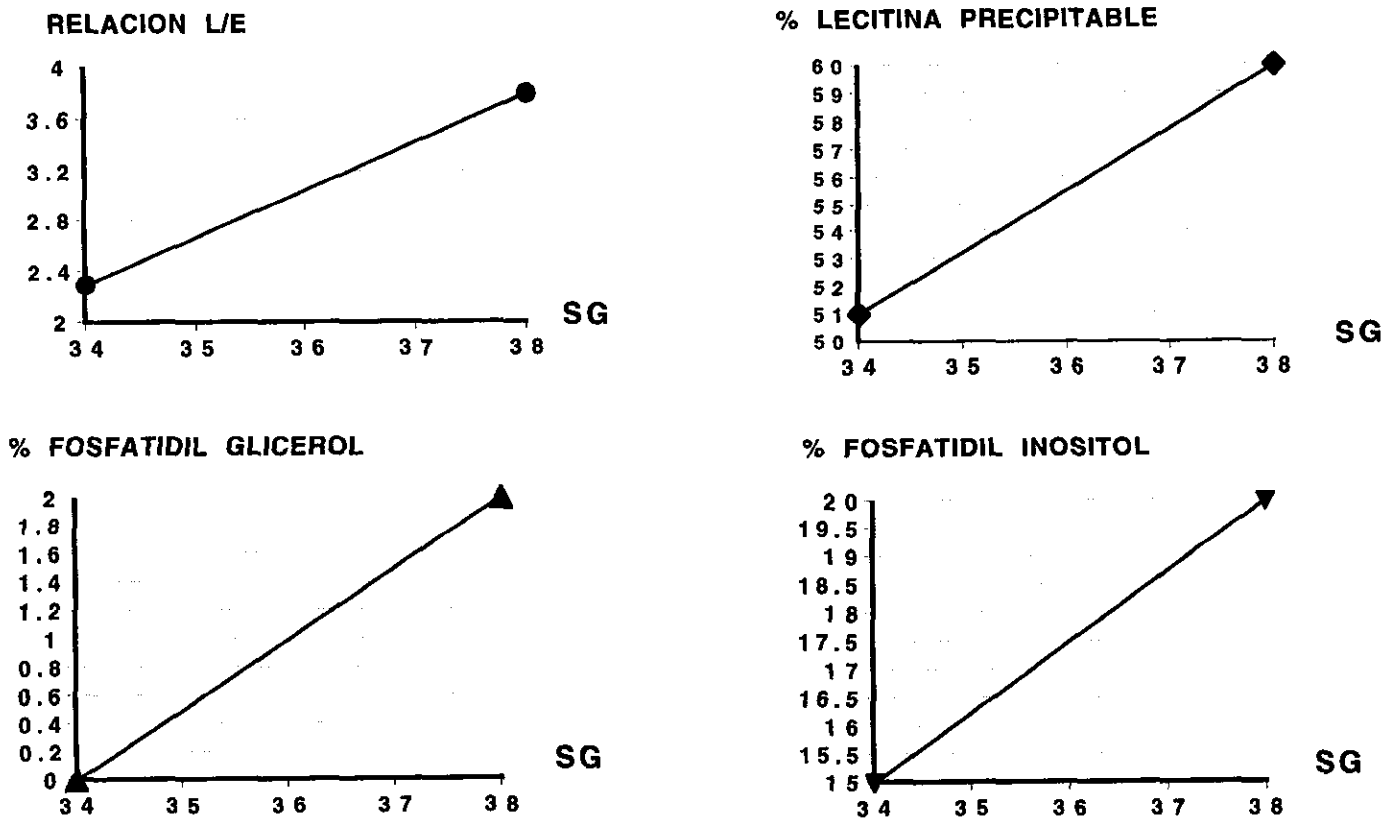
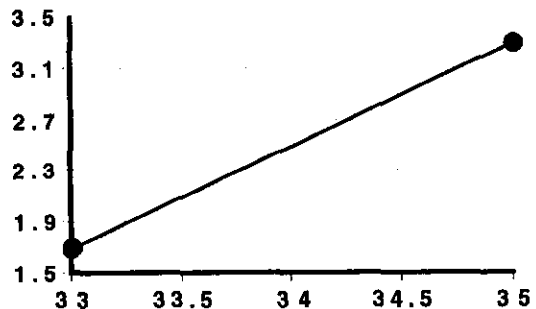


