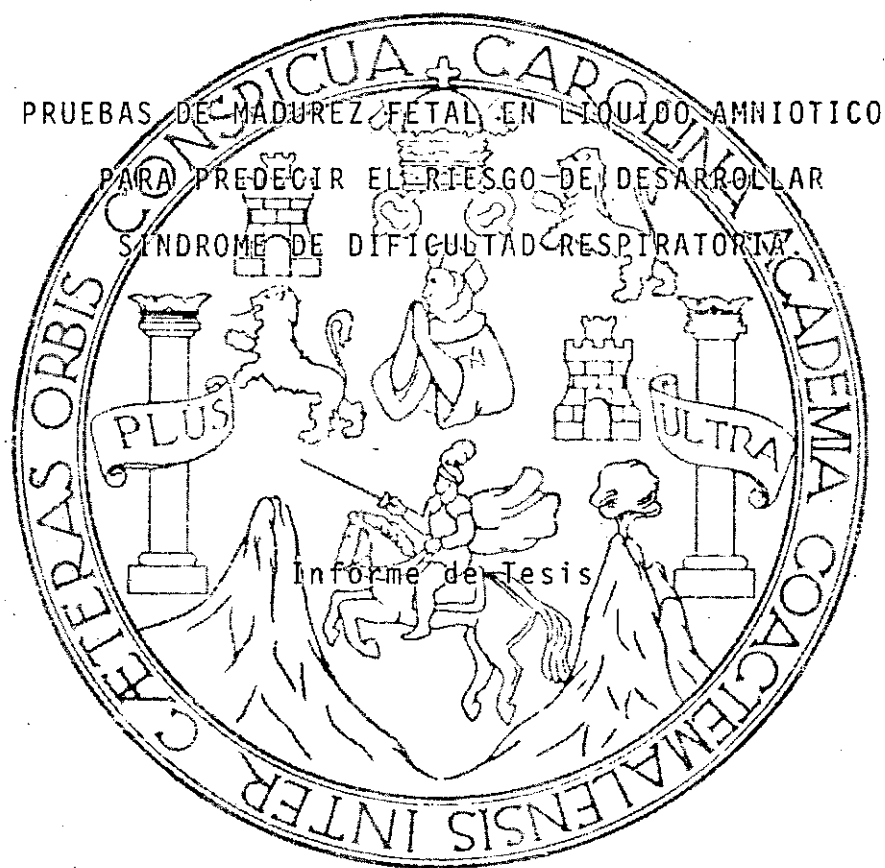


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA



Presentado por

Ana Margarita Paz M. de Ramírez

para optar al título de

QUIMICO BILOGO

Guatemala, Abril de 1984

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central

DL
06
T(2525)

JUNTA DIRECTIVA DE LA FACULTAD DE

CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA

DE LA

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

DECANO

DR. JOSE HECTOR AGUILAR A.

SECRETARIO

LIC. ROMEO PEREZ MORALES

VOCAL PRIMERO

LIC. LUIS FERNANDO GIRON R.

VOCAL SEGUNDO

LIC. FRANCISCO MONTERROSO S.

VOCAL TERCERO

LIC. MARIO ROBERTO MOLINA

VOCAL CUARTO

BR. VICTOR HUGO HUNTER P.

VOCAL QUINTO

BR. LIGIA RECINOS HERRERA

DEDICO ESTE ACTO

A DIOS

A MIS PADRES

Dr. Julio A. Paz Carranza

Dra. Ana María Morales de Paz

A MI ESPOSO

Lic. Gustavo A. Ramírez Sánchez

A MIS HERMANOS

Julio Alberto

Luisa María

Elena del Carmen

A MI MADRINA

Leticia Morales de la Cruz

A MIS SUEGROS

Augusto Ramírez Pereira

Concha Sánchez de Ramírez

A MI FAMILIA

A LA FAMILIA

Rodríguez Valdez

A MIS AMIGOS Y COMPAÑEROS DE PROMOCION

MI AGRADECIMIENTO

A

Dr. Fernando Marroquín por su valiosa ayuda.

Licda. Alba Marina V. de García por su asesoría.

Hospital Nacional Pedro de Bethancourt de Antigua.

Hospital General San Juan de Dios.

Hospital Nacional de Amatitlán, en especial al

Dr. Luis Alfredo Núñez.

INDICE

	PAGINA
I. RESUMEN	1
II. INTRODUCCION.....	3
III. ANTECEDENTES	6
A. FISILOGIA PULMONAR DEL RECIEN NACIDO	6
B. PROCESO DE MADURACION PULMONAR	11
C. SURFACTANTE PULMONAR	14
D. PRUEBAS DE MADUREZ FETAL	18
IV. JUSTIFICACIONES	26
V. OBJETIVOS	27
VI. HIPOTESIS	28
VII. ASPECTOS METODOLOGICOS	29
VIII. RESULTADOS	39
IX. DISCUSION DE RESULTADOS	44
X. CONCLUSIONES	47
XI. RECOMENDACIONES	49
XII. REFERENCIAS	50
XIII. ANEXOS	59

I. RESUMEN

En años recientes la amniocentesis y el análisis del líquido amniótico se han convertido en un medio para evaluar la madurez fetal. La información que de ello deriva es de gran ayuda para el obstetra en la decisión de inducir un parto o permitir que el embarazo continúe.

Son muchos los parámetros que han sido investigados para predecir la madurez fetal, pero son de mayor importancia las pruebas que estiman el grado de madurez pulmonar, ya que es una consecuencia frecuente del nacimiento prematuro, el desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria. Este se debe a la inestabilidad alveolar por deficiencia de material activo de superficie, el cual está constituido principalmente por lecitina.

Las pruebas que se emplean para determinar la madurez respiratoria tratan de establecer la presencia de este componente pulmonar en el líquido amniótico, cualitativa o cuantitativamente.

Los métodos empleados en nuestro medio y que son de uso rutinario son los que miden la concentración de creatinina, el porcentaje de células naranja y la presencia del surfactante pulmonar por la prueba de Clements.

El objeto de este estudio fue evaluar la capacidad predictiva de estas pruebas e introducir un método cuantitativo para establecer la concentración de los componentes decisivos del surfactante pulmonar: la lecitina (L) y la esfingomielina (E). La técnica se basa en la estimación de la relación proporcional de estos compuestos (razón L/E) por medio de la cromatografía en capa fina.

Se analizaron 87 muestras de líquido amniótico provenientes de embarazos normales y anormales. A todas las muestras se les realizó la batería de pruebas rutinarias y la cuantificación de la razón L/E.

Se encontró que en embarazos normales, las cuatro pruebas efectuadas correlacionan perfectamente, detectando fetos maduros a la edad de 36-37 semanas de gestación.

La evaluación de los resultados en los embarazos a riesgo debe hacerse cuidadosamente, ya que las enfermedades maternofetales suelen alterar el proceso de maduración por causas aún no establecidas.

La prueba de Clements demostró alta confiabilidad, por lo que se recomienda usarla como prueba de tamizaje para estimar la madurez pulmonar, y la medición de la razón L/E debe emplearse sólo como prueba confirmativa.

II. INTRODUCCION

La enfermedad de membrana hialina, referida también como síndrome de dificultad respiratoria, es un trastorno pulmonar agudo caracterizado por un colapso alveolar generalizado que se desarrolla casi exclusivamente en infantes prematuros durante las primeras horas de vida y termina con frecuencia en un fallo respiratorio de rápida evolución. Esta es la causa principal de muerte del niño prematuro.

Un embarazo cuyo riesgo aumenta por la existencia de complicaciones como diabetes, insuficiencia placentaria, toxemia o sensibilización Rh, puede llegar a una finalización temprana provocando el nacimiento de un niño prematuro. En algunos embarazos el riesgo puede ser mayor al desconocerse la edad gestacional real por haber sido precedidos por irregularidades menstruales o por carecerse de una historia obstétrica completa.

Bajo estas condiciones, el obstetra enfrenta dos alternativas. La primera es la de terminar temprano el embarazo y provocar el parto, con la posibilidad de que el niño desarrolle síndrome de dificultad respiratoria. La otra alternativa es permitir que el embarazo continúe, con el riesgo de una muerte fetal intrauterina. Una información inadecuada sobre la madurez del feto dificulta la toma de decisiones apropiadas y muy a menudo el curso de la acción tomada puede terminar en mayor morbilidad y muerte fetales.

Recientemente ha sido demostrado que la madurez pulmonar fetal puede ser estimada por las concentraciones de fosfolípidos, particularmente de lecitina, encontrables en el líquido amniótico. Estos fosfolípidos se originan de secreciones de los alveolos pulmonares fetales y fluyen hacia el líquido amniótico con los movimientos respiratorios.

Se ha descrito una gran variedad de métodos que miden las concentraciones de los fosfolípidos en el líquido amniótico. Una determinación exacta de ellos permite una estimación de madurez pulmonar fetal y predice la posibilidad del feto de desarrollar síndrome de dificultad respiratoria al nacer.

Existen otros parámetros tales como la concentración de creatinina y el porcentaje de células lipídicas, ambos medidos en líquido amniótico, como medios de evaluación de la madurez fetal. Sin embargo, no se correlacionan directamente con el grado de madurez pulmonar, sino reflejan el estado de madurez renal y muscular, y tienen relación con el peso al nacer.

Un método considerado clásico para evaluar el sistema pulmonar fetal es la determinación de la razón Lecitina/Esfingomielina (L/E), descrita por Gluck en 1971 (32). En Guatemala no ha sido utilizado ampliamente, y el presente trabajo pretende introducirlo para demostrar su valor de predicción. Existe además un método rápido que evalúa en forma semicuantitativa la presencia de surfactante que se-

creta el pulmón a medida que madura, y se conoce como test de Clements (13). Esta prueba es de amplio uso en nuestro medio, por lo que en este trabajo se trató de comprobar la confiabilidad de los resultados ofrecidos por ambos métodos. También se cuantificaron los niveles de creatinina y los porcentajes de células grasas, como criterios complementarios de madurez fetal.

III. ANTECEDENTES

A. Fisiología Pulmonar del Recién Nacido

La superficie total de los espacios aéreos terminales de un pulmón maduro es de 70 a 80 metros cuadrados. A través de este enorme campo de tejido la sangre corre constantemente, separada de la atmósfera por una membrana de una milésima de milímetro de grosor. El dióxido de carbono inútil se difunde a través de esta membrana hacia la atmósfera mientras que el oxígeno atmosférico se difunde en dirección opuesta.

En sus terminales más internas se encuentran los alveolos. Cada alveolo es una depresión en forma de copa de dos a tres décimas de milímetro de diámetro; sus dimensiones dependen en un momento particular del grado de inflación. Cada uno de los 300 millones de alveolos está rodeado de una red de capilares y tejido conectivo de soporte. Se estima que en la red circundante de cada alveolo hay 2000 segmentos de capilares.

Los racimos de alveolos se conectan por numerosos ductos a las vías aéreas próximas en tamaño: los bronquiolos. Cientos de estos se abren hacia los pequeños bronquios, los cuales a su vez se unen a los dos bronquios principales, uno de cada pulmón, que llegan a la tráquea. Todos estos conductos menores y mayores están rodeados por tejido conectivo de

soporte y por una densa red de canales linfáticos; estos canales son más abundantes en los pulmones que en cualquier otro órgano del cuerpo.

Desde los alveolos más distantes hasta la tráquea, las vías aéreas están forradas de una capa protectora de células epiteliales que difieren en tipo de acuerdo a su localización.

Los pulmones de un recién nacido son necesariamente más pequeños que los de un adulto. Sin embargo, la reducción en tamaño pulmonar no es directamente proporcional a la reducción en tamaño corporal. Un recién nacido normal es una veinticincoava parte del tamaño de un adulto. Sin embargo, su tráquea es un tercio o un cuarto del tamaño de la de un adulto, con un diámetro de seis milímetros, mientras que la del adulto tiene veinte milímetros de diámetro.

Si los pulmones del recién nacido fueran una veinticincoava parte del tamaño de los adultos, el niño moriría pronto. Las vías aéreas de ese tamaño ofrecerían resistencia fatal al pasaje del aire. La comparación de la resistencia de la vía aérea en los pulmones de un recién nacido con la de los pulmones de un adulto muestra cómo aumenta rápidamente la resistencia mientras el tamaño de la vía aérea disminuye. Aunque las vías aéreas del infante son sólo 50% más pequeñas que las del adulto, la resistencia es de cinco a seis veces mayor. Se acostumbra expresar la resistencia en términos de

la presión ejercida por una columna de agua de altura variable. La fuerza requerida para superar la resistencia de la vía aérea en un infante en reposo es equivalente a la presión de una columna de agua de 30 centímetros de altura. Este valor escasamente se compara con la resistencia ofrecida por las vías aéreas del pulmón llenas de líquido al momento de la primera respiración de un recién nacido. Un líquido es mucho más viscoso que el aire, y la tensión superficial en la interfase aire-líquido aumenta mientras el diámetro de la vía disminuye. Como resultado, la presión requerida para la primera respiración puede ser equivalente a 80 centímetros de agua. Aún bajo las mejores circunstancias las primeras respiraciones del infante requieren presiones de 10 a 15 veces mayores que la presión necesitada para respirar una vez los pulmones están aireados (3).

En el momento del nacimiento, los espacios aéreos potenciales del pulmón fetal están distendidos a un tercio de su capacidad total por un líquido llamado "líquido alveolar". Este es secretado por el pulmón fetal y se parece al plasma excepto porque es más ácido y contiene sólo una fracción de la proteína que tiene el plasma.

El líquido alveolar debe abandonar el pulmón al nacimiento. Varios estudios sugieren que sale por tres rutas separadas. De un total de unos 50 mililitros de líquido, 15 se vacían pasivamente de los espacios aéreos superiores y de la

faringe del recién nacido, durante su expulsión por el canal del nacimiento. Al mismo tiempo, 25 mililitros (con el mayor contenido proteico) del líquido probablemente entran al sistema linfático del niño. Finalmente, con la introducción de aire a los pulmones y el aumento del flujo sanguíneo a través del nuevo órgano activado, una parte del líquido alveolar entra posiblemente al torrente sanguíneo.

