



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

FACTORES TROMBÓTICOS, QUE INTERVIENEN EN EL  
PROCESO DE COAGULACIÓN DE LÍQUIDO AMNIÓTICO  
MEDIANTE PRUEBA DE ACCELERACIÓN DE TROMBOPLASTINA  
EN PACIENTES DEL HOSPITAL ÁNGELES MÉXICO

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALISTA GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

PRESENTA

**DR. GALICIA GARCIA CARLOS ENRIQUE**

ASESORES DE TESIS:

DR. FRANCISCO JAVIER BORRAJO CARBAJAL

PROFESOR TITULAR:

DR. CLAUDIO FRANCISCO SERVIERE ZARAGOZA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX. OCTUBRE 2018





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

---

Dr. Francisco Javier Borrajo Carbajal

Asesor de Tesis

Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia, Hospital Ángeles México

---

Dr. Claudio Francisco Serviere Zaragoza

Profesor Titular del curso de Ginecología y Obstetricia, Hospital Ángeles México

División de Estudios de Posgrado

Facultad de Medicina, UNAM

---

Dra. Velázquez Sánchez María del Pilar

Jefe de la División de Enseñanza e Investigación Médica, Hospital Ángeles México

División de Estudios de Posgrado

Facultad de Medicina, UNAM

A mi esposa e hijos que sin duda fueron parte de este logro con su  
paciencia y apoyo

A mis padres y hermanos por su apoyo incondicional y motivación en  
este camino

A mis maestros y asesores por sus enseñanzas a lo largo de estos cuatro  
años

## ÍNDICE

Titulo.....	5
Resumen.....	5
Marco teórico-referencial.....	6
Definiciones clave .....	24
Planteamiento del problema.....	33
Pregunta de investigación .....	33
Objetivos.....	33
Hipótesis.....	34
Justificación.....	35
Metodología.....	35
Tipo de estudio.....	35
Universo de estudio.....	44
Operacionalización de variables.....	40
Criterios de selección.....	44
Recolección de datos.....	46
Análisis estadístico.....	47
Consideraciones éticas.....	67
Resultados .....	48
Conclusiones.....	66
Referencias.....	67
Anexos.....	70

## TITULO

### **Factores trombóticos, que intervienen en el proceso de coagulación de líquido amniótico mediante prueba de aceleración de tromboplastina en pacientes del Hospital Ángeles México.**

## Resumen

**Introducción.** La evolución favorable del embarazo requiere de una adaptación del organismo materno, las modificaciones fisiológicas que son necesarias para la gestación pueden llevar a la paciente gestante a ciertas complicaciones, siendo los cambios en los mecanismos de la coagulación, poco priorizados por el personal de atención a pacientes gestante. **Objetivo:** Realizar una correlación entre la actividad procoagulante del líquido amniótico y condiciones maternas como edad, diabetes, hipertensión, edad gestacional e índice de masa corporal como probables indicadores de embolia del líquido amniótico. **Metodología:** Se realizó un estudio retrospectivo, analítico, transversal, observacional y exploratorio como lo clasifica Hernández Samperi (2010). Para buscar la significancia estadística se aplicó la prueba de Chi cuadrada, y para medir el grado de la correlación y dependencia entre las semanas de gestación y la prueba de tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) se utilizó el Coeficiente de Pearson. **Resultados:** Demuestran que el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) promedio en pacientes embarazadas controladas en el servicio de ginecobstetricia en el Hospital Ángeles México. fue de 58.29 segundos para esta cohorte de pacientes. Se identificó que la edad gestacional < a 37 semanas se correlaciona con cambios en la aceleración del resultado del Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) en pacientes controladas en el servicio de ginecobstetricia en el Hospital Ángeles México. Confirmando que la  $X^2$  (Chi Cuadrada) calculada fue de 15.39 valor que rebasa el valor crítico a un 1 gl, muy significativa con una  $p < 0.000$  para confirmar la asociación entre la edad gestacional pretérmino y el alargamiento del tiempo de aceleración de tromboplastina. Al jerarquizar el riesgo de los factores asociados más significativos mediante la prueba de aceleración de tromboplastina como factores predictor de la embolia del líquido amniótico. **Conclusiones:** Se confirmo que sólo la edad gestacional presenta un riesgo relativo de 16 veces más probabilidad de presentar alargamiento de los tiempos conforme se presenta embarazo pretérmino por debajo de 37 semanas de gestación con una p de significancia de  $< 0.000$ , por lo que se concluye que los factores predictores son edad gestacional < 37 semanas, TTAP mayor a 59 segundos e IMC mayor a 26.9 con una Sensibilidad del 91.6 %.

**Palabras Clave:** Coagulación, líquido amniótico, tiempo de tromboplastina parcial activada.

## MARCO TEÓRICO

La evolución favorable del embarazo requiere de una adaptación del organismo materno, las modificaciones fisiológicas que de una u otra forma pueden contribuir a que se presenten ciertas complicaciones, Purizaca, Manuel, Modificaciones fisiológicas en el embarazo. (2010).

Dr.C. Danilo Nápoles Méndez (2012) afirma que durante el proceso de gestación y el periodo post gestacional (puerperio ) se producen una serie de cambios adaptativos en los mecanismos de la coagulación, entre estos figuran:

Aumento de los factores de la coagulación, incremento de la actividad plaquetaria por agregación y depresión del sistema fibrinolítico hacia el tercer trimestre, debido al aumento del inhibidor del activador del plasminógeno de tipos 1 y 2, así como disminución de su activador, por todo ello se deduce que lo anterior facilita de forma importante que las mujeres en esta etapa de la vida queden predispuestas con facilidad a la aparición de coagulación intravascular diseminada (CID) y de estados tromboembólicos, en el marco de las observaciones anteriores Según Metsuda, Almagro Vázquez D. y Nápoles Méndez D, citados en Dr.C. Danilo Nápoles Méndez (2012) aseguran que esta entidad es un mecanismo intermediario de múltiples afecciones obstétricas que se presentan con carácter agudo, subagudo o crónico y pueden conducir a la microtrombosis en la microcirculación y al daño de órganos. en etapa más tardía, la hemorragia complica el cuadro con la ocurrencia de choque que actúa como intermediario de las múltiples entidades de base.

Así mismo menciona Almagro Vázquez D. y Nápoles Méndez D, citados en Dr.C. Danilo Nápoles Méndez (2012) que para interpretar adecuadamente los trastornos hemostáticos o trombóticos en el embarazo, es menester fundamental conocer, no solo el funcionamiento de este gran sistema biológico y sus desviaciones, sino también la importancia y la necesidad de interactuar en su atención con todo un equipo médico multidisciplinario teniendo como objetivo brindar una atención

calificada que permita realizar un diagnóstico precoz y reducir la morbi – mortalidad por esta causa.

De acuerdo con los razonamientos que se han venido realizando se definirán los conceptos principales en envuelven el marco del tema a tratar

## **HEMOSTASIA**

Esta depende de la relación del vaso sanguíneo, de las plaquetas y de los factores de la coagulación. El organismo humano está preparado para la reacción en cada sitio y proporciona el control de las soluciones de continuidad presentadas constantemente en la vida cotidiana.

El vaso sanguíneo: Es considerado elemental en el proceso de la hemostasia, está dotado de contractilidad y resistencia para responder a la injuria. En el momento de la lesión se producirá una contractilidad inicial refleja que disminuye el flujo de sangre para facilitar la participación plaquetaria en segundos, lo que se conoce como hemostasia primaria, seguida de la secundaria, que dura minutos y lleva a la formación del coágulo de fibrina; sin embargo, este fenómeno será localizado al sitio de la lesión, lo que evita la extensión y garantiza la recanalización vascular y reperusión de órganos, todo lo cual es responsabilidad de los sistemas anticoagulante fisiológico y fibrinolítico, actividad que depende de la relación entre activadores e inhibidores. Como lo comenta Roca Goderich R, Caballero López A, Almagro Vázquez D. y Nápoles Méndez D, Vázquez Cabrera J, Fernández Mirabal J, citados en Dr. C. Danilo Nápoles Méndez (2012)

Inicialmente, cuando ocurre la lesión de un vaso, se producirá un reflejo axónico que produce una vasoconstricción de carácter transitorio y se limitará a la zona de la herida. Esto permite ralentizar la circulación y facilita la interrelación entre el vaso, las plaquetas y los factores plasmáticos de la coagulación como lo comenta Roca Goderich R, Caballero López A, Almagro Vázquez D. y Nápoles Méndez D, Vázquez Cabrera J, Fernández Mirabal J, citados en Dr. C. Danilo Nápoles Méndez (2012)

Es pertinente comentar que sobre la base de las consideraciones anteriores Son múltiples las funciones que se le conocen al vaso, particularmente al endotelio, que ya no solo es considerado un transportador de la sangre. Por ello, actualmente, en condiciones fisiológicas, se le concede una gran actividad de tromborresistencia, pero es capaz de transformarse ante la presencia de trauma, hipoxia y otras injurias, en un endotelio que, basado en su gran plasticidad, podrá adoptar transformaciones defensivas limitadas al sitio de la lesión, con la capacidad de reparar y restaurar la pared del vaso, así como también mejorar el flujo y reperfusión de tejidos y órganos afectados. Por tanto, esto implica que el endotelio vascular sea altamente activo y tenga sustancias coagulantes, las cuales actúan posteriormente en pro de la hemostasia y de la reparación vascular, así referido por Roca Goderich R, Caballero López A, Almagro Vázquez D. y Nápoles Méndez D, Vázquez Cabrera J, Fernández Mirabal J, citados en Dr. C. Danilo Nápoles Méndez (2012)

Con la participación del vaso se liberan luego sustancias como el tromboxano A2 y la serotonina, que producirán una vasoconstricción más sostenida, consecutiva a la primera señalada, de tipo neurógena, por su parte

Las plaquetas: Son elementos hemostáticos, no nucleados, de las que se ha podido identificar su estructura por medio de la microscopia electrónica. Se le define forma de disco, con un diámetro de 2 a 3 micras, rodeado de membrana y un citoplasma con mitocondrias, donde se lleva a cabo el metabolismo oxidativo, así mismo las plaquetas se derivan de la fragmentación de los megacariocitos y, pese a ser fragmentos celulares, poseen una amplia maquinaria metabólica que les facilita cumplir con sus funciones hemostáticas, comenta Roca Goderich R, Caballero López A, Almagro Vázquez D. y Nápoles Méndez D, Vázquez Cabrera J, Fernández Mirabal J, citados en Dr. C. Danilo Nápoles Méndez (2012)

En la circulación, las plaquetas se encuentran en estado no activado; la activación ocurre de la manera siguiente: por interacción de plaquetas con el endotelio, de plaquetas con plaquetas o del endotelio, células blancas y plaquetas. De forma

básica, estas desempeñan una función importante, tanto en la hemostasia como en el proceso de reparación vascular así citado por Roca Goderich R, Caballero López A, Almagro Vázquez D. y Nápoles Méndez D, Vázquez Cabrera J, Fernández Mirabal J, citados en Dr. C. Danilo Nápoles Méndez (2012)

Por otra parte, Roca Goderich R, Caballero López A, Almagro Vázquez D. y Nápoles Méndez D, Vázquez Cabrera J, Fernández Mirabal J, citados en Dr. C. Danilo Nápoles Méndez (2012) describen que la adherencia plaquetaria es la propiedad que tienen las plaquetas de adherirse al colágeno en el subendotelio, inmediatamente después de producirse el daño vascular, de tal manera que esta adhesión participa un receptor glicoproteína la – IIa considerado un miembro de la familia de las integrinas. Más adelante, esta unión logra mayor estabilidad por medio de la participación del factor Von Willebrand, que une el receptor Ib- Ix a las fibras colágenas subendoteliales.

Sobre la base de las consideraciones anteriores se produce la entrada de tromboplastina de la pared del vaso dañado hacia la luz vascular, lo cual genera la formación de una pequeña fracción de trombina, que participa junto a la epinefrina y la colágena como activadores de la fosfolipasa A2 y C, lo cual propicia la liberación de ácido araquidónico y la formación del tromboxano A2, considerado como un gran agregante plaquetario. Por otra parte, la hidrólisis de fosfolípidos de la membrana facilita el flujo de calcio dentro de las plaquetas, lo que contribuye al cambio de su forma discoide a la esférica, con seudópodos que permiten la interacción con otras plaquetas como se afirma en Roca Goderich R, Caballero López A, Almagro Vázquez D. y Nápoles Méndez D, Vázquez Cabrera J, Fernández Mirabal J, citados en Dr. C. Danilo Nápoles Méndez (2012)

El fenómeno de fosforilación de proteínas intracelulares determina la regulación de los diferentes gránulos: los densos segregan calcio, serotonina, adenosín difosfato (ADP), adenosín trifosfato (ATP), epinefrina y el factor plaquetario 4; los alfa, factor de crecimiento, von Willebrand, fibronectina y fibrinógeno plaquetario. Por último, la

liberación del ADP produce cambios en las glicoproteínas IIb–IIIa que se unen al fibrinógeno y facilitan la unión de las plaquetas al tapón hemostático.

Se conoce que la fosfatidilserina de la membrana interna plaquetaria se traslada a la porción externa cuando se activan las plaquetas, lo cual pone a los fosfolípidos en disposición de la activación de los factores de la coagulación, proceso conocido como *flip–flop*, así referido por Roca Goderich R, Caballero López A, Almagro Vázquez D. y Nápoles Méndez D, Vázquez Cabrera J, Fernández Mirabal J, citados en Dr. C. Danilo Nápoles Méndez (2012)

## **FIBRINÓLISIS**

Dr. C. Danilo Nápoles Méndez y MsC. Dianela Nápoles García, MEDISAN (2012) establece que Consiste en un sistema de respuesta que se inicia para contrarrestar la presencia de un coágulo de fibrina que necesita ser eliminado de la luz vascular para solucionar el flujo de sangre y garantizar la reperfusión de los tejidos comprometidos. De manera esencial, sin dicho sistema el organismo viviría en cuadros de trombosis permanente que serían incompatibles con la vida. Está regulado mediante un sistema de activadores e inhibidores.

Su precursor elemental, el plasminógeno, el cual se transforma en una enzima activa conocida como plasmina, capaz de digerir la fibrina, el fibrinógeno, hormona de crecimiento, corticotropina (ACTH) y otros factores de la coagulación, que en condiciones normales se encuentra en estado de inactividad.

El plasminógeno quedará activado por el predominio de sus activadores sobre los inhibidores. El activador tisular (TAP) es considerado el más importante, afirmación que se extiende al embarazo, además del activador del plasminógeno conocido como uroquinasa (u-PA). Ambos, al aumentar en plasma convierten el plasminógeno en plasmina, la cual actúa sobre la fibrina, es decir, la fragmenta y facilita su eliminación por el sistema reticuloendotelial, plasmado de esta forma

Según Dr. C. Danilo Nápoles Méndez y MsC. Dianela Nápoles García, MEDISAN (2012)

También existe un sistema inhibitor de la fibrinólisis, dado por el inhibidor del activador del plasminógeno (IAP), así como los inhibidores de la plasmina, la alfa 2 antiplasmina y la alfa 2 macroglobulina.