Figura No. 14

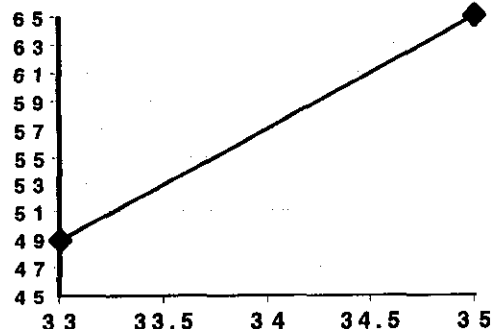
# RESULTADOS DEL PERFIL DE FOSFOLIPIDOS EN LIQUIDO AMNIOTICO PRE y POST TRATAMIENTO CON INDUCTORES DE MADUREZ PULMONAR

RELACION L/E



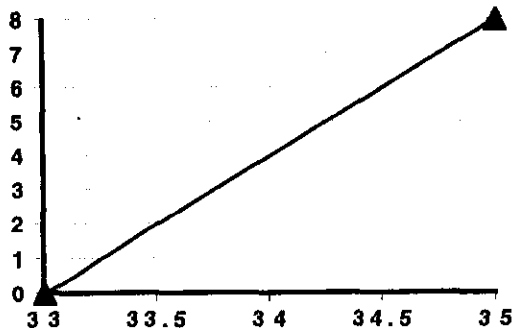
SG

% LECITINA PRECIPITABLE



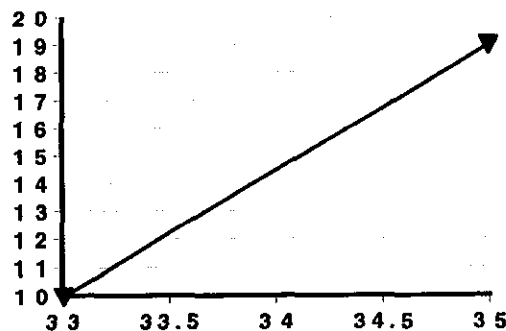
SG

% FOSFATIDIL GLICEROL



SG

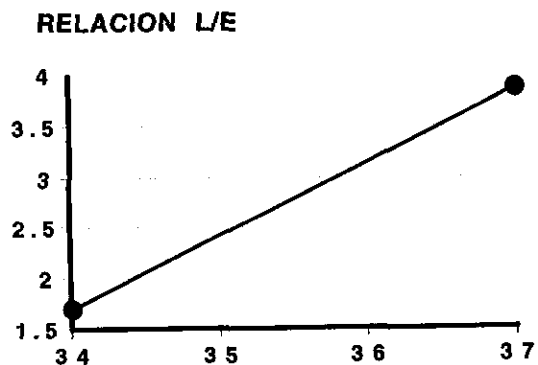
% FOSFATIDIL INOSITOL



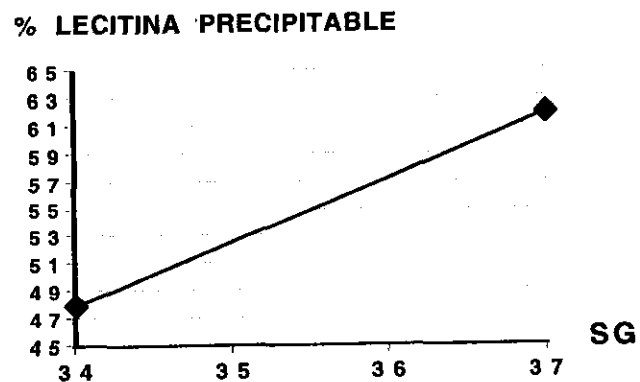
SG

Figura No. 15

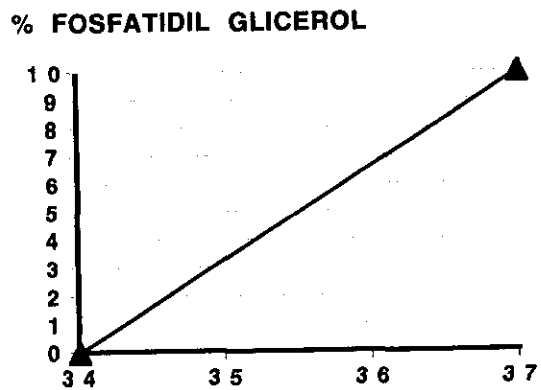