Hay dos razones por las que el flujo de sangre a través de los pulmones aumenta inmediatamente después del nacimiento. En el feto, una rama conocida como el "ductus arteriosus" conecta el ventrículo derecho del corazón directamente con la aorta. Estudios en fetos de animales han mostrado que el 80% de sangre del ventrículo derecho pasa por este ducto y nunca entra al pulmón. La efectividad del ducto arterioso aumenta por la resistencia al flujo sanguíneo ofrecida por las arteriolas aún no dilatadas del pulmón. Sería de poco uso para el recién nacido respirar aire si no hubiera flujo de sangre a través de los pulmones. Un niño cuyos pulmones fueran normales en todos los aspectos pero que por razones desconocidas mostrara flujo de sangre pulmonar persistentemente bajo, simplemente moriría de asfixia. Tales muertes son raras porque normalmente el ducto arterioso y las arteriolas del pulmón reaccionan de manera opuesta y complementaria después de la primera respiración del niño. El aumento de la cantidad de oxígeno en el ambiente interno del infante causa la dilatación de las arteriolas, de mane-

ra que la resistencia al flujo sanguíneo disminuye. Al mismo tiempo, el ducto arterioso reacciona al aumento de oxígeno constriñendo y permitiendo así que toda la sangre se desvíe, para entrar a la circulación pulmonar.

Un recién nacido consume casi el doble de oxígeno que un adulto. La razón es que el hígado y el cerebro, que tienen una tasa alta de metabolismo, representan un porcentaje desproporcionadamente grande del peso total del infante. Cualquier déficit que puede permanecer, es superado por la alta velocidad de respiración del infante, que es dos o tres veces mayor que la del adulto (3).

El mayor reto que enfrenta el infante durante el nacimiento es el cambio de una fuente de oxígeno a otra. La primera respiración de todos los niños requiere un gran esfuerzo. Para los infantes con pulmones inmaduros, el esfuerzo continúa. Los pulmones inmaduros no pueden retener el aire, y cuando la primera respiración es exhalada, los espacios aéreos del pulmón se vacían completamente y se colapsan. Como resultado, el infante encuentra cada inhalación tan difícil y demandante como la primera. Después de un tiempo, el plasma se escapa del tejido pulmonar y recubre los espacios aéreos. Esta cubierta de material eosinofílico granular, rosada y vidriosa, provoca dificultad respiratoria en el recién nacido y se le conoce como membrana hialina (61). Sólo algunos infantes con membrana hialina se recuperan espontáneamente; muchos se vuelven exhaustos y

mueren después del nacimiento. Es necesario un cuidado intensivo, incluyendo respiración asistida, para que los niños sobrepasen los primeros cinco o seis días críticos de la vida (3).

En un esfuerzo por reducir las pérdidas de vida, muchos investigadores han dirigido su atención a la evaluación de la maduración del pulmón fetal y a las posibles formas de acelerar este proceso.

B. Proceso de Maduración Pulmonar

La mayor parte de la información acerca de los estadios de desarrollo del pulmón fetal proviene del estudio de animales de laboratorio, especialmente de primates. No obstante, las autopsias de fetos humanos abortados espontáneamente o nacido prematuramente sugieren que la secuencia de desarrollo en el humano es muy similar a la de esos animales.

El pulmón surge en el embrión de 24 días, adoptando inicialmente la forma de una simple bolsa, cuya ulterior evolución sigue un patrón de "ondas" que se van alejando de la región traqueal hacia los racimos alveolares más distantes.

Hay evidencia de que unas tres semanas después de la formación de las bolsas, la tráquea ha desarrollado un soporte cartilaginoso. Tres semanas después aparecen glándulas de moco, y las superficies de las vías aéreas se han tapizado con células columnares epiteliales. En 15 semanas las

células columnares desarrollan cilios, y en 16 semanas aparecen entre ellas las llamadas células globosas. Al mismo tiempo el proceso de ramificación ha llevado a un orden total de bronquiolos. Sin embargo, los espacios aéreos terminales que se abren de los bronquiolos no muestran ningún alveolo verdadero. La cubierta de células en los espacios consiste sólo en células columnares acortadas, y el tejido conectivo de soporte es más prominente que lo que serán los alveolos. Por las 24 semanas, el soporte cartilaginoso de los bronquios está casi formado. En los espacios aéreos terminales se desarrollan las últimas vías aéreas en forma de cordones, asumiendo las células epiteliales columnares una forma cúbica. Durante las restantes 16 semanas de gestación, las vías aéreas terminales acordonadas continúan su desarrollo y el número de capilares asociado con estas vías aumenta. Las células epiteliales continúan su diferenciación, volviéndose células alveolares de los tipos I y II.

La maduración del pulmón no finaliza con el nacimiento. El proceso de "gemación", en el cual más y más racimos de alveolos se forman a lo largo de los bronquiolos terminales, continúa. Este proceso, que se inicia durante el período fetal tardío, continúa durante la infancia.

Se ha observado que el desempeño del pulmón del recién nacido depende de ciertos surfactantes lipídicos naturales que influyen sobre la tensión superficial de los espacios

aéreos, y también que los surfactantes son secretados por las células alveolares de tipo II. Esto quiere decir que el pulmón fetal será deficiente en lípidos hasta después de que las células de tipo II se diferencien en el curso normal de maduración fetal. Avery y Buckingham examinaron los pulmones de fetos de ratones a diferentes estadios de desarrollo y encontraron que la primera aparición de surfactante en el pulmón coincidía con la diferenciación de las células alveolares de tipo II y con la presencia en el citoplasma de estas células, de ciertas organelas que se teñían fácilmente cuando se exponían al ácido ósmico, y se les llamó osmiofílicas o cuerpos laminares (3).

Trabajos posteriores han demostrado que los cuerpos osmiofílicos están asociados con el surfactante. En ausencia del surfactante en el tejido alveolar, los cuerpos laminares están alterados en apariencia o en número, sugiriendo que son organelas que almacenan el surfactante después de que las células de tipo II lo sintetizan (28,44).

En fetos humanos los cuerpos osmiofílicos pueden aparecer en pequeño número tan tempranamente como a las 20 semanas de gestación. Después de 26 semanas están ya normalmente presentes. También el surfactante se encuentra en algunos pulmones fetales en la semana 26 y se hace evidente en la mayoría de pulmones entre la semana 28 y la 32. En contraste con este cuadro, el examen de tejido pulmonar de

infantes prematuros que han muerto poco después del nacimiento por enfermedad de membrana hialina, muestra que las células de los espacios aéreos terminales son todavía cúbicas y que el citoplasma celular contiene pocos, o carece del todo de cuerpos osmiofílicos. La inferencia obvia es que el desarrollo de estos reservorios de surfactante es un prerrequisito para la recuperación espontánea de la enfermedad de membrana hialina.

C. Surfactante Pulmonar

a. Demostración del surfactante en el tejido pulmonar:

Cuando se obtiene un corte de pulmón maduro y se ejerce presión sobre la superficie, se observa la formación de burbujas que permanecen intactas por períodos muy largos de tiempo. Estas burbujas se forman fácilmente debido a que los alveolos están cubiertos por una fina película de líquido rico en material activo de superficie (MAS).

En 1929, von Neergard describió los efectos de la tensión superficial en la interfase aire-líquido del pulmón, y enfatizó su importancia para el recién nacido. Encontró que la retracción del pulmón lleno de aire durante la exhalación era mucho mayor que la de pulmones llenos de una solución de goma arábiga que no contenía aire. Esto lo llevó a pensar que la tendencia a retraerse del pulmón lleno de aire se debía tanto a fuerzas tisulares como a la presencia de fuerzas de superficie que operaban en la interfase aire-alveolo (12,28).

Hasta 1955, Pattle señaló que los alveolos pulmonares estaban recubiertos por una sustancia compleja que hacía burbujas, y encontró que ciertos agentes disminuían el tiempo en que estas burbujas permanecían intactas. Propuso por primera vez que las películas de burbujas estaban compuestas por MAS de la superficie alveolar (60).

En 1957, Clements y colaboradores prepararon la base para la teoría más comúnmente aceptada sobre el papel del MAS en la mecánica respiratoria. Estudiaron varias preparaciones de pulmón y encontraron que la tensión superficial puede cambiar cuando lo hace la superficie pulmonar. Otros investigadores identificaron lípidos y proteínas que actuaban como surfactantes en la sustancia alveolar. Esto quiere decir que los componentes son de superficie activa y que su actividad afecta la tensión superficial. Por ejemplo, cuando la superficie pulmonar se agranda con la inhalación, el aumento en la tensión superficial contribuye a la elasticidad del tejido pulmonar. En cambio cuando el área superficial del pulmón disminuye durante la exhalación, el surfactante proporciona un agudo descenso en la tensión superficial y estabiliza las vías aéreas del pulmón, previene su colapso y permite al órgano permanecer aireado parcialmente (12).

b. Composición:

Actualmente se dispone de los datos pertinentes sobre la composición del surfactante. Se ha demostrado que los lípidos, especialmente lecitinas (fosfatidilcolinas) se encuentran en mayor abundancia en el MAS. Además de la fosfatidilcolina los lípidos de mayor interés son la fosfatidiletanolamina y la esfingomielina. Varios investigadores reportan un contenido apreciable de fosfatidilglicerol. Este ha atraído la atención últimamente por su aparente abundancia en los cuerpos osmiofílicos de las células tipo II, y por su potente capacidad de disminuir la tensión superficial. Sin embargo, estos otros fosfolípidos están presentes en cantidades relativamente bajas comparados con la lecitina. Los lípidos neutros y el colesterol son componentes menores pero pueden jugar un papel importante en la orientación de las moléculas fosfolipídicas en la interfase (Figura 1). Se ha identificado una proteína única, la apoproteína, con una alta afinidad por los fosfolípidos. Estos se relacionan con la apoproteína en razones molares casi constantes. El papel de esta proteína podría consistir en acelerar la adsorción en la película superficial (28,53).

En resumen, el surfactante pulmonar puede ser definido como una lipoproteína única, particularmente rica en lecitinas altamente saturadas y que contiene cantidades menores de colesterol, lípidos neutros y otros fosfolípidos.

c. Biosíntesis:

La síntesis del sistema surfactante puede describirse sólo haciendo referencia a su fosfoglicérido principal, ya que no se dispone de los datos suficientes sobre la apoproteína y los otros constituyentes lipídicos.

Antes de describir las vías biosintéticas para lípidos complejos tales como la lecitina, es útil revisar la estructura del complejo (Figura 2).

La lecitina se compone de un glicerol de tres carbonos, con el C_1 y el C_2 esterificados a ácidos grasos; esta porción constituye el 1,2 diacilglicerol o un diglicérido. El tercer carbono alcoholico está unido a un éster de fosfato y éste a la vez está esterificado a una amina cuaternaria, la colina. Es por su configuración molecular en una interfase aire-tejido que las lecitinas son capaces de relacionarse no sólo con el ambiente acuoso sino también con una fase gaseosa o con las regiones hidrofóbicas de las proteínas y otros lípidos (Figura 3).

Es aparente, según su estructura, que para la síntesis de lecitina son necesarios tres componentes básicos: glicerol, ácidos grasos y la base nitrogenada. Las dos vías de novo para la biosíntesis de lecitina se presentan en la Figura 4.

En la vía de incorporación de la colina (vía I), ésta es fosforilada y luego activada por la conversión a citidi-

na difosfato (CDP) derivado de colina. Finalmente, la fracción de fosforilcolina se transfiere a una molécula de diglicérido para formar la fosfatidilcolina. En la vía II, la etanolamina sufre pasos similares de fosforilación, activación y unión al diglicérido para formar la fosfatidiletanolamina, que luego sufre tres metilaciones sucesivas, con S-adenosilmetionina como donador metílico, para formar la lecitina.

El tejido pulmonar posee las enzimas para cada vía de síntesis de lecitina en todas las especies, fetales y adultas. Gluck y Kulovich mediante estudios en primates fetales, propusieron que la metilación de la fosfatidiletanolamina es la mayor vía de síntesis de lecitina, hasta la gestación avanzada (86-90% del término), y varios reportes han sugerido que el feto de mono se asemeja al feto humano en términos de bioquímica orgánica y patrones de desarrollo (28).

D. Pruebas de Madurez Fetal

La madurez fetal, para propósitos prácticos, puede ser definida como el estado en el cual los órganos críticos del ser en desarrollo se han diferenciado estructural, metabólica y funcionalmente de manera tal que la adaptación a la existencia extrauterina no requiera la intervención intensiva del médico (28). La diferenciación completa del feto se compone incuestionablemente por una serie compleja

de eventos en desarrollo que involucran múltiples órganos. Sin embargo, la experiencia clínica común y la evidencia epidemiológica indican que el factor crítico en los neonatos prematuros es generalmente el sistema respiratorio. De manera que los esfuerzos se han dirigido hacia la búsqueda de pruebas de laboratorio en el líquido amniótico que sirvan para identificar el estado de desarrollo pulmonar, desde que Strang demostró que el líquido alveolar secretado por el pulmón fluye hacia el líquido amniótico continuamente (3). Todas las pruebas que ahora se desarrollan dependen de la evidencia de secreción de fosfolípidos activos de superficie del pulmón hacia el líquido amniótico, lo cual ocurre cuando el pulmón ha alcanzado un estado de madurez caracterizado por la síntesis y secreción aumentadas de los surfactantes pulmonares.

a. Pruebas para evaluar la madurez pulmonar:

Nelson, con el propósito de establecer patrones fosfolipídicos del líquido amniótico en embarazos normales y anormales, cuantificó los lípidos totales, los fosfolípidos totales y los componentes fosfolipídicos individuales: lisolecitina, esfingomielinina, lecitina, fosfatidilserina y fosfatidiletanolamina. Encontró que el líquido amniótico contiene unos 60 mg/dl de lípidos totales y 15 mg/dl de fosfolípidos, siendo el más abundante la lecitina. Demostró además que en embarazos anormales el líquido amniótico tien-

un pulmón fetal transicional en el que algunos desarrollarán SDR y posiblemente una leve membrana hialina. Si se obtiene una razón arriba de 1.8 el pulmón se considera maduro para una función normal en el ambiente externo y no desarrollará dificultad respiratoria (9,22,32). Sin embargo, se ha observado que solamente en un embarazo normal la razón L/E se correlaciona con la edad gestacional. Ciertas anomalías del embarazo, incluyendo condiciones maternas, fetales y placentarias, pueden afectar marcadamente la maduración del pulmón fetal (2,17,24,26,33,49,50).