El sistema fibrinolítico permite, además, que no se propague la formación del coágulo de fibrina más allá del sitio de la lesión. Dr.C. Danilo Nápoles Méndez, MEDISAN (2012)

## **SISTEMA ANTICOAGULANTE FISIOLÓGICO**

Dr.C. Danilo Nápoles Méndez y MsC. Dianela Nápoles García, MEDISAN (2012)

Está constituido, en primer lugar, por la antitrombina III (ATIII), glicoproteína de síntesis hepática, considerada en el grupo de las serinproteasas, la cual se une a un cofactor heparínico endotelial y dicho complejo a la trombina y la neutraliza, así como a los factores XIIa, XIa, IXa, las calicreinas y la plasmina. La unión de la heparina con la antitrombina III conlleva a un aumento de la velocidad de interacción de la AT III con la trombina.

Es importante conocer que las heparinas de bajo peso molecular tienen mayor acción, pues bloquean el factor Xa y con la heparina clásica predomina su efecto sobre la trombina.

La concentración plasmática de la ATIII es de 0,8 – 1,2 unidades por mililitro. Según Fornier, los niveles disminuidos (por debajo de 70 %) se asocian a trastornos de la coagulación y se le concede a esta serinproteasa una vida media de 55 minutos.

La proteína C de producción hepática es otro anticoagulante fisiológico producida en el hígado, dependiente de la vitamina K. Esta se activa por la formación del complejo trombina-trombomodulina en el endotelio, de manera que la proteína C

activada bloquea los factores Va y VIIIa y promueve fibrinólisis por bloquear el inhibidor del activador del plasminógeno de tipo I (PAI- 1), para lo cual necesita de la presencia e la proteína S que actúa como cofactor de la C. Desde el punto de vista clínico, el valor de esta última como cofactor, no quedó demostrado hasta que Griffin describió la primera familia con déficit congénito y la aparición de fenómenos tromboembólicos. Niveles decrecidos de proteína C y S se asocian a estados de hipercoagulabilidad, así establecido por Dr. C. Danilo Nápoles Méndez y MsC. Dianela Nápoles García, MEDISAN (2012)

## **MECANISMOS FISIOLÓGICOS DE LA COAGULACIÓN DURANTE EL EMBARAZO**

Almagro Vázquez D., Nápoles Méndez D. , The American College of Obstetricians and Gynecologists, Vázquez Cabrera J, Nápoles Méndez D, citados en Dr.C. Danilo Nápoles Méndez y MsC. Dianela Nápoles García, MEDISAN (2012)

Durante el embarazo se han observado cambios en la coagulación, entre ellos el aumento progresivo de los factores de la coagulación.

Factores	Tercer trimestre (% de aumento)	Controles
XIII	76	100
XII	119	48
XI	86	48
X	148	100
IX	191	100
VIII	310	100
VII	190	100
V	169	100
Protrombina	202	100
Fibrinógeno	166	100
Inhibidores		
Antitrombina III	No cambia	112
Proteína C	88	29
Proteína S	Disminuye	23
Precalicroeina	200	64
Kininógeno	125	64

Durante la gestación, la sangre se describe como hipercoagulante, debido básicamente al aumento de los factores de la coagulación y, como también se plantea, de los complejos trombina – antitrombina y de los complejos solubles de fibrina, lo que muestra la activación de los mecanismos de la coagulación.

El incremento de la proteína C activada en el curso del embarazo, se interpreta como un mecanismo de compensación al aumento de factores como el Va y VIIIa. El inhibidor de la PCA, identificado como alfa-1 antitripsina, disminuye en el embarazo, lo que se explica por el aumento del consumo en respuesta a la mayor actividad de la PCA, así descrito por Almagro Vázquez D., Nápoles Méndez D. , The American College of Obstetricians and Gynecologists, Vázquez Cabrera J, Nápoles Méndez D, citados en Dr. C. Danilo Nápoles Méndez y MsC. Dianela Nápoles García, MEDISAN (2012)

En estudios recientes se ha demostrado que durante el trabajo de parto, en la circulación uterina ocurre una CID de intensidad variable, debido a los niveles aumentados de tromboplastina tisular en relación con el lugar de inserción placentaria.

## **CAMBIOS EN LAS PLAQUETAS DURANTE EL EMBARAZO**

Almagro Vázquez D., Nápoles Méndez D. , The American College of Obstetricians and Gynecologists, Vázquez Cabrera J, Nápoles Méndez D, citados en Dr.C. Danilo Nápoles Méndez y MsC. Dianela Nápoles García, MEDISAN (2012) afirman que:

Durante la gravidez, existe tendencia a la actividad trombótica; también se incrementa la agregación plaquetaria.

Los mecanismos en secuencia se interpretan de la manera siguiente:

- Aumento de la agregación plaquetaria
- Incremento de la prostaciclina en vasos maternos y fetales
- Disminución marcada de la sensibilidad de las plaquetas a la prostaciclina
- Disminución de la formación del monofosfato cíclico de adenosín (AMPc)

Se observa el aumento de la prostaciclina, sustancia antiagregante y vasodilatadora, pero se demuestra una disminución de la sensibilidad plaquetaria a esta en el tercer trimestre del embarazo (hasta en 30 %), lo cual explica la tendencia a la agregación plaquetaria.

Los niveles de AMPc disminuyen, estos tienen la propiedad de oponerse a la agregación plaquetaria y median los efectos de la prostaciclina. Esto demuestra falta de actividad del AMPc como mediador de enzimas como la adenilatociclasa y fosfodiesterasa.

Investigaciones recientes por Almagro Vázquez D., Nápoles Méndez D. , The American College of Obstetricians and Gynecologists, Vázquez Cabrera J, Nápoles Méndez D, citados en Dr. C. Danilo Nápoles Méndez y MsC. Dianela Nápoles García, MEDISAN (2012) revelan que durante el embarazo normal el puntaje de plaquetas disminuye a partir de las 32 semanas hasta el parto, luego del cual se inicia su recuperación en la semana 6 del posparto aproximadamente. De los anteriores planteamientos se deduce que durante la gestación existe una disminución fisiológica en el número de plaquetas, sin que represente alteración o aumento patológico del consumo de estas; sin embargo, estos cambios no se observan en la práctica médica con frecuencia.

De todas maneras, una interpretación adecuada es que durante el embarazo existe una mayor activación y consumo plaquetario, evidenciado por un menor número, aumento del volumen, agregados y metabolitos implicados en el incremento de la actividad plaquetaria, lo cual muestra un estado de hipercoagulabilidad conservada.

## **CAMBIOS EN EL SISTEMA FIBRINOLÍTICO DURANTE EL EMBARAZO**

Este sistema representa el momento final del proceso de la hemostasia que resulta en un estado compensatorio con la restauración del vaso. El embarazo constituye un estado en el que se muestra disminuida la activación del sistema fibrinolítico, lo cual contribuye al estado de hipercoagulabilidad. Este cambio está relacionado con el aumento del inhibidor del activador de tipo 1 (PAI-1) y tipo 2 (PAI- 2). El primero se sintetiza en las células endoteliales, llega al término del embarazo con niveles de hasta 3 y media veces su valor basal; por su parte, el PAI-2, de origen placentario, alcanza hasta 30 veces su nivel basal al final de ese período. Por otro lado, se ha señalado

disminución del activador tisular del plasminógeno, aunque en el embarazo se ha planteado aumento de los productos de degradación del fibrinógeno y del dímero D. El incremento de estos parámetros se detiene y en el tercer trimestre los complejos TAT ascienden, lo que demuestra en esta etapa una tendencia notable al estado de hipercoagulabilidad, como lo refiere Almagro Vázquez D., Nápoles Méndez D. , The American College of Obstetricians and Gynecologists, Vázquez Cabrera J, Nápoles Méndez D, citados en Dr.C. Danilo Nápoles Méndez y MsC. Dianela Nápoles García, MEDISAN (2012)

## **TROMBOEMBOLIA DEL LÍQUIDO AMNIÓTICO**

**ANTECEDENTES** La embolia de líquido amniótico es una alteración gestacional provocada por el paso de líquido amniótico, células, pelo u otros productos fetales a la circulación materna, que resulta en obstrucción de la circulación pulmonar (mecánica e inmunológica) en la paciente embarazada. Kaur K, Bhardwaj M, citado en Pantoja-Garrido M (2017)

El primer caso de esta enfermedad fue publicado por Meyer en 1926; sin embargo, el síndrome que conocemos en la actualidad fue definido por Steiner y Lushbaugh en 1941. Kaur K, Bhardwaj M, Kristufkova., citados en Pantoja-Garrido M (2017)

Existen varias teorías sobre la fisiopatogenia de la embolia de líquido amniótico, pero la más difundida, históricamente, sugiere que se origina por la rotura de la barrera entre la circulación materna y los componentes del fluido amniótico, por lo que éste pasa al torrente sanguíneo materno, produciendo una obstrucción mecánica y reacción inflamatoria en la circulación pulmonar de la mujer embarazada. Kaur K, Bhardwaj M, Rath WH, Thongrong C, citados en Pantoja-Garrido M (2017).

La entrada de líquido amniótico al torrente sanguíneo materno también aumenta la concentración de endotelina en el sistema vascular, un potente broncovasoconstrictor pulmonar y coronario que favorece el colapso cardiorrespiratorio, característico de este cuadro. Kaur K, Bhardwaj M, Rath WH, Thongrong C, citados en Pantoja-Garrido M (2017).

Actualmente existe otra teoría que señala su origen por una reacción anafiláctica mediada por sustancias vasoactivas, procoagulantes, citocinas, tromboxanos, ácido araquidónico, entre otros componentes que contiene el líquido amniótico y que al entrar en contacto con la circulación materna se produce una respuesta inmunológica y humoral. . Kaur K, Bhardwaj M, Rath WH, Thongrong C, citados en Pantoja-Garrido M (2017)

La incidencia de esta alteración es extremadamente baja; algunas series señalan 1 caso por cada 8,000-100,000 partos según McDonnell N, Xiuting Mo, citados en Pantoja-Garrido M (2017) y el pronóstico es infausto, la tasa de mortalidad materna es muy elevada (entre 20 y 86%) Kaur K, Bhardwaj M, Rath WH, Thongrong C, Busardò FP, citados en Pantoja-Garrido M (2017), Estos resultados varían en

función de algunos factores, como el nivel de desarrollo del país; por ejemplo, en los países desarrollados los casos de muerte materna se estiman en 1.7 por cada 100,000 partos, mientras que en los países subdesarrollados puede representar 5.9 por cada 100,000. . Xiuting Mo, citado en Pantoja-Garrido M (2017).

Rath WH, citado en Pantoja-Garrido M (2017), afirma que el tiempo de evolución del cuadro también se relaciona con la tasa de mortalidad materna, pues el pronóstico depende directamente del diagnóstico oportuno y el tiempo transcurrido hasta el inicio de medidas de soporte, Pantoja-Garrido M,(2017), En Estados Unidos se estima que 56% de las muertes provocadas por esta alteración se originan en las dos primeras horas del evento obstétrico (0-23 horas), por lo que es importante establecer el diagnóstico y tratamiento en la fase inicial del cuadro, antes de evolucionar a coagulopatía; sin embargo, esta alteración tiene un periodo de manifestación muy amplio.

La morbilidad y mortalidad fetal también resultan elevadas, incluso se han registrado tasas de mortalidad entre 7 y 38%; por su parte, 50% de los recién nacidos que sobreviven permanecen con secuelas neurológicas persistentes. Rath WH, Thongrong C., citados en Pantoja-Garrido M (2017)

Entre los factores de riesgo se encuentran: multiparidad, edad materna avanzada, traumatismo abdominal, inducción del trabajo de parto, placenta previa, eclampsia, gestación múltiple, obesidad materna, alumbramiento tardío, muerte fetal anteparto, cesárea, polihidramnios, desprendimiento o anormalidades placentarias, parto instrumentado, etnias minoritarias, Kaur K, Bhardwaj M, Kristufkova A, McDonnell N, Feng ZY, Katsuhito I, citados en Pantoja-Garrido M (2017)

En 1974, Courtney publicó los criterios clínicos para establecer el diagnóstico de embolia de líquido amniótico: 1) estrés respiratorio, 2) cianosis, 3) colapso cardiovascular, 4) hemorragia y 5) coma. Benson MD. citado en Pantoja-Garrido M (2017)

Kaur K, Thongrong C, citados en Pantoja-Garrido M (2017) establecen que estos criterios resumen, a grandes rasgos, las características clínicas del trastorno; sin embargo, las manifestaciones son más amplias, incluso puede aparecer disnea, hipotensión (100% de los casos), alteración de la consciencia, afectación hemodinámica (síntoma inicial), bradicardia fetal, encefalopatía, atonía uterina, contracciones tónico-clónicas, hipertensión pulmonar o trastornos de la coagulación (coagulación intravascular diseminada, considerada como uno de los síntomas con mayor relación en el pronóstico del cuadro).

Ante las manifestaciones clínicas tan amplias, el diagnóstico oportuno es difícil de establecer, pues existen múltiples alteraciones que podrían incluirse dentro del diagnóstico diferencial como: choque anafiláctico, alergias medicamentosas, disección de aorta, infarto de miocardio, embolismo pulmonar, eclampsia, desprendimiento de placenta o rotura uterina, entre otras. Kaur K, Rath WH, citados en Pantoja-Garrido M (2017)

La evolución del cuadro es variable, incluso la mayoría de los casos muestra una secuencia caracterizada por hipertensión pulmonar secundaria al paso del líquido amniótico al sistema vascular, seguido de hipotensión, hipoxemia e insuficiencia cardíaca derecha en los primeros 30 minutos. Thongrong C, citado en Pantoja-Garrido M (2017)

Posteriormente se altera el cociente ventilación-perfusión, aparece isquemia miocárdica y alteración de la vascularización periférica, edema y broncoespasmo por influencia de la respuesta inmunológica humoral (esta etapa se considera la fase aguda del cuadro, periodo en el que ocurre la mayor tasa de mortalidad materna). Thongrong C, citado en Pantoja-Garrido M (2017)

Pantoja-Garrido M (2017) afirma en torno a lo antes estudiado que, en la siguiente fase destaca el choque hemorrágico asociado con hipotensión, vasodilatación compensatoria y afectación cardiopulmonar, que resulta en trastorno de la coagulación y fibrinólisis masiva, manifestándose como coagulación intravascular diseminada, que impide revertir el estado de hemorragia.

Thongrong C, citado en Pantoja-Garrido M (2017) afirma que el periodo de coagulación intravascular diseminada suele evolucionar en las primeras 4 horas y producir, en la mayoría de los casos, el fallecimiento de las pacientes. Los casos de supervivencia permanecen con secuelas neurológicas (85%).

Pantoja-Garrido M (2017) afirma “El diagnóstico es eminentemente clínico, cuyo objetivo es realizar las pruebas necesarias para evaluar el estado de la paciente de forma oportuna, y en función de la sospecha diagnóstica deberán indicarse las medidas terapéuticas y de soporte necesarias”.