# RESULTADOS DEL PERFIL DE FOSFOLIPIDOS EN LIQUIDO AMNIOTICO PRE y POST TRATAMIENTO CON INDUCTORES DE MADUREZ PULMONAR



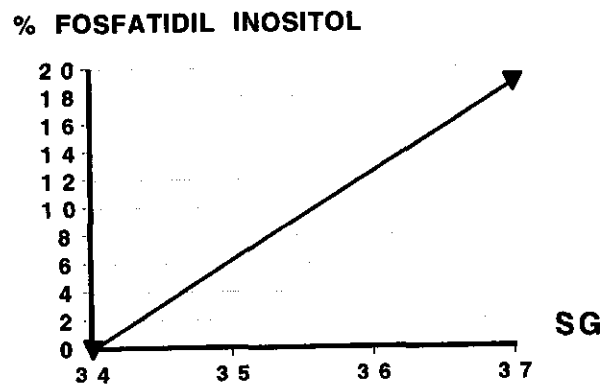
SG



SG



SG



SG

Figura No. 16

# RESULTADOS DEL PERFIL DE FOSFOLIPIDOS EN LIQUIDO AMNIOTICO PRE y POST TRATAMIENTO CON INDUCTORES DE MADUREZ PULMONAR

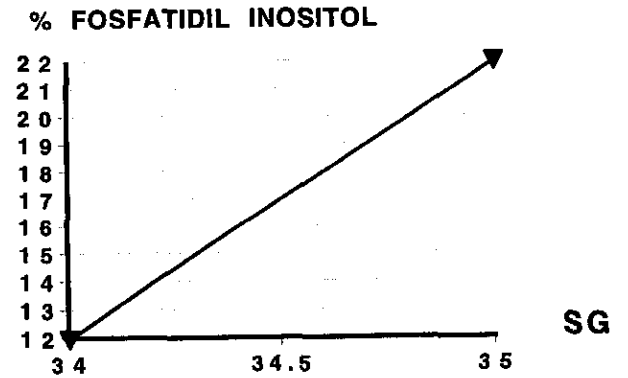
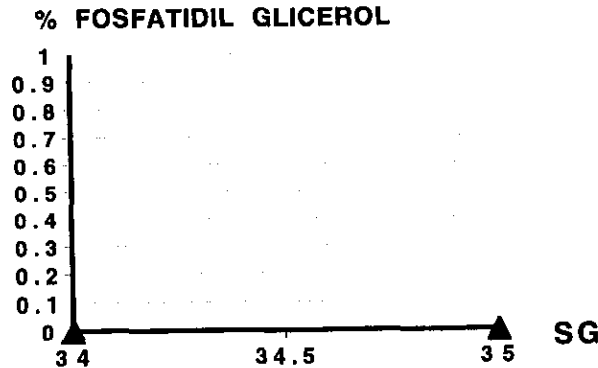
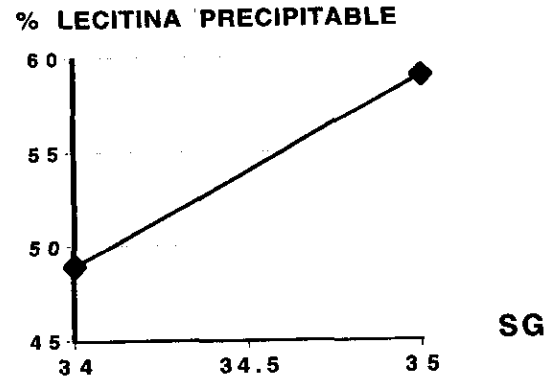
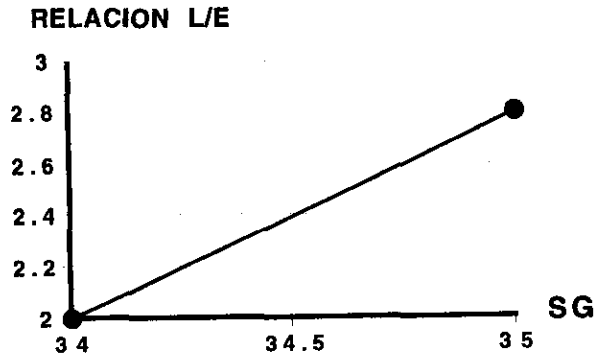
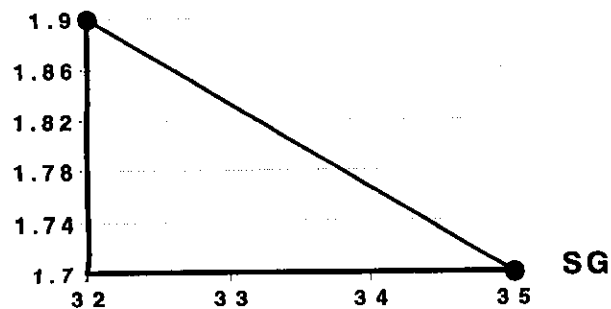