La determinación de la razón L/E está basada en métodos cromatográficos en capa fina para la separación de los fosfolípidos. La técnica originalmente descrita ha sufrido innumerables modificaciones que se relacionan, principalmente, con los métodos de revelado del cromatograma (7,11,14,15,33,42,43,64).

Otras pruebas de madurez pulmonar han sido descritas e incluyen la medición de la microviscosidad del líquido amniótico (27), la cuantificación del fósforo fosfolipídico total (4,55), la capacidad de disminuir la tensión superficial (35,70), la medición de la concentración de lecitina por métodos enzimáticos (1), la determinación colorimétrica de los fosfolípidos (74), la cuantificación de fosfatidilinositol y fosfatidilglicerol (18,37,38), la determinación de ácidos grasos palmítico/esteárico (35,57,65), y otros (16,41,

52,62). Sin embargo, ninguna de estas pruebas ha demostrado ser más confiable que la determinación de la razón L/E por cromatografía.

• Una técnica muy aceptada por ser rápida, simple y de bajo costo, es la propuesta por Clements y se conoce como la prueba de la estabilidad de la espuma o test de agitación. Esta pretende determinar si el material activo de su superficie o surfactante está presente en el líquido amniótico, y depende de la capacidad del surfactante de generar espuma estable en presencia de etanol (13,68). Ha demostrado ser una guía confiable de madurez pulmonar neonatal y su uso es amplio; sin embargo algunos estudios consideran su utilidad sólo como un procedimiento de tamizaje cuyos resultados requieren confirmación mediante la determinación de la razón L/E (36,48,56).

b. Otras pruebas de madurez fetal:

1. Concentración de creatinina

Se ha demostrado que la concentración de creatinina en el líquido amniótico normalmente se eleva con la edad gestacional. Este incremento parece depender del desarrollo renal y de la masa muscular fetal (31,56,59).

En general hay un consenso en cuanto a que niveles mayores de 2 mg/dl de creatinina en líquido amniótico, correlacionan bien con embarazos mayores de 37 semanas de gesta-

ción, y niveles de 1.5 mg/dl o menos, correlacionan con embarazos de menos de 37 semanas de amenorrea. Sin embargo, este parámetro, por no estar directamente asociado con la madurez del sistema pulmonar, puede dar lugar a una predicción falsa de madurez y deberá ser acompañado de otras pruebas (8,62).

2. Porcentaje de células lipídicas

Se ha descrito una variedad de características citológicas cambiantes en el líquido amniótico. En 1968, Votta encontró células exfoliadas de la piel fetal y del amnios, y demostró correlación entre el número total de células por milímetro cúbico de líquido amniótico, y el porcentaje de los tipos celulares y el estadio del embarazo. Observó un porcentaje más alto de células anucleadas después de 38 semanas de gestación (73).

Posteriormente, Huisjes encontró que antes de las 37 semanas había menos de 10% de células anucleadas poligonales, y después de 37 semanas la mayoría de muestras examinadas mostraba un predominio de tales células (59).

Brosens y Gordon demostraron que la adición de sulfato azul de Nilo a una gota de líquido amniótico, tiñe de color naranja a algunas de las células y de color azul a otras. La proporción de células teñidas de naranja aumenta notablemente cerca del término, excediendo el 50% en la mayoría de los casos, mientras que antes de 38 semanas es me-

nor del 10%. Varios investigadores han confirmado estos datos (6,23,25,31,59,62).

El origen de las células naranja, desconocido aún, ha sido motivo de estudios que permiten las siguientes especulaciones:

- 2.1 Como el sulfato azul de Nilo tiñe de naranja todos los lípidos neutros, Brosens y Gordon sugirieron que estas células se derivaban de las glándulas sebáceas fetales.
- 2.2 Bishop y Corson coincidieron con esta sugerencia y establecieron que la vernix caseosa raspada de piel de recién nacido también se tiñe de naranja (6).
- 2.3 Huisjes encontró que las células poligonales anucleadas que habían descrito eran las mismas células que se teñían de naranja con el sulfato azul de Nilo. Estas células eran demasiado escamosas como para representar epitelio glandular (59).
- 2.4 Sharp encontró que las glándulas sebáceas fetales son holocrinas por naturaleza y que este tipo de epitelio glandular se secreta por desintegración, de manera que no quedan células intactas. Además señaló que muchas de las células naranja y los racimos de vernix que flotan libremente parecen no contener lípidos intracelulares, sino sólo están cubiertos de ellos.
- 2.5 Parmley y colaboradores acuerdan con lo anterior, y además sugieren que sobre el campo puramente morfológico,

las células naranja son escamas queratinizadas de la piel. Por otra parte es sabido que el lípido es un componente estructural de la queratina misma. La observación temprana de estas células en el segundo trimestre de gestación concuerda con el período de tiempo en el cual la actividad glandular sebácea y la queratina aparecen en la piel fetal. Es asumido que la velocidad de cambio del estrato córneo aumenta previa al término, para preparar al feto para la existencia extrauterina (59).

No obstante, todos los estudios coinciden en considerar que la presencia de células naranja en cantidades significativas indica que el embarazo tiene, por lo menos, 36 semanas de duración.

IV. JUSTIFICACIONES

Es un problema verdaderamente serio para el obstetra la estimación exacta de la madurez fetal en las últimas semanas de embarazo, especialmente cuando la conducta obstétrica que se adopte puede involucrar la inducción de labor o la realización de una operación cesárea. Es obvio que debe hacerse el máximo esfuerzo para evitar la obtención de un producto prematuro.

Para estimar la madurez fetal se recurre a indicadores clínicos y a pruebas de laboratorio. Estas últimas pueden enfocar diversos parámetros, como la evaluación del funcionamiento renal, la del desarrollo de la masa muscular y la de la función respiratoria.

En este trabajo se desea hacer énfasis en el criterio de madurez pulmonar fetal, ya que el normal funcionamiento del sistema respiratorio ha demostrado ser el factor crítico para la sobrevivencia del recién nacido, especialmente del prematuro.

En nuestro medio, hasta el presente por lo menos, no se recurre todavía a la práctica de los métodos considerados de mayor exactitud para la valoración de la madurez pulmonar fetal, como son los que miden a los componentes más decisivos del surfactante pulmonar: la lecitina y la esfingomielina.

V. OBJETIVOS

1. Realizar en el líquido amniótico las determinaciones de concentración de lecitina y esfingomielina y su relación proporcional o razón L/E, como parámetro indicador de madurez fetal.
2. Realizar, con fines de comparación, otros índices de madurez fetal, como son: la prueba de estabilidad de la espuma, la concentración de creatinina y el porcentaje de células naranja o lipídicas, en las mismas muestras de líquido amniótico utilizadas para las determinaciones de L/E.
3. Relacionar los resultados de las pruebas con las estimaciones neonatales de función respiratoria, edad gestacional y peso fetales.
4. Establecer la influencia de los antecedentes maternos sobre la relación observable entre los resultados de las pruebas por una parte, y el estado real del recién nacido, por otra.
5. Establecer el valor de predicción de madurez pulmonar del método L/E descrito por Gluck, al llevarlo a la práctica en nuestro medio.
6. Comparar la exactitud y el valor predictivo que se observe con la práctica de la prueba L/E, con el examen más comúnmente empleado, basado en la estabilidad de la espuma, conocido como test de Clements.

VI. HIPOTESIS

1. La frecuencia con que se hace necesaria una estimación confiable de la madurez del feto, es alta.
2. La determinación de la razón L/E es un método exacto, confiable y reproducible, para estimar la madurez pulmonar fetal.
3. La técnica de cromatografía en capa fina es más sensible y fidedigna para determinar la madurez pulmonar fetal, que lo es la prueba de estabilidad de la espuma.

tos fetales, isoimmunización Rh, embarazo múltiple, etc. (72). Además: situaciones de sospecha de postmadurez, retardo en el crecimiento fetal intrauterino, desnutrición y una historia obstétrica incompleta, enfrentan al obstetra a la decisión de interrumpir el embarazo y requieren la evaluación del grado de madurez fetal (8).

El procedimiento de amniocentesis es sencillo y se realiza bajo condiciones asépticas. Consiste en: colocar a la paciente en decúbito dorsal; escuchar el foco fetal y efectuar maniobras de Leopold para localizar las partes fetales (66); efectuar asepsia y colocar un campo estéril en el sitio elegido para la punción. Algunos médicos retraen la cabeza fetal en el área suprapúbica, y otros parten de la línea media infraumbilical hacia el lado opuesto de la espalda fetal, o sea hacia las pequeñas partes del feto. Se procede luego a hacer la punción con una aguja de punción lumbar de 0.9 mm de diámetro. Es importante la observación inmediata del líquido amniótico en el momento de su extracción, ya que su apariencia física puede sugerir sufrimiento fetal si el líquido aparece con meconio fresco. Cuando el líquido es amarillo brillante también es indicativo de incompatibilidad sanguínea o de sufrimiento fetal si lo anterior ha sido ya descartado. El líquido normal debe ser claro (25).

Existen complicaciones al proceso de la amniocentesis y entre las maternas se incluyen infecciones, hemoperitoneo por ruptura de vasos uterinos, peritonitis por escurrimiento

de líquido amniótico, enfisema de la pared abdominal, hemorragia preparto y dolor abdominal. Las principales complicaciones fetales son: la lesión directa por la aguja, desangramiento debido a hemorragia materna, aumento de la sensibilización Rh, infecciones, ruptura prematura de membranas e inicio prematuro del trabajo de parto (72).

C. Metodología

a. Test de Clements

1. Principio

Esta prueba determina si el material activo de superficie pulmonar (surfactante) está presente en el líquido amniótico. Se basa en la capacidad del surfactante de generar espuma estable en presencia de etanol.

2. Reactivos

- i. etanol al 95% (solución acuosa)
- ii. solución salina al 0.9%

3. Procedimiento

- i. Se pipetearon volúmenes de 1.0, 0.75, 0.50 y 0.25 ml de líquido amniótico en tubos rotulados 1/1, 1/1.3, 1/2 y 1/4, respectivamente.
- ii. Se agregaron volúmenes de 0.25, 0.50 y 0.75 ml de solución salina a los tubos Nos. 2, 3 y 4.
- iii. Se agregó 1.0 ml de etanol al 95% a cada tubo, se taparon los tubos con tapones de hule y se agitaron vigorosamente por 15 segundos.

iv. Se dejaron en reposo verticalmente en una gradilla por 15 minutos.

v. Después de este tiempo se examinaron los tubos en busca de pequeñas burbujas estables (o espuma) en la interfase aire-líquido.

4. Interpretación de resultados

Un tubo se leyó como positivo si mostró un anillo completo de burbujas en el menisco.

Una prueba se reportó claramente negativa si no hubo anillo de burbujas en la dilución 1/1, y se asoció con alto riesgo de desarrollar dificultad respiratoria al nacer, mientras que se reportó un claro resultado positivo cuando hubo formación de burbujas estables en la dilución 1/2, indicando bajo riesgo. Se agruparon entre los resultados intermedios a los que fueron positivos en la dilución 1/1.3 (13).

b. Razón Lecitina/Esfingomiélin (L/E)

1. Principio

La prueba se basa en la separación de los fosfolípidos (lecitina/esfingomiélin), presentes en el surfactante pulmonar, mediante la técnica de cromatografía en capa fina (32).

El proceso cromatográfico implica la distribución diferencial de un soluto o sustancia adsorbible entre dos fases,

una de las cuales es inmóvil o estacionaria (adsorbente) y la otra es móvil (disolvente). La cromatografía en capa fina es la separación de las sustancias de una mezcla por migración diferencial sobre una capa delgada de adsorbente que recubre un soporte rígido o flexible (21).

2. Materiales y reactivos

- i. placas de sílica gel ITLC Gelman SG de 20 x 20 cms
- ii. papel filtro Whatman No.1
- iii. soluciones estándar de L/E 1:1, 1.5:1 y 2:1. SIGMA
- iv. metanol absoluto
- v. cloroformo
- vi. hidróxido de amonio
- vii. cristales de yodo
- viii. cromatocámara
- ix. cámara de revelado

3. Procedimiento

Extracción

- i. Se centrifugó el líquido amniótico por 10 minutos a 2,000 r.p.m. para eliminar los elementos celulares.
- ii. Se mezclaron 5 ml del líquido sobrenadante con 5 ml de metanol absoluto y 10 ml de cloroformo en un tubo de tapa de rosca. Si se tenía menor cantidad de material se reducían los volúmenes proporcionalmente.

- iii. Se agitó la mezcla vigorosamente por 5 minutos y se centrifugó para separar las capas.
- iv. Se aspiró la fase superior y se descartó. Se separó la capa más baja (cloroformo) del material de la interfase, por filtración con papel filtro.
- v. Se evaporó el extracto de cloroformo hasta un volumen aproximado de 0.5 ml, o a completa sequedad, bajo una corriente fuerte de aire.
- vi. Se agregó 1.0 ml de cloroformo y se transfirió el extracto concentrado a un tubo de tapón de rosca. Se lavó el recipiente de evaporación con 1.0 ml adicional de cloroformo, el cual se transfirió también al tubo. Se concentró más aún este material hasta un volumen de 40-50 μ l. Este volumen se usó para el análisis de cromatografía en capa fina.

Desarrollo

- i. En una placa de sílica gel se hicieron ligeras marcas con lápiz, separadas 2 cms entre sí, y a 2.5 cms del extremo inferior de la hoja.
- ii. Se colocaron manchas de 5 μ l de las soluciones estándar de L/E 1:1, 1.5:1 y 2:1, y del concentrado de la muestra, y se dejaron secar, asegurándose de que el diámetro de las manchas no fuera mayor de 4 mm.