Es importante efectuar pruebas de laboratorio y obtener las constantes fisiológicas de manera seriada, con relevancia en el estudio de coagulación (este estudio deberá incluir tiempos de protrombina y tromboplastina parcial activada). Kaur K, citado en Pantoja-Garrido M (2017)

Para evaluar la afectación cardiopulmonar es necesario determinar las enzimas cardiacas, efectuar electrocardiograma, ecocardiografía transesofágica y radiografía de tórax anteroposterior y lateral. . Kaur K, Rath WH, citados en Pantoja-Garrido M (2017)

También se requiere la determinación de triptasa sérica, concentraciones urinarias de histamina y plasmáticas de complemento (C3-C5), , Rath WH, Busardò FP, citados en Pantoja-Garrido M (2017) con la finalidad de confirmar la alteración de la respuesta inmunológica relacionada con la alteración. Kaur K, citado en Pantoja-Garrido M (2017) por lo que es importante la descripción de esta patología , con la

finalidad de ayudar al diagnóstico y tratamiento de una enfermedad poco frecuente, pero con alta morbilidad y mortalidad materna-fetal

## **CONCEPTUALIZACIÓN DE VARIABLES**

Dr. C. Danilo Nápoles Méndez y MsC. Dianela Nápoles García, MEDISAN (2012) refiere como elementos básicos para mejoría del entendimiento hemostático

## **FACTORES PLASMÁTICOS DE LA COAGULACIÓN**

- Factor I. Fibrinógeno

Es una proteína plasmática, forman tiras de fibrina de unión laxa, fortalecidas posteriormente por la acción del factor XIII.

- Factor II. Protrombina

Es abricada en el hígado, de manera que necesita la vitamina K para su síntesis. Esta protrombina es transformada, en trombina, necesaria para la transformación del fibrinógeno en fibrina.

- Factor III. Tromboplastina

Es una lipoproteína con una porción termolábil y una fracción termoestable, presente en múltiples tejidos: cerebro, placenta y pulmón. Solo se conocía su actividad en la vía extrínseca, pero hoy se le concede gran importancia en la vía alternativa.

- Factor IV. Calcio

Participa prácticamente en todas las etapas de la coagulación; sin embargo, su déficit no es capaz de producir trastorno de la coagulación *in vivo*, pues sería incompatible con la vida la pequeña cantidad que se necesita en el proceso de la coagulación. Su participación es siempre en forma ionizada.

- Factor V. Proacelerina

Proteína termolábil, su participación es necesaria tanto en la vía extrínseca como intrínseca.

- Factor VI. No existe

- Factor VII. Proconvertina

Es el único identificado que participa en la vía extrínseca, se trata de una proteína producida en el hígado, es una vitamina K dependiente.

- Factor VIII. Globulina antihemofílica

Factor, necesario para la conversión de la protrombina en el sistema intrínseco, con actividad deficiente en la hemofilia clásica. En las formas muy graves hay ausencia de factor VIII.

.

- Factor IX. Componente tromboplastínico plasmático (PTC)

Es necesario en el sistema intrínseco, es dependiente de la vitamina K y su déficit en sangre es considerado como productor de la hemofilia B.

- Factor X. *Stuart- Prower*

Alfa globulina, se produce en el hígado en presencia de la vitamina K y participa como factor conversor de ambas vías.

- Factor XI. Antecedente tromboplastinico plasmático (PTA)

Participa en el sistema intrínseco, pero no en el extrínseco.

- Factor XII. Hageman

El primero de los factores que se activan en la vía intrínseca, acelera la actividad fibrinolítica y aumenta la dilatación y permeabilidad de los vasos.

- Factor XIII. Estabilizador de fibrina

Globulina plasmática tiene como función la estabilización del coágulo de fibrina, al producir uniones entre las unidades de fibrina, causando un coágulo fuerte.

## **VÍA INTRÍNSECA**

Se inicia con la activación del factor XII, es básico en su estimulación la exposición del colágeno subendotelial, el XIIa facilita la conversión del IX a IXa en presencia del calcio.

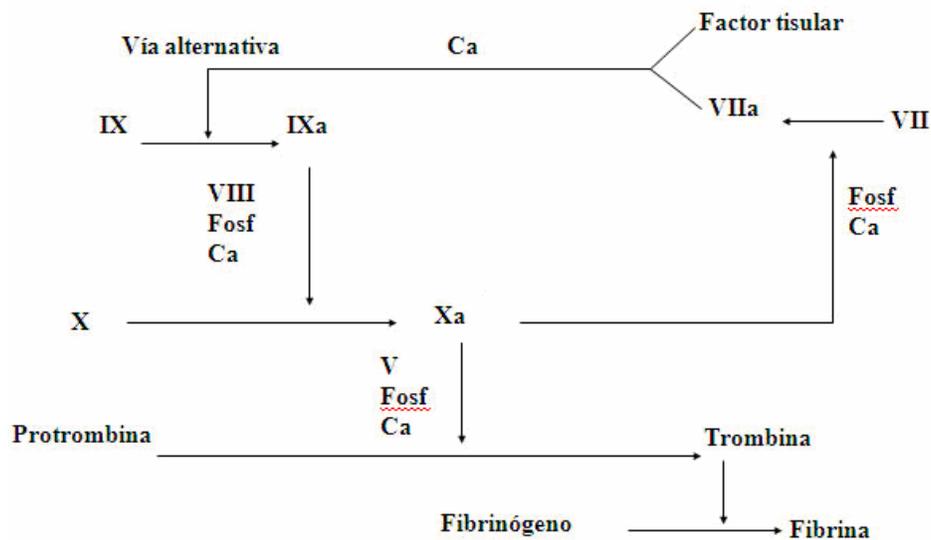
Este último formará un complejo con el factor VIIIa y los fosfolípidos de la superficie de membrana en presencia de calcio, de modo que convertirá el factor X en su forma activa Xa, que unido al factor Va y el calcio forma el complejo conocido como protrombinasa, que convierte la protrombina en trombina, que posteriormente serán estabilizados por la actividad del factor XIII. Según Dr. C. Danilo Nápoles Méndez y MsC. Dianela Nápoles García, MEDISAN (2012)

## VÍA EXTRÍNSECA

Ha ganado importancia en los últimos años, en esta se inicia la formación de un complejo entre la tromboplastina tisular y el factor VIIa que actúa sobre el factor X y lo activa a Xa; a partir de este momento, se le concede el mismo mecanismo de la vía intrínseca. En sus inicios no se ha esclarecido la activación de pequeñas cantidades de VIIa, pero posteriormente el propio factor Xa facilita una mayor activación de VII a VIIa. Como comenta Según Dr. C. Danilo Nápoles Méndez y MsC. Dianela Nápoles García, MEDISAN (2012)

## VÍA ALTERNATIVA

Sobre la base de múltiples investigaciones, se considera el complejo factor tisular–factor VII como el mecanismo más importante de la coagulación en vivo. Estos elementos se han basado en que la secuencia principal de activación de la vía extrínseca FVII– FX– FII, se verá reforzada por las reacciones ya conocidas FVII– FIX– FX, la cual se denomina vía alternativa (figura), así establecido por Dr. C. Danilo Nápoles Méndez y MsC. Dianela Nápoles García, MEDISAN (2012)



## CONCEPTOS CLAVE

### DIABETES GESTACIONAL

En los últimos años, la Asociación Internacional de Grupos de Estudio de Diabetes y Embarazo, la Asociación Americana de Diabetes, la Organización Mundial de la Salud, la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia y otros han intentado distinguir a las mujeres con diabetes preexistente probable que se reconoce por primera vez durante el embarazo. aquellos cuya enfermedad es una manifestación transitoria de resistencia a la insulina relacionada con el embarazo como lo manifiesta The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy, World Health Organization, Classification and Diagnosis of Diabetes, citados en PubMed – Uptodate (2018), por su parte, Cowie CC, Rust KF, citado en PubMed – Uptodate (2018) argumenta que Este cambio reconoce la creciente prevalencia de diabetes tipo 2 no diagnosticada en mujeres no embarazadas en edad fértil.

La International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, citados en PubMed – Uptodate (2018) de igual manera suele utilizar el término "diabetes gestacional" para describir la diabetes diagnosticada durante la segunda mitad del embarazo. En 2010, la Asociación Internacional de Diabetes y Grupos de Estudio del Embarazo propuso nuevos criterios de detección y diagnóstico para la diabetes en el embarazo, en este orden de ideas se puede citar que Usando estos criterios, la prevalencia global de la hiperglucemia en el embarazo se ha estimado en un 17 por ciento, con estimaciones regionales que varían entre el 10 por ciento en América del Norte y el 25 por ciento en el sudeste asiático referido así por Guariguata L, Linnenkamp U, citados en PubMed – Uptodate (2018)

En 2017, el Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) Practice Bulletin No. 190 citado en Uptodate (2018) declaró que aunque un diagnóstico de diabetes mellitus gestacional generalmente requiere que se cumplan o superen dos o más umbrales de glucosa, algunos médicos pueden optar por hacer el diagnóstico basándose en un valor elevado. Se anticipa que si, como sugiere el nuevo boletín de ACOG, se usa un solo valor elevado en la prueba de tolerancia oral a la glucosa (GTT) de 100 gramos de tres horas para diagnosticar la diabetes mellitus gestacional, la prevalencia aumentará.

## **DIABETES MELLITUS TIPO 2**

Diabetes pregestacional o preexistente se refiere a pacientes conocidas con diabetes tipo 1 ó 2 que se embarazan o se diagnostican durante el primer trimestre referido así por Canadian Diabetes Association, 2013, STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES, ADA, 2016

La diabetes mellitus gestacional es un padecimiento caracterizado por la intolerancia a los carbohidratos con diversos grados de severidad que se reconoce por primera vez durante el embarazo y que puede o no resolverse después de éste, como se describe en NICE 2015, STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES, ADA, 2016

## **HIPERTENSION GESTACIONAL**

Las Guías de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, IMSS; 2017. Refiere que los desórdenes hipertensivos en el embarazo pueden ser clasificados como (Magee L, 2014): Hipertensión que se presenta después de la semana veinte de gestación, proteinuria negativa. En el postparto (12 semanas) cifra tensionales normales (Hipertensión Transitoria). Cifras elevadas (Hipertensión crónica)

## **PREECLAMPSIA**

Las Guías de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, IMSS; 2017. Refiere que los desórdenes hipertensivos en el embarazo pueden ser clasificados como (Magee L, 2014): Hace referencia a la presencia de cifras tensionales mayores o iguales a 140/90mmhg, proteinuria mayor a 300mg/24h, Creatinina Sérica elevada (>30 mg/mmol), en la gestante con embarazo mayor a 20 semanas o hasta dos semanas posparto.

## **HIPERTENSION CRONICA**

Las Guías de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, IMSS; 2017. Refiere que los desórdenes hipertensivos en el embarazo pueden ser clasificados como (Magee L, 2014): Definida como la presencia de hipertensión arterial mayor o igual a 140/90 mmHg antes del embarazo, antes de la semana veinte de gestación o hasta la semana sexta postparto, asociada o no a proteinuria.

## **HIPERTENSION CRONICAPREECLAMPSIA SOBREGREGADA**

Las Guías de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, IMSS; 2017. Refiere que los desórdenes hipertensivos en el embarazo pueden ser clasificados como (Magee L, 2014):

Hace referencia al desarrollo de pre-eclampsia o eclampsia en una mujer con hipertensión crónica preexistente.

## TIEMPO DE ACELERACION DE TROMBOPLASTINA

Instituto de Salud Pública de Chile 2014, define, (TTPA) : Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado es una prueba sensible al efecto inhibitorio de la heparina sobre la trombina, factor Xa y factor IXa. El efecto anticoagulante de la heparina es comúnmente y rutinariamente controlado mediante el TTPA.

## INDICE DE MASA CORPORAL:

(Dorn, Trevisan y Winkelstein, 1996), referido en Edgar Lopatgui Corsino (2008) El índice de masa corporal (IMC O Body Mass Index. BMI) representa la relación entre masa corporal (peso) y talla (estatura). Esta prueba se fundamenta en el supuesto de que las proporciones de masa corporal/peso, tanto en los grupos femeninos como masculinos, poseen una correlación positiva con el porcentaje de grasa corporal que posee el cuerpo. Este índice se emplea principalmente para determinar el grado de obesidad de individuos, así como de su bienestar general. Una clasificación alta en el IMC se asocia con un mayor riesgo de mortalidad debido a

CLASIFICACIÓN	IMC (kg • m <sup>-2</sup> )
Bajo Peso	< 18.5
Peso Normal	19 - 24.9
Sobre Peso	25 - 29.9
Obesidad Tipo I	30 - 34.9
Obesidad Tipo II	39 - 39.9
Obesidad Tipo III	≥ 40

**NOTA.** De NHLBI Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults-the Evidence Report. *Obesity Research* 1998:(suppl.) 53S.

cardiopatías coronarias en la población masculina

## **TALLA**

Dr. Oscar Velázquez Monroy, Dr. Agustín, define en el manual de la Subsecretaría de Prevención y Protección de la Salud Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica a la Talla (estatura) Como: Es la altura que tiene un individuo en posición vertical desde el punto más alto de la cabeza hasta los talones en posición de “firmes”, se mide en centímetros (cm).

## **PESO**

Dr. Oscar Velázquez Monroy, Dr. Agustín, define en el manual de la Subsecretaría de Prevención y Protección de la Salud Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica a la Medición de peso Como: Es la medida de la masa corporal expresada en kilogramos.

## **SEMANAS DE GESTACION**

Gil Almira A. MEDISAN 2008;12, describe que desde Hipócrates (460-377 a.n.e.) hasta Nägele (1777-1851) y sobre la base de innumerables observaciones clínicas se ha determinado que desde el momento en que se inicia el último período menstrual hasta la fecha del parto, transcurren por término medio 280 días, igual a 40 semanas, a 9 meses solares (de calendario) y a 10 lunares (28 días cada uno).

De ahí que conociendo la fecha ineludible de la última menstruación, se pueda estimar la edad aproximada del embarazo, contando el tiempo que ha mediado a partir de su primer día hasta el momento en que se determina esta edad. Haciendo el simple cálculo matemático de sumar los días transcurridos y después dividirlos por 7, se obtiene como cociente el número de semanas completas. Si queda algún residuo por defecto, su valor representa los días que sobrepasan el total de semanas completas

## **ANTECEDENTES**

Con el fin de plasmar las características antitrombóticas del líquido amniótico y el aumento de estas características en el líquido amniótico conforme al avance del proceso gestacional y su estrecha relación con la madurez pulmonar, se realizan 4 estudios los cuales se realizan en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) realizados por el Dr. Carlos D. Ángeles Weintraub como seguimiento de la misma línea de investigación incluyendo variables distintas en cada artículo que innovan y afirman estas propiedades del líquido amniótico así como su utilidad clínica.

Estudio I (Ángeles W. 1986)

## **PROPIEDADES PROCOAGULANTES DEL LÍQUIDO AMNIÓTICO I**

El tiempo de aceleración de tromboplastina en líquido amniótico a través del embarazo normal, sus expectativas clínicas.