Figura No. 17

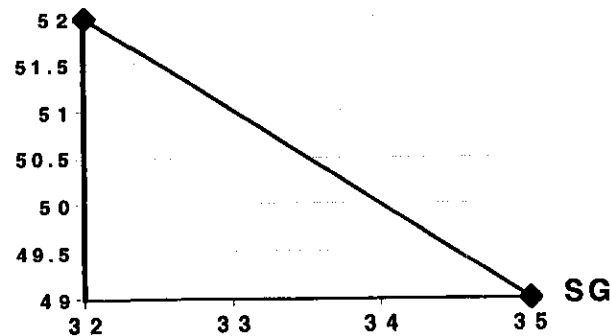


# RESULTADOS DEL PERFIL DE FOSFOLIPIDOS EN LIQUIDO AMNIOTICO PRE y POST TRATAMIENTO CON INDUCTORES DE MADUREZ PULMONAR

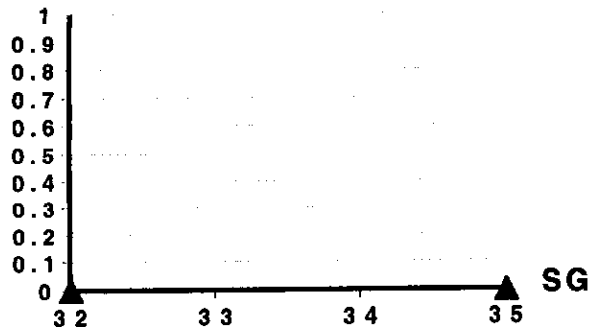
## RELACION L/E



## % LECITINA PRECIPITABLE



## % FOSFATIDIL GLICEROL



## % FOSFATIDIL INOSITOL

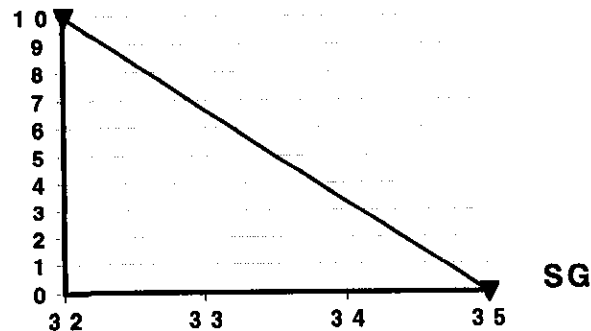


Figura No. 18