- iii. Se colocó la placa en una cromatocámara previamente saturada con el solvente de cloroformo:metanol:amoníaco (170:20:3). Se dejó la placa 15-20 minutos, o hasta que el solvente ascendiera unos 15 cms sobre la línea de aplicación. Después se dejó secar al aire por 5 minutos.

Revelado

- i. Se colocó la placa seca en una desecadora que contenía cristales de yodo. Las manchas de fosfolípidos aparecían de color amarillo o café.
- ii. Se marcaron las manchas ligeramente con lápiz, porque se desvanecían gradualmente, aunque reaparecían si se les sometía de nuevo al vapor de yodo.

4. Interpretación de resultados

En el proceso cromatográfico es muy importante la relación entre la velocidad de movimiento del soluto y la velocidad de movimiento del disolvente, que se conoce como relación de flujo (Rf). Este valor puede calcularse en términos de las distancias recorridas por cada uno, o sea:

$$Rf = \frac{\text{Distancia recorrida por el soluto}}{\text{Distancia recorrida por el solvente}}$$

Para cada muestra examinada se calculó el valor de Rf y se comparó con el valor obtenido con los estándares.

No está dado un valor exacto de Rf para las soluciones estándar, ya que la técnica de cromatografía en capa fina dificulta la reproducibilidad de estos valores. Por eso se hizo necesario correr cada muestra con los estándares respectivos.

Se consideró un índice confiable de madurez, una razón L/E mayor o igual a 2. Un índice de inmadurez con grave riesgo de desarrollar dificultad respiratoria fue un valor de L/E igual o menor que 1.

c. Determinación de Creatinina

1. Principio

La determinación de creatinina en el líquido amniótico se basa en la reacción de Jaffé y consiste en la cuantificación espectrofotométrica del pigmento rojo de picrato de creatinina alcalino (47).

2. Materiales y reactivos

- i. estándar de creatinina (2 mg/dl)
- ii. ácido pícrico (35 mM)
- iii. NaOH (1.6 M)

3. Procedimiento

- i. Se preparó una mezcla de reacción 1:1 de las soluciones de ácido pícrico y NaOH que es estable 5 horas a 15-25 C.
- ii. Se pipeteó en tubos de ensayo:

	Blanco	Estándar	Muestra
agua destilada	0.5 ml	--	--
estándar	--	0.5 ml	--
muestra	--	--	0.5 ml
solución preparada	1.0 ml	1.0 ml	1.0 ml

iii. Se mezclaron los tubos y se dejaron en reposo 20 minutos. Luego se midieron las extinciones de la muestra (E_{muestra}) y del estándar ($E_{\text{estándar}}$) frente al blanco. Longitud de onda: 520 nm.

4. Interpretación de resultados

La concentración (c) de creatinina se calculó:

$$c = 2.0 \times \frac{E_{\text{muestra}}}{E_{\text{patrón}}} \text{ (mg/dl)}$$

Se consideró que niveles de creatinina mayores de 2 mg/dl correspondían a embarazos de más de 37 semanas, y valores de 1.5 mg/dl o menos correlacionaban con embarazos de menos de 37 semanas.

d. Porcentaje de Células Naranja

1. Principio

La prueba se basa en la tinción de algunas células del líquido amniótico, de color naranja, con la adición de sulfato azul de Nilo. Este colorante tiñe de naranja todos los

lípidos neutros y se cree que las células del líquido amniótico que toman ese color provienen de descamaciones de la piel fetal. El porcentaje de las células naranja aumenta notablemente cerca del término del embarazo.

2. Material y reactivos

- i. láminas porta y cubre-objetos
- ii. solución de sulfato azul de Nilo al 0.1% en agua

3. Procedimiento

- i. Se entibió una lámina portaobjetos sobre una lámpara.
- ii. Se centrifugó el líquido y se colocó una gota del sedimento sobre el portaobjetos, mezclándola con una gota de sulfato azul de Nilo al 0.1%.
- iii. Se colocó una laminilla cubreobjetos y se observó al microscopio.
- iv. Se contaron 100 células y se anotó el número de células naranja con forma poligonal u ovoide. Podían ser anucleadas o presentar un núcleo fantasma sin nucleolos.
- v. Se reportó en porcentaje de células de color naranja.

4. Interpretación de resultados

Se consideró que un conteo de más de 20% representaba a un feto maduro tanto en edad como en peso, pero este parámetro debió relacionarse con los resultados de las otras pruebas.

VIII. RESULTADOS

Se estudió una muestra de 87 mujeres embarazadas, dividida en: un grupo de alto riesgo y un grupo normal (Tablas I y II).

El grupo de alto riesgo estuvo compuesto por 47 casos de embarazos con problema obstétrico, ya sea por condiciones maternas, fetales o placentarias, las cuales fueron la indicación para efectuar una amniocentesis y evaluar la madurez fetal.

Se observó con mayor frecuencia la indicación de amniocentesis en casos que tenían historia de operación cesárea previa (40.5%), siendo también una causa frecuente de riesgo, el trabajo de parto prematuro (25.5%). En 10.6% de los casos se observó toxemia del embarazo, especialmente en estado de pre-eclampsia. Los casos de placenta previa y sospecha de postmadurez tuvieron una frecuencia de 4.3%, y los de cardiopatía, diabetes, sufrimiento fetal y amenaza de aborto indicaron amniocentesis con 2.1% de frecuencia (Tabla III).

El grupo normal consistió en 40 casos de embarazos sin problema materno o fetal, y se le consideró como grupo control.

La edad gestacional en los 87 casos varió entre 32 y 44 semanas y se realizó un seguimiento hasta el momento del parto, con el objeto de establecer el estado fisiológico

del recién nacido, especialmente su funcionamiento respiratorio.

Se efectuó amniocentesis en los 87 casos, pero 20 muestras fueron descartadas por considerárseles inadecuadas, ya que presentaban contaminación de sangre o meconio. Ninguna paciente presentó complicación en el procedimiento.

A todas las muestras de líquido amniótico se les efectuó examen físico, citológico y químico, determinando su aspecto, la presencia de células naranja, la concentración de creatinina, la presencia de surfactante por el test de Clements y la cantidad de fosfolípidos (lecitina/esfingomieli-na) por cromatografía.

En general, un líquido de aspecto claro, incoloro y sin sedimento corresponde a un embarazo inmaduro, mientras que los líquidos de aspecto turbio, blanquecinos y con abundantes grumos indican embarazos maduros.

La concentración de creatinina, cuyo límite de 1.5 mg/dl ha sido establecido como índice de madurez, alcanzó este valor a la edad de 36-37 semanas de gestación en el grupo control en 100% (Tabla IV). Sin embargo, a la misma altura del embarazo, en la población a riesgo se obtuvo 71.4% de madurez (Tabla V, Gráfica 1).

Con relación al peso neonatal, la creatinina de más de 1.5 mg/dl, predijo pesos mayores de 5.5 libras, en 93.3% de los casos (Tabla VI).

El examen citológico con colorante azul de Nilo, indicó 100% de madurez a la edad de gestación de 36-37 semanas en los embarazo normales, a diferencia del grupo a riesgo que mostró sólo 28.6% de madurez a tal edad gestacional (Tablas VII y VIII, Gráfica 2).

La prueba de Clements presentó 100% de madurez a las 38-39 semanas de gestación en el grupo normal, mientras que en el grupo a riesgo se obtuvo sólo 50% de madurez a esta altura del embarazo (Tablas IX y X, Gráfica 3).

En la determinación de la razón L/E se observaron también diferentes resultados según el tipo de embarazo que se analizó. En el grupo normal se obtuvo clara madurez (100%) a partir de las 36-37 semanas. Sin embargo en la población problemática, se presentaron a tal edad gestacional porcentajes idénticos de madurez e inmadurez (43%), existiendo además 14% de índice transicional. Aún a la altura de las 40 semanas de gestación, edad a la que se considera que el feto está totalmente maduro bajo todo punto de vista, la razón L/E dio sólo 78% de madurez en este grupo (Tablas XI y XII, Gráfica 4).

Al hacer el seguimiento del curso de los embarazos hasta el momento del parto, tomando en cuenta que éste ocurriera en un lapso de dos semanas después de efectuada la amniocentesis, se obtuvieron los siguientes resultados:

En la población normal, todos los partos fueron del tipo eutócico simple, sin ninguna complicación. Todos los

neonatos pesaron arriba de 6 libras (2724 gr) y ninguno desarrolló síndrome de dificultad respiratoria, así como cualquier otro problema neonatal.

En el grupo de embarazos a riesgo, 17 niños nacieron dentro del período de 2 semanas de la realización de la amniocentesis, tiempo en el cual los resultados del análisis del líquido amniótico pueden aún correlacionarse. Catorce niños (82.4%) nacieron por medio de operación cesárea, y sólo tres (17.6%) por parto eutócico simple.

Trece recién nacidos (76.5%) pesaron al nacer más de 6 libras y dos tuvieron peso considerado como prematuro. Los otros dos embarazos sufrieron óbito fetal. Sólo un recién nacido presentó signos de hemólisis y nació moderadamente icterico. Todos los neonatos tuvieron funcionamiento respiratorio normal y ninguno desarrolló síndrome de dificultad respiratoria (Tabla XIII).

La metodología no presentó ningún problema en lo que se refiere a los métodos corrientemente usados: Clements, creatinina y células naranja. Sin embargo, la técnica de cromatografía en capa fina para cuantificar la relación L/E, presentó algunos problemas de estandarización que fueron superados afortunadamente. Esta técnica demostró ser exacta y reproducible según se observó en el comportamiento de las soluciones estándar. Estas migraron siempre la misma distancia (Rf) en el cromatograma y la comparación visual de las

manchas producidas fue muy fácil. El método de cromatografía requiere cuidadoso trabajo, ya que fácilmente puede incurrirse en errores, especialmente en el proceso de extracción de los fosfolípidos. También se necesita de un tiempo relativamente largo (2 ó 3 horas) desde que se obtiene el líquido amniótico. El material empleado debe ser especialmente tratado y debe evitarse toda contaminación con sustancias lipídicas. (Esquemas 1 y 2)

Similarmente, para la prueba de Clements deben tomarse algunas medidas que eliminen todas las posibles fuentes de error. La técnica es sumamente sencilla pero igualmente sensible de dar resultados falsos que pueden deberse a la presencia de sustancias interferentes o a impurezas en los reactivos. En el presente trabajo se evitaron estas situaciones empleando material nuevo, desde la jeringa de extracción del líquido hasta los tubos de agitación, eliminando la posibilidad de que existieran residuos de jabón o detergente que pudieran inducir a la formación de espuma y dar lugar a una interpretación errónea de los resultados. Además se usó etanol absoluto puro y se preparó la solución de trabajo (95%) sólo unos minutos antes de efectuar las pruebas. Esto aseguró la concentración correcta de alcohol y evitó la ganancia de moléculas de agua extra que evitarían la formación de burbujas o espuma estable, dando resultados negativos falsos.

XI. DISCUSION DE RESULTADOS

El presente estudio fue realizado con cierta dificultad, debido a la necesidad de personal especializado para efectuar las amniocentesis, así como el requisito indispensable de que las muestras sean adecuadas en cantidad y libres de contaminantes como sangre o meconio. Además la obtención de muestras de embarazos normales resulta difícil ya que no debe exponerse a una mujer embarazada sin problema obstétrico a los riesgos que el procedimiento implica, sobre todo que en nuestro medio se realiza sin la ayuda valiosa del ultrasonido.

Los resultados de las cuatro pruebas efectuadas a todas las muestras variaron notablemente entre los dos grupos de la población estudiada. Dentro del grupo normal se observó obvia correlación entre las pruebas, mostrando en general 100% de madurez después de las 37 semanas de gestación, lo cual coincide con lo reportado en la literatura. Por otro lado, dentro del grupo a riesgo no se observaron datos concluyentes ya que en las diferentes pruebas se obtuvieron resultados variables. Esto hizo necesario un análisis individual de los casos.

En primer lugar, cuatro casos (Nos. 4,5,17 y 43, Tabla I) de la población con problemas obstétricos debieron ser analizados por no haber coincidencia entre la edad gestacional calculada (más de 37 semanas) y los resultados de

laboratorio obtenidos. Tales casos corresponden a diversas entidades clínicas y no hubo razón evidente por la que podrían provocar resultados falsos, además de que las cuatro pruebas indicaron inmadurez, por lo que se pensó en un error en el cálculo de la edad gestacional. La razón de esta falla podría ser la falta de un control prenatal médico y la inexactitud de las historias obstétricas de las pacientes en cuanto a la fecha de su última menstruación, ya que una gran mayoría de las mujeres que acuden a los hospitales en estado avanzado de gravidez no han tenido ningún tipo de control. En los casos de cesárea electiva se postpuso la fecha, en vista de que las pruebas indicaron un feto inmaduro. El caso No.43, de labor de parto prematura, fue controlado retardándosele el parto y administrándosele esteroides para acelerar la madurez pulmonar. Aunque el producto tuvo un peso bajo al nacer (5.5 lbs.), su funcionamiento respiratorio fue bueno.

Un caso interesante pero confuso fue el No.16, con placenta previa total, cuya edad gestacional calculada fue de 40 semanas y las pruebas de Clements y la creatinina predijeron un feto maduro, y los análisis citológico y L/E indicaron total inmadurez. Fue notoria la ausencia total de células naranja (0%), y que el sedimento del líquido fue muy escaso. Debido a la seriedad del problema obstétrico, se procedió a operar y el recién nacido fue completamente normal en cuanto a peso y a funcionamiento sistémico. No se encontró la causa por la que existió disociación entre los

resultados.

En el caso No. 20, en el cual ocurrió óbito fetal, hubo también disociación de resultados, prediciéndose madurez por razón L/E y creatinina, e inmadurez por Clements y células naranja. Las causas del óbito no se establecieron y obviamente no pudo ser comprobada la exactitud de las pruebas. Podría pensarse que la escasez de las células naranja se debió a que el feto detuvo su desarrollo y no hubo más producción de tales células. En cuanto a la disociación de los resultados entre Clements y L/E es posible que existan sustancias interferentes a la producción de espuma de superficie, las cuales son eliminadas con el proceso de extracción de lípidos de la prueba cuantitativa.