Con el propósito de determinar las propiedades procoagulantes del líquido amniótico a través del embarazo se analizaron 245 líquidos amnióticos de embarazos normales a diferentes edades gestacionales, el tiempo de aceleración de tromboplastina ( TAT en L.A ) . Se encontró que existe una aceleración progresiva de este parámetro conforme avanza el embarazo, teniendo un índice de correlación altamente significativo desde el punto de vista estadístico, así como desviación estándar, error estándar y dispersión pequeños. Se concluye que existen varias perspectivas de uso clínico de este procedimiento y que es muy aplicable en nuestro medio aun en centros hospitalarios de escasos recursos, por ser una técnica sencilla, rápida, barata y requiere una cantidad mínima de líquido amniótico para su práctica.

## PROPIEDADES PROCOAGULANTES DE LÍQUIDO AMNIÓTICO II

Estudio II (Ángeles W. 1986)

Tiempo de aceleración de tromboplastina de líquido amniótico en el diagnóstico del embarazo prolongado.

El embarazo prolongado es una complicación frecuente con una alta morbimortalidad perinatal, cuyo manejo encierra aún muchas incógnitas, derivadas principalmente de falta de algún recurso que los diagnostique con seguridad; en base a ello y a informes previos de la literatura , acerca de la utilidad de determinar las propiedades procoagulantes del líquido amniótico como indicador de edad gestacional , se pretende en este estudio precisar la utilidad del tiempo de aceleración de tromboplastina en líquido amniótico en el diagnóstico de posmadurez.

A través del análisis del 261 líquidos amnióticos de embarazos entre 31 y más de 42 semanas, donde se compararan los valores de este parámetro entre los embarazos de término y los prolongados con fetos posmaduros, se concluye que este sencillo procedimiento para detección de estos fetos en riesgo es de gran utilidad.

Se asume que algunos de los elementos que contiene el líquido amniótico y que se presentan de forma dinámica con forme aumenta la edad del embarazo son la casusa de la variabilidad en el tiempo de formación de coagulo al someterse el líquido amniótico a la prueba de tiempo de aceleración de tromboplastina

### **PROPIEDADES PROCOAGULANTES DE LÍQUIDO AMNIÓTICO III**

ESTUDIO III (Ángeles W. 1986), El tiempo de aceleración de tromboplastina de líquido amniótico como índice de madurez fetal, en el embarazo normal. Con el propósito de establecer la utilidad del tiempo de tromboplastina en líquido amniótico, como índice de madurez fetal, se compara en 273 líquidos amnióticos de embarazos entre 31 y 42 semanas, a este procedimiento con la densidad óptica a 650 y la relación lecitina/ esfingomielina, determinándose la sensibilidad y especificidad de cada procedimiento. se concluye que se trata de un procedimiento con la especificidad aun mayor que otras pruebas de uso ordinario cuya sensibilidad parece ser tan alta como la de otras pruebas y que por tratarse de un procedimiento sencillo, fácil y rápido en su ejecución y de fácil disponibilidad puede constituir un valioso auxiliar complementario o alternativo para el diagnóstico de madurez pulmonar

### **PROPIEDADES PRO COAGULANTES DE LÍQUIDO AMNIÓTICO IV**

El tiempo de aceleración de tromboplastina de líquido amniótico en el embarazo patológico ESTUDIO IV (Ángeles W. 1989). Se realiza en forma prospectiva el comportamiento del tiempo de aceleración de tromboplastina en líquido amniótico ( T.A.T. en L.A.) en 390 líquidos amnióticos, los cuales correspondían 241 a embarazos normales, 149 a embarazos patológicos,(52 diabéticas y 97 hipertensas arteriales); con el fin de comparar este parámetro entre el embarazo normal y complicado. Se documentó que tal como ocurre en el embarazo normal el T.A.T. en L.A. en el embarazo complicado se incrementa conforme avanza la gestación y así mismo su utilidad como prueba de madurez pulmonar fetal. Se concluye que tomando en cuenta su fácil disponibilidad, bajo costo y alta especificidad puede constituir un recurso de primera elección para documentar madurez pulmonar en centros de atención obstétrica de bajos recursos.

## **SIGNIFICADO DIAGNOSTICO**

La determinación del tiempo de tromboplastina (aTTP) es una prueba la cual se utiliza básicamente para la evaluación de anormalidades del sistema intrínseco de coagulación que igualmente indica una deficiencia funcional grave de los factores II,V,X, o de fibrinógeno, como lo comenta Kamal AH, Leung LLK. Citados en el manual de SIEMENS, Dade. Actin FS

La determinación de aTTP es además una prueba reconocida para controlar la eficiencia de la terapia con la heparina no fraccionada, en donde la prolongación del tiempo de coagulación es proporcional al nivel de heparina

En pacientes bajo una terapia con anticoagulantes orales se espera igualmente de aTTP, ya que en estos pacientes los niveles circulantes de los factores II, VII, IX, X, están disminuidos.

Kamal AH, TeruyaJ. Citados en el manual de SIEMENS, Dade. Actin FS. Refieren que la existencia de sustancias inhibidoras no específicas como sustancias similares al anticoagulante lúpico, pueden ocasionar una prolongación del aTTP, sin embargo este efecto es variable y por lo general, se va a atribuir ante todo a la composición del reactivo, aTTP utilizado.

Resumiendo, se puede decir que la determinación del aTTP es una prueba de chequeo de gran valor, clínico, con grandes posibilidades de aplicación para el diagnóstico de alteraciones, de la coagulación, y para el control de las terapias, de pacientes con tendencias a las hemorragias o a trombosis

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

Problematizar a través de los hechos que la hemostasia es el proceso que mantiene la integridad de un sistema circulatorio cerrado y de alta presión después de un daño vascular a través de procesos mediante los cuales se lleva a cabo el tapón plaquetario por adhesión, activación, secreción y agregación plaquetaria, de forma secundaria involucra la activación del sistema enzimático de coagulación, cuyo principal objetivo es la formación de trombina y fibrina para la estabilización del coágulo lo cual tiene explicaciones lógicas, desde varios puntos de vista: fisiológico, clínico, etc., que se asocian significativamente a factores tales como: obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial. Conforme a la revisión de la bibliografía se explica que se presenta la dificultad de no diagnosticarlo o atenderlo en forma oportuna produce un impacto irreversible que pone en riesgo al binomio y se cierra este apartado comentando que por las ideas antes descritas se pretende responder la siguiente:

### **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:**

¿Cuáles son los factores trombóticos, que intervienen en el proceso de coagulación de líquido amniótico mediante prueba de aceleración de tromboplastina en pacientes del Hospital Ángeles México?

### **OBJETIVO GENERAL**

Identificar los factores trombóticos asociados significativamente a la formación de coágulo en líquido amniótico, mediante la determinación de una prueba de aceleración de tromboplastina en pacientes del Hospital Ángeles México.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- 1.- Determinar el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) promedio en pacientes embarazadas controladas en el servicio de ginecobstetricia en el Hospital Ángeles México.
- 2.- Identificar si la edad gestacional se correlaciona con cambios en el resultado del Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) en pacientes controladas en el servicio de ginecobstetricia en el Hospital Ángeles México.
3. Determinar si la hipertensión y diabetes mellitus son factores concomitantes en el estado grávido para generar un cambio en el Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) y generar el riesgo de una embolia del líquido amniótico.
- 4.- Jerarquizar el riesgo de los factores asociados más significativos mediante la prueba de aceleración de tromboplastina como factores predictor de la embolia del líquido amniótico.
- 5.- Calcular una Curva ROC si la correlación es significativa para confirmar que la prueba de Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) puede diagnosticar la probabilidad del inicio de un proceso coagulación de líquido amniótico.

## **HIPOTESIS GENERAL**

Los factores de la coagulación VIII y V, influye (orden lógico) en la formación de coagulo en líquido amniótico tras una prueba de tiempo de aceleración de tromboplastina en líquido amniótico en pacientes del Hospital Ángeles México.

## **HIPOTESIS NULA**

Los factores de la coagulación VIII y V, no influyen en la formación de coagulo en líquido amniótico tras la prueba de tiempo de aceleración de tromboplastina en pacientes embarazadas del Hospital Ángeles México

## **JUSTIFICACIÓN**

El interés por realizar esta investigación radica en obtener conocimiento sobre el comportamiento del líquido amniótico y la correlación con el estado de gravidez así como explorar factores que influyen en la formación de un coagulo que impacta en el estado de salud materna.

La incidencia de esta alteración es extremadamente baja; algunas series señalan 1 caso por cada 8,000-100,000 partos<sup>5-7</sup> y el pronóstico es infausto, por lo que es importante la descripción de estas pacientes en la bibliografía, con la finalidad de ayudar al diagnóstico y tratamiento de una enfermedad poco frecuente, pero con alta morbilidad y mortalidad materna-fetal.

Las pacientes con este trastorno requieren medidas de soporte avanzado, tratamiento farmacológico y quirúrgico para su resolución. Las tasas de morbilidad y mortalidad materna-fetal son muy elevadas, lo que hace de esta alteración una complicación obstétrica importante, por lo que deberá considerarse a las pacientes con factores de riesgo asociados motivo de interés de esta investigación.

## **METODOLOGIA**

### **Tipo de Estudio**

Se realizará un estudio del tipo retrospectivo, analítico, transversal, observacional y exploratorio como lo clasifica Hernández Samperi (2010).

## METODO

Se utilizará el instrumento de recolección de datos denominado *Factores de Riesgo Asociados a la coagulación de líquido amniótico mediante prueba de aceleración de tromboplastina (FACOAGULA/2017)* el cual incluye las variables sociodemográficas tales como edad, semanas de gestación, peso talla, índice de masa corporal así como las variables principales de estudio: estados patológicos concomitantes tales como hipertensión, diabetes mellitus y prueba de tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA). Que se obtendrán a través de la atención de pacientes y revisión de expedientes en el servicio de ginecobstetricia en el Hospital Ángeles México.

Para la operacionalización de la variable dependiente (tiempo de tromboplastina parcial activada TTPA), se propone tomar líquido amniótico de las pacientes en las edades gestacionales descritas en los criterios de inclusión, tomadas al momento de la cesárea y previo a la rotura de las membranas, simulando una amniocentesis, este líquido se utilizó para realizar una prueba de aceleración de tromboplastina sustituyendo el reactivo de tromboplastina (fosfátidos de soja con activador plasmático en  $1.0 \times 10^{-4}$  M, de ácido elagico) por líquido amniótico.

Se realizará la incubación del plasma con una cantidad optima de fosfolípidos, y un activador de superficie, se conduce a la activación de los factores del sistema endógeno de coagulación, al añadir los iones de calcio se desencadena un proceso de coagulación. A continuación, se mide el tiempo transcurrido hasta lo formación del coagulo.

El equipo utiliza un método de fotodetección de coagulación óptica. Mediante el uso de una luz roja (600nm) para iluminar la mezcla de plasma de muestra y reactivo, el equipo detecta los cambios de intensidad de la luz dispersa debidos al aumento de turbidez al pasar el fibrinógeno a fibrina.

La curva de coagulación se traza tomando el tiempo y la intensidad de la luz dispersa como ejes X e Y respectivamente. El tiempo de coagulación se determina mediante un método de detección del porcentaje

El equipo determina el tiempo de coagulación al medir cambio de intensidad de la luz dispersa en una muestra debido a un aumento de turbiedad.

REACTIVO Dade (Reactivo de TTPa)

### **ACTIN FS - PARA LA DETERMINACION DEL TTPa**

Solución purificada de fosfolípidos de soja con activador plasmático para la determinación de tiempo de tromboplastina parcial activada (aPPT) y otros procesos de coagulación basados en un reactivo de tromboplastina parcial activada.

Toma de líquido amniótico muestra: parte clínica las muestras quedaran congeladas hasta SER PROCESDAS sin modificaciones

La toma de la muestra se realizará con previo consentimiento informado de la paciente y con conocimiento del médico tratante quien dará la autorización final, se procederá a la toma de muestra en el momento del proceso quirúrgico previo a la amniotomía, con una jeringa de 20 mililitros y un yelco del número 16 ambos estériles, se realizará la punción de las membranas extrayendo de inmediato la parte punzocortante del yelco dejando en el interior el material plástico estéril y se procederá a toma de aproximadamente 10 mililitros de líquido amniótico, con precaución de no contaminar la muestra con productos hemáticos y con meconio, una vez tomada la cantidad necesaria de líquido amniótico se procederá a retiro de dispositivo de extracción y se depositara en tubo de ensaye no estéril, se procesara como sigue

## **Proceso de la muestra**

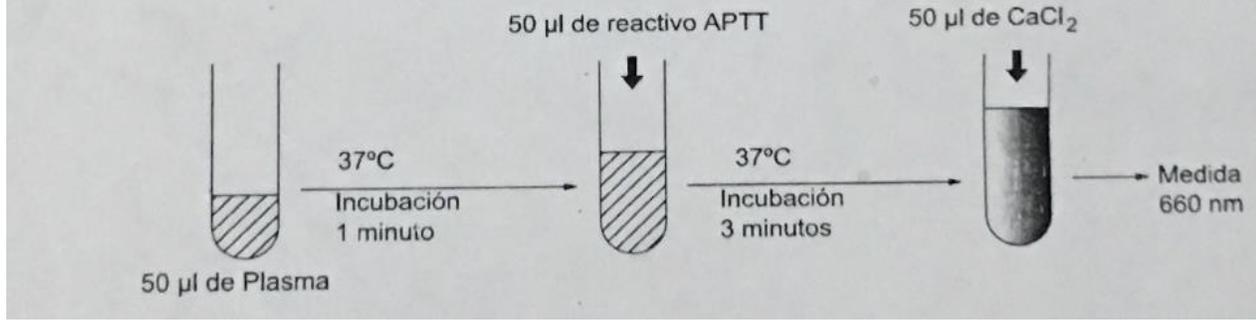
Con un equipo Sysmex analizador automático de coagulación sanguínea serie CA-600, Muestra de líquido amniótico obtenida por la técnica ya descrita se procederá a centrifugación a 3500 revoluciones por minuto por 20 minutos, posteriormente se realizara vaciamiento de dicho liquido ya centrifugado en copas para muestra, con pipeta desechable, posteriormente se someterán al proceso habitual para obtener TTPa pero con la variante de líquido amniótico. Como se describirá a continuación; Frasco contenedor de plasma donde la maquina Sysmex analizador automático de coagulación sanguínea serie CA-600 tomara 50 microlitros, lo incubara por 1 minutos a 37 grados centígrados, posteriormente a este se le vertiran 50 microlitros de reactivo de TTPa, incubando a 37 grados centígrados por 3 minutos, transcurrido este tiempo se tomaran 50 microlitros de cloruro de calcio y se colocara a la mezcla previa, siendo este último el activador del coagulo propiamente dicho, comenzando a correr el tiempo del sistema automatizado, hasta que detecte la formación de fibrina y aumento de la turbidez de la sustancia deteniendo el cronometro y arrojando porcentajes como resultado final.

Sobre la base de las consideraciones anteriores, se realiza el mismo proceso para este estudio siendo la única diferencia que, no se agregaran 50 microlitros de reactivo de TTPa, si no 50 microlitros de líquido amniótico, arrojando un porcentaje resultado del tiempo transcurrido para la formación del coagulo

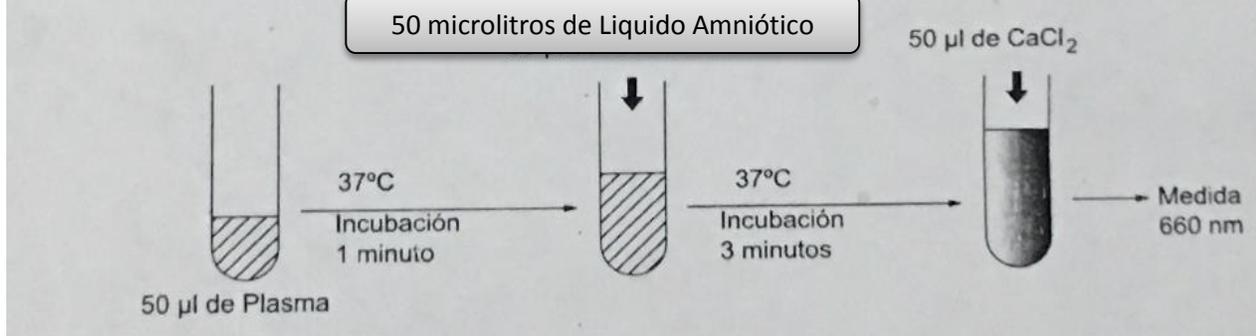
De acuerdo con los razonamientos que se han venido realizando. Se realizara

el mismo proceso pero ahora con una muestra de líquido amniótico de un producto prematuro de 32.1 semanas de gestación, procesando la prueba con las mismas condiciones que la prueba de termino.

### Volúmenes para TTPa



### Volúmenes para estudio



En todas las muestras tanto de término como de pretérmino y con los factores de riesgo aleatorizados, por paciente, se realizara mismo procedimiento y se registrara en hojas de excel como base de datos, así mismo se hará relación de dicha tabla con las revisiones sistemáticas del expediente clínico para poder obtener las variables del estudio y realizar un vaciado de información.

## OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.

### Conceptualización y operacionalización de variables

NOMBRE DE VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD / VALOR DE MEDIDA
<b>VARIABLES GENERALES SOCIODEMOGRAFICAS</b>				
<b>Edad</b>	Tiempo cronológico de vida cumplido hasta la actualidad	De 18 a 40 años cumplidos	Cuantitativa discreta	Años
<b>Genero</b>	Condición de un organismo que distingue entre masculino y femenino.	Femenino	Cualitativa nominal	Femenino
<b>VARIABLES ESPECÍFICAS INDEPENDIENTES Y DEPENDIENTE</b>				
<b>Edad Gestacional</b>	La edad gestacional es el término común usado durante el embarazo para describir qué tan avanzado está éste.	Se mide en semanas, desde el primer día del último ciclo menstrual de la mujer hasta la fecha actual.	Cuantitativa Continua de Razón	Semanas

<p><b>Peso</b></p>	<p>El peso equivale a la fuerza que ejerce un cuerpo sobre un punto de apoyo, originada por la acción del campo gravitatorio local sobre la masa del cuerpo</p>	<p>Peso en kilogramos registrado a su ingreso en el servicio, así como el peso que se registra en la evolución del embarazo.</p>	<p>Cuantitativa continua de razón</p>	<p>kilogramos</p>
<p><b>Talla</b></p>	<p>Estatura de una persona.</p>	<p>Índice antropométrico referente a la estatura de un individuo.</p>	<p>Cuantitativa continua de razón</p>	<p>Centímetros</p>
<p><b>IMC</b></p>	<p>El índice de masa corporal (IMC) es una razón matemática que asocia la masa y la talla de un</p>	<p>Índice antropométrico que relaciona el peso con la talla para calcular el estado nutricional de un individuo.</p>	<p>Cualitativa Ordinal  Constructo: Cualitativa-Cuantitativa Mixta</p>	<p>Bajo Normal Sobrepeso Obesidad</p>

	<p>individuo, ideada por el estadístico belga Adolphe Quetelet; por lo que también se conoce como índice de Quetelet.</p>			
<p><b>Diabetes Mellitus Tipo 2</b></p>	<p>Enfermedad No infectocontagiosa considera Crónico degenerativa con cifras de glucosa elevadas.</p>	<p>Antecedente de hiperglicemia por arriba conforme al parámetro conforme a la norma oficial mexicana.</p>	<p>Cualitativa Nominal Dicotómica</p>	<p>1 Positiva 2 Negativa</p>
<p><b>Diabetes Gestacional</b></p>	<p>Enfermedad No infectocontagiosa considera Crónico degenerativa con cifras de glucosa elevadas.</p>	<p>Antecedente de hiperglicemia por arriba conforme al parámetro conforme a la norma oficial mexicana.</p>	<p>Cualitativa Nominal Dicotómica</p>	<p>1 Positiva 2 Negativa</p>

<b>Hipertensión Arterial Sistémica</b>	Enfermedad No infectocontagiosa considera Crónico degenerativa con cifras de tensión arterial elevadas.	Antecedente de tensión arterial anormal conforme a la norma oficial mexicana.	Cualitativa Nominal Dicotómica	1 Positiva 2 Negativa
<b>Hipertensión Arterial Asociada al Embarazo</b>	Enfermedad No infectocontagiosa considera Crónico degenerativa que desarrolla problemática de tensión arterial elevada.	Antecedente de tensión arterial anormal conforme a la norma oficial mexicana.	Cualitativa Nominal Dicotómica	1 Positiva 2 Negativa
<b>TTPA</b>	Prueba de tiempo de aceleración de tromboplastin a	Tiempo de Tromboplastin a Parcial Activado es una prueba sensible al	Cuantitativa Continua	25-45 segundos

		efecto inhibitorio de la heparina sobre la trombina, factor Xa y factor IXa. López- Santiago (2016)		
--	--	---	--	--

## UNIVERSO DE ESTUDIO

Pacientes en control de gestación en el Servicio de Ginecología del Hospital Ángeles México, en el periodo comprendido de enero a junio 2018.

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes embarazadas entre 25 a 41 semanas de gestación.
- Con evolución normoevolutiva.
- Con Diabetes mellitus Tipo 2 y Gestacional.
- Con Hipertensión Arterial Sistémica y Asociada al Embarazo.
- Con decisión de interrupción de la gestación por vía abdominal.
- Que acepten participar en el estudio previo consentimiento informado.
- Con toma de líquido amniótico adecuada (en cantidad, no contaminada con meconio ni sangre).

## CRITERIO DE EXCLUSIÓN

- Pacientes embarazadas con < de 25 semanas y > 41 semanas de gestación.
- Que no permitan la toma de líquido amniótico para el estudio.
- Con toma de muestra insuficiente de líquido amniótico para el proceso de investigación.

## CRITERIO DE ELIMINACIÓN

- Pacientes con toma de muestra contaminada con meconio y/o productos hemáticos.

## MUESTRA

Para la selección de la muestra se considerará un modelo por conveniencia relacionado al criterio de edad gestacional, enfermedad concomitante y condición del líquido amniótico. No obstante por ser un estudio analítico de corte correlacional se propone la formulación del cálculo de la muestra aplicando la fórmula propuesta por Fisher y Navarro (2002) que a continuación se detalla:

$$n = \frac{\delta^2 NP q}{e^2 (N-1) + \delta^2 p q}$$

n = Muestra

$\delta$  = Intervalo de confianza 95 % con Z de 1.96

e = error promedio 0.05 %

N= 60 pacientes

p = .5 %

q = .5 %

*Substitución:*

$$n = \frac{1.96^2 60 (0.5) (0.5)}{0.05^2 (60 - 1) + 1.96^2 (0.5)(0.5)}$$

$$n = \frac{3.8416 * 15}{0.0025 (60 - 1) + 3.8416 (0.5)(0.5)}$$

$$n = \frac{57.624}{1.1079}$$

$$n = 52.011 \text{ al redondeo}$$

$$n = 52 \text{ pacientes}$$

## INTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se desarrolló una base de datos en formato de hoja de cálculo en formato Excel en Microsoft Windows Ver 10 en la cual se capturó la información que se recopiló con el instrumento de recolección de datos denominado *Factores de Riesgo Asociados a la coagulación de líquido amniótico mediante prueba de aceleración de tromboplastina (FACOAGULA/2016)* el cual incluye las variables sociodemográficas que se clasificaron según la operacionalización de las variables, calculando a la edad como variable cuantitativa continua de razón, edad gestacional como variable cuantitativa continua de razón con el indicador de semanas de gestación, en la variable peso y talla se clasificaron como cuantitativas continuas de razón y en el caso del índice de masa corporal se calculó como cuantitativa continua de razón y se convirtió en cualitativa de tipo ordinal politómica para medir el estado nutricional como variable mixta.

En el caso de las variables cualitativas del estudio: los estados patológicos concomitantes tales como hipertensión, diabetes mellitus se clasificaron como variables cualitativas nominales dicotómicas con las siguientes categorías (positivo y negativo) y la prueba de tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) se clasificó como variable cuantitativa de razón.

## PLAN DE ANÁLISIS DE RESULTADOS

El análisis estadístico describirá las variables biológicas de edad, peso, talla, Índice de Masa Corporal, semanas de gestación las cuales por ser variables cuantitativas discretas y continuas registradas en frecuencia y porcentajes se analizarán con estadística de tendencia central incluyendo el sesgo y curtosis para conocer la distribución y dispersión poblacional.

En el caso de las variables cualitativas nominales se realizará un análisis con estadística Inferencial no paramétrica. Para buscar la significancia estadística se propone la prueba de Chi cuadrada, que intenta demostrar la posible dependencia/relación de variables por ser categorizadas en un modo de expresión nominal. Se utilizará una tabla de contingencia de 2x2.

Para medir el grado de la correlación y dependencia entre las semanas de gestación y la prueba de tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) para confirmar la significancia del factor trombóticos que intervienen en el proceso de coagulación de líquido amniótico se propone utilizar el Coeficiente de Pearson el cual pretende demostrar interdependencia o grado de asociación entre las dos variables con un índice que puede utilizarse para medir el grado de relación de las variables que se estudiarán a nivel cuantitativo como las semanas de gestación y los resultados prueba de tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) de las pacientes estudiadas considerando aceptar la hipótesis alterna de la relación por cociente entre la covarianza de las dos variables y el producto de sus desviaciones típicas. El valor podrá oscilar entre 0 y 1 y 0 y -1, según que la correlación sea positiva o negativa, considerando en la interpretación si el coeficiente de correlación es igual a cero significa ausencia de dicha correlación.

El realizar la estadística de tendencia central e inferencial se utilizará el Programa Estadístico PASW Statistics Versión 18 en el que se diseñará una Base de Datos nombrada FACOAGULA.sap en donde se capturan las variables y se construyen las etiquetas de los modos de expresión de cada variable cualitativa y las escalas numéricas correspondientes a las variables cuantitativas ya descritas.

## RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se investigaron 52 casos que ingresaron a la Unidad de Ginecoobstetricia del Hospital Ángeles México, en la Ciudad de México.

La distribución por Edad de las pacientes embarazadas presentó con un promedio de 32.9 años, con una límite mínimo de 20 y máximo de 44 años, con una dispersión calculada por desviación estándar de  $\pm 5.2$  años de edad, el rango de edad fue de 24 años, con una varianza de 27.1 (Tabla No. 1).

**Tabla No. 1**

**Estadísticos descriptivos en tendencia central para la variable,  
según Edad de las pacientes embarazadas, atendidas  
en el Hospital Ángeles México, 2017- 2018.**

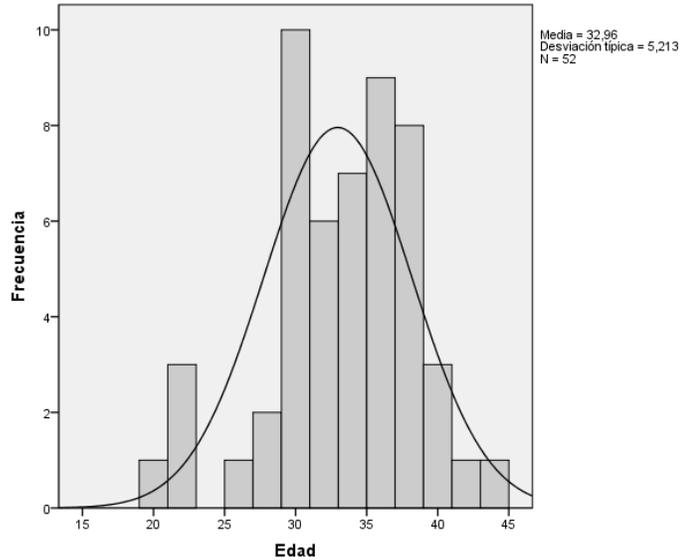
N	Rango	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.	Varianza	Asimetría	Curtosis		
Casos	Estadístico	Error típico	Estadístico	Error típico						
52	24	20	44	32.9	5.2	27.1	-0.4937	0.330	0.297	0.65

Fuente: Instrumento: FACOAGULA/2017.sap.

La muestra presentó un sesgo poblacional negativo asimétrico con valor de -0.493 y una curtosis con dispersión positiva de .297 por lo que se considera una variable no paramétrica como se muestra en la Grafica No. 1.

**Grafica No. 1**

**Estadísticos descriptivos en tendencia central para la variable, según Edad de las pacientes embarazadas, atendidas en el Hospital Ángeles México, 2017- 2018.**



Fuente: Instrumento: FACOAGULA/2017.sap.

La variable Peso de las pacientes embarazadas presentó con un promedio de 74.7 kg., con una límite mínimo de 46 y máximo de 91 kg., con una dispersión calculada por desviación estándar de  $\pm 7.9$  kg, el rango de edad fue de 45 kg, con una varianza de 63.2 (Tabla No. 2).

**Tabla No. 2**

**Estadísticos descriptivos en tendencia central para la variable, según Peso de las pacientes embarazadas, atendidas en el Hospital Ángeles México, 2017- 2018.**

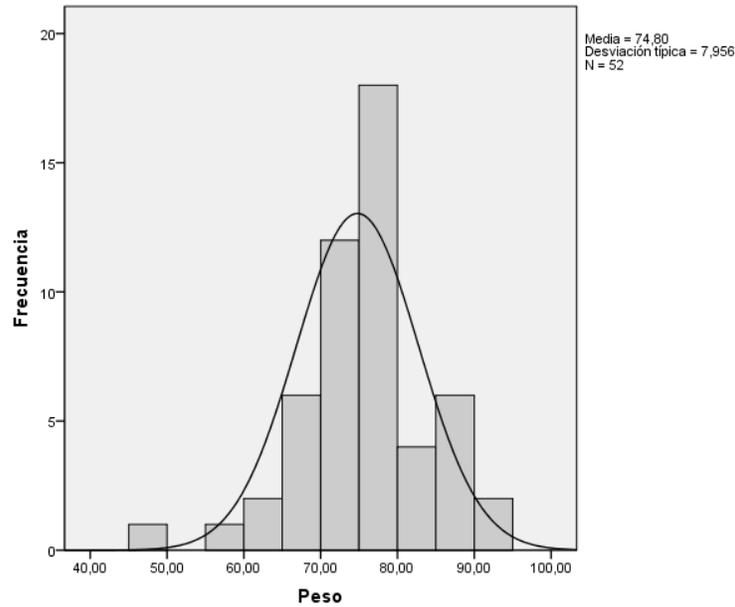
N	Rango	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.	Varianza	Asimetría	Curtosis		
Casos	Estadístico	Error típico	Error típico							
52	45	46	91	74.7	7.9	63.2	-0.706	0.330	2.42	0.6500

Fuente: Instrumento: FACOAGULA/2017.sap.