En resumen podemos decir que las pruebas efectuadas son indicadores confiables de madurez en embarazos normales. Sin embargo, los resultados obtenidos en varios estados de enfermedad obstétrica o fetal se ven alterados por causas no definidas aún claramente, que aceleran o retardan el proceso de maduración.

X. CONCLUSIONES

1. La estimación confiable de la madurez fetal es necesaria con frecuencia, especialmente en los embarazos a riesgo y en los que es necesaria la decisión de inducir o retrasar la labor de parto, o la elección de una fecha conveniente para realizar una operación cesárea evitando nacimientos iatrogénicamente prematuros.
2. La determinación visual de la razón L/E es útil para predecir con exactitud el funcionamiento pulmonar del recién nacido, en embarazos que no presentan enfermedad materno-fetal. La técnica es reproducible, confiable y sensible.
3. La prueba de Clements es un excelente instrumento de tamizaje de fetos maduros y debe usarse como procedimiento inicial, si se eliminan todas las fuentes posibles de error; si existiera duda en los resultados debe procederse a la cuantificación de los fosfolípidos.
4. La determinación de L/E es más sensible que la de Clements ya que la primera detecta fetos maduros con gran confiabilidad dos semanas antes de gestación que lo hace la prueba de Clements.

5. El contenido de creatinina y el porcentaje de células naranja son pruebas confiables para determinar la edad gestacional, y especialmente el peso fetal.
6. La evidencia demuestra que los embarazos normales no provocan resultados falsos (negativos o positivos) en ninguna de las pruebas efectuadas.
7. Los embarazos relacionados con enfermedad materna afectan, por causas inexplicadas, los resultados de las pruebas de madurez fetal.
8. El criterio de madurez debe darse tomando en cuenta los resultados de todas las pruebas realizadas en el líquido amniótico, así como los parámetros obstétricos que estiman la edad gestacional.

XI. RECOMENDACIONES

1. Insistir a los obstetras sobre la necesidad e importancia del análisis del líquido amniótico en el laboratorio, ya que de esa forma se eliminan riesgos innecesarios en el recién nacido.
2. Antes de tomar una decisión médica en cuanto a inducción, retraso o intervención quirúrgica en una embarazada, deben analizarse los resultados de por lo menos tres pruebas que evalúen el estado del feto.
3. La técnica para determinar la razón L/E por cromatografía en capa fina requiere una cuidadosa estandarización, trabajo preciso y consume por lo menos dos horas desde que se recibe la muestra para el análisis. Por lo tanto se recomienda su empleo sólo para comprobar resultados dudosos después de la prueba de Clements, la cual se considera una buena prueba de tamizaje.
4. La evaluación de los resultados obtenidos por las pruebas de madurez fetal, debe hacerse cuidadosamente, analizando la historia de la madre ya que los resultados son confiables sólo en embarazos sin enfermedad fetomaterna..

XII. REFERENCIAS

1. Anakoar, S., P.J. Garry and J.C. Standefer. Enzymic assay for lecithin in amniotic fluid. *Clin. Chem.* 25: 103-107, 1978.
2. Aubry, R.H., J.E. Rourke, R. Almanza, R.M. Cantor and J.E. van Doren. The lecithin/sphingomyelin ratio in a high risk obstetric population. *Obstet. Gynecol.* 47: 21-27, 1976.
3. Avery, M.E., N. Wang and W. Taeusch Jr. The lung of the newborn infant. *Scientific American* 228:74-82, 1973.
4. Badham, L.P. and H.G. Worth. Critical assessment of phospholipid measurement in amniotic fluid. *Clin. Chem.* 21: 10-15, 1975.
5. Bhagwanani, S.G., D. Fahmy and A.C. Turnbull. Prediction of neonatal respiratory distress by estimation of amniotic fluid lecithin. *Lancet* 1:156-162, 1972.
6. Bishop, E.H. and S. Corson. Estimation of fetal maturity by cytological examination of amniotic fluid. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 102:654-658, 1968.
7. Blass, K.G., R.J. Thibert and T.F. Draisey. Simple, rapid determination of lecithin and sphingomyelin in amniotic fluid. *Clin. Chem* 19:1394-1396, 1973.
8. Botero, O. and O. Lema. Embarazo con alto riesgo obstétrico. Creatinina en líquido amniótico y madurez fetal. *Tribuna Médica* 195:A3-A6, 1975.
9. Bryson, M.J., H.A. Gabert and M.A. Stehchever. Amniotic fluid lecithin/sphingomyelin ratio as an assessment of fetal pulmonary maturity. *Am.J. Obstet. Gynecol.* 114: 208-212, 1972.

10. Buhi, W.C. and W.N. Spellacy. Effects of blood or meconium on the determination of the amniotic fluid lecithin/sphingomyelin ratio. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 121:321-323, 1975.
11. Cedard, L., J. Centene, C. Amiel-tison and R. Henrion. Assessment of fetal lung maturity by amniocentesis with the lecithin/sphingomyelin ratio. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 115:275-276, 1973.
12. Clements, J.A. Surface tension in the lungs. *Sci. Am.* 12:121-128, 1962.
13. Clements, J.A., C.G. Platzker, D.F. Tierney, C.J. Hobel, R.K. Creasy, A.J. Margolis, D.W. Thibeault, W.H. Tooley and W. Oh. Assessment of the risk of the respiratory distress syndrome by a rapid test for surfactant in amniotic fluid. *New Eng. J. Med.* 286:1077-1078, 1972.
14. Coch, E. and G. Kessler. Rapid TLC separation and detection of lecithin and sphingomyelin in amniotic fluid. *Clin. Chem.* 18:490-492, 1972.
15. Coch, E., J.S. Meyer, G. Goldman and G. Kessler. A modified procedure for evaluation of the lecithin/sphingomyelin ratio in amniotic fluid. *Clin. Chem.* 19:967-972, 1973.
16. Copeland, W. Rapid assessment of fetal pulmonary maturity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 135:1048-1050, 1979.
17. Cruz, A.C., W.C. Buhi, S.A. Birk, and W.N. Spellacy. Respiratory distress syndrome with mature lecithin/sphingomyelin ratios: Diabetes mellitus and low apgar scores. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 126:78-80, 1976.
18. Cunningham, M.D., N.S. Desai, S.A. Thompson and J.M. Greene. Amniotic fluid phosphatidylglycerol in diabetic pregnancies. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 131:719-724, 1978.

19. Curbelo, V., D. Berlin and P.M. Farrell. Determination of dissaturated lecithin in rhesus monkey amniotic fluid as an index of fetal lung maturity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 131:764-769, 1978.
20. Das, S. and H.W. Foster. Amniotic fluid lipids in sickle cell disease. *Am. J. Obste. Gynecol.* 136:211-215, 1980.
21. Doran, T.A., R.J. Benzie, J.L. Harkins, V.M. Jones, C.J. Porter, D.W. Thompson and S.I. Liedgren. Amniotic fluid tests for fetal maturity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 119: 829-837, 1974.
22. Donald, I.R., R.K. Freeman, U. Goebelsmann, W.H. Chan and R.M. Nakamura. Clinical experience with L/S ratio in amniotic fluid. Antenatal prediction of lung maturity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 115:547-552, 1973.
23. Doran, T.A., R.J. Benzie, J.L. Harkins, V.M. Jones Owen, C.J. Porter, D.W. Thompson and S.I. Liedgren. Amniotic fluid tests for fetal maturity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 119:829-837, 1974.
24. Duhring, J.L., and S. Thompson. Amniotic fluid phospholipid analysis in normal and complicated pregnancies. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 121:218-220, 1975.
25. Duhring, J.L. Feto en Peligro. *Tribuna Médica* 203:9-13, 1976.
26. Dunn, L. and A.S. Bhatnagar. Use of lecithin/sphingomyelin ratio in the management of the problem obstetric patient. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 115:687-696, 1973.
27. Elrad, H., S.N. Beydoun, J.H. Hagen, M.T. Cabalum and R.H. Aubry. Fetal pulmonary maturity as determined by fluorescent polarization of amniotic fluid. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 132:681-685, 1978.

28. Farrel, P. and R. Kotas. The prevention of hyaline membrane disease. *Advances in Pediatrics*. Vol. 23, Year Book Medical Publishers. U.S.A., 1976.
29. Freeman, R.K., B.G. Bateman, U. Goebelsmann, J. Arce and J. James. Clinical experience with the amniotic fluid lecithin/sphingomyelin ratio. The L/S ratio in stressed pregnancies. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 119:239-242, 1974.
30. Freer, D. and B. Statland. Prediction of respiratory distress syndrome. *New Engl. J. Med.* 302:1147-1148, 1980.
31. Gauthier, C., P. Desjardins and F. McLean. Fetal maturity: amniotic fluid analysis correlating with neonatal assessment. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 112:344-350, 1972.
32. Gluck, L., M.V. Kulovich, R.C. Borer, P.H. Brenner, G.G. Anderson and W.N. Spellacy. Diagnosis of the respiratory distress syndrome by amniocentesis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 109:440-445, 1971.
33. Gluck, L. and M.V. Kulovich. Lecithin/sphingomyelin ratios in amniotic fluid in normal and abnormal pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 115:539-546, 1973.
34. Gluck, L., M.V. Kulovich, R.C. Borer and W.N. Keidel. The interpretation and significance of the lecithin/sphingomyelin ratio in amniotic fluid. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 120:142-155. 1974.
35. Goldkrand, J.W., A. Varki and J.E. McClurg. Surface tension of amniotic fluid lipid extracts: prediction of pulmonary maturity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 128:591-598, 1977.
36. Goldstein, A.K., K. Fukunaga, N. Malachowski and J.D. Johnson. A comparison of the lecithin/sphingomyelin ratio and shake test for estimating fetal pulmonary maturity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 118:1132-1135, 1974.

37. Gotelli, G., R.E. Stanfill, P.M. Kabra, F.A. Farina and L. Marton. Simultaneous determination of phosphatidylglycerol and the lecithin/sphingomyelin ratio in amniotic fluid. *Clin. Chem.* 24:1144-1146, 1978.
38. Hallman, M., M. Kulovich, E. Kirkpatrick, R. Sugarman and L. Gluck. Phosphatidylglycerol and phosphatidylinositol in amniotic fluid: indices of lung maturity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 125:613-617, 1976.
39. Ip, M., T.F. Draisey, R.J. Thibert, G.L. Gagneja and G. M. Jasey. Fetal lung maturity, as assessed by gas-liquid chromatographic determination of phospholipid palmitic acid in amniotic fluid. *Clin. Chem.* 23:35-40, 1977.
40. Jackson, R.W., G. Anderson and B. Held. Amniotic fluid phospholipids and fetal lung maturity. Assessment of various methods of determining lecithin and sphingomyelin. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 121:1095-1099, 1975.
41. Johnson, L.W. Determining fetal lung maturity: a sensitive surfactant method. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 129:190-196, 1977.
42. Kohl, H. Modified method for estimating the lecithin/sphingomyelin ratio in amniotic fluid. *Clin. Chem.* 24:174-176, 1978.
43. Kuhnert, P.M., P. Erhard, B. Kuhnert, R. Sokol and T. Gross. A modified lecithin/sphingomyelin ratio test for fetal maturity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 135:331-336, 1979.
44. Lee, W., M. Bell and M. Novy. Pulmonary lamellar bodies in human amniotic fluid: their relationship to fetal age and the L/S ratio. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 136:60-65, 1980.
45. Lemons, J.A. and R.B. Jaffe. Amniotic fluid lecithin/sphingomyelin ratio in the diagnosis of hyaline membrane disease. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 115:233-237, 1973.

46. Liley, A.W. Liquor amnii analysis in the management of the pregnancy complicated by rhesus sensitization. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 82:1359-1362, 1961.
47. Lynch, M. Métodos de laboratorio, 2a. edición. Ed. Interamericana, México, 1972.
48. Merola, J., L. Johnson, R. Bolognese and S. Corson. Determination of fetal pulmonary maturity by amniotic fluid lecithin/sphingomyelin ratio and rapid shake test. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 119:243-252, 1974.
49. Morrison, J.C., W.D. Whybrew, E.T. Bucovaz, W. Wiser and S.A. Fish. The lecithin/sphingomyelin ratio in cases associated with fetomaternal disease. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 127:363-368, 1977.
50. Mueller-Huebach, E., S.N. Caritis, D. Edelstone and J. Turner. Lecithin/sphingomyelin ratio in amniotic fluid and its value for the prediction of neonatal respiratory distress syndrome in pregnant diabetic women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 130:28-34, 1978.
51. Nakamura, J., J. Roux, E. Brown and A. Sweet. Total lipids and the lecithin/sphingomyelin ratio of amniotic fluid: an antenatal test of lung immaturity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 113:363-366, 1972.
52. Nakamura, J. and J. Roux. Amniotic fluid phospholipids assessment for the diagnosis of fetal maturity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 119:104-110, 1974.
53. Nelson, G.H. Amniotic fluid phospholipid patterns in normal and abnormal pregnancies. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 105:1072-1076, 1969.
54. Nelson, G.H. Relationship between amniotic fluid lecithin concentration and respiratory distress syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 112:827-833, 1972.

55. Nelson, G.H. and S.W. Lawson. Determination of amniotic fluid total phospholipid phosphorus as a test for fetal lung maturity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 115:933-941, 1973.
56. Olson, E.B., J.V. Haetline, J.M. Schneider, S.N. Graven. The use of amniotic fluid bubble stability, L/S ratio, and creatinine concentration in the assessment of fetal maturity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 122:755-760, 1975.
57. O'Neil, G.J., J. Davies and J. Siu. Palmitic/stearic ratio of amniotic fluid in diabetic and nondiabetic pregnancies and its relationship to development of respiratory distress syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 132:519-523, 1978.
58. Oulton, M. The role of the centrifugation in the measurement of surfactant in amniotic fluid. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 135:337-343, 1979.
59. Parmley, T. and E. Miller. Fetal maturity and amniotic fluid analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 105:354-362, 1969.
60. Pattle, R.E., A.E. Claireaus, P.A. Davies and A.H. Cameron. Inability to form a lung lining film as a cause of the respiratory distress syndrome in the newborn. *Lancet* 2:469-473, 1962.
61. Potter, E.L. and J.M. Craig. *Pathology of the fetus and the infant.* Year Book Medical Publisher, Chicago, 1976.
62. Quinlivan, W.L., W.F. Reynolds, T. Maralle, G. Kabacy, D. Kent, H. Sullivan and R.C. Farrell. An evaluation of multiple tests and the L/S ratio for determining gestational age. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 116:1147-1151, 1973.
63. Roux, J.F., J. Nakamura and M. Frosolono. Fatty acid composition and concentration of lecithin in the acetone fraction of amniotic fluid phospholipids. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 119:838-843, 1974.

64. Sarkozi, L., H.N. Kovacs, H.A. Fox and T. Kerényi. Modified method for estimating the phosphatidylcholine/sphingomyelin ratio in amniotic fluid, and its use in the assessment of fetal lung maturity. *Clin. Chem.* 18:956-960, 1972.
65. Schirar, A., J.P. Viehl, L.G. Alcindor and J.P. Gautray. Phospholipids in amniotic fluid and fatty acids in normal pregnancies. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 21:653-662, 1975.
66. Shelley, S.A., M. Kovacevic, J.E. Paciga and J.U. Balis. Sequential changes of surfactant phosphatidylcholine in hyaline-membrane disease of the newborn. *New Engl. J. Med.* 300:112-116, 1979.
67. Sher, G., B.E. Statland, D.E. Freer and J.C. Hisley. Performance of the amniotic fluid foam stability-50 percent test. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 134:705-707, 1979.
68. Schwarckz, R. *Obstetricia*. 3a. ed. Ed. El Ateneo, Buenos Aires, Argentina, 1975.
69. Sing, E.J., A. Mejfa, F.P. Zuspan. Studies of human amniotic fluid phospholipids in normal, diabetic and drug abuse pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 119:623-629, 1974.
70. Shull, B.C., D. Haughey, J.R. Koup, T. Baliah, and P.K. Li. A useful method for predicting creatinine clearance in children. *Clin. Chem.* 24:1167-1169, 1978.
71. Statland, B.E. and D.E. Freer. Evaluation of two assays of functional surfactant in amniotic fluid: surface-tension lowering ability and the foam stability index test. *Clin. Chem.* 25:1770-1773, 1979.
72. Sybulski, S. and G.B. Maughan. A rapid method for the measurement of estradiol and hydrocortisone levels in maternal and fetal blood and amniotic fluid. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 121:32-34, 1975.

73. Torday, J., L. Carson and E. Lawson. Amniotic fluid saturated phosphatidylcholine and the prediction of respiratory distress syndrome. *New Engl. J. Med.* 301: 1013-1018, 1979.
74. von Ahn, H. Pruebas de madurez fetal. Tesis de graduación. Facultad de Ciencias Médicas. USAC. 1980.
75. Williams, V.P., D.K. Ching and S.D. Cederbaum. Adsorption of organic acids from amniotic fluid and urine onto silica gel before analysis by gas chromatography and combined gas chromatography/mass spectrometry. *Clin. Chem.* 25:1814-1820, 1979.
76. Worth, H.G., and D.J. Wright. Colorimetric assessment of phospholipids using molybdophosphate, and its applicability in amniotic fluid. *Clin. Chem.* 23:1995-2000, 1977.

XIII. ANEXOS

Figura 1.

Composición del material activo de superficie pulmonar, obtenido por lavados, según reportan King y Clements (28).

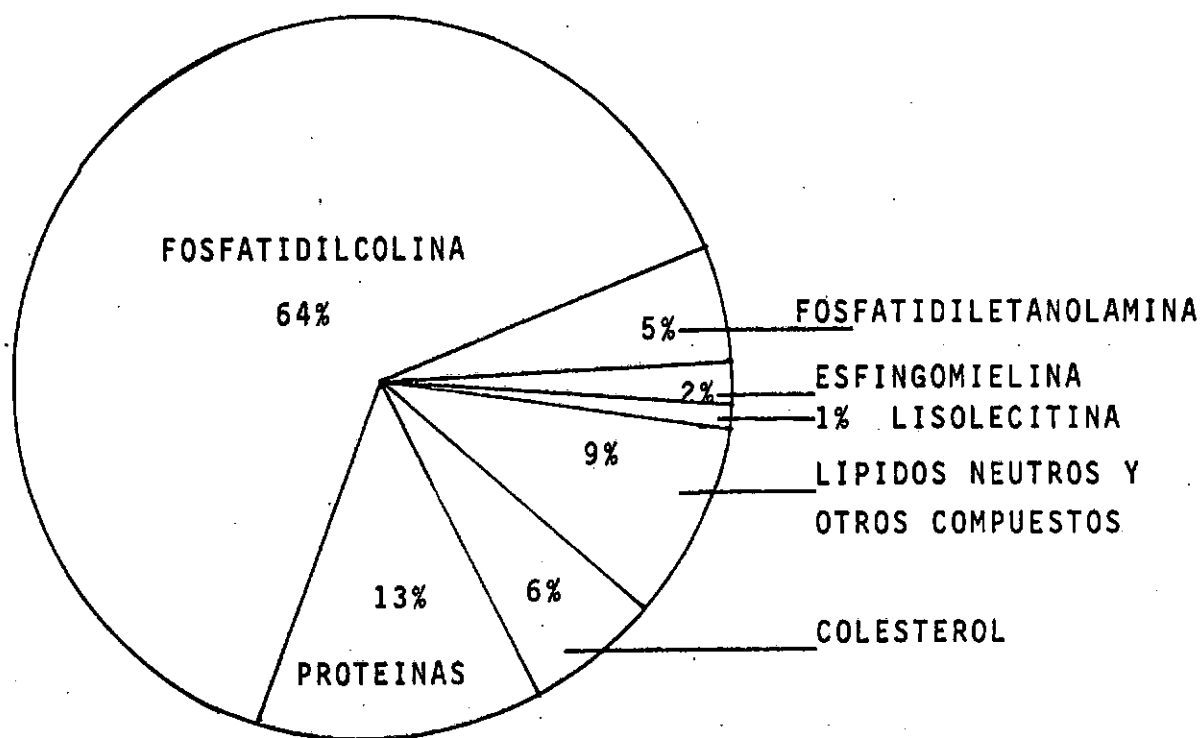


Figura 2.

Estructura de la lecitina (fosfatidilcolina)

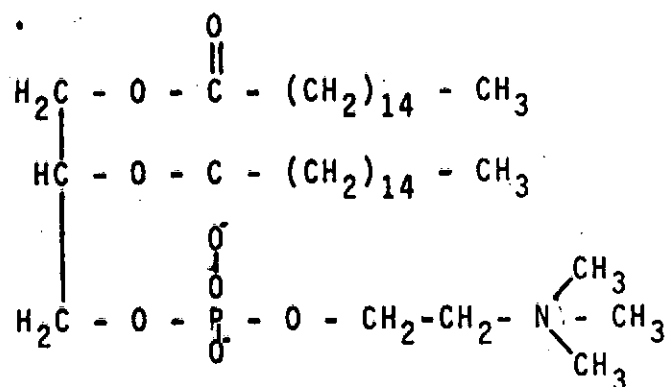


Figura 3.

Las dos vías de la síntesis de novo de la lecitina

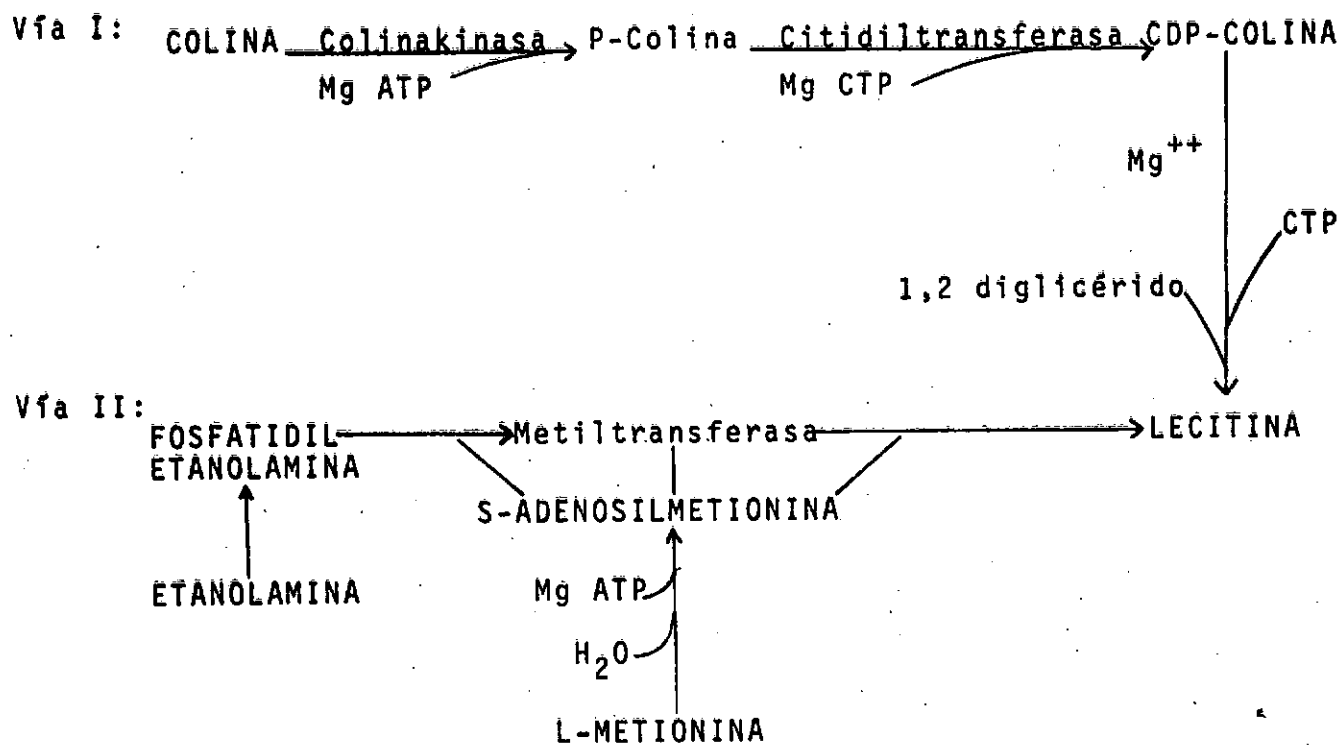


Figura 4

Probable alineamiento de las moléculas de lecitina en la interfase aire-agua.