La muestra presentó un sesgo poblacional negativo asimétrico con valor de -0.706 y una curtosis con dispersión positiva de .330 por lo que se considera una variable no paramétrica como se muestra en la Grafica No. 2.

**Grafica No. 2**

**Estadísticos descriptivos en tendencia central para la variable, según Edad de las pacientes embarazadas, atendidas en el Hospital Ángeles México, 2017- 2018.**



Fuente: Instrumento: FACOAGULA/2017.sap.

La variable Talla se comportó con la siguiente distribución en pacientes embarazadas presentó con un promedio de 1.67 mts., con una límite mínimo de 1.50 centímetros y máximo de 1.84 mts., con una dispersión calculada por desviación estándar de  $\pm 0.08$  centímetros, el rango de edad fue de 0.34 centímetros, con una varianza de 0.0819 (Tabla No. 3).

**Tabla No. 3**

**Estadísticos descriptivos en tendencia central para la variable, según Talla de las pacientes embarazadas, atendidas en el Hospital Ángeles México, 2017- 2018.**

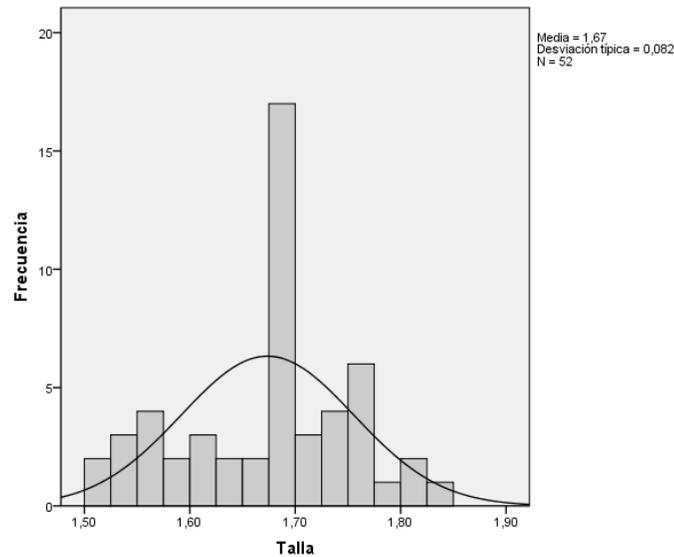
N	Rango	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.	Varianza	Asimetría	Curtosis		
Casos	Estadístico	Error típico	Estadístico	Error típico						
52	0.3400	1.50	1.84	1.673	0.0819	0.006	-0.440	0.3304	-0.36658	0.6500

Fuente: Instrumento: FACOAGULA/2017.sap.

La muestra presentó un sesgo poblacional negativo simétrico con valor de -0.440 y una curtosis con dispersión negativa de -0.366 por lo que se considera una variable paramétrica como se muestra en la Grafica No. 3.

**Grafica No. 3**

**Estadísticos descriptivos en tendencia central para la variable, según Talla de las pacientes embarazadas, atendidas en el Hospital Ángeles México, 2017- 2018.**



Fuente: Instrumento: FACOAGULA/2017.sap.

En este análisis univariado el Índice de Masa Corporal (IMC), se comportó con la siguiente distribución en pacientes embarazadas presentó con un promedio de 26.76 puntos, con una límite mínimo de 16.3 puntos y máximo de 34.4 puntos, con una dispersión calculada por desviación estándar de  $\pm 2.9$  puntos, el rango de edad fue de 18 puntos, con una varianza de 8.51 (Tabla No. 4).

**Tabla No. 4**

**Estadísticos descriptivos en tendencia central para la variable, según IMC de las pacientes embarazadas, atendidas en el Hospital Ángeles México, 2017- 2018.**

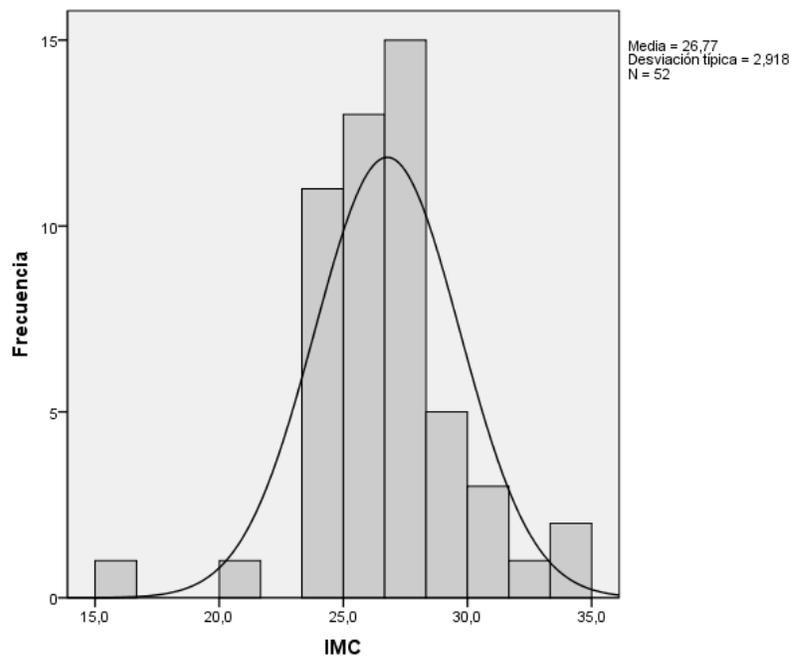
N	Rango	Mínimo	Máximo	Media	Dev. típ.	Varianza	Asimetría	Curtosis
Casos	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Error típico	Estadístico
52	18.0998	16.3	34.4	26.7677	2.91	8.51	-0.2277	0.3304
								3.215
								0.6500

Fuente: Instrumento: FACOAGULA/2017.sap.

La muestra presentó un sesgo poblacional negativo asimétrico con valor de -0.227 y una curtosis con dispersión positiva de 3.2 por lo que se considera una variable no paramétrica como se muestra en la Grafica No. 4.

**Grafica No. 4**

**Estadísticos descriptivos en tendencia central para la variable,  
según IMC de las pacientes embarazadas, atendidas  
en el Hospital Ángeles México, 2017- 2018.**



Fuente: Instrumento: FACOAGULA/2017.sap.

En las 52 pacientes que ingresaron a la Unidad de Atención Ginecobstetricia del Hospital Ángeles México se estudió la dimensión de “enfermedades concomitantes” en las que se exploró si la variable “Hipertensión Gestacional o Asociada al Embarazo” si se encontró presente o ausente como cualidad nominal dicotómica con las siguientes categorías: Si y No. El análisis univariado registró las siguientes frecuencias: Si 14 (26.9%), No 38 (73.1%). Se puede observar que la mayor frecuencia fue negativa con un 73 %. Tabla y Grafica No. 5.

**Tabla No. 5**

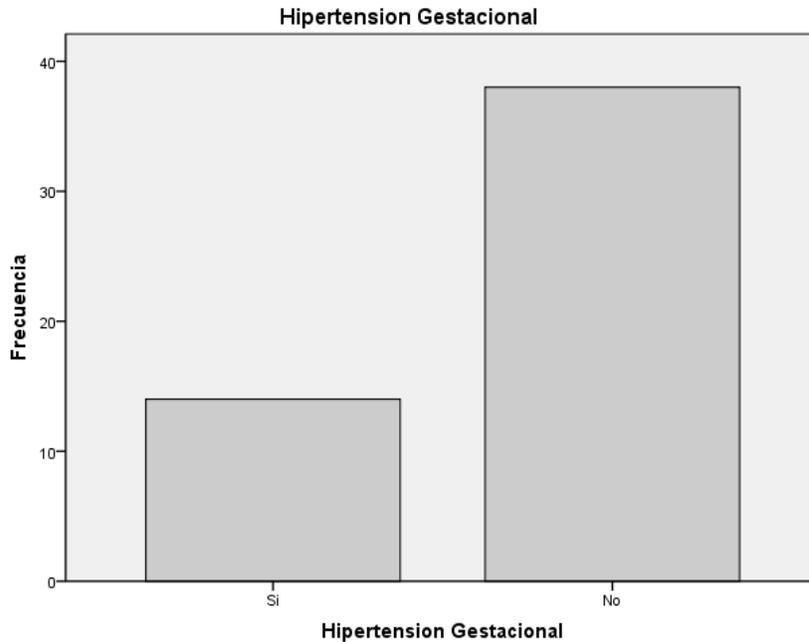
**Frecuencia de Hipertensión Gestacional en pacientes embarazadas, atendidas en el Hospital Ángeles México, 2017- 2018.**

Hipertensión Gestacional		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	Si	14	26.9
	No	38	73.1
	Total	52	100.0

Fuente: Instrumento: FACOAGULA/2017.sap.

**Grafica No 5**

**Frecuencia de Hipertensión Gestacional en pacientes embarazadas, atendidas en el Hospital Ángeles México, 2017- 2018.**



Fuente: Instrumento: FACOAGULA/2017.sap.

Con relación a la variable “Hipertensión Sistémica” , también se estudió su presencia con las categorías nominales: Si y No, por frecuencia y porcentaje registrando la siguiente distribución para cada categoría: Si 9 (17.3 %), y No 43 ( 82.7 %) como se muestra en la Tabla y Grafica No. 6.

En cuanto al control de estas patologías es importante mencionar que no se encontraban controladas el 94.2 % y en control sólo el 5.8 %. Tabla y Grafica No. 7.

**Tabla No. 6**

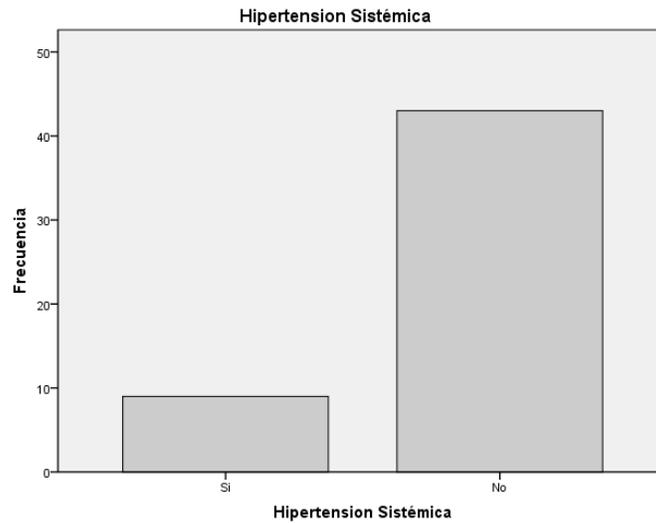
**Frecuencia de Hipertensión Sistémica en pacientes embarazadas, atendidas en el Hospital Ángeles México, 2017- 2018.**

Hipertensión Sistémica		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	Si	9	17.3
	No	43	82.7
	Total	52	100.0

Fuente: Instrumento: FACOAGULA/2017.sap.

**Grafica No 6**

**Frecuencia de Hipertensión Sistémica en pacientes embarazadas, atendidas en el Hospital Ángeles México, 2017- 2018.**



Fuente: Instrumento: FACOAGULA/2017.sap.

**Tabla No. 7**

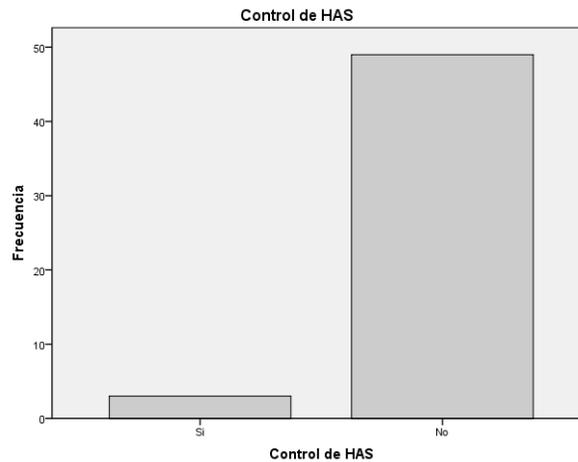
**Frecuencia de Hipertensión Controlada en pacientes embarazadas, atendidas en el Hospital Ángeles México, 2017- 2018.**

Hipertensión Controlada		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	Si	3	5.8
	No	49	94.2
	Total	52	100.0

Fuente: Instrumento: FACOAGULA/2017.sap.

**Grafica No 7**

**Frecuencia de Hipertensión Controlada en pacientes embarazadas, atendidas en el Hospital Ángeles México, 2017- 2018.**



Fuente: Instrumento: FACOAGULA/2017.sap.

Con relación a la variable “Diabetes Gestacional”, también se estudió su presencia con las categorías nominales: Si y No, por frecuencia y porcentaje registrando la siguiente distribución para cada categoría: Si 11 (21.2 %), y No 41 ( 78.8 %) como se muestra en la Tabla y Grafica No. 8.

**Tabla No. 8**

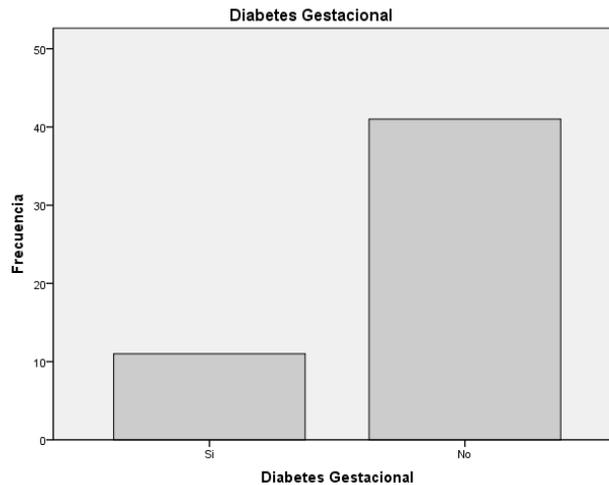
**Frecuencia de Diabetes Gestacional en pacientes embarazadas, atendidas en el Hospital Ángeles México, 2017- 2018.**

Diabetes Gestacional		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	Si	11	21.2
	No	41	78.8
	Total	52	100.0

Fuente: Instrumento: FACOAGULA/2017.sap.

**Grafica No. 8**

**Frecuencia de Diabetes Gestacional en pacientes embarazadas, atendidas en el Hospital Ángeles México, 2017- 2018.**



Fuente: Instrumento: FACOAGULA/2017.sap.

La variable “Diabetes Tipo 2” , también se estudió su presencia con las categorías nominales: Si y No, por frecuencia y porcentaje registrando la siguiente distribución para cada categoría: Si 3 (5.8 %), y No 49 ( 94.2 %) como se muestra en la Tabla y Grafica No. 9.