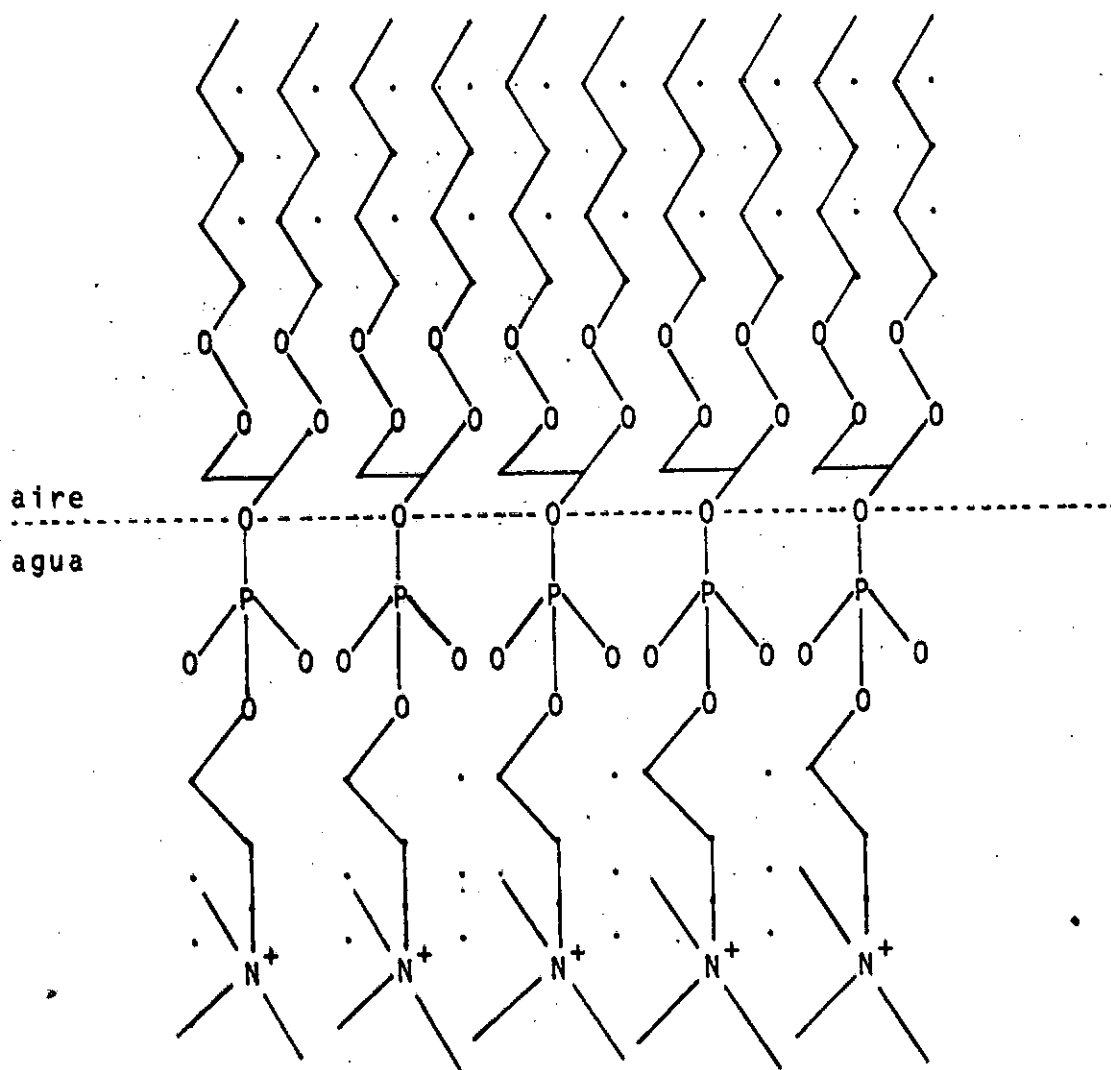
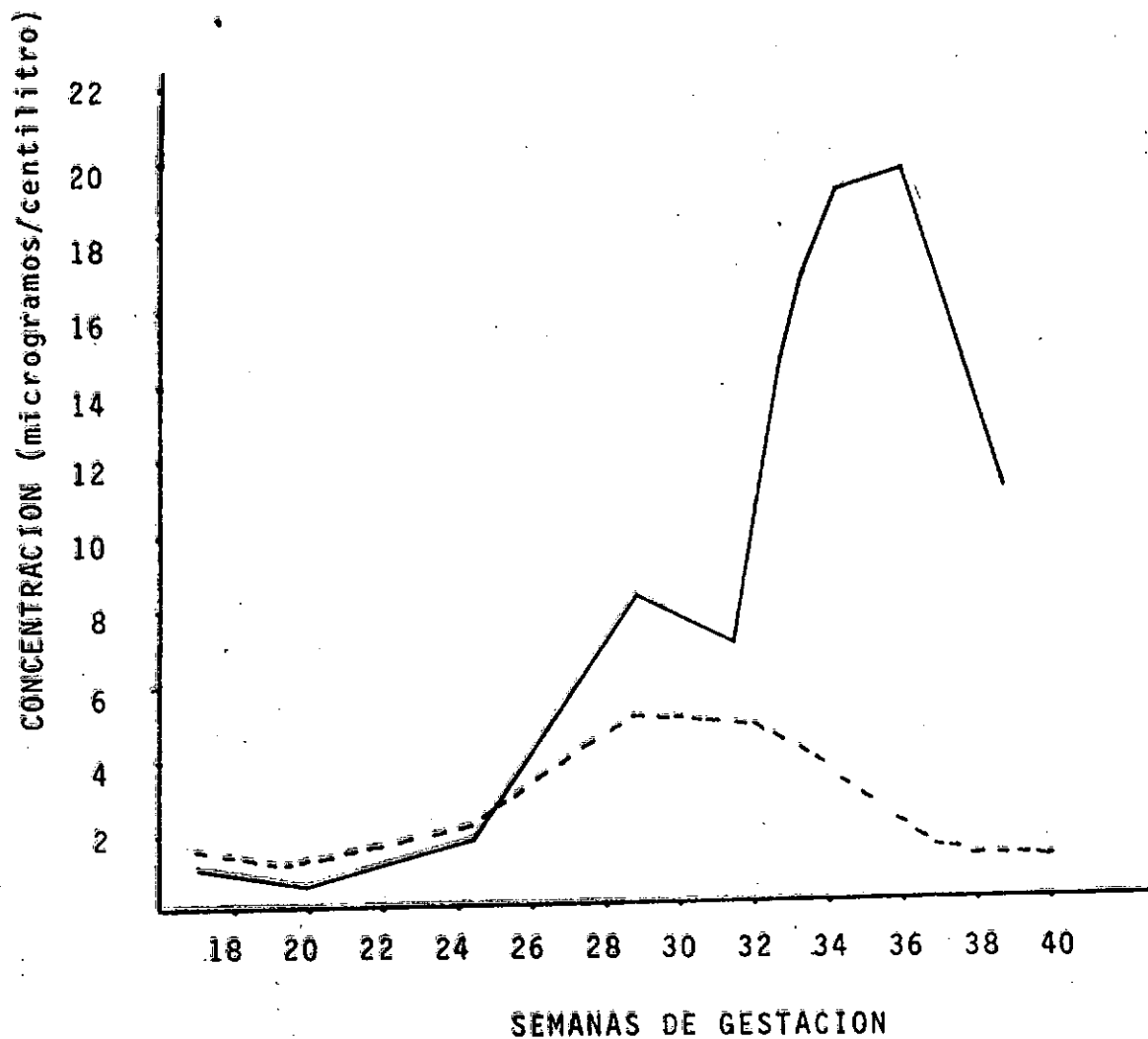


Figura 5



Dos lípidos que comprometen al surfactante pulmonar: Lecitina (—) y Esfingomielina (---). Se encuentran casi en igual cantidad en el líquido amniótico humano hasta la semana 28 del embarazo. Normalmente la cantidad de lecitina aumenta agudamente alrededor de la semana 35. (Gluck, L. University of California)

Tabla I

GRUPO A: EMBARAZOS A RIESGO

CASO	INDICACION DE RIESGO	EDAD GESTACIONAL (semanas)	L/E	CLEMENTS	CREATININA (mg/dl)	% CN
1	trabajo prematuro	35	1/1	----	1.2	3
2	trabajo prematuro	34	1/1	----	1.6	20
3	CST anteriores	36	2/1	++++	2.8	54
4	incompatibilidad ABO	38	1.5/1	----	1.6	15
5	postmadurez	41	1/1	----	1.5	15
6	CST anteriores	36	1.5/1	----	1.6	17
7	CST anterior	39	2/1	++++	2.0	70
8	CST anteriores	40	2/1	++++	3.0	80
9	toxemia	33	1/1	++--	2.0	14
10	toxemia	34	1/1	++--	2.0	0
11	trabajo prematuro	34	1/1	----	0.9	9
12	CST anterior	36	1/1	----	1.5	10
13	trabajo prematuro	32	1/1	----	1.7	5
14	CST anteriores	40	2/1	++++	2.0	39
15	CST anteriores	38		contaminada por meconio		
16	placenta previa total	40	1/1	++++	2.0	0
17	CST anteriores	39	1/1	----	1.2	5
18	Sufrimiento fetal	39		contaminada por meconio		
19	postmadurez	44	2/1	++++	1.8	75
20	óbito fetal	37	2/1	----	1.5	12
21	CST anterior	38		contaminada por sangre		
22	CST anterior	39		contaminada por sangre		
23	CST anterior	40	2/1	++++	2.0	52
24	Aborto anterior	39	1.5/1	++--	1.5	20
25	cardiopatía materna	38		contaminada por sangre		
26	CST anteriores	37	2/1	++++	2.5	72
27	toxemia	32	1/1	----	0.8	3
28	diabetes	34	1/1	----	0.9	3
29	CST anterior	39	2/1	++++	2.2	50
30	trabajo prematuro	35		contaminada por sangre		
31	CST anteriores	40	2/1	++++	2.5	63
32	CST anterior	36	1/1	----	1.2	8
33	óbito fetal	35	1/1	----	1.0	18
34	dísc. A.U. y U.R.	35-44	2/1	++++	2.3	42
35	trabajo prematuro	34	1/1	----	1.2	7
36	placenta previa	38		contaminada por sangre		
37	trabajo prematuro	37		contaminada por sangre		
38	trabajo prematuro	37		contaminada por sangre		
39	CST anterior	40	2/1	++++	2.2	36
40	CST anterior	39	2/1	++++	2.0	46
41	trabajo prematuro	35		contaminada por sangre		
42	trabajo prematuro	38	1/1	++--	0.9	10
43	preeclampsia	41	2/1	++++	2.8	40
44	CST anterior	39	2/1	++++	1.8	40
45	CST anterior	40	2/1	++++	2.0	35
46	trabajo prematuro	35	1/1	----	1.0	9
47	trabajo prematuro	36	1/1	----	1.2	10

Tabla II

GRUPO B: EMBARAZOS NORMALES

CASO	EDAD GESTACIONAL (semanas)	L/E	CLEMENTS	CREATININA (mg/dl)	% CN
1	40	2/1	++++	2.5	86
2	38	2/1	++++	2.6	57
3	40	2/1	++++	2.5	95
4	40	2/1	++++	2.5	78
5	37	2/1	++++	2.3	63
6	36	2/1	++++	2.0	40
7	40	2/1	++++	2.6	72
8	40	contaminado	por sangre		
9	40	contaminado	por sangre		
10	38	2/1	++++	2.3	98
11	40	contaminado	por sangre		
12	38	2/1	++++	2.5	78
13	37	2/1	++++	2.2	56
14	38	2/1	++++	2.4	67
15	40	2/1	++++	2.9	93
16	40	contaminado	por sangre		
17	39	2/1	++++	2.8	90
18	34	1/1	----	1.8	12
19	40	2/1	++++	2.4	72
20	40	2/1	++++	2.8	92
21	40	2/1	++++	2.4	76
22	35	1/1	----	1.2	6
23	39	2/1	++++	2.5	81
24	38	2/1	++++	2.5	74
25	40	contaminado	por sangre		
26	40	contaminado	por sangre		
27	38	2/1	++++	2.6	82
28	40	contaminado	por sangre		
29	40	2/1	++++	2.7	76
30	40	2/1	++++	2.6	72
31	40	contaminado	por sangre		
32	34	1/1	----	1.3	15
33	40	contaminado	por sangre		
34	40	2/1	++++	2.8	67
35	38	2/1	++++	2.4	58
36	37	2/1	++++	2.2	77
37	40	contaminado	por sangre		
38	40	2/1	++++	2.5	92
39	40	2/1	++++	2.2	47
40	38	2/1	++++	2.0	32

Tabla III

INDICACIONES DE RIESGO QUE JUSTIFICAN LA AMNIOCENTESIS

Entidad clínica	frecuencia	pórccentaje (%)
Operación cesárea anterior	19	40.5
Trabajo de parto prematuro	12	25.5
Toxemia del embarazo	5	10.6
Postmadurez	2	4.3
Placenta previa	2	4.3
Obito fetal	2	4.3
Sufrimiento fetal	1	2.1
Abortos anteriores	1	2.1
Cardiopatía materna	1	2.1
Diabetes	1	2.1
Disociación entre altura uterina y última regla	1	2.1
TOTAL	47	100.0

CONCENTRACION DE CREATININA DE ACUERDO A LA EDAD GESTACIONAL

Límite crítico de madurez: 1.5 mg/dl

Grupo Normal

semanas de gestación	n	menos de 1.5mg/dl	más de 1.5mg/dl	% inmaduros	% maduros
34 - 35	3	2	1	66.7	33.3
36 - 37	4	0	4	0.0	100.0
38 - 39	11	0	11	0.0	100.0
40 - 41	12	0	12	0.0	100.0
descartadas	10				
TOTAL	40				

Grupo a riesgo

semanas de gestación	n	menos de 1.5mg/dl	más de 1.5mg/dl	% inmaduros	% maduros
32 - 33	3	2	1	66.7	33.3
34 - 35	8	5	3	62.5	37.5
36 - 37	7	2	5	28.6	71.4
38 - 39	8	2	6	25.0	75.0
40 - 41	9	0	9	0.0	100.0
42 - 43	0	-	-	--	--
44 - 45	2	0	2	0.0	100.0
descartadas	10				
TOTAL	47				

Tabla VI

CONCENTRACION DE CREATININA Y PESO AL NACER

CASO No.°	CREATININA (mg/dl)	PESO NEONATAL (libras)	EDAD GESTACIONAL
4	1.6	7.2	40 semanas
7	2.0	7.5	40
13	1.7	5.1	34
14	2.0	6.2	40
16	2.0	6.1	40
19	1.8	óbito fetal	44
20	1.5	óbito fetal	37
23	2.0	6.4	40
29	2.2	7.1	39
31	2.5	6.1	40
34	2.3	7.6	41
39	2.2	7.4	40
40	2.0	7.7	39
43	0.9	5.5	39
44	2.8	6.2	39
46	2.0	7.0	40
48	2.1	6.0	37

Tablas VII y VIII.

PORCENTAJE DE CELULAS NARANJA DE ACUERDO A LA EDAD GESTACIONAL

Valor crítico de madurez: 20%

Grupo a riesgo

Semanas de gestación	n	menos de 20%	más de 20%	% inmaduros	% maduros
32 - 33	3	3	0	100.0	0.0
34 - 35	8	7	1	87.5	12.5
36 - 37	7	5	2	71.4	28.6
38 - 39	8	3	5	37.5	62.5
40 - 41	9	2	7	22.2	77.8
42 - 43	0	-	-	--	--
44 - 45	2	0	2	0.0	100.0
descartadas	10				
Total	47				

Grupo normal

Semanas de gestación	n	menos de 20%	más de 20%	% inmaduros	% maduros
34 - 35	3	3	0	100.0	0.0
36 - 37	4	0	4	0.0	100.0
38 - 39	11	0	11	0.0	100.0
40 - 41	12	0	12	0.0	100.0
descartadas	10				
TOTAL	40				

PRUEBA DE CLEMENTS DE ACUERDO A LA EDAD GESTACIONAL

Población a riesgo

Semanas de gestación	n	Inmaduro	Intermedio	Maduro	% Inmaduro	% Intermed.	% Maduro
32 - 33	3	2	1	0	66.7	33.3	0.0
34 - 35	8	7	1	0	87.5	12.5	0.0
36 - 37	7	5	0	2	71.4	0.0	28.6
38 - 39	8	2	2	4	25.0	25.0	50.0
40 - 41	9	1	0	8	11.1	0.0	88.9
42 - 43	0	-	-	-	--	--	--
44 - 45	2	0	0	2	0.0	0.0	100.0
descartadas	10						
TOTAL	47						

Población normal

semanas de gestación	n	Inmaduro	Intermedio	Maduro	% Inmaduro	% Intermed.	% Maduro
34 - 35	3	3	0	0	100.0	0.0	0.0
36 - 37	4	4	0	0	100.0	0.0	0.0
38 - 39	11	0	0	11	0.0	0.0	100.0
40 - 41	12	0	0	12	0.0	0.0	100.0
descartadas	10						
TOTAL	40						

RAZON LECITINA/ESFINGOMIELINA DE ACUERDO A LA EDAD GESTACIONAL

Población a riesgo

semanas gestación	n	L/E (frecuencia)			L/E (porcentaje)		
		1/1	1.5/1	2/1	1/1	1.5/1	2/1
32 - 33	3	3	0	0	100.0	0.0	0.0
34 - 35	8	8	0	0	100.0	0.0	0.0
36 - 37	7	3	1	3	43.0	14.0	43.0
38 - 39	8	2	2	4	25.0	25.0	50.0
40 - 41	9	2	0	7	22.0	0.0	78.0
42 - 43	0	-	-	-	--	--	--
44 - 45	2	0	0	2	0.0	0.0	100.0
descartadas	10						
TOTAL	47						

Población normal

semanas de gestación	n	L/E (frecuencia)			L/E (porcentaje)		
		1/1	1.5/1	2/1	1/1	1.5/1	2/1
34 - 35	3	3	0	0	100.0	0.0	0.0
36 - 37	4	0	0	4	0.0	0.0	100.0
38 - 39	11	0	0	11	0.0	0.0	100.0
40 - 41	12	0	0	12	0.0	0.0	100.0
descartadas	10						

Tabla XIII

DATOS DE LOS INFANTES NACIDOS DOS SEMANAS DESPUES DE LA AMNIOCENTESIS:
(GRUPO A RIESGO)

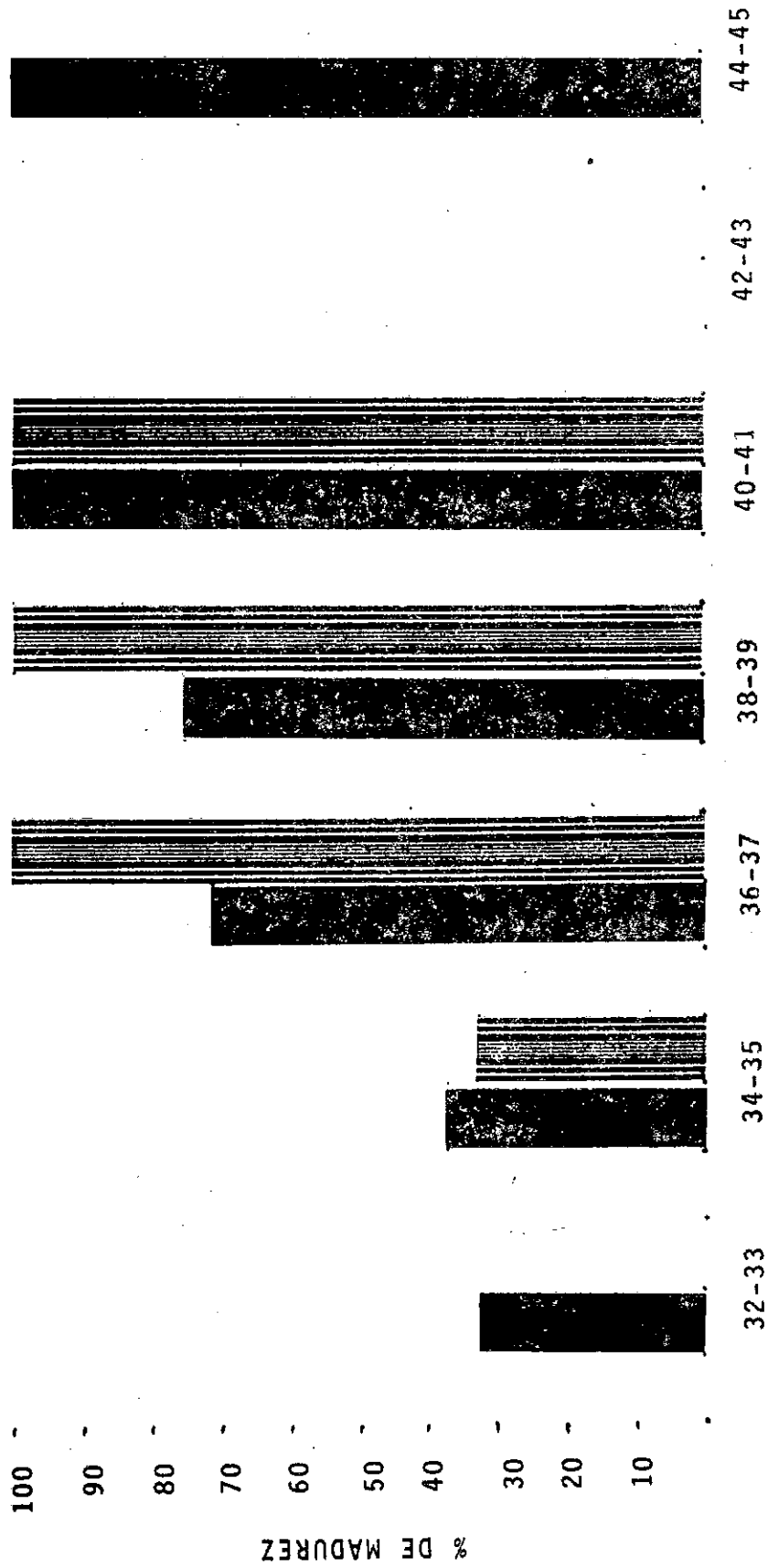
CASO No.	SEXO	EDAD GESTACIONAL (semanas)	S.D.R.	OTROS	PARTO	PESO (libras)
4	M	40	neg	ictérico	CST	7.2
7	F	40	neg	neg	CST	7.5
13	F	34	neg	neg	CST	5.1
14	M	40	neg	neg	CST	6.2
16	M	40	neg	neg	CST	6.1
19	M	44	óbito	-	CST	--
20	M	37	óbito	-	CST	--
23	F	40	neg	neg	CST	6.4
29	M	39	neg	neg	CST	7.1
31	F	40	neg	neg	CST	6.1
34	F	41	neg	neg	CST	7.6
39	M	40	neg	neg	CST	7.4
40	M	39	neg	neg	CST	7.7
43	M	39	neg	neg	ES	5.5
44	M	39	neg	neg	ES	6.2
46	F	40	neg	neg	CST	7.0
48	M	37	neg	neg	ES	6.0

ABREVIATURAS: S.D.R = Síndrome de dificultad respiratoria
CST = Parto por cesárea
ES = Parto eutócico simple

ESTIMACION DE MADUREZ SEGUN LA CONCENTRACION
DE CREATININA EN LIQUIDO AMNIOTICO

Gráfica 1

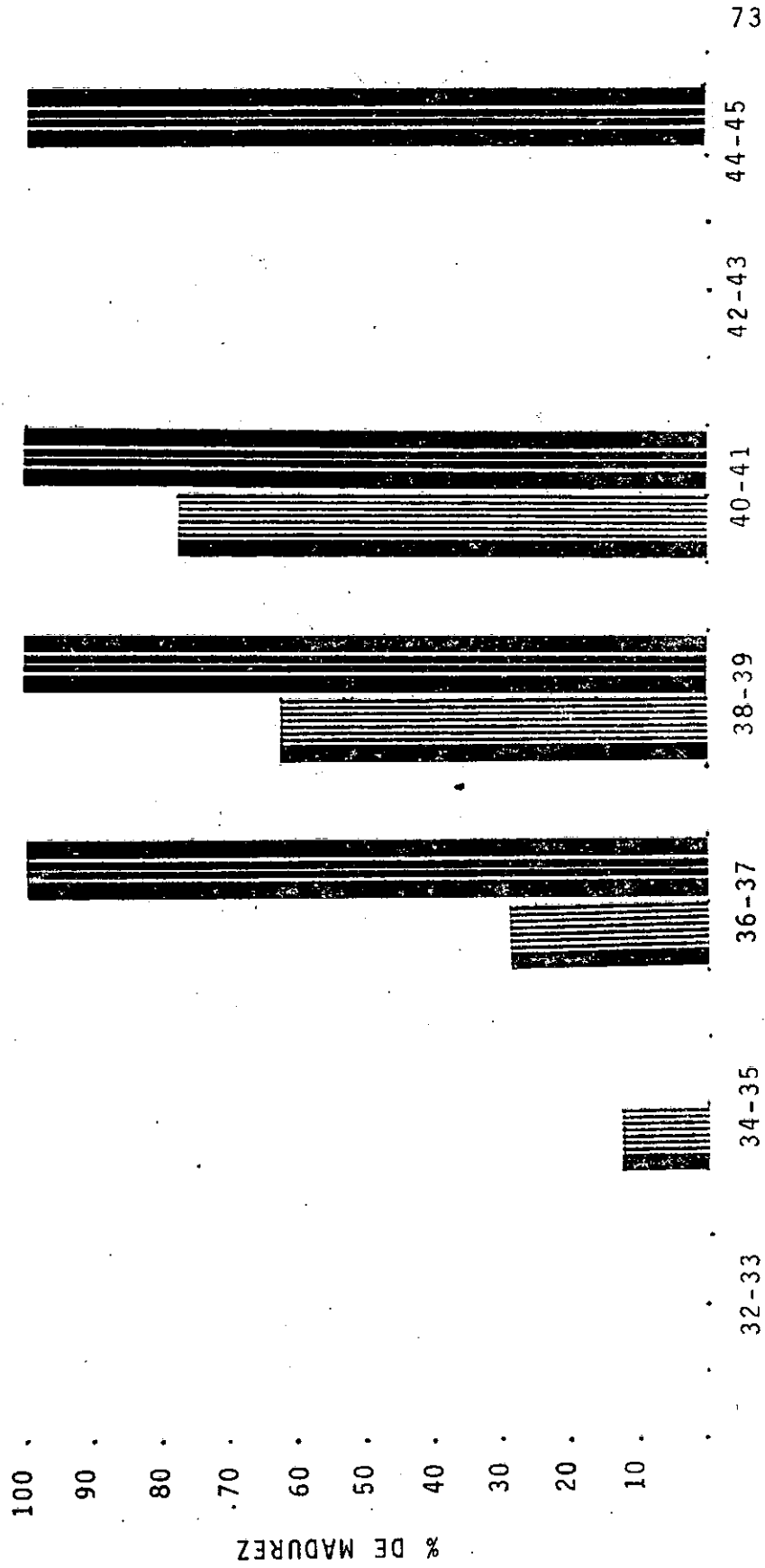
■ embarazos a riesgo
▨ embarazos normales



ESTIMACION DE MADUREZ POR CELULAS NARANJA

Gráfica 2

▨ embarazos a riesgo
▨ embarazos normales

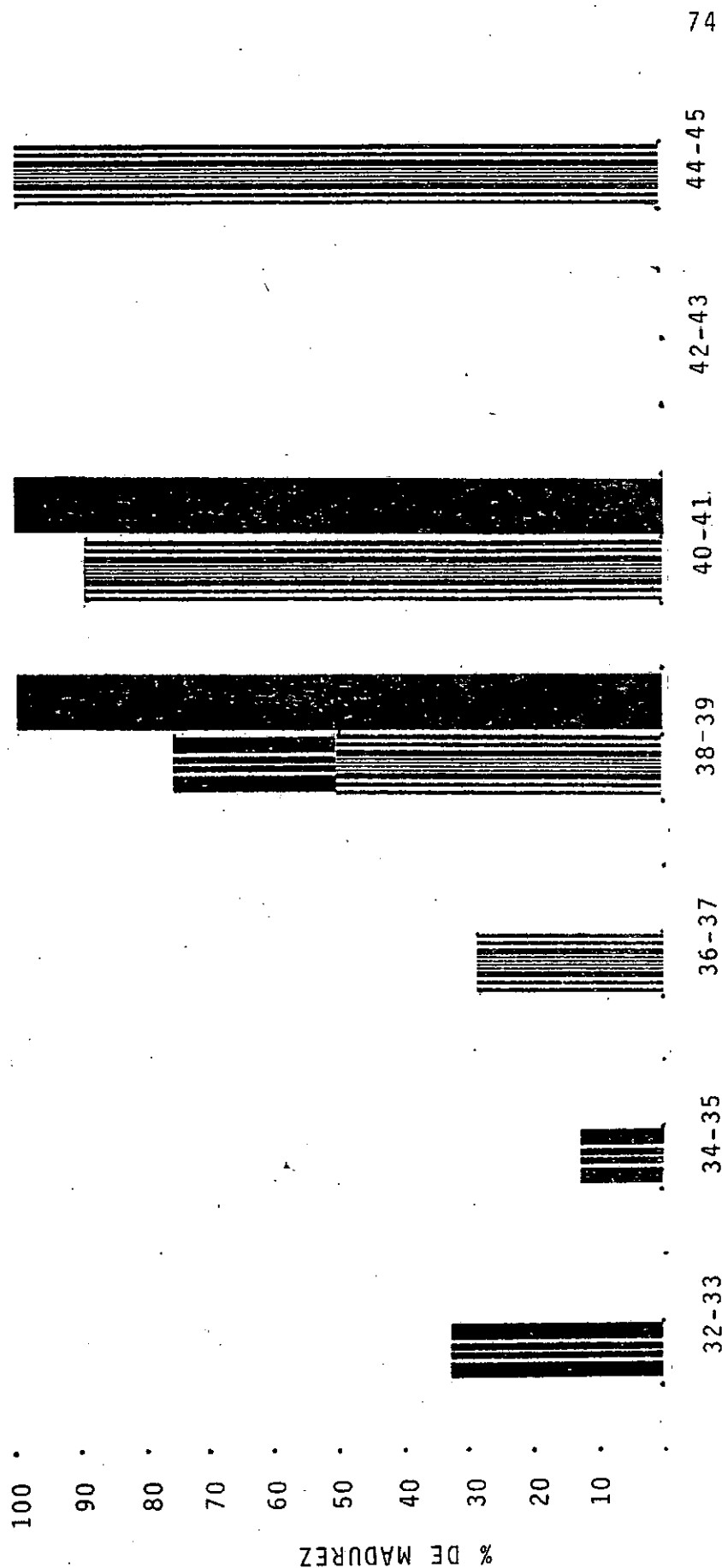


SEMANAS DE GESTACION

ESTIMACION DE MADUREZ SEGUN LA PRUEBA DE CLEMENTS

Gráfica 3

- ▨ embarazos a riesgo
- ▨ embarazos normales
- ▨ madurez transicional



SEMANAS DE GESTACION