**Tabla No. 9**

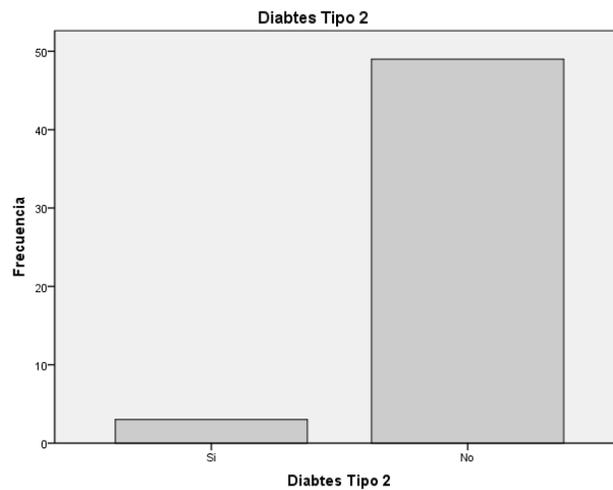
**Frecuencia de Diabetes Tipo 2 en pacientes embarazadas, atendidas en el Hospital Ángeles México, 2017- 2018.**

Diabetes Tipo 2		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	Si	3	5.8
	No	49	94.2
	Total	52	100.0

Fuente: Instrumento: FACOAGULA/2017.sap.

**Grafica No. 9**

**Frecuencia de Diabetes Tipo 2 en pacientes embarazadas, atendidas en el Hospital Ángeles México, 2017- 2018.**



Fuente: Instrumento: FACOAGULA/2017.sap.

En cuanto al control de la Diabetes Tipo 2 es importante mencionar que no se encontraban controladas el 94.2 % y en control sólo el 5.8 %. Tabla y Grafica No. 10.

**Tabla No. 10**

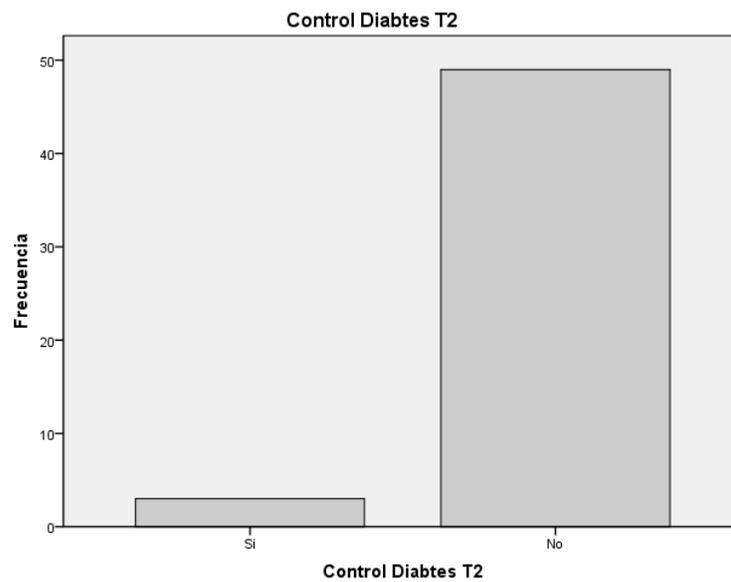
**Frecuencia de Diabetes Control en pacientes embarazadas, atendidas en el Hospital Ángeles México, 2017- 2018.**

Diabetes Control		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	Si	3	5.8
	No	49	94.2
	Total	52	100.0

Fuente: Instrumento: FACOAGULA/2017.sap.

**Grafica No. 10**

**Frecuencia de Diabetes Control en pacientes embarazadas, atendidas en el Hospital Ángeles México, 2017- 2018.**



Fuente: Instrumento: FACOAGULA/2017.sap.

En el análisis bivariado de tipo inferencial se propuso el estadístico de prueba  $X^2$  (Chi Cuadrada) para buscar una significancia estadística con una  $p < 0.05$  y un nivel de confianza del 95 % para las variables: Edad Gestacional con las categorías: pretérmino < 37 semanas de gestación y Termino > 37 semanas versus el tiempo de aceleración de tromboplastina normal < Normal 25 a 45 segundos y Alto > 45 segundos. Tabla No. 11.

**Tabla No. 11**

**Análisis Bivariado Riesgo Edad Gestacional \* Riesgo Tiempo de Aceleración de Tromboplastina, en pacientes embarazadas, atendidas en el Hospital Ángeles México, 2017- 2018.**

Tabla de contingencia frecuencias para Riesgo Edad Gestacional * Riesgo tiempo de aceleración de tromboplastina		Riesgo		Total
		Normal 25 a 45 segundos	Alto > 45 segundos	
Riesgo Edad Gestacional	Pretérmino <37 sem	2	13	15
	Termino >37 sem	27	10	37
Total		29	23	52

Fuente: Instrumento: FACOAGULA/2017.sap.

La  $X^2$  (Chi Cuadrada) calculada fue de 15.39 valor que rebasa el valor crítico a un 1 gl, muy significativa con una  $p < 0.000$  significativa para la asociación entre la edad gestacional pretérmino y el alargamiento del tiempo de aceleración de tromboplastina. Así mismo se observa un riesgo relativo de 16 veces más probabilidad de presentar alargamiento de los tiempos conforme se presenta embarazo pretérmino por debajo de 37 semanas de gestación con una significancia de  $p < 0.000$ , como se observa en la Tabla No 12.

**Tabla No. 12**

**Análisis Bivariado por  $X^2$  (Chi Cuadrada), según frecuencias para Riesgo Edad Gestacional \* Riesgo en el Tiempo de Aceleración de Tromboplastina, en pacientes embarazadas, atendidas en el Hospital Ángeles México, 2017- 2018.**

$X^2$ (Chi Cuadrada)	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	15.39	1	.000
Razón de Verosimilitud	16.43 <sup>a</sup>	1	.000
N de casos válidos	52		

Fuente: Base de Datos Pasw SPSS Versión 18: Base : FACOAGULA/2017.sap.

a Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Para medir el grado de la correlación y dependencia entre el “Embarazo Pretérmino < 37 semanas y la Prueba de Aceleración de Tromboplastina” se realizó el cálculo del Coeficiente de Pearson el cual pretende demostrar interdependencia o grado de asociación entre las dos variables. Con un índice que puede utilizarse para medir el grado de relación de las variables que se estudiarán a nivel cuantitativo como las semanas de gestación y segundos de aceleración en las pacientes estudiadas encontrando los resultados que se muestran en la Tabla No. 13.

**Tabla No. 13**

**Pruebas de Coeficiente de Pearson, según Semanas de Gestacional Pretérmino y Prueba de Aceleración de Tromboplastina en segundos, en pacientes embarazadas, atendidas en el Hospital Ángeles México, 2017- 2018.**

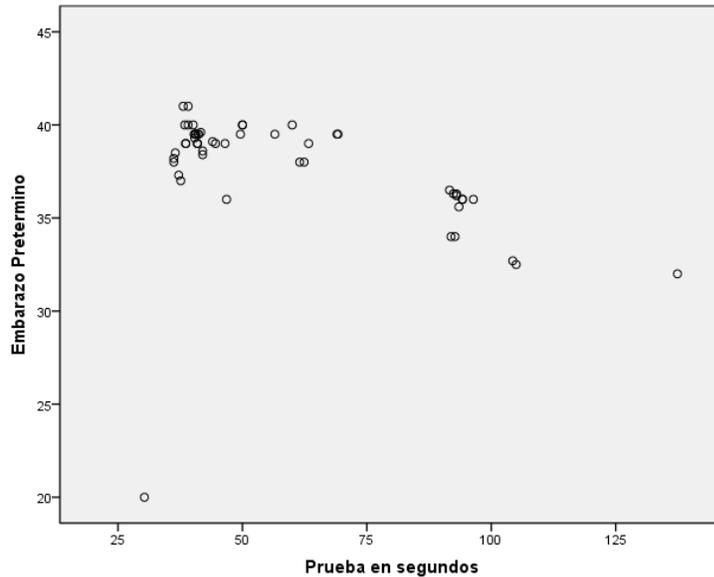
Coeficiente de Pearson		Semanas de Gestación	Aceleración de Tromboplastina
Embarazo Pretérmino	Correlación de Pearson	1	-,421**
	Sig. (bilateral)		,002
	Suma de cuadrados y productos cruzados	557,768	-1814,692
	Covarianza	10,937	-35,582
	N	52	52
Prueba en segundos	Correlación de Pearson	-,421**	1
	Sig. (bilateral)	,002	
	Suma de cuadrados y productos cruzados	-1814,692	33329,697
	Covarianza	-35,582	653,523
	N	52	52

Fuente: Base de Datos FACOAGULA/2017.sap.

El resultado fue de -.42 para ambas variables lo que permite confirmar que la correlación y dependencia entre el “Embarazo Pretérmino < 37 semanas y la Prueba de Aceleración de Tromboplastina” es negativa media por lo que se acepta la hipótesis alterna según la clasificación de Pearson que sostiene que al aumentar las semanas de gestación disminuye la aceleración de la tromboplastina y en correspondencia la edad del embarazo pretérmino < 37 semanas aumenta la velocidad de aceleración de la tromboplastina y por lo tanto la posibilidad en el 42 por ciento de presentar un evento de coagulación de líquido amniótico como se muestra en la Gráfica No. 11.

### Gráficos No. 11

**Correlación Lineal Edad Gestacional en semanas y Velocidad de Aceleración de la Tromboplastina en segundos, en pacientes embarazadas, atendidas en el Hospital Ángeles México, 2017- 2018.**



Para medir el grado de la correlación y dependencia entre el “IMC y la Prueba de Aceleración de Tromboplastina” se realizó el cálculo del Coeficiente de Pearson el cual pretende demostrar interdependencia o grado de asociación entre las dos variables con un índice que puede utilizarse para medir el grado de relación de las variables que se estudiaran a nivel cuantitativo como IMC y segundos de aceleración en las pacientes estudiadas encontrando los resultados que se muestran en la Tabla No. 14.

Tabla No. 14

Pruebas de Coeficiente de Pearson, según IMC y Prueba de Aceleración de Tromboplastina en segundos, en pacientes embarazadas, atendidas en el Hospital Ángeles México, 2017- 2018.

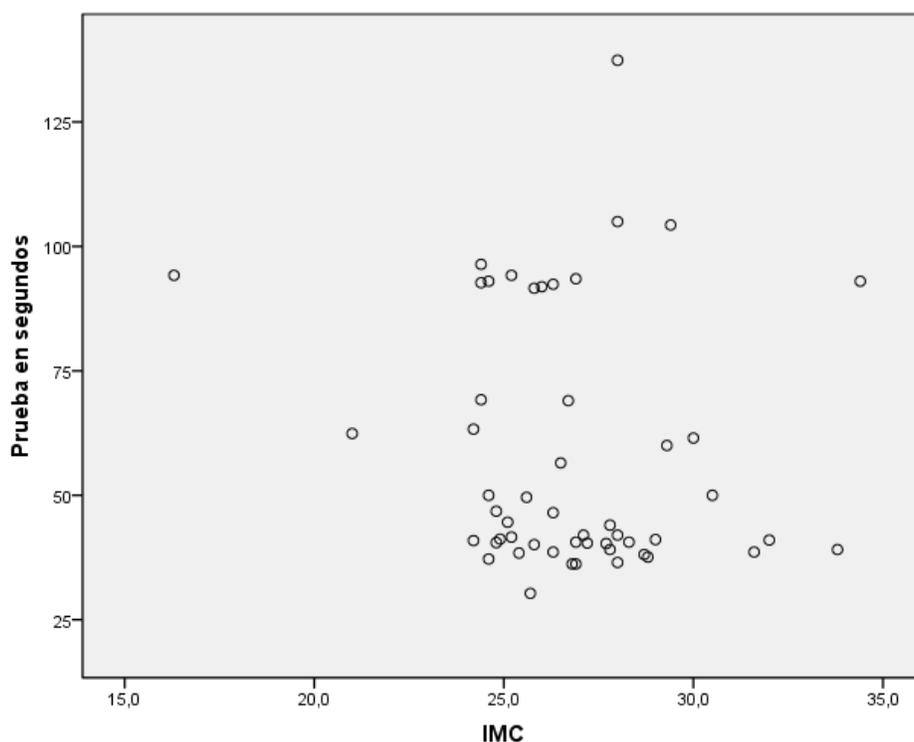
Coeficiente de Pearson		Aceleración de Tromboplastina	IMC
Prueba en segundos	Correlación de Pearson	1	-,138
	Sig. (bilateral)		,330
	Suma de cuadrados y productos cruzados	33329,697	-524,332
	Covarianza	653,523	-10,281
	N	52	52
IMC	Correlación de Pearson	-,138	1
	Sig. (bilateral)	,330	
	Suma de cuadrados y productos cruzados	-524,332	434,211
	Covarianza	-10,281	8,514
	N	52	52

Fuente: Base de Datos FACOAGULA/2017.sap.

El resultado fue de -.138 para ambas variables lo que permite confirmar que la correlación y dependencia entre el “IMC y la Prueba de Aceleración de Tromboplastina” es negativa débil por lo que se no acepta la hipótesis alterna según la clasificación de Pearson que sostiene que al aumentar el IMC durante la gestación aumenta la aceleración de la tromboplastina y en correspondencia la edad del embarazo aumenta la velocidad de aceleración de la tromboplastina y por lo tanto la posibilidad en el 13 por ciento de presentar un evento de coagulación de líquido amniótico como se muestra en la Gráfica No. 12.

**Gráfico No. 12**

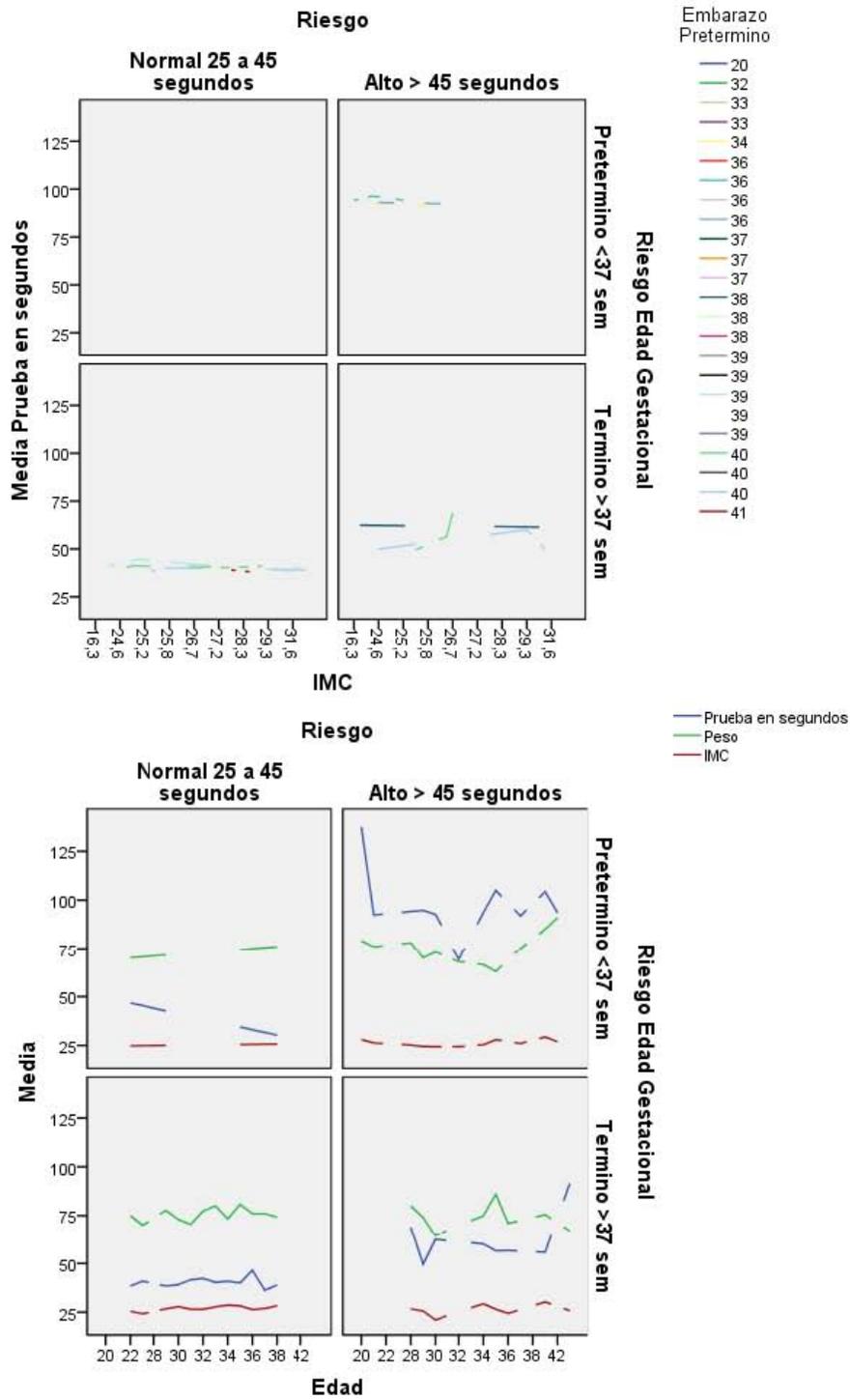
**Correlación Lineal IMC y Velocidad de Aceleración de la Tromboplastina en segundos, en pacientes embarazadas, atendidas en el Hospital Ángeles México, 2017- 2018.**



Fuente: Instrumento: FACOAGULA/2017.sap.

Para confirmar estas correlaciones se graficó las medias de estas variables y se compararon en un Grafico Lineal comparando los riesgos significativos confirmados, encontrando correlación entre las cuatro variables más significativas.

Gráficas No. 13



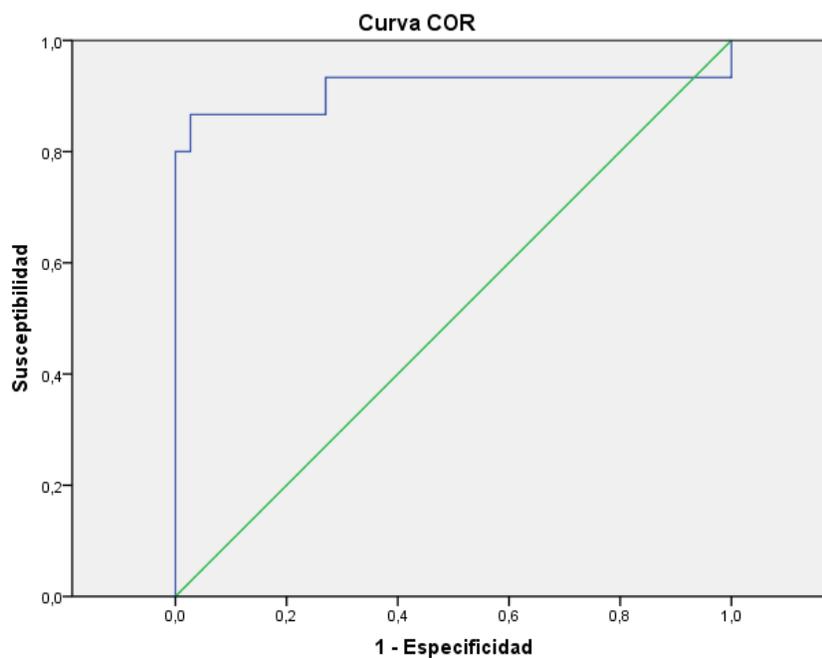
Fuente :Instrumento: FACOAGULA/2017.sap.

Como resultado de este análisis de frecuencias, asociación y correlación se decidió establecer el punto de cohorte de la prueba de Tiempo Aceleración de Tromboplastina. Lo anterior, a través del cálculo de sensibilidad y especificidad; debido a que se consideró en esta investigación TTAP como una posible prueba diagnóstica predictiva de la formación de un coagulo de líquido amniótico.

Se propuso un gráfico ROC en el que se observan todos los pares, sensibilidad/especificidad resultantes de la variación continua de los puntos de corte en todo el rango de resultados observados entre las dos variables (TTAP en la edad gestacional de riesgo). La gráfica demostró una sensibilidad de 91% y una especificidad de 6 %, con una distribución por debajo de la curva de 80 % con un punto de corte de 58 segundos como se muestra en la Tabla y Gráfica No. 14.

**Grafica No. 14**

**Área por debajo de la Curva de la Prueba de Tiempo Aceleración de Tromboplastina , en segundos, en pacientes embarazadas, atendidas en el Hospital Ángeles México, 2017- 2018.**



Fuente: Instrumento: FACOAGULA/2017.sap.

## CONCLUSIONES ESTADÍSTICAS

1.- El tiempo de tromboelastina parcial activada (TTPA) promedio en pacientes embarazadas controladas en el servicio de ginecología en el Hospital Ángeles México fue de 58.29 segundos para esta cohorte de pacientes.

2.- Se identificó que la edad gestacional < a 37 semanas se correlaciona con cambios en la aceleración del resultado del Tiempo de tromboelastina parcial activada (TTPA) en pacientes controladas en el servicio de ginecología en el Hospital Ángeles México. Confirmando que la  $X^2$  (Chi Cuadrada) calculada fue de 15.39 valor que rebasa el valor crítico a un 1 gl, muy significativa con una  $p < 0.000$  para confirmar la asociación entre la edad gestacional pretérmino y el alargamiento del tiempo de aceleración de tromboelastina.

3. No se pudo determinar que la diabetes e hipertensión son factores concomitantes en el estado grávido para generar un cambio en el Tiempo de tromboelastina parcial activada (TTPA) por lo tanto no es un factor de riesgo de una embolia del líquido amniótico, ya que la  $X^2$  (Chi Cuadrada) calculada no fue significativa.

4.- Al jerarquizar el riesgo de los factores asociados más significativos mediante la prueba de aceleración de tromboelastina como factores predictor de la embolia del líquido amniótico. Se confirmó que sólo la edad gestacional presenta un riesgo relativo de 16 veces más probabilidad de presentar alargamiento de los tiempos conforme se presenta embarazo pretérmino por debajo de 37 semanas de gestación con una  $p$  de significancia de  $< 0.000$ ,

5.- Se concluye que los factores predictores son edad gestacional < 37 semanas, TTAP mayor a 59 segundos e IMC mayor a 26.9 con una Sensibilidad del 91.6 %.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

De acuerdo con el artículo 44,45,46 Y 47 de la Ley General de Salud, este estudio se cataloga como de riesgo mínimo para los participantes, ya que los datos son obtenidos de expedientes clínicos de forma retrospectiva y no involucra procedimientos que pongan en peligro la salud de los mismos, además podrá contribuir a la solución de problemas de salud. De acuerdo al reglamento de dicha ley en materia de investigación con seres humanos, en sus artículos 14 y 17 el presente proyecto, no presenta riesgo, los datos serán tratados de forma confidencial sin hacer mención del nombre o códigos en particular tanto para identificación de pacientes como de médicos que hayan tratado a los pacientes.

## **BIBLIOGRAFÍA**

Ann Intern Med. 2016;164:542-552. doi:10.7326/M15-3016 www.annals.org For author affiliations, see end of text. This article was published at www.annals.org on 1 March 2016.

Zhu, Y. y Zhang, C. Curr Diab Rep (2016) 16: 7. <https://doi.org/10.1007/s11892-015-0699-x>

Detección, Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Hipertensivas del Embarazo. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, IMSS; 2017. <http://www.imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc>  
<http://www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/catalogoMaestroGPC.html#>

Departamento Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia. Instituto de Salud Pública de Chile 2014 , Recomendaciones para la etapa pre-analítica, analítica y post-analítica en las prestaciones de coagulación. Documentos técnicos para el laboratorio clínico

Edgar Lopatgui Corsino, Experimento de laboratorio I -23, Determinación del Índice de Masa Corporal (Índice de Quetelet) (2008),

Dr. Oscar Velázquez Monroy, Dr. Agustín Lara Esqueda, Subsecretaría de Prevención y Protección de la Salud Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica Programa de Salud del Adulto y el Anciano, MANUAL DE PROCEDIMIENTOS Toma de Medidas Clínicas y Antropométricas En el Adulto y Adulto Mayor, Abril 2002 p17.

Gil Almira A. Embarazo: diagnóstico, edad gestacional y fecha del parto [artículo en línea] MEDISAN 2008; 12(4).

Purizaca, Manuel, Modificaciones fisiológicas en el embarazo. Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia [en línea] 2010, 56 [Fecha de consulta: 10 de julio de 2018] Disponible: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=323428195010> ISSN 2304-5124

J. Obstet. Gynaecol. Amniotic fluid embolism: Pathophysiology from the perspective of pathology Res. Vol. 43, No. 4: 627–632, April 2017

Kanayama N, Tamura N. Amniotic fluid embolism: Pathophysiology, and new strategies for management. J Obstet Gynaecol Res 2014; 40:1507–1517.

Dr.C. Danilo Nápoles Méndez y MsC. Dianela Nápoles García. Hemostasia normal y coagulación intravascular diseminada en obstetricia. MEDISAN 2012; 16(3):401

Naoaki Tamura , Mustari Farhana , Tomoaki Oda, Hiroaki Itoh and Naohiro Kanayama The journal obstetrics and Gynaecology, Amniotic fluid embolism: Pathophysiology from the perspective of pathology, Res. Vol. 43, No. 4: 627–632, April 2017 Department of Obstetrics & Gynaecology, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu, Japan

Pantoja-Garrido M, Frías-Sánchez Z, Vaquerizo-García JC, Jiménez-Sánchez C, Muerte materna por embolismo de líquido amniótico después de una cesárea. Patología obstétrica de alta morbilidad y mortalidad Ginecol Obstet Mex. 2017 ene;85(1):32-37,

Almagro Vázquez D., Nápoles Méndez D., The American College of Obstetricians and Gynecologists, Vázquez Cabrera J, Nápoles Méndez D, citados en Dr.C. Danilo Nápoles Méndez y MsC. Dianela Nápoles García, MEDISAN (2012)

Hernández Samperi (2010), “Metodología de la investigación”, Quinta edición, Ed Mac Geaw Hill. p. 45

Ángeles W. CD y col: Propiedades procoagulantes del líquido amniótico I. El tiempo de aceleración de tromboplastina en líquido amniótico a través del embarazo normal. Sus perspectivas clínicas. Ginecología y Obstetricia de México, 1986; 54: 260-264.

Ángeles W. CD y col: Propiedades procoagulantes del líquido amniótico II. Tiempo de aceleración de tromboplastina en líquido amniótico en el diagnóstico de embarazo prolongado. Ginecología y Obstetricia de México, 1986; 54: 297-300.

Ángeles W. CD y col: Propiedades procoagulantes del líquido amniótico III. El tiempo de aceleración de tromboplastina en líquido amniótico como índice de madurez fetal, en el embarazo normal. Ginecología y Obstetricia de México, 1986; 54: 223-328

Ángeles W. CD y col: Propiedades procoagulantes del líquido amniótico IV. El tiempo de aceleración de tromboplastina en líquido amniótico en el embarazo patológico. Ginecología y Obstetricia de México, 1989; 57: 153-157.

Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH. Manual de uso para reactivo Dade Actin FS Activated PTT Reagent.

Alba Lucía Mondragón Cedeño, Formatos para consentimiento informado, Aspectos éticos de la especialidad, Recibido: mayo 30/2002 - Revisado: julio 3/2002 Aceptado: agosto 5/2002.

Revista CONAMED, Vol. 9, No. 3. Julio – septiembre, 2004, Editorial 3 DR. GABRIEL R. MANUELL LEE

## ABEXO 1

Código de Ética Médica. Ley 23 de 1981, Código de Ética Médica, Decreto 3380 de 1981, Mondragón AL. Parra G, et al. Citados en Alba Lucía Mondragón Cedeño (2002)

### CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA AMNIOSENTESIS DURANTE LA CESAREA

(En cumplimiento de la Ley 23 de 1981)

(PACIENTE) \_\_\_\_\_

En forma voluntaria, consiento en que el (la) doctor (a) \_\_\_\_\_ como cirujano (a) responsable de la toma de muestra, me realicen AMNIOSENTESIS durante mi operación CESÁREA. Entiendo que ese procedimiento consiste básicamente en la extracción líquido amniótico contenido por las membranas amnióticas que protegen a mi hijo, de la forma siguiente: Con una jeringa de 20 mililitros y un yelco del número 16 ambos estériles, se realizará la punción de las membranas extrayendo de inmediato la parte punzocortante del yelco dejando en el interior el material plástico estéril y se procederá a toma de aproximadamente 10 mililitros de líquido amniótico, con precaución de no contaminar la muestra con productos hemáticos y con meconio, una vez tomada la cantidad necesaria de líquido amniótico se procederá a retiro de dispositivo de extracción y se depositara en tubo de ensaye no estéril, en el entendido que su justificación es debida a un proceso meramente académico que lleva por título: Factores trombóticos que interviene en el proceso de coagulación del líquido amniótico mediante una prueba de aceleración de tromboplastina. Se me ha explicado que como en todo acto médico este procedimiento lleva riesgo, por no ser la medicina una ciencia exacta, debiendo el médico colocar todo su conocimiento y su pericia para buscar obtener el mejor resultado. En mi caso particular, el (la) doctor (a) me ha explicado que presento los siguientes riesgos adicionales: Punción de alguna parte anatómica de mi hijo, con un daño mínimo de ello contando en sala con la presencia de un médico capacitado para la atención de mi recién nacido, quien ejercerá un acto médico independiente al cirujano obstetra. Manifiesto que estoy satisfecha con la información recibida del médico solicitante, quien me ha dado la oportunidad de preguntar y resolver las dudas y todas ellas han sido resueltas a satisfacción, y acepto el alcance y los riesgos justificados de posible previsión que conlleva el procedimiento que aquí autorizo. En tales condiciones consiento en que se me realice AMNIOSENTESIS DURANTE LA CESAREA

Nombre y Firma del paciente y / o responsable del mismo \_\_\_\_\_

Ciudad y fecha \_\_\_\_\_

